

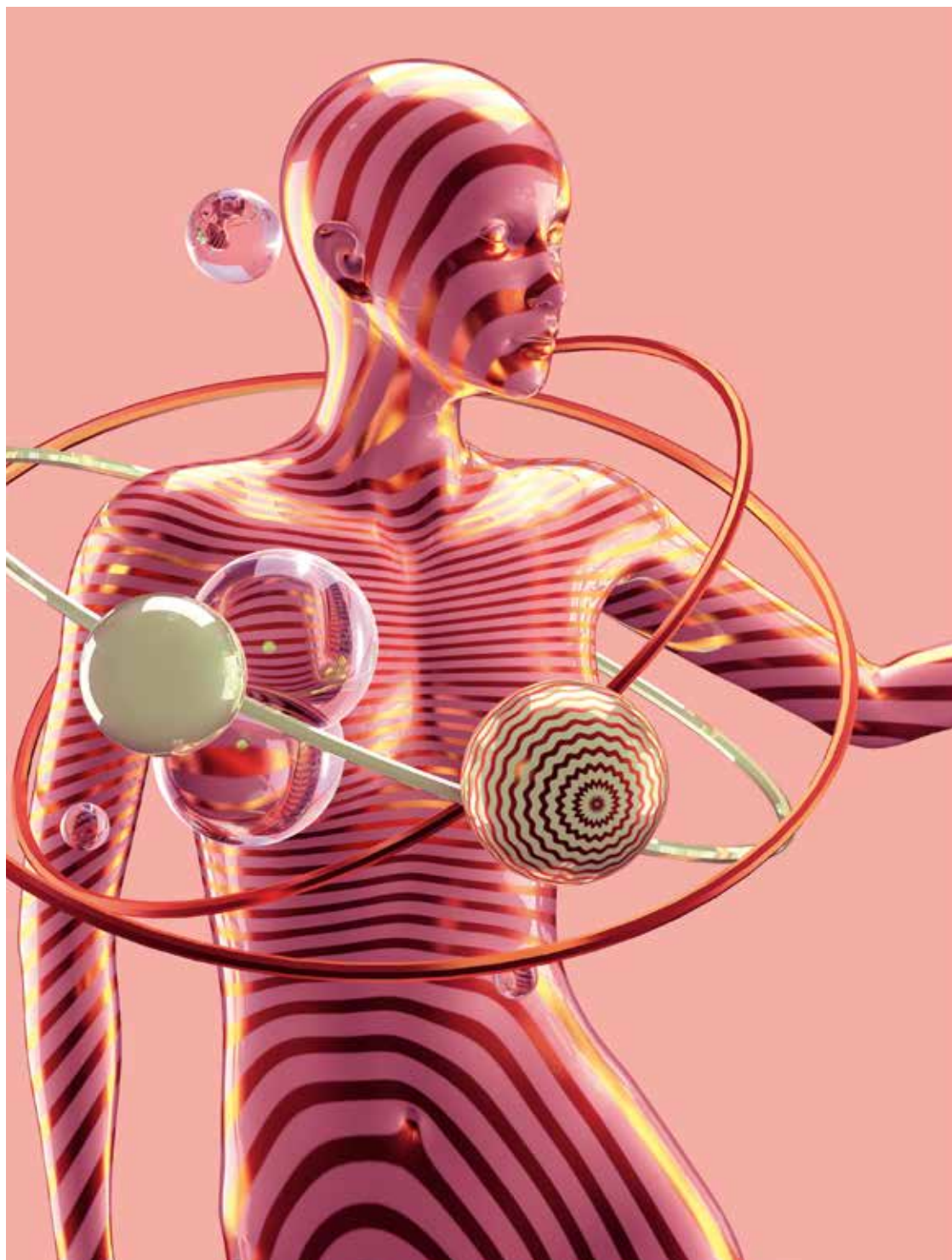


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 21

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ОНКОЛОГИЯ / ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

ONCOLOGY / ONCOHEMATOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,
Наталья Марченко, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Виктория Елисеева,
Сергей Палилов, Мария Старицына,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и фармацевтиче-
ских работников.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 29 ноября 2024 г.

Тираж 7 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2024

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.04.2024
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2024
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2024
№9	«Пульмонология/Аллергология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.08.2024
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2024
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2024
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2024
№20	«Пульмонология/Аллергология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.12.2024
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2024



Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

Editorial team: Ksenia Kirillova,
Nataliya Marchenko, Irina Filippova,
Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov,
Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel./fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media
No.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

The publication is specialized and intended for
medical and pharmaceutical workers.
Included in the List of the Leading Peer-Reviewed
Journals of the Higher Attestation Commission
of the Russian Federation. Author's materials
are those of the author(s) and do not necessarily
reflect the opinion of the editorial office.
Reproduction of materials is allowed under
Creative Commons license (BY-NC-ND).
The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
November 29, 2024.

The circulation is 7,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau
of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	29.02.2024
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2024
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.04.2024
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2024
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2024
No.6	Endocrinology/Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova / Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.04.2024
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2024
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2024
No.9	Pulmonology/Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2024
No.10	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2024
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2024
No.12	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.08.2024
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2024
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2024
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2024
No.16	Cardiology/Endocrinology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov / Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2024
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2024
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2024
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2024
No.20	Pulmonology/Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2024
No.21	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2024
No.22	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.12.2024
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2024

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялькова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Еровищенко А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Лоскутов И.А., д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Николаenko В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семилгазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vigel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.A. Eroichenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergy, Dermatovenereology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhvskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University; Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and Pharmacy Center (Kazan, Russia) (*Allergy, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события	8
Симпозиум «Рак предстательной железы: увидеть вовремя!».....	17
Таргетная терапия	
Корниецкая А.Л., Евдокимова С.Ф., Болотина Л.В., Родионов Е.О., Феденко А.А. Эффективность и безопасность лорлатиниба в первой линии лечения распространенного ALK-мутированного немелкоклеточного рака легких на примере клинического случая.....	24
Королева И.А., Копп М.В. Роль лекарственной терапии в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи.....	30
Султанбаев А.В., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В., Аскаров В.Е., Мусин Ш.И., Ахматгареева К.Т., Султанбаева Н.И., Забелин В.М., Аюпов Р.Т., Измайлов А.А. Палбоциклиб в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного исследования.....	42
Соловьева М.В., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Гордиев М.Г. Транслокации <i>NTRK</i> : от общего к частному.....	52
Химиотерапия	
Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Шагдалеев Р.Ф., Прохоров Д.Д., Мартынов А.А., Анохина Е.П. Опыт применения химиолучевого лечения рака пищевода с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX.....	62
Дешкина Т.И., Болотина Л.В., Голубев П.В., Корниецкая А.Л., Рубан М.С., Феденко А.А. Нерешенные вопросы периоперационной химиотерапии рака желудка.....	70
Поддерживающая терапия	
Гречухина К.С., Коляго Е.М., Калугин М.В., Жукова Л.Г. Эффективность комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии пациентам с раком молочной железы.....	76
Пилат Т.Л., Шаймарданов И.В., Новиков Г.А., Хидиятов И.Р., Шайхутдинов Н.Г., Газизов Р.А., Батталов И.М. Эффективность применения детоксикационного энтерального лечебного питания у онкологических паллиативных пациентов.....	83
Оригинальные исследования	
Каприн Д.А., Перхов В.И., Денисова М.Н. Результативность использования передвижных маммографических установок при скрининге рака молочной железы.....	96
Лактионов К.К., Гордиев М.Г., Саранцева К.А., Демидова И.А., Строгонова А.М., Филипенко М.Л., Жусина Ю.Г., Карасева В.В., Кутырина Е.Б., Казаков А.М., Соловьева М.В. Геномные характеристики российских пациентов с немелкоклеточным раком легкого: результаты тестирования методом секвенирования нового поколения.....	104
Петкау В.В., Расулов Р.И., Муратов А.А., Нурбеян Г.В., Уваров И.Б., Киршин А.А., Орлова Р.В., Попова Н.В., Диникин М.С., Хлобыстин Р.Ю., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Орлов О.Г. Отдаленные результаты хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака в российской реальной практике.....	114
Лактионов К.К., Бредер В.В., Аллахвердиев А.К., Казаков А.М., Горохов А.Е., Юдин Д.И., Строяковский Д.Л., Ахмадиярова Я.С., Козлов В.В., Федунь А.М., Ибрагимов Т.Ф., Санникова Т.А., Плохотенко И.В. Опыт применения периоперационной лекарственной терапии у пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого (результаты наблюдательного исследования «КАРЛ-001»).....	124
Капралов С.В., Кустодов С.В., Конопацкова О.М. Возможности оценки региональных факторов риска рака легкого.....	134
Клиническое наблюдение	
Голубев П.В., Дешкина Т.И., Болотина Л.В., Кузьмина Е.С., Голубева С.А., Покатаев И.А., Галкин В.Н. Клинический пример эффективности ингибитора антиPD-1 (пролголимаб) при лечении метастатической меланомы.....	140
Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Чалов В.С., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Галимов Ш.Н. Немелкоклеточный рак легкого с мутацией в гене MET: клинический случай лечения MET-ингибитором капматинибом.....	146



Content

News, discoveries and events	8
Symposium "Prostate Cancer: Spot It in Time!"	17
Target therapy	
Kornetskaya A.L., Evdokimova S.F., Bolotina L.V., Rodionov E.O., Fedenko A.A. Efficacy and safety of lorlatinib as first-line treatment for advanced ALK-mutated non-small cell lung cancer: A clinical case study	24
Koroleva I.A., Kopp M.V. The role of cetuximab in treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck	30
Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Nasretidinov A.F., Menshikov K.V., Askarov V.E., Musin Sh.I., Akhmetgareeva K.T., Sultanbaeva N.I., Zabelin V.M., Ayupov R.T., Izmailov A.A. Palbociclib in real clinical practice: Results of a single-center observational study	42
Soloveva M.V., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Gordiev M.G. NTRK translocation: from general to specific	52
Chemotherapy	
Toneev E.A., Dengina N.V., Shagdaleev R.F., Prokhorov D.D., Martynov A.A., Anokhina E.P. The experience of using chemoradiotherapy for esophageal cancer with the FOLFOX chemotherapy regimen	62
Deshkina T.I., Bolotina L.V., Golubev P.V., Kornetskaya A.L., Ruban M.S., Fedenko A.A. Outstanding issues in perioperative chemotherapy for gastric cancer	70
Supportive therapy	
Grechukhina K.S., Kolyago E.M., Kalugin M.V., Zhukova L.G. Effectiveness of the combination of netupitant and palonosetron in the prevention of nausea and vomiting during anthracycline-containing chemotherapy in patients with breast cancer	76
Pilat T.L., Shaymardanov I.V., Novikov G.A., Hidiyatov I.R., Shaikhutdinov N.G., Gazizov R.A., Battalov I.M. Efficiency of detoxifying enteral nutrition therapy in oncological palliative patients	83
Original research	
Kaprin D.A., Perkhov V.I., Denisova M.N. The effectiveness of a mobile mammography units in breast cancer screening	96
Laktionov K.K., Gordiev M.G., Sarantseva K.A., Demidova I.A., Stroganova A.M., Filipenko M.L., Zhusina Yu.G., Karaseva V.V., Kutirina E.B., Kazakov A.M., Soloveva M.V. Genomic characteristics of Russian patients with non-small cell lung cancer: Results of next-generation sequencing testing	104
Petkau V.V., Rasulov R.I., Muratov A.A., Nurbekyan G.V., Uvarov I.B., Kirshin A.A., Orlova R.V., Popova N.V., Dinikin M.S., Khlobystin R.Yu., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Orlov O.G. Long-term results of surgical treatment of hepatocellular cancer in Russian real practice	114
Laktionov K.K., Breder V.V., Allahverdiev A.K., Kazakov A.M., Gorokhov A.E., Yudin D.I., Stroyakovskiy D.L., Akhmadiyarova Ya.S., Kozlov V.V., Fedun A.M., Ibragimov T.F., Sannikova T.A., Plokhotenko I.V. Experience with perioperative drug therapy in patients with stage III non-small cell lung cancer (results of the observational study CARL-001)	124
Kapralov S.V., Kustodov S.V., Konopatskova O.M. The possibilities of assessing regional risk factors for lung cancer	134
Clinical observation	
Golubev P.V., Deshkina T.I., Bolotina L.V., Kuzmina E.S., Golubeva S.A., Pokataev I.A., Galkin V.N. A clinical case of the effectiveness of the anti PD-1 inhibitor (prolgolimab) in the treatment of metastatic melanoma	140
Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Chalov V.S., Menshikova I.A., Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Galimov S.N. Non-small cell lung cancer with MET mutation: a clinical case of treatment with MET inhibitor capmatinib	146



Рак предстательной железы: увидеть вовремя!

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний среди мужчин по всему миру¹. В связи с этим вопросы диагностики и лечения данного заболевания имеют важное значение для системы здравоохранения. Первичная и уточняющая диагностика РПЖ, инструменты, с помощью которых можно стратифицировать больных по группам риска, – эти и другие актуальные вопросы обсуждались в рамках симпозиума «Рак предстательной железы: увидеть вовремя».

Prostate Cancer: Spot It in Time!

Prostate cancer (PC) is a leading cause of cancer morbidity and mortality among men worldwide¹. In this regard, the issues of diagnosis and treatment of this disease are of major importance for the healthcare system. Primary and specified diagnosis of PC, tools that can be useful in stratifying patients into risk levels – these and other topical issues were addressed at the symposium: Prostate Cancer: Spot It in Time.

В дискуссии участвовали ведущие российские рентгенологи и онкологи: Наталья Рубцова, заведующая отделом лучевой диагностики МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», Владимир Быченко, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», Всеволод Матвеев, заведующий отделением онкоурологии НМИЦ онкологии имени Н.И. Блохина, Александр Говоров, заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «ММНKC им. С.П. Боткина», Алексей Калпинский, заведующий хирургическим отделом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии».

Модератором симпозиума выступил Борис Алексеев, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России по науке, поставивший перед участниками целый ряд актуальных вопросов.

Борис Алексеев (Б.А.):

– На какое исследование урологу необходимо сначала направить пациента с повышенным уровнем простат-специфического антигена (ПСА), например до 5,5–6 нг/мл, и подозрением на РПЖ? Какую тактику должен использовать врач при приеме такого пациента?

– Александр Говоров (А.Г.):

– Этот вопрос обсуждается в течение многих лет, но единого универсального алгоритма пока не существует. На сегодняшний день применяется следующая тактика: уролог тщательно собирает данные о пациенте: узнает, почему тот сдал анализ крови на ПСА, на каких условиях и впервые ли это было сделано, имеется ли РПЖ в семейном анамнезе? Получив эти объективные данные, он проводит пальцевое ректальное исследование (ПРИ). Даже если ничего подозрительного в отношении РПЖ не обнаружено, уролог может направить пациента через какое-то время на повторное определение ПСА, чтобы исключить возможность ошибки. На практике так делается в большинстве случаев.

¹ Available at: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&cancers=27&populations=903_904&group_populations=1.

Б.А.:

– Есть ли необходимость в определении Индекса здоровья предстательной железы (ИЗП) перед тем, как направлять больного на магнитно-резонансную томографию (МРТ)?

Всеволод Матвеев (В.М.):

– Такой необходимости нет. Отвечая на этот вопрос, я исхожу из того, что не всегда уровень ПСА коррелирует с наличием РПЖ. Мы знаем, что 10–15% случаев РПЖ, особенно агрессивного, низкодифференцированного, могут протекать при нормальном уровне ПСА и при нормальном ИЗП. Поэтому я в первую очередь основываюсь на данных МРТ, а не на Индексе здоровья предстательной железы (ПЖ).

Б.А.:

– Какую именно МРТ, бипараметрическую (бпМРТ) или мультипараметрическую (мпМРТ), целесообразно проводить пациенту, направленному урологом в отделение лучевой терапии?

Владимир Быченко (В.Б.):

– В этих случаях мои коллеги стандартно и в обязательном порядке делают мпМРТ. Кстати, сегодня идет большая дискуссия, касающаяся выбора между бпМРТ и мпМРТ, проводится сравнение этих методов исследования. Здесь важно учитывать то, что значительное количество клиник работает в режиме, когда врач не присутствует во время проведения процедуры и, соответственно, не может просматривать изображения, непосредственно с томографа в режиме реального времени, что не позволяет своевременно принять решение насчет необходимости применения парамагнитного контрастного средства. Между тем применение динамического контрастного усиления увеличивает информативность методики, способствует более точной и эффективной диагностике [1]. Поэтому я буду делать мпМРТ этому пациенту.

Б.А.:

– Есть работы по применению бпМРТ вообще в отрыве от ПСА. То есть речь идет о некоем первичном скрининге на основе МРТ. Причем исследование делается без контраста. Как вы считаете, это допустимо сегодня? Можем ли мы пойти на такое упрощение?

Наталья Рубцова (Н.Р.):

– В нашей стране такой подход на сегодняшний день недопустим. БпМРТ рассматривается как инструмент избирательного скрининга при определении риска наличия клинически значимого РПЖ (кзРПЖ), в рамках принятия решения о проведении биопсии. Учитывая оснащенность Российской Федерации высокопольными МР-томографами, не превышающую 4,87 МРТ на 1 млн населения, мы не можем позволить использовать метод сначала в качестве скрининга, а в случае спорных ситуаций или выявления кзРПЖ повторно назначать мпМРТ для уточняющей диагностики в рамках оценки распространенности опухолевого процесса². Подобная ситуация отмечается и в других странах. Многие экономики мира также не

готовы использовать данный диагностический подход, учитывая высокую распространенность РПЖ и ограниченную оснащенность МР-томографами. Выбирая бпМРТ на инициальном этапе, мы обрекаем систему здравоохранения на повышенную нагрузку при удвоении услуг и, как следствие, способствуем увеличению сроков ожидания МРТ для пациентов. Существуют и другие причины для отказа от бпМРТ, как прямые, так и косвенные, прописанные в рекомендациях комитета PI-RADS.

Когда речь идет о первичных пациентах, у которых на основе клиническо-лабораторных данных очень высокая вероятность РПЖ высокого риска, или о пациентах с ранее выполненными «негативными» биопсиями, или при наличии технических факторов, приводящих к ухудшению качества визуализации (например, протезирование тазобедренного сустава) и др., обязательно назначается мпМРТ. Артефакты от металлоконструкций могут сделать диффузионно-взвешенные изображения абсолютно бесполезными. В то же время динамическое контрастирование, менее чувствительное к артефактам, позволяет более детально оценить изменения ПЖ.

Б.А.:

– Сегодня большинством урологов признана и применяется шкала PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System – система оценки данных и составления заключения при интерпретации МРТ предстательной железы с целью оценки вероятности присутствия кзРПЖ). Можно ли использовать PI-RADS без контрастирования?

В.Б.:

– Да, это позволительно в рамках бпМРТ. Вопрос в том, что Т2-взвешенное изображение и диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) должны быть хорошего качества. Но если у нас появляются какие-то технические сложности во время проведения исследований, например из-за наличия у пациента имплантатов, то ДВИ хорошего качества мы уже не получим. И анализ по PI-RADS в данной ситуации невозможен. А при наличии серии с динамическим контрастным усилением (то есть при проведении мпМРТ) мы можем использовать ее для получения дополнительной информации и провести оценку по PI-RADS. Здесь важно подчеркнуть, что диффузионно-взвешенные томограммы наиболее чувствительны к артефактам, помехам. Поэтому к используемому оборудованию предъявляются самые высокие требования для получения томограмм высокого качества.

Б.А.:

– Параметр раннего контрастирования разве не входит в оценку измерений в периферической зоне по шкале PI-RADS?

Н.Р.:

– Известно, что РПЖ развивается преимущественно в периферической зоне (до 70–80% всех случаев). По рекомендациям PI-RADS доминантной последовательностью для оценки периферической зоны являются диффузионно-взвешенные изображения, тогда как контрастное усиление не является основополагающим в принятии решения и может рассматриваться как дополнительная опция, в ряде случаев меняющая итоговую

² WHO 2024. Total density per million population: Magnetic resonance imaging. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/total-density-per-million-population-magnetic-resonance-imaging>.

категорию анализируемых очагов. Что касается бпМРТ, то она, безусловно, может быть оценена по PI-RADS, но в ряде случаев этого бывает недостаточно.

Б.А.:

– Представим, что на прием пришел пациент в возрасте 61 года, у которого обнаружены изменения в периферической зоне и которому поставлена по данным МРТ оценка в 3 балла по шкале PI-RADS. Что будем делать?

А.Г.:

– Учитывая возраст пациента, а это только самое начало пожилого возраста, исходим из того, что он относительно здоровый человек, поэтому назначим ему биопсию ПЖ.

В.М.:

– Согласен с данным мнением. Должна быть назначена биопсия.

Б.А.:

– Какую биопсию следует делать этому пациенту?

А.Г.:

– Мы постараемся выполнить fusion-биопсию ПЖ, которая в отличие от классической биопсии проводится под контролем не только ультразвука, но и МРТ. Очаг есть, и при наличии технической возможности мы предложим пациенту биопсию, проводимую промежностным доступом.

Б.А.:

– Речь идет о таргетной биопсии?

А.Г.:

– Мы будем сочетать прицельные вколы для забора образца с теми вколами, которые будут находиться в соответствии с современными рекомендациями, рядом с очагом periregional, то, что называется bad lines. Но и несколько систематических вколов тоже сделаем.

Б.А.:

– Достаточно ли одной таргетной биопсии при наличии одного выявленного очага у такого пациента или нужно сочетать ее с систематической биопсией?

В.М.:

– Обычно мы все-таки сочетаем таргетную биопсию с систематической биопсией, но, к сожалению, не можем делать всем больным таргетную fusion-биопсию ПЖ из-за временных показателей, необходимости анестезии, загруженности малой операционной. Таргетную биопсию преимущественно осуществляем промежностным доступом.

Б.А.:

– Может ли гистосканирование ПЖ (инновационная технология, основанная на анализе обратного рассеивания ультразвука) заменить биопсию fusion, учитывая данные МРТ?

А.Г.:

– Назначить своевременно МРТ всем пациентам, нуждающимся в биопсии ПЖ, зачастую не представляется возможным. Но на некоторое время гистофьюжн-биопсия позволяет решить эту проблему. Так, например, программа по гистосканированию, реализованная в 10 московских стационарах, на какой-то период времени позволила разрешить эту ситуацию. Но конечно, гистофьюжн-биопсия уступает фьюжн-биопсии под контролем МРТ. Диагностическая ценность МРТ выше, что не вызывает сомнений.

Б.А.:

– Перейдем теперь к вопросу стратификации риска. Возьмем, к примеру, больного с высоким риском заболеваемости, у которого высокий ПСА (20) и опухоль в очаге оценивается в 8 баллов по шкале Глисона. Каким должен быть подход к выбору методов обследования для стадирования опухолевого процесса на сегодняшний день?

В.М.:

– У пациентов высокого риска я предпочитаю выполнять позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, с простат-специфическим мембранным антигеном (ПЭТ КТ с ПСМА) перед тем, как принимаю решение о лечении. Это объясняется тем, что риск рецидивов у этих больных очень высокий, а ПЭТ КТ с ПСМА на сегодняшний день обладает наибольшей чувствительностью при выявлении метастазов. Естественно, всем пациентам до биопсии выполняется МРТ, но я бы не ограничивался только этим методом, поскольку нам нужно исключить наличие метастазов с большей вероятностью, с большей точностью, чем нам предполагает только сканирование малого таза [2].

Алексей Калпинский (А.К.):

– Если пациент относится к группе высокого риска и не может оплачивать ПЭТ КТ, то я начинаю диагностику с КТ трех зон с контрастированием плюс МРТ с контрастированием. А дальше, если это возможно, применяю уже ПЭТ КТ с ПСМА. В первичной диагностике ПЭТ КТ с ПСМА, к сожалению, пока делать невозможно.

А.Г.:

– Я бы хотел всем больным высокого риска выполнять ПЭТ КТ с ПСМА. Это моя мечта, и я верю, что мы к этому придем. Но на сегодняшний день всем подряд пациентам такое исследование не выполняется. И я вам больше скажу, в рамках тех же самых существующих, например, клиентских путей больному высокого риска допускается выполнение КТ трех зон, причем даже без остеосцинтиграфии. Этого будет достаточно для того, чтобы пациент мог с этими данными пойти на онкоконсилиум и получить рекомендацию по выбору тактики лечения.

Б.А.:

– Разве можно без остеосцинтиграфии на основании КТ трех зон принять решение о распространенности метастатического процесса по костной системе?

Н.Р.:

– Это неоднозначный вопрос. Уже неоднократно доказана не очень высокая информативность остеосцинтиграфии в диагностике костных метастазов при РПЖ. И несмотря на то, что она присутствует в клинических рекомендациях, для ее применения должны быть какие-то клинические показания, например жалобы на боли.

В.Б.:

– Тут нужно очень четко осознавать, что мы получаем от каждого метода, потому что, когда начинается метастазирование по костной структуре, прежде всего поражается костный мозг. Так вот, при сцинтиграфии мы сможем оценить метаболизм костной ткани и, когда он значительно повышается, его зафиксировать. То есть должен быть

значимый очаг поражения либо существенное повышение метаболизма.

При проведении КТ мы оцениваем костную структуру. Она должна измениться, фактически разрушиться, чтобы мы увидели метастаз РПЖ. С помощью МРТ не удастся провести анализ метаболизма и распознать костную структуру. Однако этот метод позволяет оценить состояние костного мозга. Есть достаточно большое количество публикаций, которые показывают, что МРТ скелета обладает более высокой чувствительностью к выявлению костных метастазов [3]. Другой вопрос, что мы технически не в состоянии обеспечить всех пациентов этим методом, хотя за последние годы сильно продвинулись в данном направлении. Но экономические аспекты пока не позволяют включить его в какие-то рекомендации.

Б.А.:

– Может ли КТ пропустить небольшие метастазы, которые выявит остеосцинтиграфия?

Н.Р.:

– КТ пропустить может, но диффузионно-взвешенная МРТ в режиме всего тела либо прицельная МРТ на подозрительную зону, выявленную при КТ, может решить данный вопрос. На сегодняшний день разработана унифицирующая система Bone-RADS для оценки скелета методом МРТ в режиме ДВИ всего тела. Такой подход может быть альтернативой ПЭТ КТ с ПСМА [4, 5].

Б.А.:

– Допустим, что с помощью ПЭТ мы выявили небольшие метастазы в тазовых и/или парааортальных лимфатических узлах, не увеличенные на снимках КТ. Как следует лечить такого больного?

В.М.:

– Если у нас возникают сомнения по поводу наличия метастазов, то таких пациентов, как правило, активно лечить мы не начинаем, назначаем им системную терапию. Через 3–6 мес. повторяем исследование и смотрим в динамике, как изменились эти очаги.

Б.А.:

– Когда мы предполагаем, что у ряда больных могут быть какие-то небольшие метастазы, и не знаем, как они будут себя в дальнейшем проявлять, насколько отказ от местного радикального лечения может повлиять на исходы лечения заболеваний? Какой должна быть тактика врача?

А.Г.:

– Мы за тактику местного активного лечения в такой ситуации, но она возможна, когда пациент способен принять объяснение врача и готов к данной процедуре. По сути, это стадия M1A (метастазы в других лимфатических узлах (не регионарных), и формально в соответствии с правилами мы не должны предлагать радикальную простатэктомию такому пациенту. Но мы проводим с ним беседу, информируем его и включаем в протокол исследования.

Б.А.:

– Таких больных становится все больше и больше. С другой стороны, ПЭТ КТ с ПСМА при первичном стадировании позволяет выявить группу больных с массивным метастатическим процессом. При этом могут быть выявлены и костные метастазы, и даже иногда висцеральные

метастазы. Какие сегодня есть возможности в лечении больных с большим объемом метастазов, с висцеральными метастазами?

В.М.:

– Если это пациент с большим объемом метастазов или пациент высокого риска по другой классификации, то мы можем предложить ему как минимум двойную гормональную терапию или тройную терапию, которая уже является стандартом и закреплена во всех клинических рекомендациях. Целесообразность применения тройной терапии подтверждена результатами исследования ARASENS, целью которого было оценить эффективность комбинации даролутамида, андроген-депривационной терапии (с использованием аналогов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) и проведением шести курсов химиотерапии доцетакселом) в повышении выживаемости у пациентов с метастатическим гормоночувствительным РПЖ [6].

Было показано, что данная тройная комбинация значительно и достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов. Поэтому в терапии больных с большим объемом метастатического поражения (с de novo метастазами), которые младше 70–75 лет и могут перенести химиотерапию доцетакселом, я бы остановился на тройной комбинации как наиболее эффективной.

Б.А.:

– Рассмотрим следующую ситуацию: пациенту выполнили биопсию, оценили, насколько сильно поражены ткани предстательной железы (7 баллов по шкале Глисона). Такому больному, относящемуся к группе промежуточного риска, можно назначить различные варианты лечения, начав с простатэктомии. А какой должна быть стратегия наблюдения за больным после простатэктомии?

А.К.:

– Рекомендуются в течение первого года каждые три месяца проводить контроль ПСА. При повышении уровня ПСА следует провести дополнительное обследование. Допустим, что через год уровень ПСА увеличится и прирост составит 0,2 нг/мл в год. Это говорит о том, что мы имеем дело с биохимическим рецидивом. В данном случае я бы рекомендовал пациенту, особенно если просматривается тенденция к дальнейшему увеличению этого показателя, сделать МРТ с контрастированием, что будет идеальным вариантом, а дальше по ситуации выбирать лечение. Если же будет диагностирован не только биохимический, но и локальный рецидив, то нужно провести дообследование и посмотреть, нет ли отдаленных метастазов, а если их нет, то провести локальную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) или ДЛТ в комбинации с новыми препаратами.

Б.А.:

– Что можно рекомендовать пациенту в плане обследования при ежегодном приросте уровня ПСА: 0,2, 0,23, 0,27 нг/мл в год? Необходимо проведение МРТ с контрастом или достаточно бпМРТ?

А.Г.:

– Мы всегда рекомендуем проведение МРТ малого таза с контрастированием. По результату МРТ принимаем дальнейшие решения.

В.Б.:

– В обязательном порядке должна быть выполнена МРТ с динамическим контрастным усилением. Это важно, поскольку нужно оценить кинетику контрастного препарата в тканях. Оценка будет производиться по накоплению контрастного препарата и по ДВИ. Подчеркну, что МРТ малого таза с контрастированием является стандартным методом в диагностике локального рецидива РПЖ. Этот метод достаточно информативен.

Б.А.:

– Обязательно ли использовать контрастирование при выявлении рецидива у пациентов, прошедших простатэктомию?

Н.Р.:

– После выполнения простатэктомии МРТ направлено на выявление локального рецидива. Согласно рекомендациям PI-RR, динамическое контрастное усиление является обязательной последовательностью для определения категории [7]. При этом у пациентов после хирургического лечения данная последовательность является «доминантной» при оценке изображений и формировании итоговой категории PI-RR. Почему контрастирование важно? Хирурги в своей работе могут использовать в качестве шовного материала металлические скрепки, визуализация которых в зоне везикоуретрального анастомоза может обеспечивать артефакты, затрудняющие интерпретацию изображений, и в частности ДВИ. Как уже говорилось, динамическое контрастное усиление менее чувствительно к таким артефактам, вследствие чего является более информативным для диагностики локальных рецидивов.

Б.А.:

– Следует ли делать МРТ при таком варианте лечения, как низкоэнергетическая брахитерапия?

Н.Р.:

– Ее следует делать всем пациентам с биохимическим рецидивом вне зависимости от вида брахитерапии. Оставленные после низкоэнергетической брахитерапии источники в тканях предстательной железы не будут ограничивать информативность МРТ при динамическом контрастном усилении, ровно так же, как металлические скрепки после хирургического лечения.

Б.А.:

– После проведения ДЛТ, когда надо начинать волноваться по поводу возможного рецидива и того, что делать с больным, у которого начинает расти ПСА? Как его обследовать?

А.Г.:

– И мы, и пациент, начинаем волноваться, как только ПСА начинает расти. Причем пациент беспокоится, даже когда ПСА увеличивается совсем незначительно.

Таким больным назначаем мпМРТ, а также часто выполняем контрольную биопсию ПЖ для подтверждения местного рецидива. Кстати, это будет индивидуальное решение, зависящее не только от показаний МРТ, но и от возраста и соматического статуса пациента, от исходных характеристик опухоли. Универсального алгоритма здесь нет.

Б.А.:

– Как МРТ диагностирует рецидив после ДЛТ? Поможет ли в этом случае контрастирование и будет ли контраст вообще попадать в ПЖ, на которую дали 78 грей?

Н.Р.:

– Конечно, будет попадать! Мы же прекрасно понимаем, что локальный рецидив может возникнуть не только в зоне анастомоза после радикальной простатэктомии, но и в тканях ПЖ, подвергшейся облучению. Для любой опухолевой ткани характерно ограничение диффузии, обусловленное более высокой клеточной плотностью и патологическим накоплением контраста из-за нарушения сосудистой архитектоники и повышенной проницаемости сосудистой стенки. После любого физического воздействия, включая лучевую терапию, биофизические свойства тканей меняются. В идеале опухолевая ткань замещается фиброзом, который в сравнении с опухолью не будет накапливать контраст. И даже в тех случаях, когда ДВИ будут малоинформативны, контрастирование поможет подтвердить или исключить опухолевый рост. Однако для полноты картины важным условием является наличие данных МРТ у пациента до проведения лучевой терапии, чтобы полноценно представлять, где локализовался опухолевый очаг, т. е. в большинстве случаев рецидивы после лечения возникают в зоне первичной опухоли. Но даже если пациент не будет иметь инициальной МРТ до лечения, система PI-RR предусматривает оценку риска локального рецидива после лучевой терапии. Главное, нужно зафиксировать в облученной ткани ПЖ наличие активной опухолевой ткани. Контрастное усиление, наряду с ДВИ, равноценно позволяет это сделать.

Б.А.:

– Лучевая терапия, как правило, проводится в комбинации с гормональной терапией. Влияет ли гормональная терапия на диагностическую ценность МРТ?

Н.Р.:

– Конечно, влияет [8]. Есть ряд работ, которые показывают, что гормональная терапия, вообще любые препараты, направленные на уменьшение объема ПЖ тем или иным способом, меняет информативность метода ввиду изменения клеточной плотности. Информативность становится ниже. И если пациент пришел к нам после проведения гормональной терапии, а исходных данных до начала ее проведения мы не видели, то можем просто не увидеть ту опухоль, которая была у пациента на старте лечения. Поэтому, конечно же, важным условием, еще раз повторюсь, является проведение инициальной МРТ для того, чтобы мы могли оценивать эффективность лечения.

Б.А.:

– Действительно, сегодня подходить к диагностике РПЖ без использования такого метода, как мпМРТ с динамическим контрастным усилением, конечно, нельзя. И даже в условиях временного дефицита и, возможно, ограниченного пока доступа, все равно надо к этому стремиться, потому что именно метод мпМРТ дает нам наибольшую ценность в плане не просто определения показаний к биопсии, но и возможности выполнения

прицельной биопсии, которая с наибольшей вероятностью позволяет выявить очаги клинически значимого рака. Добавлю, что сегодня очень много используется таких алгоритмов, как сочетание МРТ с молекулярными маркерами. Несколько моделей уже создано: МРТ плюс маркеры сыворотки, МРТ плюс маркеры мочи и т. д. И все это ведет к увеличению специфичности последующей биопсии, сокращению числа ненужных биопсий и повышению качества гистологического исследования этих больных, которых мы подвергаем биопсии. Также, безусловно, МРТ имеет важнейшее значение для

стратификации больных по группам риска и, конечно, это один из краеугольных диагностических методов исследования для выявления рецидива РПЖ, позволяющий своевременно провести т. н. спасительное лечение. Еще раз подчеркну: на всех этапах выявления, лечения и наблюдения РПЖ нам сегодня не обойтись без мпМРТ, хотим мы этого или нет.



Ирина Широкова, «Ремедиум»

PP-M_GAD-RU-0006-1

Материал подготовлен при поддержке АО «Байер»

Список литературы / References

1. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340–351. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.033>.
2. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2024;86(2):148–163. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.027>.
3. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Diagnostic Performance of Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Bone Metastasis in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73(1):81–91. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.042>.
4. Zhan Y, Zhang G, Li M, Zhou X. Whole-Body MRI vs. PET/CT for the Detection of Bone Metastases in Patients With Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:633833. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.633833>.
5. Chang CY, Garner HW, Ahlawat S, Amini B, Bucknor MD, Flug JA et al. Society of Skeletal Radiology – white paper. Guidelines for the diagnostic management of incidental solitary bone lesions on CT and MRI in adults: bone reporting and data system (Bone-RADS). *Skeletal Radiol.* 2022;51(9):1743–1764. <https://doi.org/10.1007/s00256-022-04022-8>.
6. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1132–1142. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119115>.
7. Panebianco V, Villeirs G, Weinreb JC, Turkbey BI, Margolis DJ, Richenberg J et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging for Local Recurrence Reporting (PI-RR): International Consensus-based Guidelines on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer Recurrence after Radiation Therapy and Radical Prostatectomy. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(6):868–876. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.01.003>.
8. Guo W, Li M. Clinical efficacy of different androgen deprivation therapies for prostate cancer and evaluation based on dynamic-contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Acta Biochim Pol.* 2024;71:12473. <https://doi.org/10.3389/abp.2024.12473>.

Эффективность и безопасность лорлатиниба в первой линии лечения распространенного ALK-мутированного немелкоклеточного рака легких на примере клинического случая

А.Л. Корниецкая^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

С.Ф. Евдокимова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Л.В. Болотина¹, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

Е.О. Родионов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>, rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

А.А. Феденко¹, <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, fedenko@eesg.ru

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5

³ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

Резюме

За последние годы подходы к лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) значительно эволюционировали благодаря более глубокому пониманию биологии опухоли и, как следствие, активному развитию персонализированной медицины и внедрению таргетной терапии. Идентификация активирующих мутаций, включая транслокации в гене ALK, позволяет достичь длительного объективного контроля, что особенно важно у молодых пациентов с массивным метастатическим процессом и поражением головного мозга (ГМ). Высокая частота метастазирования в центральную нервную систему (ЦНС), характерная для ALK-позитивного НМРЛ, обосновывает важность выбора терапевтического агента в пользу препаратов с высокой интракраниальной активностью. Лорлатиниб, ингибитор тирозинкиназы (ИТК) ALK третьего поколения, способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и эффективно подавлять мутации резистентности, возникающие в ходе терапии кризотинибом или ИТК второго поколения. Первоначально препарат применялся во второй и последующих линиях лечения, однако обновленные результаты исследования CROWN подтвердили его беспрецедентную эффективность в качестве первой линии, в том числе и у пациентов с метастазами в ГМ. В настоящее время лорлатиниб зарегистрирован в РФ для лечения ALK-позитивного метастатического НМРЛ (мНМРЛ) как у пациентов, ранее получавших ИТК, так и в качестве терапии первой линии. В данной работе представлен клинический случай пациента 49 лет с положительным по киназе анапластической лимфомы (ALK+) распространенным НМРЛ и поражением ГМ. После диагностического этапа, включавшего видеоассистированную торакоскопию и морфологическую верификацию процесса, пациенту был проведен курс химиотерапии по схеме «цисплатин и пеметрексед», а затем, с учетом результатов молекулярно-генетического тестирования, назначен лорлатиниб в дозе 100 мг/сут. Уже через месяц наблюдался выраженный регресс метастазов в ЦНС. Терапия сопровождалась минимальными побочными эффектами, включая гиперхолестеринемию и повышение печеночных ферментов, успешно скорректированными гиполипидемическими средствами и физической активностью. На фоне таргетной терапии пациент сохраняет стабильное состояние в течение 26 мес., демонстрируя высокий клинический ответ без необходимости редукции дозы препарата. Данный случай подтверждает эффективность и переносимость лорлатиниба в лечении ALK-позитивного НМРЛ с поражением ГМ и подчеркивает перспективы его использования в клинической практике.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ALK, лорлатиниб, НМРЛ, CROWN, метастазы в головной мозг, кризотиниб, клинический случай

Для цитирования: Корниецкая АЛ, Евдокимова СФ, Болотина ЛВ, Родионов ЕО, Феденко АА. Эффективность и безопасность лорлатиниба в первой линии лечения распространенного ALK-мутированного немелкоклеточного рака легких на примере клинического случая. *Медицинский совет*. 2024;18(21):24–29. <https://doi.org/10.21518/ms2024-538>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of lorlatinib as first-line treatment for advanced ALK-mutated non-small cell lung cancer: A clinical case study

Anna L. Kornietskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Sevindzh F. Evdokimova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Larisa V. Bolotina¹, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

Evgeny O. Rodionov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>, rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Alexander A. Fedenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, fedenko@eesg.ru

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

² Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativnyy Lane, Tomsk, 634009, Russia

³ Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

In recent years, approaches to the pharmacological treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) have significantly evolved due to a deeper understanding of tumor biology and, consequently, the active development of personalized medicine and the introduction of targeted therapies. The identification of activating mutations, including ALK gene rearrangements, enables long-term objective control, which is particularly crucial in young patients with extensive metastatic disease and brain metastases (BM). The high rate of central nervous system (CNS) metastases characteristic of ALK-positive NSCLC underscores the importance of selecting therapeutic agents with high intracranial activity. Lorlatinib, a third-generation ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI), is capable of crossing the blood-brain barrier and effectively suppressing resistance mutations that may develop during treatment with crizotinib or second-generation TKIs. Initially, lorlatinib was used in the second-line and subsequent lines of therapy; however, updated results from the CROWN study have demonstrated its unprecedented efficacy as a first-line treatment, including in patients with BM. Currently, lorlatinib is approved in the Russian Federation for the treatment of ALK-positive advanced NSCLC in both previously treated patients and as a first-line therapy. This paper presents a clinical case of a 49-year-old patient with advanced ALK-positive NSCLC and brain metastases. Following the diagnostic phase, which included video-assisted thoracoscopy and morphological verification, the patient underwent a course of chemotherapy with cisplatin and pemetrexed. Subsequently, based on the results of molecular genetic testing, lorlatinib was initiated at a dose of 100 mg/day. Within a month, a significant regression of CNS metastases was observed. Therapy was accompanied by minimal side effects, including hypercholesterolemia and elevated liver enzymes, which were successfully managed with lipid-lowering agents and physical activity. During targeted therapy, the patient has maintained stable disease for 26 months, showing a strong clinical response without the need for dose reduction. This case report highlights the efficacy and tolerability of lorlatinib in the treatment of ALK-positive NSCLC with BM and underscores its potential in clinical practice.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK, lorlatinib, NSCLC, CROWN, brain metastases, crizotinib, case report

For citation: Kornietskaya AL, Evdokimova SF, Bolotina LV, Rodionov EO, Fedenko AA. Efficacy and safety of lorlatinib as first-line treatment for advanced ALK-mutated non-small cell lung cancer: A clinical case study. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-538>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, рак легкого (РЛ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости, неизменно располагаясь на втором месте среди обоих полов [1]. В 2022 г. в Российской Федерации выявлено 57 421 новых случаев РЛ, из них 42,16% на поздней стадии. При этом на долю аденогенных вариантов заболевания приходится около 36% случаев. Стоит признать, что даже на ранних стадиях примерно у половины пациентов реализуется прогрессирование заболевания, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) прогрессивно снижается: с 68–92% при I стадии до 13–36% при III стадии и лишь 5–10% у пациентов с IV стадией заболевания [2, 3]. Несомненно, развитие и совершенствование малоинвазивных методов диагностики и лечения, включая стереотаксическую лучевую терапию (СТЛТ), привнесли в лечение метастатического немелкоклеточного рака легкого (мНМРЛ) определенные успехи за счет осуществления дополнительного локального контроля. Однако именно благодаря разработке и широкой имплементации в клиническую практику таргетных и иммунопрепаратов удалось добиться качественно лучших результатов лечения этой когорты пациентов, что привело к увеличению ОВ, которая может достигать 62,5% в зависимости от молекулярно-генетического профиля опухоли [4–6].

Таким образом, тестирование на наличие активирующих мутаций имеет решающее значение для выбора варианта лекарственного лечения, что не только напрямую

влияет на непосредственную эффективность лечения, но также является залогом долгосрочного контроля, особенно при местнораспространенном или метастатическом опухолевом процессе. Крайне показательной моделью, подтверждающей сказанное выше, является пример мНМРЛ с транслокацией в гене ALK, которая встречается в 5% аденокарциномы легкого и является мишенью для ингибиторов тирозинкиназы [7–9]. Для ALK-позитивного НМРЛ характерна высокая частота развития интракраниальных метастазов: примерно у 30–45% пациентов метастатическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) выявляется уже на момент постановки диагноза, а примерно у половины реализуется в последующем после предшествующей терапии препаратами ранних поколений [10–12]. Одно из первых исследований, продемонстрировавших эффективное применение ALK-ингибиторов, было посвящено сравнению кризотиниба или церитиниба и стандартной платиносодержащей химиотерапии (ХТ) [13, 14]. Несмотря на улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 3,9 мес. у пациентов, получавших кризотиниб, по сравнению с ХТ, ингибиторы первого и второго поколений продемонстрировали низкую интракраниальную активность [13]. Тем не менее кризотиниб стал «золотым стандартом», с которым сравнивалась эффективность ALK-ингибиторов следующих поколений. В 2017 г. на основании результатов исследования ALEX, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило к применению алектиниб для лечения пациентов

с ALK-положительным мНМРЛ [6]. Отличительной особенностью препарата стала его значимая эффективность в отношении всех проявлений заболевания. Так, среди пациентов, получавших алектиниб, прогрессирование в ЦНС наблюдалось у 12% пациентов по сравнению с 45% при применении кризотиниба, при этом медиана ВБП (мВБП) составила 34,8 мес. по сравнению с 10,9 мес. соответственно.

Несмотря на впечатляющие результаты, накопление мутаций резистентности в итоге приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания. Данный факт, а также неравнозначная эффективность ALK-ингибиторов, в зависимости от варианта слияния EML4-ALK и наличия сопутствующих мутаций, потребовали разработки новых препаратов, способных решить эти задачи. Лорлатиниб, таргетный препарат третьего поколения ингибиторов тирозинкиназ ALK, стал следующим шагом в лечении. В 2024 г. на ASCO были представлены обновленные 5-летние результаты исследования CROWN, в рамках которых оценивалась эффективность применения лорлатиниба в первой линии лечения. При медиане наблюдения 60,2 мес. в группе лорлатиниба и 55,1 мес. в группе кризотиниба мВБП в исследовательской группе до сих пор не достигнута (95% ДИ 64,3 – н/д) по сравнению с 9,1 мес. (95% ДИ 7,4–10,9) в группе пациентов, получавших ALK-ингибитор первого поколения [15]. Отмечено значимое снижение относительного риска (ОР) прогрессирования или смерти на 81% (ОР 0,19 (95% ДИ 0,13–0,27)). У пациентов с исходным метастатическим поражением головного мозга (ГМ) объективный ответ составил 60% в группе лорлатиниба против 11% в группе кризотиниба. Более того, средняя продолжительность ответа по интракраниальным очагам не была достигнута в исследовательской группе по сравнению с 12,8 мес. (95% ДИ 7,5 – н/д) в группе контроля. Среди пациентов без метастазов в ГМ ОР прогрессирования заболевания или смерти при приеме лорлатиниба по сравнению с кризотинибом составил 0,24 (95% ДИ 0,16–0,36), а медиана мВБП не была достигнута (95% ДИ $\geq 64,3$ мес.) по сравнению с 10,8 мес. (95% ДИ 9,0–12,8). Пятилетняя ВБП составила 63% (95% ДИ 52–71) при приеме лорлатиниба и 10% (95% ДИ 5–18) при приеме кризотиниба. Терапия лорлатинибом, по-видимому, оказывает протективное действие против манифестации интракраниального прогрессирования. Согласно оценке исследователей, время до прогрессирования в ЦНС при приеме лорлатиниба было значительно дольше, чем при приеме кризотиниба, с ОР 0,06 (95% ДИ 0,03–0,12). Вероятность отсутствия внутричерепной прогрессии через 5 лет составила 92% (95% ДИ 85–96) при приеме лорлатиниба и 21% (95% ДИ 10–33) при приеме кризотиниба. Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрированы у всех пациентов в группе лорлатиниба и у 99% пациентов в группе кризотиниба; НЯ 3–4-й степени наблюдались у 77% и 57% пациентов соответственно. Более высокая частота НЯ 3–4-й степени в группе лорлатиниба по сравнению с группой кризотиниба была преимущественно связана с гипертриглицеридемией (25% против 0%), гиперхолестеринемией (21% против 0%),

увеличением массы тела (23% против 2%) и гипертензией (12% против 1%). У 23% пациентов, получавших лорлатиниб, потребовалась редукция дозы препарата. Как показал последующий анализ, это не оказало влияния на показатели выживаемости.

Ниже представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее выраженную эффективность ингибитора тирозинкиназ ALK третьего поколения лорлатиниба в первой линии лекарственного лечения пациента с множественным поражением ГМ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., 49 лет, с отсутствием истории курения в анамнезе, обратился в клинику в июне 2022 г. с жалобами на головные боли, продолжающиеся в течение 2 нед. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ в мозолистом теле выявлено образование размером 20 × 16 × 19 мм, а также множественные метастазы в мозжечке, в правой лобной доле до 13 мм, у стенки желудочка с выраженным перифокальным отеком протяженностью 35 мм, в кортикальных отделах левой лобной доли 2–3 мм, в кортикальных базальных отделах левой височной доли до 6 мм (*рисунок*). Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с контрастированием выявила очаг размером 36 × 26 × 30 мм в 6-м сегменте левого легкого и множественные увеличенные лимфатические узлы (ЛУ) средостения (23 × 17 мм, 18 × 14 мм, 17 × 23 мм). В связи с необходимостью верификации процесса 12 августа 2022 г. выполнена видеоассистированная торакоскопия с биопсией опухолевого образования. При гистологическом исследовании был подтвержден диагноз «аденогенный рак легких». Учитывая симптомный характер опухолевого процесса и сроки ожидания молекулярно-генетического тестирования, пациенту был проведен 1 курс ХТ по схеме «цисплатин и пеметрексед». По результатам иммуногистохимического исследования выявлена транслокация в гене ALK, что послужило основанием для коррекции режима лекарственного лечения. С 16 сентября 2022 г. пациенту назначен лорлатиниб в дозе 100 мг в сутки. Спустя месяц терапии по данным МРТ ГМ был зафиксирован выраженный регресс метастатических очагов. Тем не менее 26 октября 2022 г. была проведена СТЛТ.

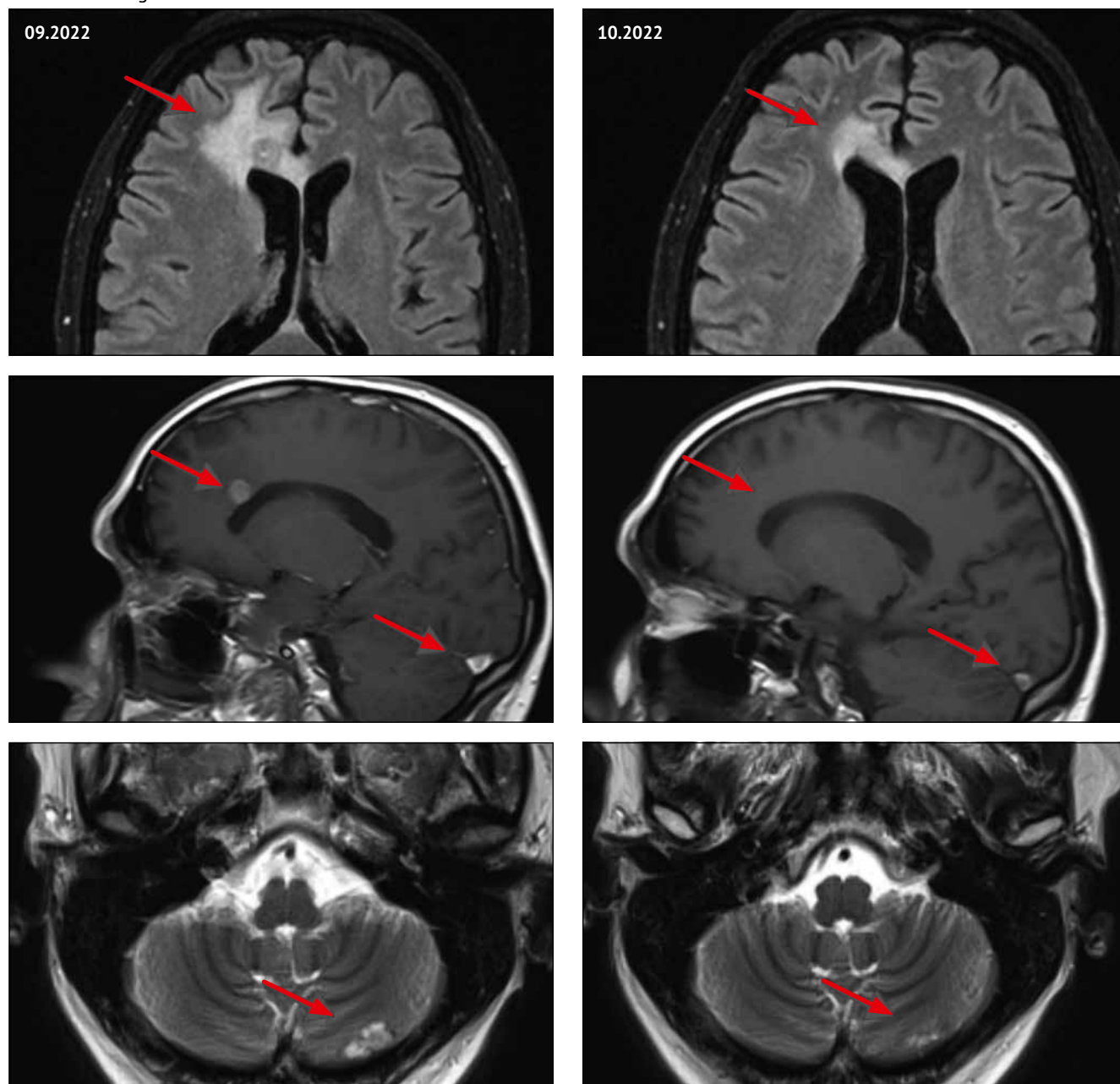
Через 4 нед. после начала приема лорлатиниба, по данным лабораторных методов исследования, отмечено повышение АСТ и АЛТ 1-й степени и гиперхолестеринемии 2-й степени тяжести. Назначение статинов позволило нормализовать показатели без необходимости редукции дозы или приостановки таргетной терапии.

Далее через 3 мес. пациент сообщил о появлении периферических отеков, которые удалось нивелировать с помощью коррекции образа жизни – сокращения потребления соли и физических нагрузок.

На сегодняшний день пациент продолжает таргетную терапию лорлатинибом с сохранением эффекта как по первичному очагу, так и по очагам в ГМ, продолжительность ответа составляет 26 мес. без редукции доз с удовлетворительной переносимостью (*таблица*).

● **Рисунок.** Магнитно-резонансная томография головного мозга. Множественное метастатическое поражение головного мозга до начала таргетной терапии и через месяц после лекарственного лечения

● **Figure.** Magnetic resonance imaging scan of the brain. Multiple brain metastases before the start of targeted therapy and after a month of drug treatment



● **Таблица.** Данные контрольного обследования в динамике

● **Table.** The data of the control examination in dynamics

Локализация очагов	До начала лечения, мм	Спустя 3 мес. таргетной терапии, мм	Спустя 26 мес. таргетной терапии, мм	Максимальный ответ
Паратрахеальный ЛУ	23 × 17	11 × 8	<5	Частичный ответ
Бифуркационный ЛУ	18 × 14	12 × 7	<3	Частичный ответ
Субкаринальный ЛУ	17 × 23	11 × 8	<6	Частичный ответ
С6 левого легкого	36 × 26 × 30	31 × 23 × 22	9 × 8	Частичный ответ
ГМ	Множественное поражение	Частичный ответ	Стабилизация	Частичный ответ

Примечание. ЛУ – лимфатический узел; ГМ – головной мозг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапевтические подходы и возможности лекарственного лечения мНМРЛ за последние 10–15 лет претерпели колоссальные изменения, что стало возможным прежде всего благодаря достижениям и успехам фундаментальной медицины. Несомненно, именно возможность выявления различных альтераций позволяет в полной мере реализовать стратегию персонализированной терапии, что напрямую коррелирует с эффективностью лечения и в целом меняет парадигму подхода к мНМРЛ. Так, на примере пациентов с ALK-мутированным РЛ, обладающих высокой чувствительностью к тирозинкиназным ингибиторам ALK, мы видим значимое увеличение ОВ, достигающей 7 лет [16]. На сегодняшний день современные таргетные препараты третьего поколения демонстрируют явное преимущество в качестве первой линии лечения местнораспространенного или метастатического НМРЛ. В представленном клиническом случае пациенту с аденокарциномой легкого с метастатическим поражением ГМ была начата терапия лорлатинибом с положительным эффектом, наблюдаемым при первом контрольном обследовании и длительностью терапии 26 мес. Учитывая высокую интракраниальную активность данного препарата, необходимость применения СТЛТ на бессимптомные очаги в ГМ остается дискуссионным вопросом. Так, в post hoc-анализе исследования CROWN у пациентов с исходными метастазами в ГМ, получавших лорлатиниб и СТЛТ ($n = 8$), одногодичная ВБП составила 88% (95% ДИ 39–98), а без СТЛТ ($n = 30$) – 75% (95% ДИ 55–87) [17]. При этом мВБП не была достигнута в обеих подгруппах. Более того, лорлатиниб продемонстрировал высокую эффективность в профилактике появления новых очагов в ЦНС, вероятность предотвращения развития метастазирования составила 96% (95% ДИ 89–98) на фоне терапии лорлатинибом по сравнению с 27% (95% ДИ 14–43) при применении кризотиниба [15]. Эти данные свидетельствуют о возможности избежать лучевой терапии на метастатические очаги в ГМ с целью снижения риска когнитивных нарушений, а также развития постлучевых осложнений, таких как радионекроз.

Наиболее характерным нежелательным проявлением токсичности, связанной с терапией ALK-ингибитора третьего поколения, является дислипидемия, которая в большей степени протекает бессимптомно и хорошо поддается медикаментозной коррекции статинами. В нашем клиническом случае у пациента через месяц после начала приема препарата было отмечено повышение триглицеридов, тем не менее соблюдение диеты и назначение гиполипидемических лекарственных средств позволило эффективно справиться с данным нежелательным явлением без редукции доз лорлатиниба.

Таким образом, новый класс ALK-ингибитора существенно расширяет возможности лекарственного лечения, улучшает отдаленные результаты и качество жизни пациентов. Возможно, применение ингибитора тирозинкиназы второго и третьего поколения следует рассматривать на более ранних стадиях заболевания, что позволит добиться наилучших непосредственных и отдаленных онкологических результатов лечения, особенно учитывая тот факт, что ALK-мутированные пациенты чаще молодого возраста с высокой частотой метастазирования в ГМ. Выбор наиболее эффективной лекарственной терапии позволит сохранить высокое качество жизни пациентов, привычную социальную и трудовую деятельность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетная терапия лорлатинибом демонстрирует высокую эффективность в первой линии лекарственного лечения метастатического НМРЛ с транслокацией в гене ALK с прогнозируемым и управляемым ожидаемым профилем токсичности, поддающимся успешной коррекции. В представленном клиническом наблюдении у молодого мужчины с ALK-положительной метастатической аденокарциномой легкого и интракраниальным распространением отмечен длительный эффект терапии лорлатинибом, сохраняющийся в течение 26 мес. без значимых нежелательных явлений.



Поступила / Received 17.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2024

Принята в печать / Accepted 16.11.2024

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-eLversiya_compressed.pdf.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, Horn L, De Castro Carpeno J, Pluzanski A et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1395–1408. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30407-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30407-3).
- Singhi EK, Horn L, Sequist LV, Heymach J, Langer CJ. Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Sequencing Agents in the EGFR-Mutated/ALK-Rearranged Populations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:e187–e197. https://doi.org/10.1200/EDBK_237821.
- Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385–2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.
- Beardslee T, Lawson J. Alectinib and Brigatinib: New Second-Generation ALK Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2018;9(1):94–101. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6296421/>.
- Hida T, Nokiara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX):

- an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):29–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2).
10. Griesinger F, Roeper J, Pöttgen C, Willborn KC, Eberhardt WEE. Brain metastases in ALK-positive NSCLC – time to adjust current treatment algorithms. *Oncotarget*. 2018;9(80):35181–35194. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26073>.
 11. Ito K, Yamanaka T, Hayashi H, Hattori Y, Nishino K, Kobayashi H et al. Sequential therapy of crizotinib followed by alectinib for non-small cell lung cancer harbouring anaplastic lymphoma kinase rearrangement (WJOG9516L): A multicenter retrospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2021;145:183–193. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.026>.
 12. Duruisseaux M, Besse B, Cadrel J, Pérol M, Mennecier B, Bigay-Game L et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903–21917. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15746>.
 13. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167–2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>.
 14. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X).
 15. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(29):3400–3409. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581>.
 16. Hansen KH, Johansen JS, Urbanska EM, Meldgaard P, Hjorth-Hansen P, Kristiansen C et al. Clinical outcomes of ALK+ non-small cell lung cancer in Denmark. *Acta Oncol*. 2023;62(12):1775–1783. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2023.2263153>.
 17. Solomon BJ, Bauer TM, Ou S-H, Liu G, Hayashi H, Bearz A et al. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(31):3593–3602. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02278>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Л. Корниетская, А.А. Феденко

Написание текста – А.Л. Корниетская, С.Ф. Евдокимова

Сбор и обработка материала – Е.О. Родионов, С.Ф. Евдокимова

Обзор литературы – Л.В. Болотина

Редактирование – Л.В. Болотина

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Феденко

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna L. Kornietskaya, Alexander A. Fedenko

Text development – Anna L. Kornietskaya, Sevindzh F. Evdokimova

Collection and processing of material – Evgeny O. Rodionov, Sevindzh F. Evdokimova

Literature review – Larisa V. Bolotina

Editing – Larisa V. Bolotina

Approval of the final version of the article – Alexander A. Fedenko

Информация об авторах:

Корниетская Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; kornietskaya@mail.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, врач-онколог, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; lbolotina@yandex.ru

Родионов Евгений Олегович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5; доцент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Феденко Александр Александрович, д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; fedenko@eesg.ru

Information about the authors:

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; kornietskaya@mail.ru

Sevindzh F. Evdokimova, Oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; lbolotina@yandex.ru

Evgeny O. Rodionov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Thoracic Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativny Lane, Tomsk, 634009, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Alexander A. Fedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; fedenko@eesg.ru

Роль лекарственной терапии в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи

И.А. Королева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia_samara@mail.ru

М.В. Копп, <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>, mvkopp@mail.ru

Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

Резюме

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) является одной из причин смертности среди онкологических заболеваний. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза достигает 27% у больных с опухолями полости рта и 35,2% у больных с опухолями глотки. Несмотря на визуальную локализацию ПРГШ более 50% больных на момент установления диагноза не подлежат радикальному хирургическому лечению. Рецидивы ПРГШ развиваются более чем у половины пациентов в течение 3 лет после окончания радикального лечения. Большинство больных ПРГШ получают противоопухолевую лекарственную терапию либо при выявлении нерезектабельной/метастатической опухоли, либо при развитии рецидива после ранее проведенного радикального лечения. Почти в 100% случаев рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) экспрессируется клетками ПРГШ, и его экспрессия обычно ассоциируется со снижением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. EGFR является рецептором-мишенью для таргетных препаратов. Цетуксимаб – моноклональное антитело, блокирующее EGFR. В обзоре рассмотрена роль цетуксимаба в лечении рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ в сочетании с химиотерапией и лучевой терапией. Основным нежелательным явлением цетуксимаба является дерматологическая токсичность: акнеподобная сыпь, сухость кожи, паронихия. Профилактическая терапия, включающая антибиотик доксициклин, позволяет избежать развития дерматологической токсичности 2–3-й степени. Одним из наиболее важных биологических процессов, способствующих прогрессированию ПРГШ, является феномен ускользания опухоли от иммунного ответа, связанного с экспрессией рецепторов программируемой смерти 1 (PD-1), ингибирующих противоопухолевый ответ организма. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек пембролизумабом и ниволумабом показала значительное улучшение выживаемости больных ПРГШ при прогрессировании после ранее проведенной химиотерапии с включением цисплатина. Пембролизумаб в сочетании с цитостатиками является эффективным режимом первой линии терапии ПРГШ при наличии экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1). Примерно у 10–20% пациентов эффективная терапия отменяется из-за плохой переносимости. Своевременная профилактика и купирование нежелательных явлений, контроль проявлений болезни, мультидисциплинарный подход к пациенту позволяют достичь оптимальных результатов лечения.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), цетуксимаб, пембролизумаб, ниволумаб, таргетная терапия, химиотерапия

Для цитирования: Королева ИА, Копп МВ. Роль лекарственной терапии в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи. *Медицинский совет*. 2024;18(21):30–40. <https://doi.org/10.21518/ms2024-513>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of cetuximab in treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck

Irina A. Koroleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia_samara@mail.ru

Mikhail V. Kopp, <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>, mvkopp@mail.ru

Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia

Abstract

Squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) is one of the causes of cancer mortality. The mortality rate of patients within a year from the moment of diagnosis reaches 27% in patients with tumors of the oral cavity and 35.2% in patients with tumors of the pharynx. Despite the visual localization of SCCHN more than 50% of patients at the time of diagnosis are not subject to radical surgical treatment. More than half of the patients develop relapses of SCCHN within 3 years after the end of radical treatment. Most patients with SCCHN receive antitumor drug therapy either when an unresectable/metastatic tumor is detected or when a relapse develops after previously performed radical treatment. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is expressed in almost 100% SCCHN and its expression is generally associated with decreased overall survival and progression-free survival. EGFR is a target receptor for targeted drugs. Cetuximab is a monoclonal antibody that blocks EGFR. The review examines the role of cetuximab in the treatment of recurrent and/or metastatic SCCHN in combination with chemotherapy and radiation therapy. The main undesirable phenomenon of cetuximab is dermatological toxicity: acne-like rash, dry skin, paronychia. Preventive therapy, including the antibiotic doxycycline, avoids the development of dermatological toxicity of 2–3 degrees. One of the most important biological processes involved in the progression of SCCHN is tumor escape from immune response associated with the expression of programmed death receptor 1 (PD-1), which inhibits the anti-tu-

mor immune response. Immunotherapy with checkpoint inhibitors pembrolizumab and nivolumab has shown a significant improvement in the survival of patients with progressing SCCN after previously performed chemotherapy with the inclusion of cisplatin. Pembrolizumab in combination with cytostatics is an effective first-line therapy regimen for SCCN in the presence of PD-L1 expression (CPS ≥ 1). In approximately 10–20% of patients, effective therapy changes due to poor tolerability. Timely prevention and relief of adverse events, control of disease manifestations, and a multidisciplinary approach to the patient make it possible to achieve optimal treatment results.

Keywords: squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN), epidermal growth factor receptor (EGFR), cetuximab, target therapy, chemotherapy

For citation: Koroleva IA, Kopp MV. The role of cetuximab in treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):30–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-513>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

К опухолям головы и шеи (ОГШ) относят рак полости рта, различных отделов глотки, гортани и околоносовых пазух. ОГШ занимают 6-е место в структуре онкологической заболеваемости, согласно мировой статистике, ежегодно выявляется более 700 тыс. новых случаев данной группы заболеваний. Несмотря на то, что ОГШ относятся к опухолям визуальных локализаций, в Российской Федерации в 2023 г. на поздних стадиях (III–IV) первично диагностированы 65,1% опухолей полости рта и 54,7% опухолей глотки. При этом летальность больных в течение года с момента установления диагноза достигает 27% у больных с опухолями полости рта и 35,2% у больных с опухолями глотки [1].

Основными этиологическими факторами в развитии ОГШ являются злоупотребление алкоголем и табакокурение. Чем раньше человек начинает курить, тем выше риск развития ОГШ [2]. Инфекции также играют роль в развитии ОГШ. Так, персистенция вируса Эпштейна – Барр коррелирует с развитием рака носоглотки [3]. Рост частоты развития ОГШ у пациентов молодого возраста, некурящих и не злоупотребляющих алкоголем, связывают с инфицированием вирусом папилломы человека 16-го и 18-го типов [4, 5]. ОГШ развиваются в трудной для оперативного лечения анатомической зоне, большая часть опухолей происходит из слизистой оболочки, в 90% случаев имеет место плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) [6].

Согласно данным Global Cancer Statistics 2020, в мире на долю ПРГШ приходится 4,8% всех смертей, связанных с раком [7]. В проведенном в США исследовании по выявлению прогностических факторов ранней смерти у пациентов с плоскоклеточным раком гортаноглотки была использована база данных SEER, которая состоит из 18 популяционных онкологических регистров, охватывающих примерно 28% населения США¹. Авторы проанализировали 2 659 пациентов с плоскоклеточным раком гортаноглотки, из которых 307 (11,5%) пациентов умерли в течение 3 мес. после установления диагноза. Из них 243 (79,2%) пациента умерли от опухоли-специфических причин. По данным анализа, значимо увеличивали риск ранней смерти при плоскоклеточном раке гортаноглотки:

возраст ≥ 62 лет, одинокое проживание пациентов, раса (не европейцы), наличие распространенной стадии, отдаленных метастазов и отсутствие хирургического вмешательства ($p < 0,05$ соответственно) [8].

Ретроспективное исследование было проведено в Нидерландах, авторами проанализированы пациенты с диагнозом «ПРГШ», установленным с 2006 по 2013 г. Всего умер 1 291 пациент, что составило 59,2% пациентов при медиане времени наблюдения 2,7 (1,2–5,6) года. Основной причиной смерти был прогрессирующий ПРГШ (557 больных [43,1%]). Всего 240 пациентов (18,6%) получили паллиативную седацию и 70 пациентов (5,4%) – эвтаназию [9]. Пожилой возраст и высокий уровень коморбидности являются значимыми факторами риска смерти от ПРГШ [10].

Стандартным подходом к лечению резектабельного ПРГШ ряда локализаций (околоносовые пазухи, губа, слизистая оболочка полости рта) является радикальное хирургическое лечение, включающее удаление первичной опухоли и ипсилатеральную либо билатеральную шейную лимфодиссекцию с последующей лучевой терапией (ЛТ) или химиолучевой терапией (ХЛТ). Другим вариантом терапии является предоперационная индукционная химиотерапия (ХТ) с последующей ХЛТ и операцией. В качестве химиотерапевтической составляющей чаще всего используются комбинации цисплатина с инфузиями 5-фторурацила с добавлением или без добавления доцетаксела [11].

Несмотря на визуальную локализацию большинства ОГШ, а также характерные первые симптомы заболевания, более 50% больных на момент установления диагноза не подлежат радикальному хирургическому лечению. Для ПРГШ характерна высокая частота рецидивов, которые развиваются более чем у половины пациентов преимущественно в течение 3 лет после окончания радикального лечения [12, 13]. Таким образом, подавляющее большинство больных ПРГШ получает противоопухолевую лекарственную терапию либо при выявлении нерезектабельной/метастатической опухоли, либо при развитии рецидива после ранее проведенного радикального лечения. К сожалению, в случае прогрессирования после проведенного лечения с включением химиотерапии на первом этапе опухоль, как правило, демонстрирует резистентность к последующему лекарственному лечению с использованием классических

¹ SEER*Stat Software. Available at: <https://www.seer.cancer.gov/seerstat>.

цитостатиков, прежде всего препаратов платины. Увеличение эффективности противоопухолевой лекарственной терапии ПРГШ связано с использованием таргетной терапии и иммунотерапии.

РЕЦЕПТОР ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (EGFR) НА КЛЕТКАХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является трансмембранным рецептором, экспрессирующимся клетками различных опухолей. Специфическими лигандами для EGFR являются эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста α (TGF- α). Их связывание с экстрацеллюлярным доменом приводит к димеризации рецепторов, стимулирующей аутофосфорилирование тирозинкиназного домена, что активирует внутриклеточные каскады ферментативных реакций, передающих сигнал в ядро клетки, включая Ras-MAPK- и PI-3K-Akt-пути. Показано, что гиперэкспрессия EGFR в опухоли коррелирует с плохим клиническим прогнозом, стимулируя быстрый рост, размножение, а также дифференцировку опухолевых клеток, блокируя апоптоз. Ферментативные реакции, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала от EGFR, в частности PI-3K-Akt-путь, стимулируют также выработку фактора роста эндотелия сосудов, что приводит к активному неоангиогенезу и способствует быстрому метастазированию опухоли [14]. Почти в 100% случаев EGFR экспрессируется клетками ПРГШ, и его экспрессия обычно ассоциируется со снижением выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [15]. EGFR является рецептором-мишенью для таргетных препаратов. Для назначения анти-EGFR-терапии при ПРГШ не требуется проведения дополнительных лабораторных исследований для подтверждения экспрессии EGFR.

ЦЕТУКСИМАБ – БЛОКАТОР EGFR. ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело IgG1, которое обладает высоким сходством с эпидермальным фактором роста (EGF) и, взаимодействуя с экстрацеллюлярным доменом рецептора EGFR, блокирует лиганд-индуцированный процесс фосфорилирования EGFR. При этом прекращается подача сигнала к ядру клетки, и, соответственно, происходит подавление пролиферации клетки, ангиогенеза, опухолевой инвазии, метастазирования с одновременной стимуляцией апоптоза и повышением чувствительности клетки к ХТ и ЛТ [16, 17].

В трех исследованиях II фазы изучали роль цетуксимаба при платинорезистентном ПРГШ. Всем пациентам назначался цетуксимаб внутривенно в начальной нагрузочной дозе 400 мг/м² с последующим еженедельным введением цетуксимаба в дозе 250 мг/м². В исследование, проведенное J. Baselga et al., были включены 96 больных ПРГШ, которые прогрессировали после как минимум 2

и максимум 4 циклов ХТ, включающей цисплатин или карбоплатин. Цетуксимаб был добавлен к режиму ХТ на основе платины. Частичный ответ (ЧО) был достигнут у 10% больных, частота контроля болезни (объективный ответ и стабилизация) составила 53%. Медиана ВБП составила 85 дней, а медиана ОВ – 183 дня [18]. R.S. Herbst et al. изучали комбинацию цетуксимаба и химиотерапии у 132 пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ. У пациентов имела место либо стабилизация после 2 цисплатинсодержащих циклов ХТ, либо прогрессирование на фоне цисплатинсодержащей ХТ. После добавления цетуксимаба к той же схеме у 13% пациентов был подтвержден ЧО на терапию. Частота достижения контроля болезни у пациентов с прогрессированием заболевания на момент включения в исследование составила 55%. Средняя продолжительность ответа составила 4 мес. в подгруппе пациентов с прогрессированием заболевания на момент включения в исследование и 7,4 мес. у пациентов со стабилизацией в момент начала исследования [19]. В исследовании II фазы, проведенном J.B. Vermorken et al., 103 пациента с метастатическим или рецидивирующим ПРГШ после прогрессирования в течение 30 дней по окончании минимум 2 цисплатинсодержащих циклов ХТ получали монотерапию цетуксимабом. ЧО был зарегистрирован у 13% пациентов, контроль болезни – у 46% пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 70 дней [20]. На основании того факта, что около 50% всех пациентов в исследованиях II фазы продемонстрировали контроль болезни, был сделан вывод, что монотерапия цетуксимабом может быть вариантом терапии для пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ, прогрессирующим на фоне терапии препаратами платины (табл. 1) [21].

ЦЕТУКСИМАБ В СОЧЕТАНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ И/ЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

На модели ксенотрансплантата A431 цетуксимаб продемонстрировал выраженный синергизм с цисплатином [16]. Было проведено несколько крупных рандомизированных

● **Таблица 1.** Эффективность цетуксимаба при платинорезистентном рецидивирующем и/или метастатическом плоскоклеточном раке органов головы и шеи [21]

● **Table 1.** Efficacy of cetuximab in platinum-refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck [21]

Терапия	N	ЧОО, %	Медиана ОВ, мес.
Цетуксимаб, монотерапия	103	13	5,9
Цетуксимаб + цисплатин/карбоплатин	96	10	6,1
Цетуксимаб + цисплатин	131	10	5,2
Платинорезистентные больные, исторический контроль	151	3	3,4

Примечание. ЧОО – частота объективного ответа, ОВ – общая выживаемость.

международных клинических исследований по оценке эффективности включения цетуксимаба в схемы первой линии лечения больных с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ [22, 23].

B. Burtneß et al. в исследовании III фазы вводили 117 пациентам цисплатин в дозе 100 мг/м² каждые 4 нед. в сочетании с еженедельными введениями цетуксимаба или плацебо [22]. Пациенты были стратифицированы по статусу работоспособности и ранее проведенной терапии (ранее леченные или нелеченные). В данном исследовании 30% пациентов в группе «цисплатин + цетуксимаб» и 15% в группе «цисплатин + плацебо» получили предшествующую адъювантную или индукционную ХТ. Первичной конечной точкой этого исследования была ВБП. Медиана ВБП в контрольной группе составила 2,7 мес., а в группе цетуксимаба – 4,2 мес. ($p = 0,09$). Частота объективных ответов была 26% для группы цетуксимаба против 10% в контрольной группе ($p = 0,03$). Статистически значимых различий в ОВ не было получено, медиана ОВ составила 9,2 мес. в группе «цисплатин + цетуксимаб» против 8 мес. в группе цисплатина ($p = 0,21$) [22].

Основные достижения от добавления цетуксимаба к ХТ с использованием цисплатина и 5-фторурацила были продемонстрированы в исследовании III фазы EXTREME (NCT00122460) [23]. В исследование EXTREME были включены 442 пациента с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ с наличием измеримых очагов. Все пациенты получали цисплатин 100 мг/м² или карбоплатин AUC 5 в первый день, затем 5-фторурацил 1000 мг/м²/день – 4 дня. Методом рандомизации пациенты были разделены на 2 группы 1:1 – получающие в дополнение к химиотерапии цетуксимаб в еженедельном режиме или не получающие. Циклы повторялись каждые 3 нед., максимум 6 циклов. В группе цетуксимаба после завершения 6 циклов терапии еженедельные введения цетуксимаба продолжались до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Пациенты, которые ранее получали ХТ, в исследование не включались, за исключением пациентов, получивших ХТ не менее чем за 6 мес. до включения как часть первичного лечения местнораспространенного заболевания. Первичной конечной точкой исследования была ОВ. Добавление цетуксимаба увеличило медиану ОВ на 2,7 мес.: с 7,4 до 10,1 мес. (ОР 0,797; $p = 0,036$). Через 6 мес. от рандомизации были живы 153 из 222 пациентов в группе «цетуксимаб + ХТ» и 127 из 220 пациентов в группе ХТ. Таким образом, 6-месячная летальность составила 31% в группе цетуксимаба в комбинации с химиотерапией и 42% в группе химиотерапии. При добавлении цетуксимаба частота достижения объективного ответа увеличилась с 19,5% до 35,6% ($p < 0,0001$) и медиана ВБП была увеличена на 2,3 мес. – с 3,3 до 5,6 мес. ($p < 0,0001$) [23]. Добавление цетуксимаба не меняло профиль нежелательных явлений ХТ на основе платины и не оказало негативного влияния на качество жизни больных. Режим «цисплатин + 5-фторурацил + цетуксимаб» впервые за два последних десятилетия продемонстрировал увеличение ОВ при

метастатическом и/или рецидивирующем ПРГШ, данный режим терапии входит в клинические рекомендации [11].

Не менее обнадеживающими представляются результаты клинического исследования II фазы TPEX (NCT01289522) [24]. В исследование были включены 54 пациента с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ со статусом ECOG 0–1, ранее не получавшие системной терапии по поводу рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ с наличием измеримых очагов. Пациенты могли ранее получать адъювантную или индукционную химиотерапию цисплатином в кумулятивной дозе менее 300 мг/м² и не должны были ранее получать терапию анти-EGFR. Пациенты получали доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день, цисплатин 75 мг/м² в 1-й день и цетуксимаб (400 мг/м² в 1-й день 1-го цикла, затем 250 мг/м² еженедельно), циклы терапии повторяли ежедневно в течение 21 дня – 21 день × 4 цикла, затем следовал цетуксимаб 500 мг/м² каждые 2 нед. в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Поддержка G-CSF (гранулоцитарным колониестимулирующим фактором) проводилась после каждого цикла химиотерапии. Ответ на терапию оценивался каждые 6 нед. У 48 пациентов можно было оценить частоту объективного ответа (ЧОО) через 12 нед. Первичная конечная точка (ЧОО через 12 нед.) была достигнута и составила 44,4% (95% ДИ 30,9–58,6). ЧО достигнут у 24 пациентов, стабилизация заболевания (СЗ) – у 19 пациентов, прогрессирование (ПР) – у 5 пациентов. Наилучшая частота объективного ответа составила 54% (у 1 пациента полный ответ (ПО), у 28 ЧО). Медиана ОВ и ВБП составила, соответственно, 14 мес. (95% ДИ 11,3–17,3) и 6,2 мес. (95% ДИ 5,4–7,2). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были кожная сыпь (16,6%) и нефебрильная нейтропения (20,4%). Авторы сделали вывод о возможности использования режима TPEX в первой линии терапии рецидивирующего и/или метастатического ПРГШ [24].

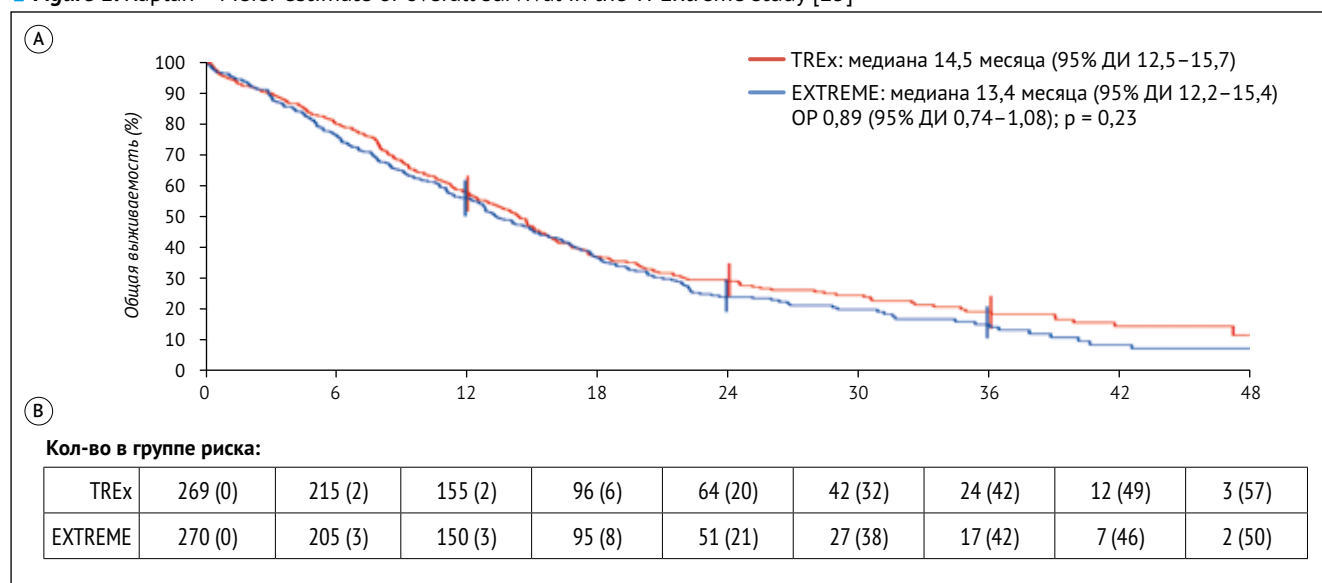
В исследовании TPEXtreme (NCT02268695) было проведено прямое сравнение режимов EXTREME и TPEX [25]. В это многоцентровое рандомизированное исследование II фазы был включен 541 пациент (271 пациент – режим TPEX, 270 пациентов – режим EXTREME) в возрасте 18–70 лет с гистологически подтвержденным рецидивирующим или метастатическим ПРГШ, непригодным для радикального лечения; с хотя бы одним измеримым очагом, статусом ECOG 0–1. Схема TPEX включала доцетаксел 75 мг/м² и цисплатин 75 мг/м², оба внутривенно, в 1-й день и цетуксимаб в 1-й, 8-й и 15-й дни (внутривенно 400 мг/м² в 1-й день 1-го цикла и затем 250 мг/м² еженедельно). 4 цикла повторялись ежедневно в течение 21 дня с профилактическим применением G-CSF на каждом цикле. В случае контроля заболевания после 4 циклов продолжали внутривенное введение цетуксимаба в дозе 500 мг/м² каждые 2 нед. в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Режим EXTREME включал 5-фторурацил 4 000 мг/м² в 1-4-й дни, цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и цетуксимаб в 1-й, 8-й и 15-й дни (400 мг/м² в 1-й день

1-го цикла и затем 250 мг/м² еженедельно). 6 циклов проводились ежедневно на протяжении 21 дня с последующим назначением цетуксимаба в дозе 250 мг/м² еженедельно в качестве поддерживающей терапии в случае контроля заболевания. Поддержка G-CSF не была обязательной при терапии в режиме EXTREME. Первичной конечной точкой была ОВ; безопасность анализировали у всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу химиотерапии или цетуксимаба. Медиана ОВ составила 14,5 мес. (95% ДИ 12,5–15,7) в группе TPEX и 13,4 мес. (95% ДИ 12,2–15,4) в группе EXTREME; ОР 0,89 (95% ДИ 0,74–1,08) (рис. 1). У 214 (81%) из 263 пациентов в группе TPEX по сравнению с 246 (93%) из 265 пациентов в группе EXTREME наблюдались нежелательные явления 3-й степени или выше во время химиотерапии ($p < 0,0001$) (табл. 2), частота отмены химиотерапии была 12% у получающих режим TPEX и 22% у получающих EXTREME. В группе TPEX у 118 (45%) из 263 пациентов было хотя бы одно серьезное нежелательное явление по сравнению с 143 (54%) из 265 пациентов

в группе EXTREME. Через 6 и 12 мес. от рандомизации были живы 215 и 155 из 269 пациентов на режиме TPEX соответственно, 205 и 150 из 270 пациентов на режиме EXTREME соответственно (цензурировано 2 пациента в группе TPEX и 3 пациента в группе EXTREME). Таким образом, 6-ти месячная летальность пациентов в режимах TPEX и EXTREME составила 20 и 24% соответственно, а одногодичная летальность составила 42 и 44% соответственно. При этом только восемь смертей в группе TPEX и 11 смертей в группе EXTREME в течение всего исследования были расценены как связанные с лечением, чаще всего причинами являлись сепсис или септический шок. Несмотря на то, что исследование не достигло своей основной конечной точки и не выявило статистически значимых различий в общей выживаемости режимов TPEX и EXTREME, профиль безопасности TPEX отмечен как более благоприятный. Авторы сделали вывод, что TPEX является альтернативой стандартному режиму EXTREME в первой линии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ [25].

● **Рисунок 1.** Общая выживаемость по методу Каплана – Мейера в исследовании TPEXtreme [25]

● **Figure 1.** Kaplan – Meier estimate of overall survival in the TPEXtreme study [25]



● **Таблица 2.** Частота развития нежелательных явлений TPEXtreme

● **Table 2.** Frequency of adverse events in the TPEXtreme study

Группа терапии	TPEX (n = 263)			EXTREME (n = 265)		
Нежелательные явления (НЯ)	3-й степени	4-й степени	5-й степени	3-й степени	4-й степени	5-й степени
Любые НЯ	193 (73%)	87 (33%)	16 (6%)	231 (87%)	123 (46%)	21 (8%)
Расстройства кроветворения						
Анемия	19 (7%)	2 (1%)	1 (менее 1%)	51 (19%)	2 (1%)	0
Нейтропения	22 (8%)	43 (16%)	0	70 (26%)	60 (23%)	0
Лейкопения	38 (14%)	22 (8%)	0	77 (29%)	23 (9%)	0
Тромбоцитопения	4 (2%)	1 (менее 1%)	1 (менее 1%)	34 (13%)	18 (7%)	0
Фебрильная нейтропения	13 (5%)	8 (3%)	3 (1%)	7 (3%)	8 (3%)	0

- **Таблица 2 (окончание).** Частота развития нежелательных явлений TPExtreme
- **Table 2 (ending).** Frequency of adverse events in the TPExtreme study

Группа терапии	TPEx (n = 263)			EXTREME (n = 265)		
Нежелательные явления (НЯ)	3-й степени	4-й степени	5-й степени	3-й степени	4-й степени	5-й степени
Нарушения обмена						
Нарушения концентрации магния	25 (10%)	9 (3%)	0	41 (15%)	17 (6%)	0
Нарушения концентрации калия	19 (7%)	6 (2%)	0	46 (17%)	14 (5%)	0
Нарушения концентрации кальция	7 (3%)	8 (3%)	0	12 (5%)	4 (2%)	0
Нарушения концентрации натрия	17 (6%)	2 (1%)	0	28 (11%)	3 (1%)	0
Нарушения концентрации фосфатов	19 (7%)	1 (менее 1%)	0	25 (9%)	3 (1%)	0
Гипергликемия	2 (1%)	0	0	9 (3%)	3 (1%)	0
Анорексия	13 (5%)	0	0	14 (5%)	1 (менее 1%)	0
Снижение гамма-глутаминтрансферазы	11 (4%)	0	0	12 (5%)	4 (2%)	0
Гипоальбуминемия	5 (2%)	0	0	8 (3%)	0	0
Повышение АЛТ	1 (менее 1%)	0	0	0	1 (менее 1%)	0
Повышение АСТ	1 (менее 1%)	0	0	1 (менее 1%)	2 (1%)	0
Повышение уровня креатинина	4 (2%)	4 (2%)	1 (менее 1%)	17 (6%)	4 (2%)	0
Общие расстройства						
Слабость	34 (13%)	1 (менее 1%)	0	47 (18%)	1 (менее 1%)	0
Лихорадка	5 (2%)	0	1 (менее 1%)	2 (1%)	1 (менее 1%)	0
Общее ухудшение физического состояния	7 (3%)	0	1 (менее 1%)	14 (5%)	2 (1%)	0
Аллергическая реакция	3 (1%)	3 (1%)	0	7 (3%)	5 (2%)	1 (менее 1%)
Проявления кожной токсичности						
Угреподобная сыпь	11 (4%)	1 (менее 1%)	0	16 (6%)	1 (менее 1%)	0
Сухость кожи	0	0	0	1 (менее 1%)	0	0
Ладонно-подошвенный синдром	3 (1%)	0	0	4 (2%)	0	0
Алопеция	1 (менее 1%)	1 (менее 1%)	0	0	0	0
Нарушения системы пищеварения						
Мукозиты полости рта	16 (6%)	4 (2%)	0	34 (13%)	1 (менее 1%)	0
Тошнота	10 (4%)	0	0	28 (11%)	0	0
Рвота	9 (3%)	1 (менее 1%)	0	29 (11%)	0	0
Диарея	14 (5%)	0	0	16 (6%)	1 (менее 1%)	0
Запор	0	0	0	1 (менее 1%)	0	0
Дисфагия	9 (3%)	0	0	16 (6%)	0	0
Инфекционные НЯ любого типа	29 (11%)	8 (3%)	5 (2%)	29 (11%)	10 (4%)	7 (3%)
Расстройства слуха						
Шум в ушах	1 (менее 1%)	0	0	3 (1%)	0	0
Нарушение слуха или тугоухость	1 (менее 1%)	0	0	6 (2%)	0	0
Другие нарушения						
Гипотензия	5 (2%)	0	0	6 (2%)	0	0
Периферическая сенсорная нейропатия	1 (менее 1%)	0	0	1 (менее 1%)	0	0
Диспноэ	4 (2%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (менее 1%)	1 (менее 1%)

ЦЕТУКСИМАБ В СОЧЕТАНИИ С ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Стандартной схемой ХЛТ при местнораспространенном ПРГШ является введение цисплатина 100 мг/м² каждые 3 нед. в процессе ЛТ. Преимущество этого режима ХЛТ по сравнению с только ЛТ установлено метаанализом 63 исследований (10 741 пациент), при этом ОР смерти составило 0,90 (95% ДИ 0,85–0,94; $p < 0,0001$), что соответствует выигрышу 4% в группе ХЛТ при наблюдении 2 и 5 лет [26]. Изучение новых режимов ХЛТ происходило двумя путями: поиск альтернативных препаратов взамен цисплатина для ХЛТ (снижение токсичности без потери эффективности) и введение в режим ХЛТ с цисплатином дополнительных препаратов (увеличение эффективности).

На модели ксенотрансплантата цетуксимаб продемонстрировал синергизм с лучевым воздействием [17]. В связи с этим изучено сочетание лучевой терапии с цетуксимабом при местнораспространенном ПРГШ. В международное рандомизированное исследование были включены 424 пациента с местнораспространенным ПРГШ, стадия III или IV, с измеряемым очагом. Пациенты были рандомизированы на группы только лучевой терапии или лучевой терапии в сочетании с еженедельным приемом цетуксимаба (NCT00004227) [27]. В группе цетуксимаба введение препарата было начато за 1 нед. до начала лучевой терапией в нагрузочной дозе 400 мг/м² с последующим еженедельным введением 250 мг/м² на весь период лучевой терапии. Исследователи могли выбрать один из трех доступных режимов фракционирования лучевой терапии: традиционный – 70 Гр за 35 фракций по 2 Гр, 5 фракций в неделю в течение 7 нед.; гиперфракционированный – 72,0–76,8 Гр за 60–64 фракций по 1,2 Гр дважды в день, 10 фракций в неделю в течение 6–6,5 нед. или интенсивный режим – 72 Гр в 42 фракциях (32,4 Гр, 1,8 Гр/фракция, 5 фракций в неделю в течение 3,6 нед.) с последующим облучением два раза в день (утро – 21,6 Гр, 1,8 Гр/фракция; 5 фракций в неделю в течение 2,4 нед.; день – 18,0 Гр, 1,5 Гр/фракция; 5 фракций в неделю в течение 2,4 нед.). На непораженные лимфоузлы шеи доза облучения составляла от 50 до 54 Гр, в зависимости от режима фракционирования. На метастатические лимфоузлы была применена такая же доза облучения, как на первичную опухоль. Если планировалась шейная лимфодиссекция, доза на лимфатические узлы шеи была 60 Гр. Первичной конечной точкой была продолжительность локорегионарного контроля болезни. Вторичные конечные точки были ОВ, ВБП, ответ опухоли, безопасность. Средняя продолжительность локорегионарного контроля составила 24,4 мес. при комбинированной терапии и 14,9 мес. только при лучевой терапии ($p = 0,005$). Частота сохранения локорегионарного контроля через 1, 2, 3 года в группе лучевой терапии и цетуксимаба составила 63%, 50% и 47%, тогда как в группе только лучевой терапии – 55%, 41% и 34% соответственно ($p < 0,01$ для сравнения через 3 года). Медиана наблюдения составила 54,0 мес., медиана ОВ составила 49,0 мес.

среди пациентов, получавших комбинированное лечение, и 29,3 мес. в группе, получавшей только лучевую терапию ($p = 0,03$). Не было выявлено существенных различий в показателях качества жизни. За исключением кожной токсичности, характерной для цетуксимаба, частота тяжелых побочных эффектов была одинаковой в обеих группах лечения. Примечательно, что цетуксимаб не усугубил общие токсические эффекты лучевой терапии области головы и шеи, такие как мукозит, ксеростомия, дисфагия, боль, потеря веса, слабость. Однако было несколько случаев тяжелых кожных реакций в зоне облучения [28].

Одновременное с ЛТ назначение цетуксимаба (400 мг/м² за неделю до начала ЛТ, далее по 250 мг/м² еженедельно в процессе ЛТ) является альтернативным вариантом по отношению к классической ХЛТ с цисплатином, обеспечивает увеличение общей продолжительности жизни и улучшает локорегионарный контроль в сравнении с ЛТ и не увеличивает токсичность [11].

Результаты исследований, в которых ХЛТ «усиливалась» введением в режим цетуксимаба, не столь однозначны. Рандомизированное исследование III фазы RTOG 0522 ($n = 891$) не выявило преимуществ от добавления цетуксимаба к режиму ХЛТ с цисплатином [29]. В исследовании RTOG-0234 пациенты ($n = 238$) с местнораспространенным ПРГШ получали послеоперационную ХЛТ: 60 Гр, цетуксимаб один раз в неделю + цисплатин 30 мг/м² или доцетаксел 15 мг/м² один раз в неделю. Двухлетняя ОВ составила 69% для группы цисплатина и 79% для группы доцетаксела, двухлетняя ВБП составила 57% и 66% соответственно. Авторы сделали вывод, что послеоперационная ХЛТ с цетуксимабом переносится с предсказуемой токсичностью. Режим ХЛТ «доцетаксел + цетуксимаб» продемонстрировал преимущество перед режимом «цисплатин + цетуксимаб» [30].

ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ И/ЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Иммунотерапия онкологических заболеваний сегодня быстро развивается и становится эффективным инструментом для борьбы с различными формами рака, в том числе ПРГШ. Контрольные точки иммунного ответа (immunological checkpoints) – это система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях. В последние годы активно изучается феномен «ускользания» опухоли от иммунного ответа. Опухолевые клетки экспрессируют трансмембранный белок PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed cell death 1, PD-1)) [31]. При связывании с рецептором клеточной гибели 1 (PD-1) на цитотоксических лимфоцитах блокирует их цитотоксическую активность. В норме участвует в физиологическом механизме подавления аутоиммунных реакций, экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках,

дендритных клетках, макрофагах, мезенхимальных стволовых клетках. При ПРГШ в 45–80% случаев наблюдается гиперэкспрессия PD-L1 на опухолевых клетках [32, 33].

В течение последнего десятилетия ингибиторы контрольных точек иммунного ответа произвели революцию в лечении ряда онкологических заболеваний. Препараты данной группы являются моноклональными антителами, обладающими способностью ингибировать иммуносупрессивные молекулы CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4), PD-1 (белок запрограммированной клеточной гибели 1) и PD-L1 (лиганд PD-1).

Исследование CheckMate-141 показало эффективность терапии ниволумабом (моноклональным антителом к PD-1) у пациентов с рефрактерным рецидивным или метастатическим ПРГШ. Ниволумаб увеличил частоту объективного эффекта с 5,8% до 13,3% и достоверно увеличил медиану продолжительности жизни с 5,1 до 7,5 мес. в сравнении со стандартной ХТ по выбору врача (доцетаксел, метотрексат, цетуксимаб) [34].

Пембролизумаб (моноклональное антитело к PD-1) в подобном по дизайну рандомизированном исследовании KEYNOTE-040 (NCT02252042) улучшил результаты лечения в сравнении со стандартной монотерапией, увеличив частоту объективного эффекта с 10,1% до 14,6% и медиану продолжительности жизни с 6,9 до 8,4 мес. [35]. На основании результатов этих исследований оба препарата были зарегистрированы для проведения второй линии системной терапии у больных с рецидивами заболевания или метастатическим процессом в случае прогрессирования после ранее проведенной химиотерапии с включением цисплатина и вошли в клинические рекомендации [35].

KEYNOTE-048 (NCT02358031) представляло собой рандомизированное исследование III фазы, в которое было включено 882 пациента с некурабельным рецидивирующим или метастатическим (диссеминированным) ПРГШ [36]. Участники были стратифицированы по экспрессии PD-L1, статусу p16, статусу ECOG и рандомизированы (1:1:1) в 3 группы: только пембролизумаб ($n = 301$), пембролизумаб + ХТ ($n = 281$), цетуксимаб + ХТ ($n = 300$). Первичными конечными точками были ОВ и ВБП. При монотерапии пембролизумабом и в группе «пембролизумаб + ХТ» пембролизумаб назначался в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед. до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности, решения о прекращении терапии врачом или пациентом или завершения 35 циклов, в зависимости от того, что произошло раньше. В группе «цетуксимаб + ХТ» цетуксимаб вводился в нагрузочной дозе 400 мг/м², затем 250 мг/м² еженедельно до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности. В группах «пембролизумаб + ХТ» и «цетуксимаб + ХТ» пациенты получали карбоплатин АUC 5 мг/м² или цисплатин 100 мг/м² и 5-фторурацил 1000 мг/м² в день – 4 дня подряд, каждые 3 нед. в течение 6 циклов. В данном исследовании 754 (85%) пациента имели PD-L1 CPS ≥ 1 и 381 (43%) имели PD-L1 CPS ≥ 20 . Монотерапия пембролизумабом продемонстрировала преимущество ОВ по сравнению с цетуксимабом + ХТ при PD-L1 CPS ≥ 20 , медиана ОВ – 14,9 мес. против 10,7 мес. (ОР 0,61; 95% ДИ 0,46–0,81; $p = 0,00034$),

при PD-L1 CPS ≥ 1 медиана ОВ – 12,3 мес. против 10,4 мес. (ОР 0,74; 95% ДИ 0,61–0,89; $p = 0,00080$); медиана ОВ была не хуже медианы ОВ в общей популяции – 11,5 мес. против 10,7 мес. (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,97; $p = 0,00994$). В группе «пембролизумаб + ХТ» был получен выигрыш ОВ по сравнению с цетуксимабом + ХТ в общей популяции, медиана ОВ – 13,0 мес. против 10,7 мес. (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59–0,85; $p = 0,00008$), при CPS ≥ 20 медиана ОВ – 14,7 мес. против 11,0 мес. (ОР 0,62; 95% ДИ 0,46–0,84; $p = 0,00082$), при CPS ≥ 1 медиана ОВ – 13,6 мес. против 10,6 мес. (ОР 0,64; 95% ДИ 0,53–0,78; $p < 0,0001$) (рис. 2). Нежелательные явления произошли у 175 (58,3%) из 300 участников, получавших лечение только пембролизумабом, у 264 (95,7%) из 278 в группе «пембролизумаб + ХТ» и 278 (96,9%) из 287 в группе «цетуксимаб + ХТ». Нежелательные явления стали причиной смерти у 25 (8%) участников в группе монотерапии пембролизумабом, у 32 (12%) в группе «пембролизумаб + ХТ» и у 28 (10%) в группе «цетуксимаб + ХТ». Авторы сделали вывод, что пембролизумаб в сочетании с препаратом платины и 5-фторурацилом значительно улучшает ОВ PD-L1 CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 или более по сравнению с цетуксимабом + ХТ [36].

В настоящее время, согласно рекомендациям RUSSCO, в первой линии терапии могут использоваться режимы на основе пембролизумаба в сочетании с цитостатиками только при наличии экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 1) [11].

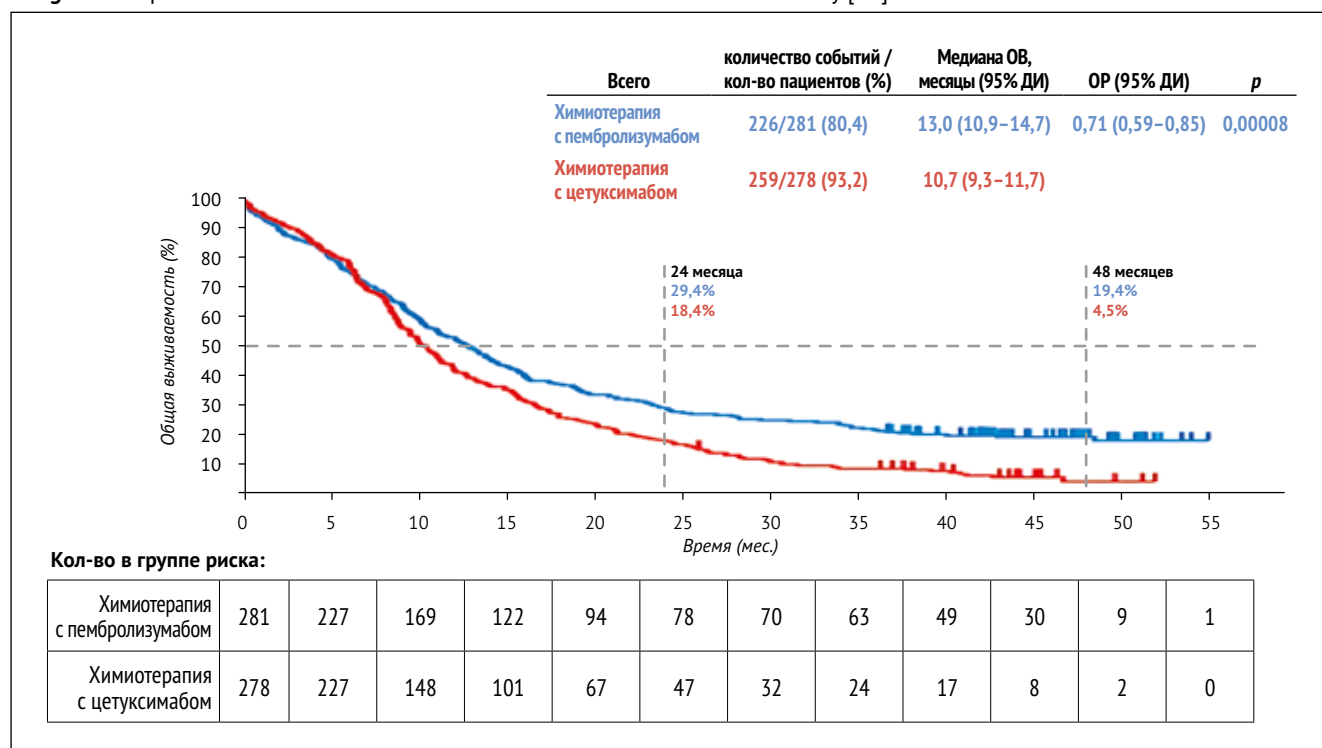
Все более широкое применение ингибиторов контрольных точек в первой линии терапии рецидивного или метастатического ПРГШ потребовало определения оптимальной второй линии терапии после применения иммунных препаратов. Относительно небольшое исследование оценивало эффективность комбинации таксанов ± препараты платины и цетуксимаба после прогрессирования на иммунных препаратах [37]. Из 99 пациентов 63 получили режим «таксан + цетуксимаб» и 36 больных получили тройную комбинацию «таксан + цетуксимаб + препарат платины». У 42% опухоль имела признаки платинорефрактерности, 13 ранее получали таксаны и 24 – цетуксимаб. ЧОО составила 62% (в группе «таксан + цетуксимаб» – 57% и в группе тройной комбинации – 69%), включая 5 полных ответов, частота контроля заболевания – 79%. Медиана ВБП достигла 4,4 мес., медиана ОВ – 7,5 мес. У больных, достигших ПО, его длительность превысила 24 мес. ЧОО у больных, ранее получавших цетуксимаб, составила 50% против 75% среди тех, кому ранее цетуксимаб не назначали. Для получавших/не получавших таксаны ЧОО распределилась следующим образом: 38% против 65%. Авторы сделали вывод о том, что комбинация таксанов и цетуксимаба является высокоэффективной у больных, прогрессирующих на иммунотерапии.

ОСОБЕННОСТИ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЦЕТУКСИМАБА

Наиболее значимым видом токсичности цетуксимаба является класс-специфичная кожная токсичность анти-EGFR препаратов: акнеподобная сыпь, сухость кожи, паронихия. Назначение профилактической терапии до

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость по методу Каплана – Мейера в исследовании KEYNOTE-048 [36]

● **Figure 2.** Kaplan – Meier estimate of overall survival in the KEYNOTE-048 study [36]



начала терапии цетуксимабом позволяет избежать развития кожной токсичности II–III степени [38]. Данные международных исследований свидетельствуют о пользе медикаментозного профилактического лечения, которое снижает степень выраженности всех проявлений кожной токсичности у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR по различным показаниям. Профилактика НЯ включает в себя: информирование пациентов о сроках развития и формах кожной токсичности, применение топического кортикостероида (преимущественно гидрокортизон), увлажнение и фотозащита [39]. Вместе с тем исследования демонстрируют, что назначение антибиотиков тетрациклинового ряда уменьшает тяжесть акнеподобной сыпи, что определяет целесообразность их включения в профилактический комплекс. Самый крупномасштабный метаанализ целесообразности применения антибиотиков тетрациклинового ряда с профилактической целью, в котором было проанализировано 13 исследований, был опубликован в 2016 г. [40]. В большинстве проанализированных исследований была показана целесообразность профилактического применения антибиотиков тетрациклинового ряда в комплексе с топической терапией для профилактики акнеподобной сыпи.

Назначение профилактической терапии, включающей доксициклин 100 мг внутрь один раз в день с 1-го дня терапии цетуксимабом, позволяет избежать развития акнеподобной сыпи 2–3-й степени тяжести [38].

Нутритивная поддержка является важнейшим фактором, влияющим на исход заболевания пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Пациенты с ПРГШ нуждаются в нутритивной поддержке вследствие

нарушения процессов пережевывания и глотания пищи. Неадекватный прием пищи у онкологических больных встречается часто и, как правило, ассоциирован с существенной потерей массы тела. До 80% пациентов с онкологическими заболеваниями имеют нутритивную недостаточность, которая ухудшает результаты лечения, является важным фактором отказа от активной противоопухолевой терапии, негативно влияет на качество жизни больных и в 20% случаев служит непосредственной причиной смерти. Нутритивная поддержка необходима онкологическим больным не только для поддержания метаболических резервов организма, но и для повышения его устойчивости к лечению (хирургическому, лекарственному, лучевому) [41, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на визуальную локализацию ПРГШ, а также характерные первые симптомы заболевания, более 50% больных на момент установления диагноза не подлежат радикальному хирургическому лечению. Для ПРГШ характерна высокая частота рецидивов, которые развиваются более чем у половины пациентов преимущественно в течение 3 лет после окончания радикального лечения. Для лекарственной терапии ПРГШ используются классические цитостатики (препараты платины, таксаны, 5-фторурацил), ингибитор EGFR цетуксимаб, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб и пембролизумаб). Для назначения анти-EGFR терапии (цетуксимаб) при ПРГШ не требуется проведения дополнительных лабораторных исследований для подтверждения экспрессии EGFR. Добавление цетуксимаба к различным

режимам терапии увеличивает ОВ при метастатическом и/или рецидивирующем ПРГШ, данные терапевтические опции входят в клинические рекомендации. Использование цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией при местнораспространенном ПРГШ возможно в качестве альтернативы цисплатину, а также при наличии у пациента риска непереносимости платиносодержащих схем ХЛТ.

Своевременная профилактика и купирование нежелательных явлений, контроль проявлений болезни, мультидисциплинарный подход к пациенту позволяют достичь оптимальных результатов лечения.



Поступила / Received 20.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2024
Принята в печать / Accepted 12.11.2024

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 262 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Chang CP, Chang SC, Chuang SC, Berthiller J, Ferro G, Matsuo K et al. Age at start of using tobacco on the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE). *Cancer Epidemiol*. 2019;63:101615. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101615>.
- Fernandes Q, Merhi M, Raza A, Inchakalody VP, Abdelouahab N, Zar Gul AR et al. Role of Epstein–Barr Virus in the Pathogenesis of Head and Neck Cancers and Its potential as an Immunotherapeutic Target. *Front Oncol*. 2018;8:257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00257>.
- Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3235–3242. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6995>.
- Бычков ВА, Уразова ЛН, Никитина ЕГ, Черемисина ОВ, Чижевская СЮ. Папилломавирусная инфекция и прогрессия опухолей головы и шеи. *Инфекция и иммунитет*. 2014;4(2):162–166. Режим доступа: <https://iimmun.ru/iimm/article/view/167/166>.
- Bychkov VA, Urazova LN, Nikitina EG, Cheremisinina OV, Chizhevskaya SY. Human papillomavirus infection and head and neck cancer progression. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2014;4(2):162–166. (In Russ.) Available at: <https://iimmun.ru/iimm/article/view/167/166>.
- Alfouzan AF. Head and neck cancer pathology: Old world versus new world disease. *Niger J Clin Pract*. 2019;22(1):1–8. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp.310_18.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Li Y, Hu C. Early Death Incidence and Prediction Among Patients With Hypopharynx Squamous Cell Carcinomas. *Ear Nose Throat J*. 2023;1455613231192282. <https://doi.org/10.1177/01455613231192282>.
- van den Besselaar BN, Sewnaik A, Hoesseini A, Dorr MC, Baatenburg de Jong RJ, Offerman MPJ. Causes and Ways of Death in Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;150(4):303–310. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2023.4694>.
- Zapata I, Alvarez M, Hidalgo R, Pajares B, Garcia-Anaya MJ, Toledo MD et al. Causes of death in patients with locally advanced head and neck cancer treated with radiotherapy and systemic therapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1241. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6427-1>.
- Болотина ЛВ, Владимирова ЛЮ, Деньгина НВ, Кутукова СИ, Новик АВ, Романов ИС. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):100–119. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119>.
- Bolotina LV, Vladimirova LY, Dengina NV, Kutukova SI, Novik AV, Romanov IS. Practical recommendations for drug treatment of head and neck tumors. Practical recommendations from RUSSCO, part 1. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s2):100–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119>.
- Pignon JP, Le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>.
- León X, Hitt R, Constenla M, Rocca A, Stupp R, Kovács AF et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol*. 2005;17(6):418–424. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.02.014>.
- Moosmann N, Heinemann V. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7(2):243–256. <https://doi.org/10.1517/14712598.7.2.243>.
- Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM et al. Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):824–832. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.11.824>.
- Fan Z, Baselga J, Masui H, Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res*. 1993;53(19):4637–4642. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8402640/>.
- Saleh MN, Raisch KP, Stackhouse MA, Grizzle WE, Bonner JA, Mayo MS et al. Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFR antibody C225 and radiation. *Cancer Biother Radiopharm*. 1999;14(6):451–463. <https://doi.org/10.1089/cbr.1999.14.451>.
- Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortochaux J, Cortés-Funes H, Hitt R et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5568–5577. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.119>.
- Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azarnia N et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5578–5587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.120>.
- Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F et al. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2171–2177. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.7447>.
- Specenier PM, Vermorken JB. Targeted therapies in head and neck cancer. *Target Oncol*. 2007;2(2):73–88. <https://doi.org/10.1007/s11523-007-0048-3>.
- Burness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8646–8654. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4646>.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802656>.
- Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1941–1947. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv268>.
- Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouzd E, Lafond C, Taberna M et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):463–475. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30755-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30755-5).
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*. 2007;355(9208):949–955. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)90011-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)90011-4/abstract).
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2006;354(6):567–578. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053422>.
- Budach W, Bölke E, Horney B. Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. *N Engl J Med*. 2007;357(5):514–515. <https://doi.org/10.1056/NEJMc071075>.
- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):2940–2950. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5633>.
- Harari PM, Harris J, Kies MS, Myers JN, Jordan RC, Gillison ML et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous

- cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol*. 2014;32(23):2486–2495. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9163>.
31. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015;27(4):450–461. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>.
 32. Li J, Jie HB, Lei Y, Gildener-Leapman N, Trivedi S, Green T et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res*. 2015;75(3):508–518. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1215>.
 33. Badoual C, Hans S, Merillon N, Van Ryswick C, Ravel P, Benhamouda N et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res*. 2013;73(1):128–138. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2606>.
 34. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>.
 35. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10167):156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31999-8).
 36. Harrington KJ, Burtress B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(4):790–802. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02508>.
 37. Saleh K, Vinches M, Safta I, Guiard E, Marret G, Vion R et al. Taxanes plus cetuximab with or without platinum chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):6036. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.6036.
 38. Королева ИА, Болотина ЛВ, Гладков ОА, Горбунова ВА, Когония ЛМ, Круглова ЛС и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):108–131. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-108-131>.
 39. Kafatos G, Dube S, Burdon P, Demonty G, Flinois A, Leclerc M et al. Management of EGFR Inhibitor-induced Skin Toxicity and Factors Impacting Patients' Adherence to Skin Toxicity Treatment: Health Care Provider and Patient Surveys in European Oncology Centers. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(2):100–108.e9. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.01.001>.
 40. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Coiro A, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1166–1174. <https://doi.org/10.1111/bjd.14756>.
 41. Мудунов АМ, Пак МБ, Вольф ЛЯ. Роль нутритивной поддержки в лечении опухолей головы и шеи: клинический случай. *Опухоли головы и шеи*. 2022;12(3):86–94. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-3-86-94>.
 42. Мудунов АМ, Пак МБ, Вольф ЛЯ. The role of nutritional support in treatment of head and neck tumors: clinical case. *Head and Neck Tumors*. 2022;12(3):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-3-86-94>.
 42. Сытов АВ, Зузов СА, Кукош МЮ, Лейдерман ИН, Потопов АЛ, Хотеев АЖ. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):132–142. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-132-142>.
 - Sytov AV, Zuzov SA, Kukosh MYu, Leiderman IN, Potapov AL, Khoteev AZH. Practical recommendations for nutritional support for cancer patients. Practical recommendations from RUSSCO, part 2. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s2):132–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-132-142>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Королева Ирина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; korolevaia_samara@mail.ru

Копп Михаил Валериевич, д.м.н., профессор, врач-онколог многопрофильной клиники, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; mvkopp@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; korolevaia_samara@mail.ru

Mikhail V. Kopp, Dr. Sci. (Med.), Professor, Oncologist of the Multidisciplinary Clinic, Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; mvkopp@mail.ru

Палбоциклиб в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного исследования

А.В. Султанбаев^{1,2✉}, rkodrb@yandex.ru, И.В. Колядина^{3,4}, А.Ф. Насретдинов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, В.Е. Аскарров¹, Ш.И. Мусин¹, К.Т. Ахматгареева¹, Н.И. Султанбаева¹, В.М. Забелин⁵, Р.Т. Аюпов¹, А.А. Измаилов¹

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Прорывом в лечении метастатического гормонозависимого (HR+) рака молочной железы (мРМЖ) стала комбинированная эндокринотерапия с CDK4/6-ингибиторами, позволившая существенно пролонгировать время ответа опухоли на лечение и медиану выживаемости до прогрессирования. Эффективность комбинированной эндокринотерапии в условиях реальной практики представляет собой предмет особого внимания ввиду более широкой популяции пациентов с различным соматическим статусом и коморбидностью, нередко не включаемых в рандомизированные исследования.

Цель. Выполнить анализ данных реальной клинической практики по использованию палбоциклиба для лечения пациентов с HR+ HER2- мРМЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Уфа).

Материалы и методы. Были проанализированы данные у 323 пациенток. В нашем исследовании изучена эффективность комбинированной эндокринотерапии с палбоциклибом у пациенток с метастатическим HR+HER2-раком молочной железы. Данные о клинико-патологических характеристиках пациентов и прогрессировании заболевания при приеме палбоциклиба были получены путем анализа клинических данных историй заболевания и отчетов о радиологических/патоморфологических исследованиях.

Результаты. Медиана возраста пациенток, включенных в исследование, составила 62 года. При оценке противоопухолевого ответа у 54 (16,7%) пациенток был зарегистрирован частичный ответ, у 212 (65,6%) пациенток – стабилизация, у 57 (17,8%) пациенток – прогрессирование. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13 мес. Нежелательные явления 3-й степени были отмечены у 23 пациенток – нейтропения в 21,7% случаев, гепатотоксичность – в 47,8% случаев, кардиотоксичность – в 17,4% случаев, коагулопатия – в 4,3% случаев. Ни одна пациентка не сошла с терапии по причине нежелательных явлений. Лучшие результаты лечения имели пациентки, у которых комбинация палбоциклиба с эндокринным партнером использована в качестве первой линии лечения распространенной стадии.

Выводы. Настоящий анализ реальных данных о применении палбоциклиба в реальной клинической практике подтверждает данные РКИ относительно эффективности и безопасности использования ингибиторов CDK4/6 для лечения пациентов с HR+ HER2- мРМЖ.

Ключевые слова: комбинированная эндокринотерапия с палбоциклибом, CDK4/6-ингибиторы, распространенный люминальный (HR+) рак молочной железы, реальная клиническая практика

Для цитирования: Султанбаев АВ, Колядина ИВ, Насретдинов АФ, Меньшиков КВ, Аскарров ВЕ, Мусин ШИ, Ахматгареева КТ, Султанбаева НИ, Забелин ВМ, Аюпов РТ, Измаилов АА. Палбоциклиб в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного исследования. *Медицинский совет*. 2024;18(21):42–50. <https://doi.org/10.21518/ms2024-536>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Palbociclib in real clinical practice: Results of a single-center observational study

Alexander V. Sultanbaev^{1,2✉}, rkodrb@yandex.ru, Irina V. Kolyadina^{3,4}, Ainur F. Nasretdinov¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Vadim E. Askarov¹, Shamil I. Musin¹, Kamila T. Akhmetgareeva¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Vadim M. Zabelin⁵, Rustam T. Ayupov¹, Adel A. Izmailov¹

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. A breakthrough in the treatment of metastatic hormone-dependent (HR+) breast cancer was combination endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors, which significantly prolonged the tumor response time to treatment and the median survival before progression. The effectiveness of combination endocrine therapy in real-life practice is of particular interest due to the wider population of patients with different somatic status and comorbidity, often not included in randomized trials.

Aim. Analyze of palbociclib using for treating patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (mBC) at the Republican Clinical Oncology Dispensary.

Materials and methods. Data from 323 patients were analyzed. Our study examined the effectiveness of combination endocrine therapy with palbociclib in patients with metastatic HR+ HER2– breast cancer. Data on the clinicopathological characteristics of patients and disease progression during palbociclib administration were obtained by reviewing clinical data from patient records and radiological/pathological examination reports.

Results. The median age of patients included in the study was 62 years. When assessing the antitumor response, a partial response was recorded in 54 patients (16.7%), stabilization in 212 patients (65.6%), and progression in 57 patients (17.8%). The median progression-free survival was 13 months. Grade 3 adverse events were noted in 23 patients: neutropenia in 21.7% of cases, hepatotoxicity in 47.8% of cases, cardiotoxicity in 17.4% of cases, and coagulopathy in 4.3%. No patient discontinued therapy due to adverse events. The best treatment results were achieved by patients who used the combination of palbociclib with an endocrine partner as the first line of treatment for advanced stage.

Conclusion. This analysis of real-world data on the use of palbociclib in real-world clinical practice confirms the RCT data on the efficacy and safety of using CDK4/6 inhibitors for the treatment of patients with HR+ HER2– mBC.

Keywords: palbociclib, CDK4/6 inhibitors, breast cancer, luminal, real-world practice

For citation: Sultanbaev AV, Kolyadina IV, Nasretidinov AF, Menshikov KV, Askarov VE, Musin ShI, Akhmetgareeva KT, Sultanbaeva NI, Zabelin VM, Ayupov RT, Izmailov AA. Palbociclib in real clinical practice: Results of a single-center observational study. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(21):42–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-536>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В современной онкологии лечение метастатической стадии люминального рака молочной железы нельзя представить без CDK4/6-ингибиторов. Получено множество сообщений о высокой эффективности и безопасности комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами как в рамках регистрационных клинических исследований, так и в реальной клинической практике [1–5]. Первым представителем класса ингибиторов циклинзависимых киназ, появившихся в арсенале онкологов, является палбоциклиб; ряд исследований показал значимое преимущество его комбинаций с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом по сравнению с моноэндокринотерапией. Так, в исследовании PALOMA-3 добавление палбоциклиба к фулвестранту позволило улучшить медиану ВБП по сравнению с только фулвестрантом после прогрессии на стандартной гормонотерапии (9,5 мес. против 4,6 мес. (OR: 0,46; 95% ДИ: 0,36–0,59, $p < 0,0001$)) [6], а медиана ВБП при комбинации палбоциклиба с летрозолом в первой линии лечения существенно превысила таковую при моноэндокринотерапии летрозолом – 24,8 мес. против 14,5 мес. (OR: 0,58; 95% ДИ: 0,46–0,72; $P < 0,001$) [7]. Механизм противоопухолевой активности палбоциклиба основывается на связывании циклинзависимых киназ 4-го и 6-го типов, что, в свою очередь, предотвращает фосфорилирование белка ретинобластомы и активации E2F транскрипционного фактора, влияющего на процесс клеточного деления [8–10]. Важно отметить, что преимущество комбинированной эндокринотерапии в виде значимого увеличения выживаемости

без прогрессирования (ВБП), частоты объективных ответов (ЧОО) и частоты клинического ответа было доказано у разного контингента пациентов независимо от возраста, функционального статуса, локализации опухоли, предыдущей противоопухолевой терапии, выживаемости без признаков болезни после адъювантной терапии или гистологического подтипа [7, 11]. Однако полученные результаты по общей выживаемости не получили статистической значимости между экспериментальной и контрольной группами: при медиане наблюдения в 90 мес. медиана общей выживаемости в группе летрозолом и палбоциклиба (95% ДИ) составила 53,9 мес. (49,8–60,8), а в группе летрозолом и плацебо – 51,2 мес. (43,7–58,9) (OR = 0,956; 95% ДИ: 0,777–1,177) [12]. Особый интерес представляет подгруппа пациентов с поздним рецидивом заболевания (>12 мес.), когда отмечены достоверно значимые различия в общей выживаемости: медиана общей выживаемости в группе летрозолом и палбоциклиба (95% ДИ) составила 66,3 мес. (52,1–79,7), а в группе летрозолом и плацебо – 47,4 мес. (37,7–57,0) (OR = 0,73; 95% ДИ: 0,53–1,01) [12]. Тем не менее значительное улучшение ВБП сделало гормонотерапию в комбинации с CDK4/6-ингибиторами предпочтительной опцией лечения люминальных типов метастатического рака молочной железы.

Самыми частыми нежелательными явлениями при применении палбоциклиба оказались нейтропения и лейкопения. В исследовании PALOMA-2 частота развития нейтропений всех степеней достигала 79,5%, при этом 3-я степень токсичности проявлялась в 56,1% случаев, 4-я степень – в 10,4%, а случаи фебрильной нейтропении наблюдались редко – у 1,6% пациентов [7]. Некоторые исследования даже

указывают на возможность исключения модификации дозы палбоциклиба при наблюдаемой нейтропении 3-й степени без повышения риска развития фебрильной нейтропении [13, 14]. При этом стоит напомнить, что нейтропения на CDK4/6-ингибиторах отличается от таковой при цитостатической химиотерапии. Объяснением данного эффекта является принципиальная разница воздействия на костный мозг палбоциклиба в отличие от химиотерапии – CDK4/6-ингибиторы останавливают клеточный цикл без апоптоза клетки: это позволяет достичь практически мгновенного восстановления пролиферации после окончания приема препарата [15].

Рак молочной железы довольно часто метастазирует в головной мозг; у 15–30% пациентов с метастатической болезнью диагностируется интракраниальное поражение [16]. В исследованиях PALOMA 1–3 рандомизированы единицы пациентов с метастатическим поражением головного мозга, у которых был достигнут контроль над процессом; при этом существует ряд других сообщений о потенциале использования палбоциклиба у пациентов с интракраниальными метастазами [17]. Однако эффективность палбоциклиба может быть ограничена его низкой способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер из-за работы эффлюксного насоса [18, 19].

Изучение эффективности и безопасности комбинированной эндокринотерапии с палбоциклибом в рамках рутинной клинической практики весьма актуально ввиду более сложной популяции больных как по предлеченности и соматическому статусу, так и по локализации метастазов, как, например, при интракраниальном поражении, что послужило основанием для проведения данного анализа.

Цель исследования – проанализировать данные реальной клинической практики по использованию палбоциклиба для лечения пациентов с HR+HER2- мПМЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (г. Уфа).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ эффективности лечения 323 пациенток с метастатическим люминальным РМЖ, получавших комбинированную эндокринотерапию с палбоциклибом на базе ГАУЗ РКОД Минздрава РБ с 2020 по 2024 г. Медиана возраста пациенток составила 62 года; у 180 (55,7%) пациенток диагностирован люминальный А РМЖ, у 143 (44,3%) – люминальный В HER2-негативный подтип. Висцеральные метастазы диагностированы в 163 (50,5%) случаях, у 14 (4,3%) пациенток выявлены метастазы в головной мозг. Терапия с включением палбоциклиба проводилась в качестве первой линии лечения распространенной стадии у 114 (35,3%) больных, второй линии – у 56 (17,3%), третьей линии – 69 (21,4%), четвертой – у 41 (12,7%), в пятой и более поздних линиях – у 43 (13,3%) пациенток. Ингибиторы ароматазы в качестве эндокринного партнера были использованы у 55 (17%) пациенток, в 268 (83%) случаях назначался фулвестрант. На момент проведения анализа 170 (52,6%) пациенток оставались живы, 153 (47,4%) пациентки умерли от прогрессирования заболевания. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95%-ные доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе пациентов составила 13 мес. (рис. 1).

При оценке противоопухолевого ответа у 54 (16,7%) пациенток был зарегистрирован частичный ответ, у 212 (65,6%) пациенток – стабилизация, у 57 (17,6%) пациенток констатировано прогрессирование.

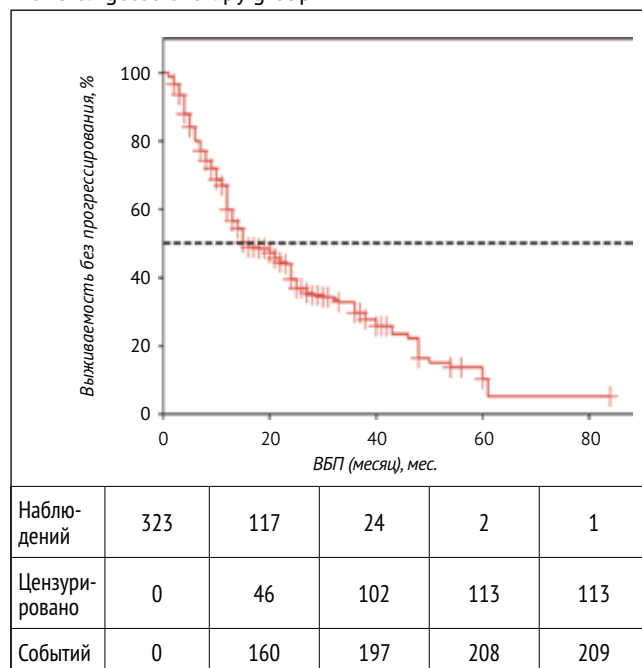
Длительность наблюдения для оценки общей выживаемости составила 31 мес.; 20-месячная общая выживаемость составила 63,1%.

У пациентов на фоне терапии отмечались нежелательные явления разной степени. Нейтропения первой и второй степеней отмечена у 154 пациентов (47,7%).

При оценке нежелательных явлений третьей степени токсичности отмечены у 23 (7,1%) пациентов: нейтропения – в 21,7% случаев (5 пациенток); гепатотоксичность – 47,8% (11 пациенток); коагулопатия – 4,3% (1 пациентка). Ни один пациент не сошел с терапии по причине нежелательных явлений. У 11 пациенток (3,4% от общей популяции) с гепатотоксичностью 3-й степени отмечено повышение уровня аланинаминотрансферазы более чем в 5 раз от верхней границы нормы, что сопоставимо с результатом, представленным в рандомизированном клиническом исследовании PALOMA-3, где у 3% пациентов отмечено повышение АЛТ 3-й степени [6]. Несмотря на то что ингибиторы CDK4/6 в целом считаются безопасными, существуют некоторые исследования, которые показали различные

● **Рисунок 1.** Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе гормонотаргетной терапии

● **Figure 1.** Median progression-free survival in the total hormone-targeted therapy group



кардиотоксические эффекты этих препаратов [20]. В метаанализе шести клинических испытаний с участием 3 743 пациентов палбоциклиб продемонстрировал значительно меньшую вероятность удлинения интервала QT по сравнению с рибоциклибом [20]. Тем не менее в нашем исследовании отмечены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в 17,4% случаях (4 пациентки), что проявлялось в виде удлинения интервала QT > 500 мс. У всех 4 пациенток в анамнезе отмечается терапия антрациклинами, лучевая терапия в область удаленной опухоли и сердечно-сосудистая патология (сердечная недостаточность, ИБС, аритмия). Удлинение интервала QT считается не характерным для терапии палбоциклибом и, возможно, связано с сопутствующей кардиогенной патологией.

Случаев фебрильной нейтропении не зарегистрировано. Тем не менее из-за нежелательных явлений 3-й степени у пациенток лечение прерывалось. Начало очередного цикла откладывалось. Эти показатели оказались ниже аналогичных показателей, зарегистрированных в РКИ PALOMA-2 и PALOMA-3.

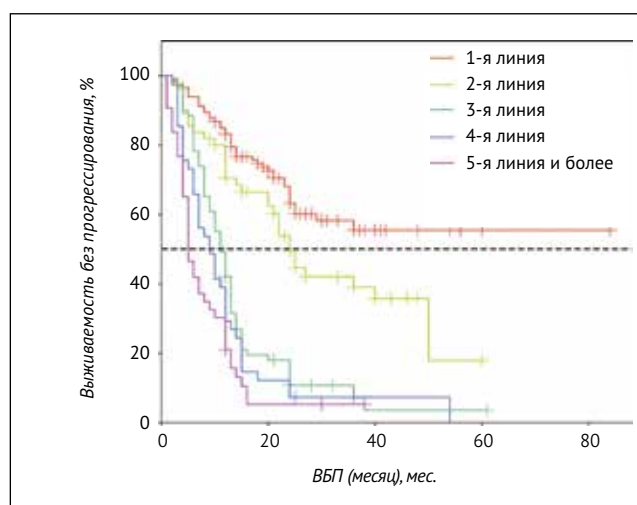
Стратификация была проведена по линии терапии, в которой применялся палбоциклиб, наличию или отсутствию висцеральных метастазов, наличию или отсутствию метастазов в головной мозг, по гормональному партнеру в комбинации, а также в зависимости от степени объективного ответа.

Наши данные демонстрируют, что для достижения наилучшей эффективности терапии HR+HER2- мПМЖ необходимо назначение палбоциклиба в ранних (1–2) линиях лечения.

Анализ показал, что выживаемость без прогрессирования в группе пациентов, получающих палбоциклиб в комбинации с гормонами в 1-й линии, не была достигнута. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, получающих терапию во 2-й линии, составила

● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии палбоциклибом в комбинации с гормональным препаратом

● **Figure 2.** Progression-free survival according to the palbociclib plus endocrine therapy (ET) line



1-я линия

Наблю- дений	114	69	12	1	1
Цензури- ровано	0	16	60	71	71
Событий	0	30	42	42	42

2-я линия

Наблю- дений	56	30	10	0	0
Цензури- ровано	0	6	15	24	24
Событий	0	20	31	32	32

3-я линия

Наблю- дений	69	12	1	1	0
Цензури- ровано	0	1	6	6	7
Событий	0	56	62	62	62

4-я линия

Наблю- дений	41	5	1	0	0
Цензури- ровано	0	0	2	2	2
Событий	0	36	38	39	39

5-я линия и более

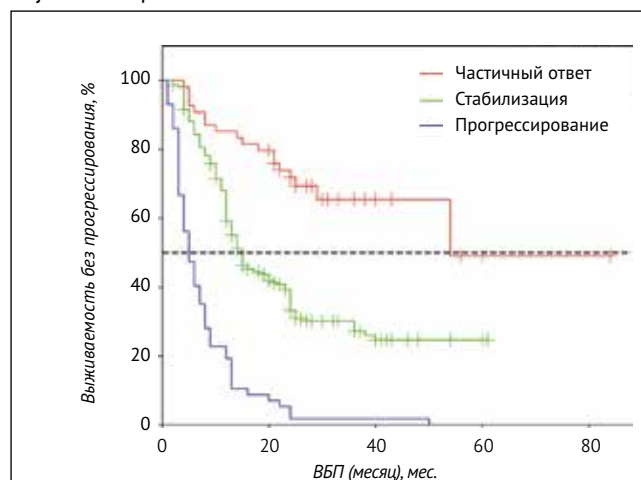
Наблю- дений	43	2	0	0	0
Цензури- ровано	0	1	3	3	3
Событий	0	40	40	40	40

24,00 мес. от начала терапии (95% ДИ: 20,00–40,00 мес.). Медиана выживаемость без прогрессирования в группе пациентов, получающих терапию в 3-й линии, составила 11,00 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 9,00–13,00 мес.). Медиана выживаемость без прогрессирования при терапии на 4-й линии составила 9,00 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 6,00–12,00 мес.). Медиана выживаемость без прогрессирования в группе пациентов, получающих лечение на 5-й и более линиях, – 5,00 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 4,00–8,00 мес.).

Не отмечалось статистически значимых различий при оценке влияния висцеральных метастазов на показатели ВБП (ОР: 0,913 ДИ: 95%; 0,525–1,588, $p = 0,746$) в общей группе, а также в подгруппах с поражением печени (ОР: 0,738 ДИ: 95%; 0,487–1,118, $p = 0,151$), легких (ОР: 1,185 ДИ: 95%; 0,737–1,908, $p = 0,483$).

● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от выраженности объективного ответа

● **Figure 3.** Progression-free survival according to the depth of objective response



Частичный ответ

Наблюдений	54	42	5	1	1
Цензурировано	0	1	32	35	35
Событий	0	11	17	18	18

Стабилизация

Наблюдений	212	71	18	1	0
Цензурировано	0	23	54	71	72
Событий	0	118	140	140	140

Прогрессирование

Наблюдений	57	4	1	0	0
Цензурировано	0	0	0	0	0
Событий	0	53	56	57	57

Также не было отмечено статистически значимого влияния на показатели ВБП наличия метастазов в головной мозг (ОР: 1,441 ДИ: 95%; 0,732–2,837, $p = 0,29$).

Нами отмечена важная прогностическая роль глубины ответа на исходы комбинированной терапии с палбоциклибом: по сравнению с частичным ответом при стабилизации заболевания отмечено значимое увеличение риска прогрессирования (ОР: 6,667 ДИ: 95%; 3,739–11,890, $p < 0,001$). Выживаемость без прогрессирования в зависимости от выраженности объективного ответа представлена на *рис. 3*.

При оценке влияния длительности эффекта было отмечено статистически значимое снижение риска смерти при увеличении времени до прогрессии более 24 мес. (ОР: 0,564 ДИ: 95%; 0,368–0,864, $p = 0,008$).

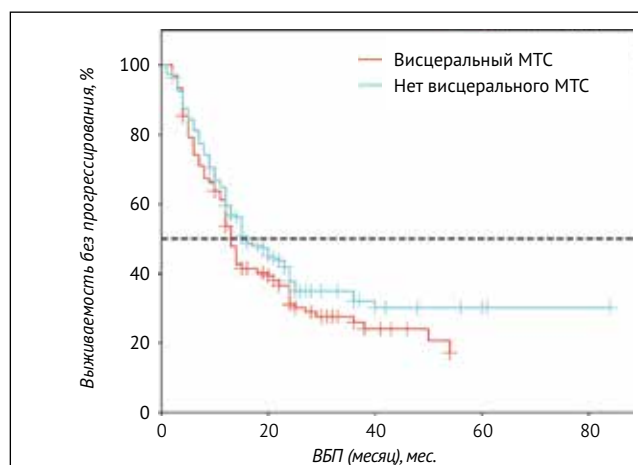
Из данных, представленных на *рис. 2*, следует, что чем лучше ответ на проводимую терапию, тем лучше показатели выживаемости без прогрессирования.

Результаты нашего анализа не показали, что наличие висцеральных метастазов усугубляет течение заболевания при комбинированной гормонотаргетной терапии (*рис. 4*).

Одним из важнейших результатов нашего исследования был факт увеличения риска прогрессирования заболевания при использовании комбинации с палбоциклибом

● **Рисунок 4.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия висцерального метастазирования

● **Figure 4.** Progression-free survival according to the presence of visceral metastasis



Висцеральный МТС

Наблюдений	163	57	11	0	0
Цензурировано	0	9	39	48	48
Событий	0	97	113	115	115

Нет висцерального МТС

Наблюдений	160	60	13	2	1
Цензурировано	0	15	47	58	59
Событий	0	85	100	100	100

за пределами первой линии, что подчеркивает актуальность и назначения комбинированной эндокринотерапии в дебюте лечения распространенной стадии гормонозависимого РМЖ. Из данных, представленных на рис. 5, следует, что назначение палбоциклиба в 1-й линии дает пациентам преимущество в выживаемости без прогрессирования. На момент проведения анализа в группе пациенток, получающих терапию в 1-й линии, медиана выживаемости без прогрессирования не достигнута.

Наличие метастазов в головной мозг обычно является важным негативным прогностическим фактором, однако у пациенток, получающих палбоциклиб, наличие интракраниального поражения значимого влияния на ВБП не оказало (рис. 6).

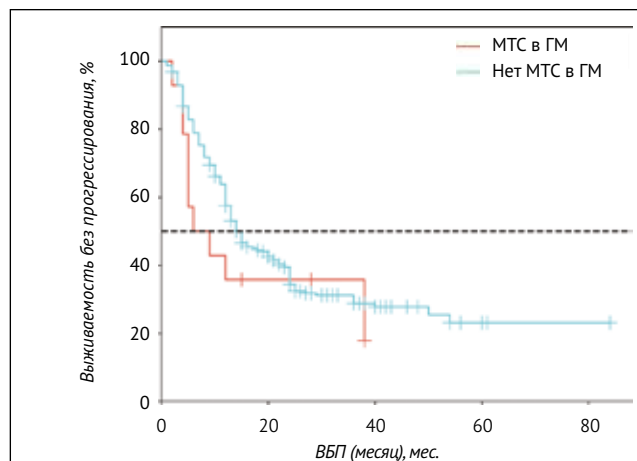
Еще одним важным прогностическим фактором в нашем исследовании оказалась продолжительность ответа на терапию с палбоциклибом: при ответе на лечение менее 12 мес. отмечено существенное уменьшение продолжительности жизни (рис. 7).

Анализ показал, что медиана общей выживаемости в группе пациенток, прогрессирующих на палбоциклибе в течение 12 мес., составила 25,00 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 20,00–31,00 мес.). Медиана общей

выживаемости в группе пациенток, прогрессирующих в течение 12–24 мес., не была достигнута. Медиана общей выживаемости в группе пациенток, прогрессирующих после 24 мес., составила 38,00 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 31,00–∞ мес.).

● **Рисунок 6.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия метастазов в головной мозг

● **Figure 6.** Progression-free survival according to the presence of brain metastases



МТС в ГМ

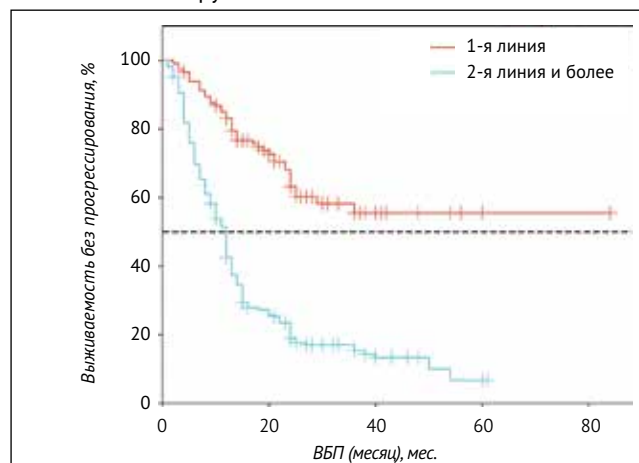
Наблю-дений	14	4	0	0	0
Цензури-ровано	0	1	4	4	4
Событий	0	9	10	10	10

Нет МТС в ГМ

Наблю-дений	309	113	24	2	1
Цензури-ровано	0	23	82	102	103
Событий	0	173	203	205	205

● **Рисунок 5.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии, в которой применяли комбинацию с палбоциклибом

● **Figure 5.** Progression-free survival according to the palbociclib combination therapy line



1-я линия

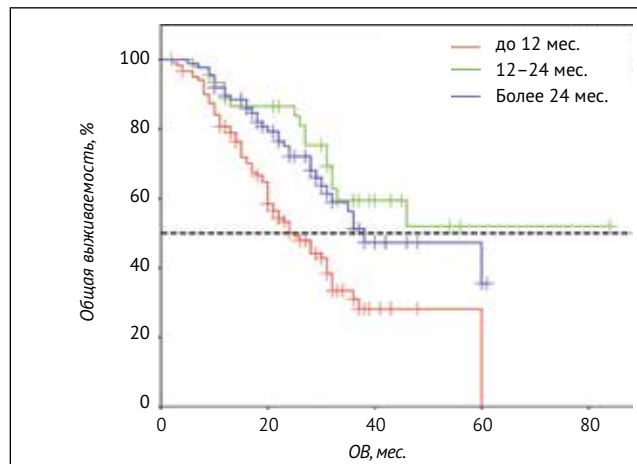
Наблю-дений	114	68	12	1	1
Цензури-ровано	0	16	60	71	71
Событий	0	30	42	42	42

2-я линия и более

Наблю-дений	209	49	12	1	0
Цензури-ровано	0	8	26	35	36
Событий	0	152	171	173	173

● **Рисунок 7.** Частота смертей в зависимости от длительности противоопухолевого ответа на терапию с палбоциклибом

● **Figure 7.** Death rates according to the duration of antitumor response to palbociclib therapy



В исследовании нами было отмечено, что риск смерти выше в группе пациентов, прогрессирующих в течение 12 мес., что, вероятнее всего, связано с развившейся резистентностью к противоопухолевым препаратам, и это вполне могло ухудшить результаты последующего лечения.

Полученные нами результаты сопоставимы с результатами рандомизированного исследования PARSIFAL и демонстрируют равную эффективность при применении как фулвестранта, так и ингибиторов ароматазы в комбинации с фулвестрантом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование подтверждает данные об эффективности комбинированной эндокринотерапии с палбоциклибом при гормонозависимом распространенном РМЖ, ранее полученные в регистрационных исследованиях. Следует отметить, что эффективность палбоциклиба была нами показана в таких сложных клинических ситуациях, как висцеральное поражение и метастазы в головной мозг; при этом было отмечено отсутствие статистических различий в ВБП для групп с висцеральными метастазами и без них. Данные результаты можно сопоставить с выводами исследования RIGHT CHOICE [21] об эффективности применения комбинированной гормонотерапии с CDK4/6-ингибиторами в первой линии лечения HR+HER2- мРМЖ, а не химиотерапии. Эту же мысль подтверждают наши данные об увеличении рисков прогрессирования, в случае если исследуемая гормонотерапия назначалась не в первой, а в последующих линиях.

Статистически значимым оказалось влияние глубины ответа на терапию и времени до последующего прогрессирования; пациенты со стабилизацией опухолевого процесса на терапии с палбоциклибом имели больший риск прогрессии, чем те, у которых наблюдался частичный ответ. Не было зарегистрировано ни одного случая полного ответа, частота контроля над заболеванием составила 82,4%, что оказалось довольно близким к результатам исследования PALOMA-2 – 84,9% и выше результатов терапии в PALOMA-3 – 66,6%.

Оценка общей выживаемости в нашем исследовании показала несколько худшие результаты, чем в регистрационных исследованиях. Прогнозируемая медиана ОВ составила 31 мес., тогда как в PALOMA-2 и -3 эти показатели составляли 34–37 мес.; 20-месячная выживаемость в исследовании PALOMA-3 также находилась на уровне 60%, однако в PALOMA-2 этот показатель достигал 80%. Причиной этому служит ряд неблагоприятных факторов в нашем

исследовании: поздние линии начала терапии, перекося в сторону группы с фулвестрантом и наличие пациентов с менее сохранным соматическим статусом (ECOG > 1). Тем не менее наши результаты указывают на достаточно высокую эффективность комбинаций с палбоциклибом в условиях реальной клинической практики.

Интересным и неожиданным является и распределение нежелательных явлений на терапии палбоциклибом – самым частым нежелательным явлением оказалась гепатотоксичность, а вторым по частоте – нейтропения любой степени, хотя чаще мы ожидаем миелотоксических проявлений. И скорее всего, так оно и есть: результаты из нашего исследования, вероятно, связаны с дисбалансом регистрации этих нежелательных явлений – большинство пациентов получало препарат в рамках льготы, и визиты к доктору принимали нечастый характер, т. к. пациенты, не чувствующие ухудшения состояния, старались избегать лишних посещений врача. Именно поэтому регистрация нежелательных явлений носила крайне нерегулярный характер. Несмотря на это, все же можно сделать вывод, что качество жизни пациентов, принимающих палбоциклиб, значимо не падает.

ВЫВОДЫ

Комбинированная эндокринотерапия с палбоциклибом является современной и оптимальной стратегией лечения гормонозависимого распространенного РМЖ, показывающей высокий контроль над опухолевым процессом и улучшение отдаленных результатов лечения. Палбоциклиб эффективен у пациентов с висцеральными метастазами, метастазами в головной мозг и имеет значимое преимущество при назначении в первой линии терапии. Выраженность объективного ответа на терапию служит прогностическим маркером общей выживаемости. Терапия палбоциклибом безопасна и не снижает качества жизни.

Палбоциклиб, как яркий представитель класса ингибиторов циклинзависимых киназ, может рассматриваться в приоритетном порядке для лечения как впервые выявленного метастатического люминального HER-негативного рака молочной железы, так и рецидивирующих форм заболевания. Даже в случае висцерального поражения комбинированная эндокринотерапия с CDK4/6-ингибиторами имеет стратегические преимущества, сочетая в себе высокую эффективность, безопасность, удобство применения и комфорт терапии как для пациентов, так и онкологов.



Поступила / Received 17.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2024
Принята в печать / Accepted 14.11.2024

Список литературы / References

- Spring LM, Wander SA, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(3):25. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0769-3>.
- Miron AI, Anghel AV, Barnonschi AA, Mitre R, Liscu HD, Găinariu E et al. Real-World Outcomes of CDK4/6 Inhibitors Treatment in Metastatic Breast Cancer in Romania. *Diagnostics*. 2023;13(11):1938. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111938>.
- Skocilic I, Golcic M, Bukovica Petrc A, Kolak M, Kolovrat D, Ropac S et al. Real-World Data with CDK4/6 Inhibitors-A Single Center Experience from Croatia. *J Pers Med*. 2024;14(9):895. <https://doi.org/10.3390/jpm14090895>.
- Kish JK, Ward MA, Garofalo D, Ahmed HV, McRoy L, Laney J et al. Real-world evidence analysis of palbociclib prescribing patterns for patients with advanced/metastatic breast cancer treated in community oncology practice in the USA one year post approval. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0958-2>.
- Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Меньшиков КВ, Меньшикова ИА и др. Многолетний опыт применения рибозицикла у больных раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2023;13 (3s1):127–128. Режим доступа: <https://elibrary.ru/epsuaw>.

- Sultanbaev AV, Musin ShI, Nasretidinov AF, Sultanbayeva NI, Menshikov KV, Menshikova IA et al. Many years of experience in the use of ribociclib in patients with breast cancer. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s1):127–128. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/epsuaw>.
6. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425–439. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).
 7. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>.
 8. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev*. 1999;13(12):1501–1512. <https://doi.org/10.1101/gad.13.12.1501>.
 9. Goodrich DW, Wang NP, Qian YW, Lee EY, Lee WH. The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. *Cell*. 1991;67(2):293–302. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90181-w](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90181-w).
 10. Harbour JW, Luo RX, Dei Santi A, Postigo AA, Dean DC. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell*. 1999;98(6):859–869. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81519-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81519-6).
 11. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3).
 12. Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(9):994–1000. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00137>.
 13. Ham A, Kim MH, Kim GM, Kim JH, Kim JY, Park HS et al. Palbociclib use with grade 3 neutropenia in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;183(1):107–116. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05750-y>.
 14. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):130–146. <https://doi.org/10.1038/nrd4504>.
 15. Malumbres M, Sotillo R, Santamaría D, Galán J, Cerezo A, Ortega S et al. Mammalian cells cycle without the D-type cyclin-dependent kinases Cdk4 and Cdk6. *Cell*. 2004;118(4):493–504. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.08.002>.
 16. Witzel I, Oliveira-Ferrer L, Pantel K, Müller V, Wikman H. Breast cancer brain metastases: biology and new clinical perspectives. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0665-1>.
 17. DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):37. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01409-8>.
 18. Niikura N, Hayashi N, Masuda N, Takashima S, Nakamura R, Watanabe K et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):103–112. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3090-8>.
 19. Demeule M, Régina A, Jodoin J, Laplante A, Dagenais C, Berthelet F et al. Drug transport to the brain: key roles for the efflux pump P-glycoprotein in the blood-brain barrier. *Vascul Pharmacol*. 2002;38(6):339–348. [https://doi.org/10.1016/S1537-1891\(02\)00201-x](https://doi.org/10.1016/S1537-1891(02)00201-x).
 20. Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borgonovo K, Parati MC et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):597–604. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05133-y>.
 21. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, Eralp Y, Yap YS, Im SA et al. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(23):2812–2821. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00144>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов, Р.Т. Аюпов, А.А. Измаилов

Концепция и дизайн исследования – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов

Написание текста – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов

Сбор и обработка материала – А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, К.Т. Ахматгареева, Н.И. Султанбаева

Обзор литературы – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов

Анализ материала – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов

Статистическая обработка – А.В. Султанбаев

Редактирование – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, В.М. Забелин, Р.Т. Аюпов, В.Е. Аскаров, А.А. Измаилов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов, В.Е. Аскаров, Н.И. Султанбаева, Р.Т. Аюпов, А.А. Измаилов

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov, Rustam T. Ayupov, Adele A. Izmailov

Study concept and design – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov

Text development – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov

Collection and processing of material – Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin, Kamila T. Akhmetgareeva, Nadezda I. Sultanbaeva

Literature review – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov

Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov

Statistical processing – Alexander V. Sultanbaev

Editing – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Vadim M. Zabelin, Rustam T. Ayupov, Vadim E. Askarov, Adele A. Izmailov

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov, Vadim E. Askarov, Nadezda I. Sultanbaeva, Rustam T. Ayupov, Adele A. Izmailov

Информация об авторах:

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; irinakolyadina@yandex.ru

Насретдинов Айнура Фанутович, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru
Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Аскарков Вадим Евгеньевич, заведующий амбулаторным отделением противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; rkodrb@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмаилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Ахметгареева Камила Тагировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0773-1239>; rkodrb@yandex.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Забелин Вадим Максимович, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0000-8375-3953>; zabelinvm@yandex.ru

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Information about the authors:

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; irina-kolyadina@yandex.ru

Ainur F. Nasretidinov, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy at the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Vadim E. Askarov, Head of the Outpatient Department of Antitumor Drug Therapy, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Kamila T. Akhmetgareeva, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0773-1239>; rkodrb@yandex.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Vadim M. Zabelin, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8375-3953>; zabelinvm@yandex.ru

Rustam T. Ayupov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Транслокации *NTRK*: от общего к частному

М.В. Соловьева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7604-6396>, solo_mariyka@mail.ru

К.К. Лактионов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

К.А. Саранцева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>, sarantsevaka@gmail.com

М.Г. Гордиев³, <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>, marat7925@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Центр лабораторных исследований; 115580, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 49, к. 1

Резюме

Молекулярно-генетический профиль рака легкого весьма разнообразен, что затрудняет формирование единого портрета пациента и требует вовлечение определенных генетических тестирований в диагностику. Существуют основные механизмы активации онкогенов, включающие в себя точечные мутации, изменения числа копий (амплификации) и слияния (fusion), которые встречаются при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Современная молекулярно-направленная терапия у пациентов с НМРЛ увеличивает длительность контроля над заболеванием, а в некоторых случаях переводит некогда смертельное заболевание в хроническое. На данный момент в стандартный объем тестирования входит определение мутаций в гене *EGFR* 18–21 экзоны, транслокаций *ALK*, транслокаций *ROS1* и мутаций *BRAF* V600E. Однако встречаются менее распространенные нарушения, такие как транслокации *RET*, *NTRK*. Использование секвенирования следующего поколения (NGS) позволяет выявить более редкие генетические нарушения. Транслокации, слияния генов *NTRK* считаются онкогенными факторами различных солидных опухолей как у взрослых, так и у детей. Распространенность нарушений в гене *NTRK* варьируется в зависимости от типа опухоли. Однако при раке легкого такой тип генетических нарушений встречается редко, с общей распространенностью менее 3%, но, как правило, частота встречаемости составляет менее 1%. На данный момент 3 препарата уже находятся в зарубежных клинических рекомендациях как возможные опции лечения в случае транслокации *NTRK*, доказав свою эффективность. Несколько препаратов находятся на различных этапах клинических исследований. В обзоре мы осветим имеющиеся данные для лучшего понимания профиля пациента с *NTRK*, а также представим клинический случай.

Ключевые слова: рак легкого, слияния генов *NTRK*, TRK-ингибиторы, немелкоклеточный рак легкого, таргетная терапия, энтректиниб

Для цитирования: Соловьева МВ, Лактионов КК, Саранцева КА, Гордиев МГ. Транслокации *NTRK*: от общего к частному. *Медицинский совет*. 2024;18(21):52–61. <https://doi.org/10.21518/ms2024-534>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

NTRK translocation: from general to specific

Mariia V. Soloveva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7604-6396>, solo_mariyka@mail.ru

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>, sarantsevaka@gmail.com

Marat G. Gordiev³, <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>, marat7925@gmail.com

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Center for Laboratory Research; 49, Bldg. 1, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia

Abstract

The molecular-genetic profile of lung cancer is highly diverse, complicating the formation of a unified patient portrait and necessitating the incorporation of specific genetic testing into diagnosis. There are key mechanisms for the activation of oncogenes, including point mutations, copy number changes (amplifications), and fusions, which are observed in non-small cell lung cancer (NSCLC). Modern molecular-targeted therapy for patients with NSCLC increases the duration of disease control and, in some cases, can transform a once-fatal disease into a chronic condition. Currently, the standard testing panel includes the identification of mutations in the *EGFR* gene (exons 18–21), *ALK* translocations, *ROS1* translocations, and *BRAF* V600E mutations. However, less common alterations such as *RET* and *NTRK* translocations also occur. The use of next-generation sequencing (NGS) allows for the identification of rarer genetic alterations. *NTRK* gene fusions are considered oncogenic factors for various solid tumors in both adults and children. The prevalence of *NTRK* gene alterations varies by tumor type. However, in lung cancer, this type of genetic alteration is rare, with an overall prevalence of less than 3%, and typically the occurrence rate is less than 1%. Currently, three drugs have been included in international clinical guidelines as potential treatment options for *NTRK* translocations, demonstrating their effectiveness. Several other drugs are at various stages of clinical trials. In this review, we will highlight the existing data for a better understanding of the patient profile with *NTRK* and present a clinical case.

Keywords: lung cancer, *NTRK*, TRK-inhibitors, non-small cell lung cancer, targeted therapy, Entrectinib

For citation: Soloveva MV, Laktionov KK, Sarantseva KA, Gordiev MG. *NTRK* translocation: from general to specific. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):52–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-534>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в области лечения рака легкого, некоторые вопросы до сих пор остаются предметом для дальнейших исследований. Биология рака легкого настолько разнообразна, что требует вовлечение определенных генетических тестирований в диагностику. Помимо распространенных генетических нарушений, с которыми онкологиклиницисты привыкли иметь дело, выявляются также и более редкие мутации, но не менее важные. Активное изучение биологии рака легкого помогло получить больше понимания о заболевании, разработать молекулярно-направленную терапию и улучшить не только общую выживаемость (ОВ), но и выживаемость без прогрессии (ВБП). Это дало надежду о переводе некогда потенциально смертельного заболевания в хроническое. Однако с расширением спектра знаний о заболевании возникало больше вопросов, на часть из которых ответы до сих пор не получены.

При аденокарциноме легкого частота встречаемости перестроек *NTRK* может достигать 3%, что позволяет отнести *NTRK*-ассоциированный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) к орфанным заболеваниям. Слияния генов *NTRK* обычно являются взаимоисключающими с другими драйверными мутациями при НМРЛ. Изучение данного вопроса должно быть последовательным, по этой причине наш обзор состоит из нескольких разделов, а также содержит в себе имеющиеся данные и клинический случай.

СЕМЕЙСТВО ГЕНОВ *NTRK*

Рецепторы тропомиозиновых рецепторных киназ (TRK) преимущественно экспрессируются в ткани нейронов. Они играют важную роль во время эмбриогенеза, а в дальнейшем участвуют в нормальном функционировании нервной системы: дифференцировке и выживании нейрональных клеток, регуляции клеточной пролиферации, формировании синапсов, а также образовании аксонов и дендритов. На этом их функция не ограничивается. Имеются данные, что эти рецепторы с соответствующими им нейротрофинами способствуют формированию и удержанию памяти, ноцицепции и проприоцепции. В свою очередь, если в организме развивается мутация, которая связана с изменением функции в генах *NTRK*, то в дальнейшем возможно развитие нескольких заболеваний.

Семейство генов нейротрофной тирозин-рецепторной киназы (*NTRK*) включает в себя 3 гена: *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*. Эти гены кодируют белки TRK: TRKA, TRKB и TRKC, соответственно, которые являются трансмембранными рецепторными тирозинкиназами [1].

■ *NTRK1*. Ген локализован на хромосоме 1q21–q22 [1, 2], и кодирующий его белок TRKA связывается с фактором

роста нервов (NGF), индуцируя фосфорилирование тирозина и тирозинкиназную активность TRKA.

■ *NTRK2*. Располагается на хромосоме 9q22.1 [1, 3], кодирующий белок TRKB специфически связывается с нейротрофическим фактором головного мозга (BDNF) и нейротрофином-4 (NT-4).

■ *NTRK3* располагается на хромосоме 15q25 [1, 4], а белок TRKC связывается с нейротрофином-3 (NT-3), а также со всеми 3 рецепторами TRK. Стоит отметить, что взаимодействие между NT-3 и TRKC вызывает более эффективный биологический ответ, чем при TRKA или TRKB.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что каждый белок TRKA, TRKB, TRKC состоит из внеклеточного домена, трансмембранной области и внутриклеточной области, в которой содержится домен тирозинкиназы.

Рецепторы TRK активируются семейством из 4 белков, которые называются нейротрофинами. Изначально они были идентифицированы как специальные молекулы для выживания сенсорных и симпатических нейронов, но с течением времени круг их функций значительно увеличился [5].

Имеются данные, что альтернативный сплайсинг гена *NTRK3* может приводить к встраиванию аминокислоты в домен тирозинкиназы TRKC, приводя к изменению специфичности киназы и нарушению стимуляции дифференцировки нейрональных клеток [5, 6].

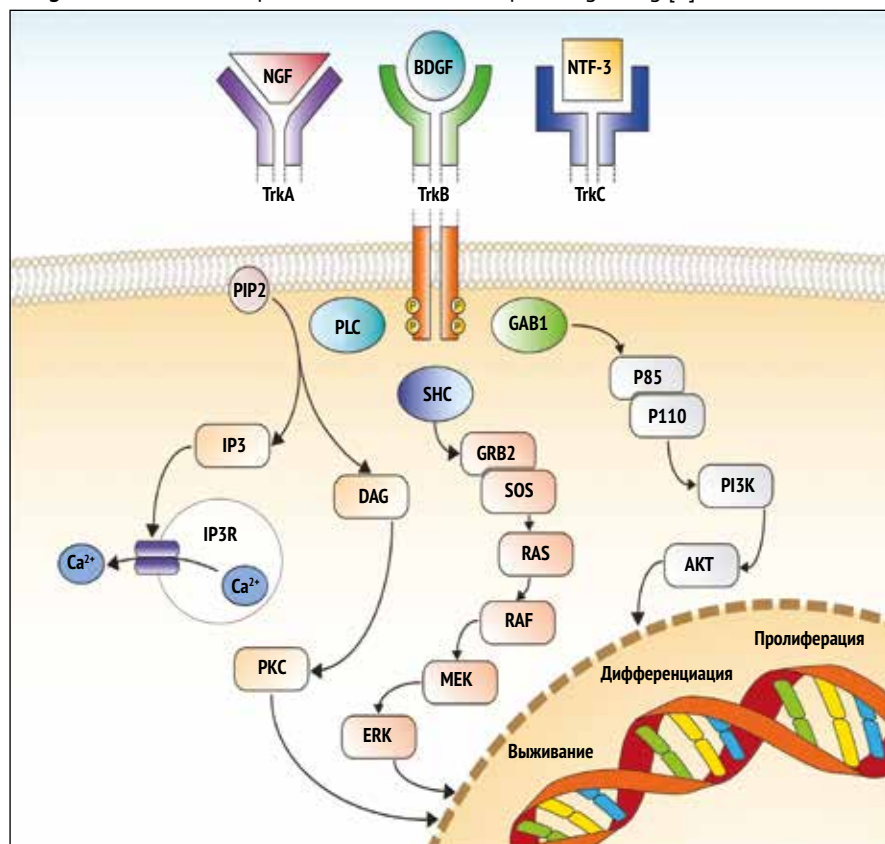
НОРМАЛЬНЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ TRK

Нормальный сигнальный путь запускается тогда, когда нейротрофин связывается с рецепторами TRK на поверхности клетки с дальнейшим образованием димера рецептора. Далее происходит аутофосфорилирование димеризованным рецептором специфических остатков тирозина в петле активации домена киназы. Это необходимо для активации рецептора TRK с последующим фосфорилированием дополнительных остатков тирозина. Все эти процессы в совокупности обеспечивают стыковку цитоплазматических адаптеров и ферментов, и, следовательно, запускают каскад сигнальных путей (рис. 1).

Так, связывание TRKA с помощью NGF вызывает активацию пути RAS/MAPK, что приводит к усилению клеточной пролиферации и роста посредством передачи сигналов ERK [7].

Нейротрофическое связывание с TRKB приводит к активации путей RAS-ERK, PI3K и PLCγ, что приводит к дифференцировке нейронов и выживанию. Связывание TRKC с NT-3 вызывает преимущественную активацию пути PI3K/AKT, предотвращая апоптоз и увеличивая выживаемость клеток [7].

● **Рисунок 1.** Схематическое изображение передачи сигналов TRK-рецепторами [7]
 ● **Figure 1.** Schematic representation of TRK receptors signaling [7]



РОЛЬ *NTRK* В НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Поскольку TRKA участвует в ноцицепции, потеря функции в связи с появлением мутаций приводит к наследственным и вегетативным нейрональным расстройствам. Ярким примером является нечувствительность к боли, включая висцеральную, что может обернуться случайными травмами (прикусывание щек, языка), множественными переломами. Наглядным примером является нечувствительность при ангидрозе. Однако в случае данного заболевания возможны эпизоды лихорадки, которые могут быть начальным проявлением *NTRK1*-CIPA (англ. *Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis* – врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом) [8].

А нарушение функционала в TRKB приводит к потере контроля аппетита и возможному последующему ожирению. Но, как правило, последствия таких нарушений не проявляются по одиночке, а дополняют уже имеющиеся. Например, у человека помимо дефектов обучения, проблем с памятью и чувствительностью, может добавляться энергетический дисбаланс. TRKC экспрессируется в проприоцептивных нейронах во время нейрогенеза и играет роль в проприоцепции.

Транслокации генов *NTRK* являются значимым онкогенным драйвером при опухолях не только у взрослых, но и у детей. Слияния (fusion) в свою очередь характеризуются объединением 3'-последовательности гена *NTRK* с 5'-последовательностью гена-партнера по

слиянию посредством как внутри-, так и межхромосомной перестройки. В результате чего образуется новый онкоген, вызывающий лиганд-независимую активацию домена киназы (конститутивная активация). В свою очередь, это приводит к стойкой активации нижестоящих сигнальных путей, что так необходимо опухли для дальнейшего роста [1, 7].

В случае если развиваются перестройки генов *NTRK*, происходит гиперэкспрессия химерного белка TRK со спонтанной киназной активностью, которая и является мишенью для таргетной терапии [9]. Но не стоит забывать о том, что тропомиозин-рецепторные киназы экспрессируются также и в нормальных тканях, преимущественно нейрогенной дифференцировки.

Данное генетическое нарушение может наблюдаться в различных опухолях: папиллярный и низкодифференцированный рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, холангиокарцинома, веретеноклеточные саркомы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак

молочной железы, подтипы врожденной мезобластической нефромы, однако частота встречаемости по данным литературы варьирует от 0,5 до 20%.

Говоря о раке легкого, стоит сделать акцент на том, что транслокация *NTRK* встречается у молодых некурящих женщин и характеризуется отсутствием драйверных ко-мутаций. Однако встречаются и исключения.

A. Vaishnavi et al. описали два слияния генов *NTRK* при раке легкого, MPRIP-*NTRK1* и CD74-*NTRK1*, которые приводят к конститутивной активности TRKA-киназы и являются онкогенными [10].

Другие партнеры по слиянию *NTRK1*, такие как SQSTM1, TPR, IRF2BP2, BCL9, LMNA и PHF20, также были обнаружены при HMPЛ [11, 12]. TPM3 был наиболее распространенным вариантом слияния *NTRK1*, и сообщалось, что TPM3-*NTRK1* является механизмом резистентности как к EGFR-TKI первого, так и третьего поколения у пациентов с HMPЛ [12]. Кроме того, ETV6 и SQSTM1 были общими партнерами по слиянию, идентифицированными для *NTRK3* при HMPЛ [11].

Слияния *NTRK1* также часто выявляются при папиллярном раке щитовидной железы у детей [13], тогда как слияния ETV6-*NTRK3* встречаются при секреторной карциноме слюнных желез и молочной железы. Но *NTRK2* более характерны для опухолей ЦНС (глиомы) [7].

Что касается HMPЛ, то для него более характерны перестройки генов *NTRK1* и *NTRK3*. Слияние *NTRK* также было обнаружено при нейроэндокринной карциноме и саркоматоидном раке легкого [11, 12].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ СО СЛИЯНИЕМ *NTRK*

Варианты детекции данного нарушения достаточно разнообразны. В данном случае можно использовать как более современные методы – секвенирование нового поколения (NGS), так и более стандартные методики (ПЦР-ОТ, FISH, ИГХ), которые представлены в *табл. 1*.

В случае опухолей, характеризующихся высокой частотой встречаемости транслокаций в гене *NTRK*, рекомендовано проведение FISH-исследования в качестве первой линии диагностики и ИГХ-метод (при недоступности FISH-теста), однако положительный результат ИГХ-теста можно подтверждать с помощью секвенирования следующего поколения [15].

Говоря про опухоли с низкой частотой встречаемости такого генетического нарушения, стоит изначально рассматривать проведение NGS секвенирования, однако, учитывая определенные сложности, которые могут возникнуть (ограниченность проведения секвенирования в нашей стране), рекомендовано проведение ИГХ-исследования с пан-TRK-антителом и последующим подтверждением NGS [15].

Но, как видно из *табл. 1*, проведения одного ИГХ недостаточно, нужны подтверждающие тесты. Однако стоит принимать во внимание количество исходного материала и его пригодность для исследований.

Тем не менее, несмотря на многочисленные знания, международный опыт, диагностика данного генетического нарушения остается достаточно сложной задачей, где могут быть допущены серьезные ошибки, которые позволят не только потратить материал (которого может быть изначально мало), но и затратить много времени на диагностику, что может сыграть против пациента [15].

Поскольку гены *ALK*, *NTRK* и *ROS1* сходны между собой, то не исключена вероятность появления похожих мутаций, обуславливающих приобретенную резистентность.

Например, мутация G1202R в гене *ALK* аналогична мутации G2032R в *ROS1* и мутации G595R в *NTRK1*, которые вызывают резистентность путем стерического влияния на связывание лекарственного средства [16–18].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО СЛИЯНИЕМ ГЕНОВ *NTRK*

Ингибиторы тирозинкиназы *NTRK* первого поколения (ларотректиниб и энтректиниб) продемонстрировали клинически значимую противоопухолевую активность, таким образом, были одобрены для лечения местнораспространенных или метастатических пациентов с солидными опухолями.

На данный момент в Российской Федерации для применения при *NTRK*-ассоциированных опухолях зарегистрировано 2 препарата: энтректиниб и ларотректиниб. Оба применяются внутрь, ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности в I линии терапии. Энтректиниб может применяться также при транслокациях *ROS1*. Ларотректиниб зарегистрирован только при транслокациях *NTRK* [19].

Ларотректиниб – это низкомолекулярный и высокоселективный пионер среди ингибиторов всех 3 протеинкиназ TRK, принимаемый перорально. Маленькая молекула блокирует сайт связывания АТФ всех белков TRK [20]. Изначально был одобрен для взрослых и детей с местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями, содержащими слияния генов *NTRK*, без известных мутаций приобретенной резистентности. Противоопухолевая активность изучалась 3 клиническими исследованиями: NCT02122913 (n = 8), SCOUT (NCT02637687, n = 12), NAVIGATE (NCT02576431, n = 35). Суммарно принимали участие 55 человек, 12 из которых дети.

Оценка ответа у 55 пациентов отражена в *табл. 2*. В общей сложности у 13% (7 пациентов) был полный ответ, у 62% (34 пациента) был частичный ответ,

● **Таблица 1.** Преимущества и недостатки методов детекции *NTRK*
● **Table 1.** Advantages and disadvantages of *NTRK* detection methods

Метод	Преимущества	Недостатки
ИГХ	- Широкое использование [1, 14] - Быстрое получение результатов (в течение 1–3 дней) - Экономически выгоднее - Определяет белки TRKA, TRKB и TRKC	- Может использоваться в качестве скрининга с последующим подтверждением с помощью других методов NGS/FISH/ПЦР [1, 14] - Низкая специфичность ввиду того, что метод позволяет обнаруживать белки как дикого типа, так и химерные
FISH	- Широко используется [1] - Быстрое получение результатов (в течение 3–5 дней) - Возможность выявления амплификаций, делеций, слияний - Эффективен для обнаружения слияний ETV6-NTRK3 [1]	- Требуется проведение 3 отдельных тестов для <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> и <i>NTRK3</i> [1] - В связи с чем экономически может быть невыгодным [14] - Тестирование может занимать длительное время
ПЦР-ОТ	- Высокая специфичность [14] - Срок выполнения занимает около 1–1,5 нед.	- Обнаруживает только известные слияния генов – ранее неизвестные слияния не идентифицируются - Должны быть известны гены-партнеры [14]
NGS	- Специфичность метода высокая - NGS на основе РНК обладает высокой чувствительностью, в то время как NGS на основе ДНК обладает умеренной чувствительностью - Может обнаруживать слияния с ранее неизвестными генами-партнерами - NGS на основе ДНК также может функционировать для мониторинга развития мутаций резистентности к iTRK (G667C и G595R в гене <i>NTRK1</i> и мутации G696A и G623R в <i>NTRK3</i>)	- Для ДНК-секвенирования нового поколения очень существенные ограничения по длине интронов - Ложноотрицательные результаты могут быть получены из-за ограниченного размера панели [14] - Секвенирование на основе ДНК не может обнаружить экспрессию, в связи с чем рекомендовано проведение ИГХ - Высокая зависимость от качества РНК (возможна фрагментация, деградация РНК) [1, 15]

- **Таблица 2.** Оценка ответа на терапию ларотректинибом [21]
 ● **Table 2.** Assessment of response to larotrectinib therapy [21]

Ответ	Оценка исследователя (n = 55)	Централизованная оценка (n = 55)
	Процент	
Частота объективного ответа (95% ДИ) [†]	80 (67–90)	75 (61–85)
Лучший ответ		
Частичный ответ	64 [‡]	62
Полный ответ	16	13
Стабилизация заболевания	9	13
Прогрессирование	11	9
Не оценено	0	4

Примечание. [†] – наилучшие ответы, которые были получены и оценены в определенные временные точки в соответствии с критериями RECIST 1.1. [‡] – данные включают одного пациента, у которого был отмечен частичный ответ, ожидающий подтверждения на момент закрытия базы данных. Ответ был впоследствии подтвержден, и лечение, и ответ пациента продолжались.

а у 13% (7 пациентов) была стабилизация заболевания, у 9% (5 человек) было отмечено прогрессирование заболевания, а у 4% (2 человека) не был оценен ответ из-за ранней отмены в связи с клиническим ухудшением общего состояния.

Среднее время до достижения ответа составило 1,8 мес. (диапазон от 0,9 до 6,4), что соответствовало первой оценке ответа, установленной протоколом, через 8 нед.

Медиана ВБП не была достигнута при средней продолжительности наблюдения 9,9 мес. (диапазон от 0,7 до 25,9+) [21].

Через 1 год 71% ответов (частичных или полных) – сохранялся эффект и у 55% всех пациентов не наблюдалось прогрессирования (рис. 2).

На дату прекращения сбора данных 86% пациентов с ответом (38 из 44 пациентов) продолжали получать лечение или перенесли операцию.

Пациент с самым длительным ответом продолжал получать терапию в течение 27 мес. (рис. 2) [21].

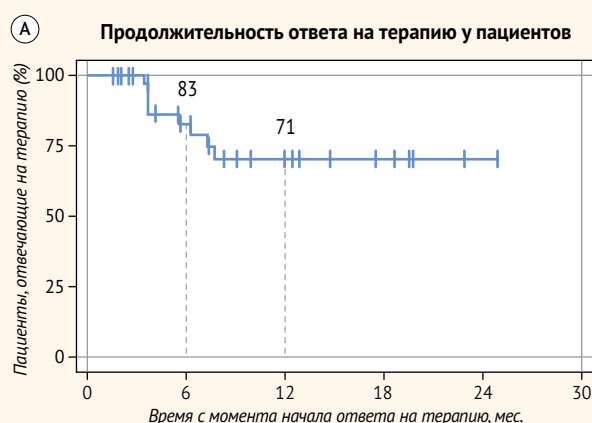
Говоря о нежелательных явлениях, стоит отметить, что чаще всего у пациентов возникали гематологическая токсичность, проявляющаяся анемией (у 11% пациентов) и снижением количества нейтрофилов (у 7%), общая слабость, гепатотоксичность в виде повышения уровня аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы (у 7%), а также увеличение массы тела (у 7%). При этом у 15% пациентов нежелательные явления приводили к снижению дозы препаратов, при этом эффект от препарата сохранялся. Ни один пациент не прекратил лечение на фоне проявляющейся токсичности [21].

Энтректиниб – пероральный селективный ингибитор TRKA/B/C, ROS1 и ALK тирозинкиназ, получивший первое одобрение для лечения запущенных или рецидивирующих солидных опухолей у взрослых и детей с положительным слиянием *NTRK*. Он также был одобрен для лечения взрослых пациентов с прогрессирующим НМРЛ, положительным по слиянию *ROS1*. Эффективность и безопасность препарата доказывалась 4 исследованиями: исследование фазы I ALKA-372-001, исследование фазы I у взрослых (STARTRK-1, NCT02097810), исследование фазы I/II у детей и подростков (STARTRK-NG, NCT02650401) и исследование фазы II basket у взрослых (STARTRK-2, NCT02568267).

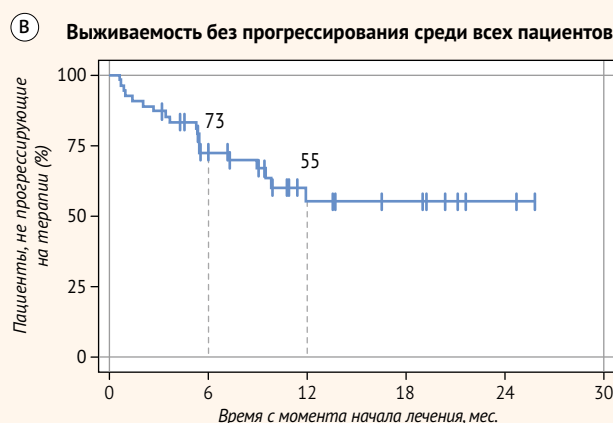
Первичными конечными точками являлись объективный ответ и его продолжительность, а вторичными конечными точками – ВПБ, ОВ, клиническая польза, время до прогрессирования в ЦНС, а также безопасность препарата. Дополнительно оценивался эффект у пациентов с метастазированием в головной мозг на исходном уровне.

Оценка эффекта на фоне проводимой терапии представлена на рис. 3. Среди 54 пациентов, у 31 (57%; 95% ДИ 43,2–70,8) был объективный ответ: у 4 (7%) – полный ответ и у 27 (50%) – отмечен частичный ответ. У 9 пациентов (17%) была отмечена стабилизация заболевания в качестве наилучшего общего ответа на энтректиниб [22].

- **Рисунок 2.** Продолжительность ответа и выживаемость без прогрессирования на терапии ларотректинибом [21]
 ● **Figure 2.** Duration of response and progression-free survival on Larotrectinib therapy [21]



Число подверженных риску					
44	22	10	5	1	0



Число подверженных риску					
55	31	12	7	2	0

Средняя продолжительность ответа по результатам слепого независимого центрального обзора составила 10 мес. (95% ДИ 7,1 – верхняя граница не достигнута). На момент оценки данных у 29 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания или они умерли, а медиана ВБП составила 11 мес. (95% ДИ 8,0–1).

На момент оценки данных 16 (30%) из 54 пациентов умерли, а предполагаемая медиана ОВ составила 21 мес. (95% ДИ 14,9 – верхняя граница не достигнута) [22].

Нежелательные явления: дисгевзия 1–2-й степени у 32 пациентов (47%), нарушение функции ЖКТ у 19 пациентов (28%). В популяции с положительным слиянием *NTRK* было зарегистрировано 3 серьезных события, связанных с лечением (одно когнитивное расстройство, одна мозжечковая атаксия и одно головокружение). Среди пациентов с *NTRK* нарушениями увеличение массы тела 1–2-й степени встречалось у 8 человек (12%), а 3-й степени у 7 человек (10%).

Было зафиксировано 6 (9%) смертей в популяции, положительной к слиянию *NTRK* (2 острые дыхательные недостаточности, 2 остановки сердечно-дыхательной системы, 1 пневмония и 1 сепсис), и 20 (6%) смертей произошли в общей популяции, однако, они были признаны не связанными с лечением [22].

Однако у зарубежных коллег в рекомендациях фигурируют и другие препараты. Например, в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендовано применение репотрентиниба в качестве предпочтительного варианта, если транслокация обнаружена до начала системной терапии. Если по определенным обстоятельствам результат пришел во время проведения системного лечения, то необходимо завершить запланированную терапию и перейти на ларотрентиниб, энтрентиниб или репотрентиниб. В последующих линиях лучше использовать репотрентиниб, если он не назначался ранее.

● **Таблица 3.** Оценка эффективности терапии энтрентинибом [22]

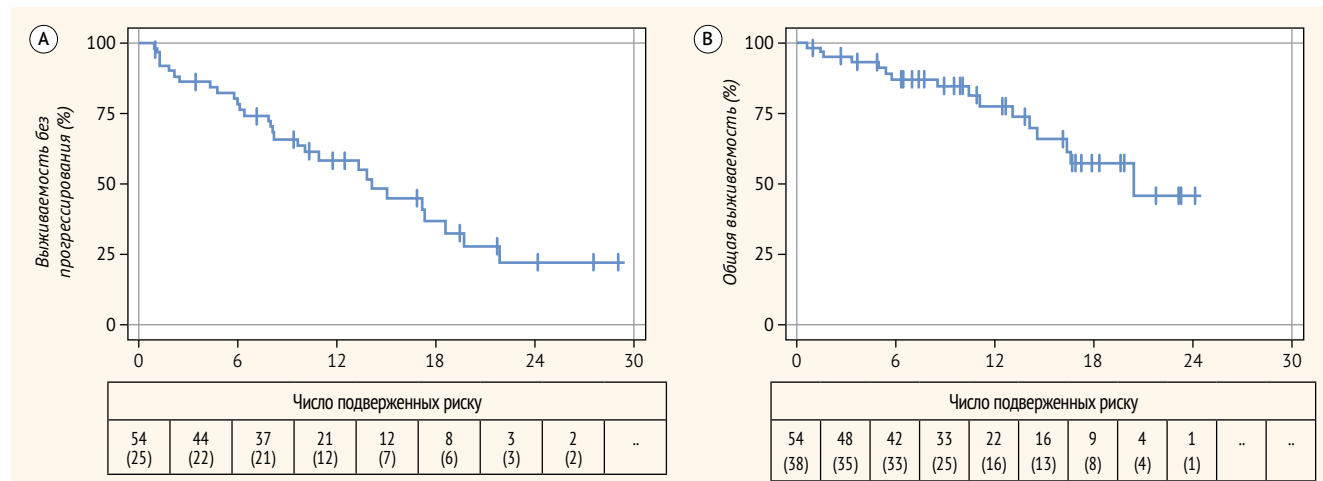
● **Table 3.** Assessment of the response to entrectinib therapy [22]

Оцениваемые параметры	Популяция, поддающаяся оценке эффективности* (n = 54)	Пациенты с исходным поражением ЦНС† (n = 12)	Пациенты без исходного поражения ЦНС*† (n=42)
Доля пациентов, достигших ответа на лечение	31 (57%)	6 (50%)	25 (60%)
Лучший общий ответ			
Полный ответ	4 (7%)	0	4 (10%)
Частичный ответ	27 (50%)	6 (50%)	21 (50%)
Стабилизация	9 (17%)	4 (33%)	5 (12%)
Прогрессирование	4 (7%)	0	4 (10%)
Неполный ответ / прогрессирование заболевания	3 (6%)	0	3 (7%)
Не оценено	7 (13%)	2 (17%)	5 (12%)
Средняя продолжительность ответа, мес.	10,4 (95% ДИ 7,1– верхняя граница не достигнута)	Не поддается оценке	12,9 (95% ДИ 7,1– верхняя граница не достигнута)
Медиана ВБП, мес.	11,2 (95% ДИ 8,0–14,9)	7,7 (95% ДИ 4,7– верхняя граница не достигнута)	12,0 (95% ДИ 8,7–15,7)

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования. * – системный ответ. † – состояние поражения ЦНС определялись исследователем.

● **Рисунок 3.** Оценка выживаемости без прогрессии (А) и общей выживаемости (В) на терапии энтрентинибом [22]

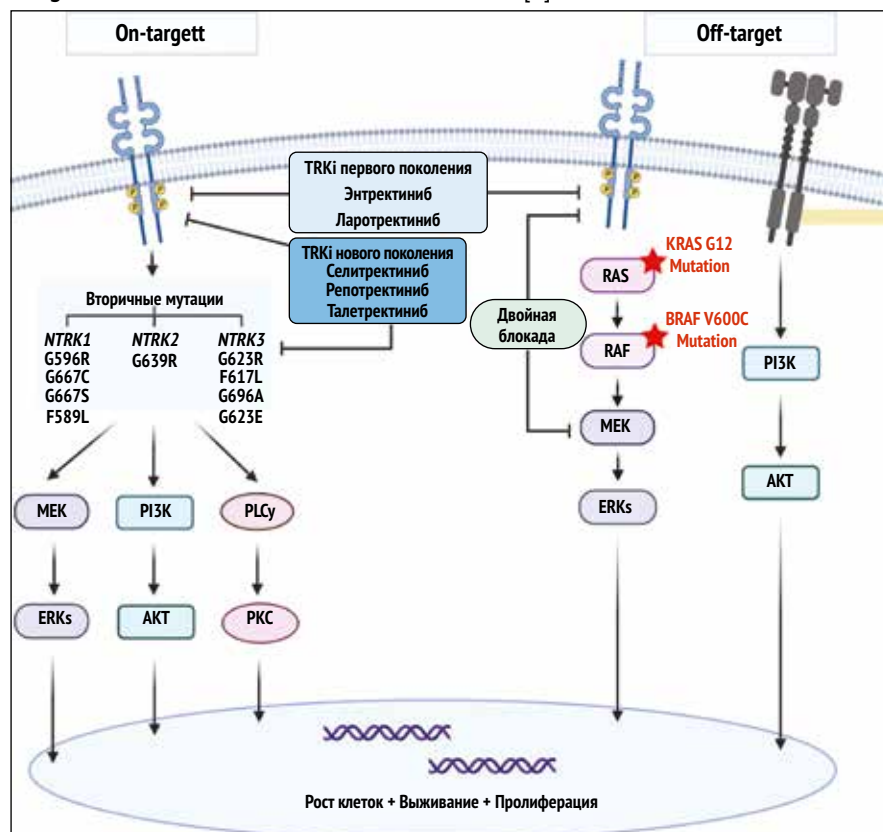
● **Figure 3.** Assessment of PFS (A) and OS (B) on Entrectinib therapy [22]



Репотректиниб. Его эффективность исследуется в следующих исследованиях: NCT03093116 (TRIDENT-1), NCT04094610. Из 37 обследованных пациентов с *NTRK* распространенными солидными опухолями, включенных в исследование, 22 ранее получали лечение ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) TRK, а 20 пациентов их не получали. Было представлено 7 типов опухолей. Но диагноз НМРЛ в первоначальной группе был у 53,3% пациентов и 18,2% пациентов с НМРЛ в группе предпочтенных больных. Первоначальные результаты показали, что частота объективного ответа (ЧОО) составил 41% в группе без *NTRK* + TKI и 43% в группе с *NTRK* + TKI соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением, у всех пролеченных пациентов (n = 301) были головокружение (60%) и атаксия (4%).

Стоит отметить, что доклинические исследования показали, что репотректиниб сохранял мощную активность в отношении TRKAG595R, TRKBG639R, TRKCG623R и TRKCG623E, которые представляют собой мутации, участвующие в формировании резистентности к ларотректинибу и энтректинибу [23]. Репотректиниб также был протестирован на 44-летнем мужчине с аналоговой секреторной карциномой молочной железы с метастазами в легкие, который ранее получал кризотиниб и энтректиниб. У пациента была подтверждена мутация ETV6–*NTRK3*G623E. После начала приема репотректиниба у пациента был подтвержденный PR с уменьшением опухоли на 82% [23].

- **Рисунок 4.** Механизмы резистентности к *NTRK*-TKI [1]
- **Figure 4.** Mechanisms of resistance to *NTRK*-TKI [1]



По данным зарубежных коллег, на данный момент клинические исследования проходят несколько препаратов, одним из которых является талетректиниб (DS-6051b; исследование NCT04617054, фаза 2). Всего в исследование было включено 46 пациентов. Препарат продемонстрировал предварительную эффективность против *NTRK* положительных солидных опухолей [24].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНГИБИТОРАМ ТИРОЗИНКИНАЗЫ

Результаты исследований заставили врачей-клинистов порадоваться успехам, но рано или поздно возникла неизбежная проблема – первичная или приобретенная резистентность к *NTRK*-TKI первого поколения.

Механизмы резистентности включают механизмы «целевые» (on-target) – вторичные мутации, происходящие в домене TRK-киназы, и механизмы «нецелевые» (off-target) [20].

«Целевые» механизмы – мутации, возникающие в АТФ-связывающем кармане домена TRK-киназы. По мере изучения других опухолевых локализаций, выявлялись новые мутации, которые так или иначе участвуют в приобретенной резистентности. Так, по данным зарубежной литературы, среди «целевых» сейчас выделяют: *NTRK1* – G667S, G667C, G595R, F589L, *NTRK3* – G696A, G623R, F617L, которые участвуют в приобретенной резистентности к энтректинибу и ларотректинибу [1] (рис. 4).

«Нецелевые» механизмы связаны с реактивацией путей передачи сигналов RAF-MEK-ERK. Кроме того, мутация BRAF V600E, мутации KRAS G12D и амплификации MET также были идентифицированы как механизмы резистентности к ингибиторам TRK [1] (рис. 4).

Помимо этого, стоит отметить, что у пациентов с EGFR-положительным раком легкого транслокация в гене *NTRK* выступает как механизм приобретенной резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR. Такие данные позволяют предположить, что сочетание EGFR-TKI с ингибиторами TRK может быть дополнительным методом лечения пациентов с резистентностью к EGFR-TKI, опосредованной слиянием *NTRK*.

Слияния онкогенов были выявлены в 3–10% случаев приобретенной устойчивости к осимертинибу второй линии, и они могут сочетаться с EGFR C797S, мутацией BRAF и амплификацией MET. Они включают FGFR3–TACC3 и RET–ERC1, с CCDC6–RET, *NTRK1*–TPM3, NCOA4–RET, GOPC–ROS1, AGK–BRAF и ESYT2–BRAF также идентифицированы как слияния, которые потенциально ответственны за приобретенную устойчивость к осимертинибу второй линии [25].

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

За период с 2022 по 2024 г. в рамках научных программ по комплексному генетическому профилированию, в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №3 ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина был протестирован 1701 человек, 247 из которых с использованием панели FoundationOne®. По результатам генетического тестирования были выявлены 6 случаев обнаружения транслокации гена *NTRK*, что составляет 0,35% от всей исследованной группы. Наши данные сопоставимы с данными зарубежных коллег и подтверждают редкость данного генетического нарушения у пациентов с НМРЛ. Стоит отметить, что у 3 из 6 пациентов была диагностирована III клиническая стадия как нерезектабельного, так и резектабельного НМРЛ. Двое из них некурящие мужчины, у которых была выявлена транслокация в гене *NTRK3*, уровень экспрессии PD-L не был оценен, у одного – в гене *NTRK1*, экспрессия PD-L не обнаружена, статус курения неизвестен. В нашей статье рассматривается клинический случай пациента с IVB стадией НМРЛ, который курил в течение 2 лет, в дальнейшем от вредной привычки отказался. Обращаем внимание на тот факт, что у данного пациента экспрессия PD-L1 TPS 30%.

Учитывая высокую клиническую важность выявления данного нарушения, зарегистрированные лекарственные препараты, мы считаем необходимым представить результаты лечения пациента с поломкой гена *NTRK1*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Д. 36 лет с диагнозом «Центральный рак правого легкого T4N3M1c, IVB ст. Метастазы в лимфоузлы корня правого легкого, средостения, надключичные лимфоузлы, плевру справа, в L1 позвонок, тело грудины».

Считает себя больным с 2021 г., когда при плановой рентгенографии после перенесенной COVID-инфекции были выявлены изменения в правом легком. Дообследования не проводилось. В марте 2022 г. стали беспокоить общая слабость и сухой кашель, по поводу которого проводилась симптоматическая терапия. При рентгенографии органов грудной клетки заподозрена правосторонняя пневмония. Проводилась антибактериальная терапия без эффекта.

В июне 2022 г. по месту жительства выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, выявлено узловое образование размерами до 4,0×3,2 см в корне правого легкого с распространением на долевые и промежуточный бронх. В правой плевральной полости небольшое количество жидкости. Явления опухолевого лимфангита в прикорневых зонах нижней доли и S3 верхней доли справа. Множественные увеличенные ВГЛУ, над- и подключичные справа, одиночный подключичный слева. Костной деструкции не выявлено.

Выполнена биопсия образования по месту жительства. Гистологическое заключение – аденокарцинома (Napsin – диффузная экспрессия в клетках опухоли, CK5/6 – экспрессия в клетках опухоли не обнаружена).

В июле 2022 г. пациент обратился в ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Гистологическое исследование от сентября 2022 г. – морфологическая картина соответствует аденокарциноме легкого.

По данным сцинтиграфии + ОФЭКТ также выявлено метастатическое поражение L1 позвонка размерами до 12×8×16 мм, нижних отделов тела грудины до 5 мм, тела левой подвздошной кости. На магнитно-резонансной томограмме головного мозга от 28.07.2022 объемных образований не выявлено.

На момент осмотра в сентябре 2022 г. материал был отправлен на молекулярно-генетическое исследование. Тактика ведения пациента обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме, рекомендовано проведение полихимиотерапии 1 линии по схеме пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 50 мг/м², каждые 3 нед. С 24.08.2022 по 15.09.2022 проведено 2 курса полихимиотерапии 1-й линии по вышеуказанной схеме.

13.09.2022 при проведении фибробронхоскопии выполнена повторная биопсия для проведения молекулярно-генетического исследования, поскольку предыдущий диагностический материал оказался неинформативным.

15.09.2022 материал направлен на МГИ на платформе Foundation One в рамках программы FOUND. По данным комплексного геномного секвенирования от 23.10.2022, у пациента определяется слияние гена *NTRK1* (fusion). Уровень экспрессии PD-L1 TPS 30%.

При проведении последующих курсов терапии у пациента были проявления гематологической токсичности: фебрильная нейтропения 4-й ст., стойкая анемия 3-й ст., резистентная к эритропоэтин-стимулирующим препаратам.

При обследовании после 2 курсов, по данным КТ ОГК, ОБП от 24.10.2022 – разнонаправленная динамика в виде уменьшения размеров опухоли в средних отделах правого легкого до 4,5×4,5 см, уменьшение лимфоузлов средостения, увеличение очага в L1 до 3,0×2,3 см, нарастание правостороннего плеврита.

В ноябре 2022 г. был оформлен федеральный консилиум на получение энтректиниба (компания ROCHE планировала его регистрацию в России, в связи с чем препарат стал доступен по жизненным показаниям при согласовании с МЗ РФ).

Однако в связи с задержкой выдачи препарата из-за организационных мероприятий по его ввозу в РФ и учитывая прогрессирование заболевания по данным контрольного обследования, от 09.12.2022 было принято решение о проведении монокимиотерапии 2-й линии по схеме: доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед.

С 26.12.2022 по 02.03.2023 суммарно проведено 4 курса 2-й линии. Лечение переносил удовлетворительно. По данным контрольного обследования от 03.02.2023 – стабилизация процесса.

С апреля 2023 г. энтректиниб доступен для приема пациенту. По месту жительства начата таргетная терапия. Лечение с клиническим эффектом.

04.09.2023 в условиях НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина онкологии выполнено контрольное обследование, где диагностирована положительная динамика:

отмечается сокращение л/у в средостении, правых надключичных л/у, отдельных забрюшинных л/у. Без динамики сохраняется метастаз с признаками лечебного патоморфоза в L1. Продолжил лечение по месту жительства.

Пациент скончался в феврале 2024 г. на фоне системного прогрессирования заболевания.

Таким образом, суммарная продолжительность приема энтретиниба оказалась на уровне 10 мес. Общая выживаемость с момента постановки диагноза в данном клиническом случае составила 19 мес. Выживаемость без прогрессирования на 1-й линии – 3,5 мес., на 2-й линии – 3 мес., на фоне 3-й линии энтретинибом – 10 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Транслокации, слияния генов *NTRK* считаются онкогенными факторами различных солидных опухолей как у взрослых, так и у детей. Распространенность нарушений в гене *NTRK* варьируется в зависимости от типа опухоли. Однако при НМРЛ такой тип генетических нарушений встречается редко.

Как показал наш опыт, частота встречаемости такого генетического нарушения среди российской популяции составляет 0,35%, что позволяет отнести *NTRK*-ассоциированный НМРЛ к орфанным заболеваниям. В связи с редкостью данного диагноза, и, соответственно, отсутствием должного представления о заболевании, опыта лечения и лекарственного обеспечения, необходимо увеличить возможности для углубленного молекулярно-генетического исследования и организовать мероприятия по доставке препаратов в РФ для лечения пациентов с подобными генетическими нарушениями.

Возвращаясь к клиническим исследованиям, стоит вспомнить, что энтретиниб продемонстрировал следующие результаты: на момент оценки данных у 29 пациентов из 54 наблюдалось прогрессирование заболевания или они умерли, а медиана выживаемости без прогрессирования

составила 11 мес. (95% ДИ 8,0–1). Частота объективного ответа по данным независимого комитета оценки составила 57,4% (95% ДИ 43–71; 54 пациента). Длительность ответа составила 6 мес. или больше для 68% пациентов и 12 мес. или больше для 45% пациентов.

В случае нашего пациента выживаемость без прогрессирования на энтретинибе составила 10 мес. Наши данные сопоставимы с зарубежными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усовершенствование методов диагностики, расширение представлений о биологии рака легкого, соблюдение правил обращения с материалом, согласованность различных специалистов в работе позволяют правильно выстроить алгоритм ведения пациентов от первых обращений до лечения.

Однако прорыв в лечении таких пациентов не так долговечен, как можно было бы себе представить, и так или иначе резистентность к препаратам неизбежна. Преодоление механизмов резистентности поможет не только увеличить результаты общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, но и позволит перевести некогда потенциально смертельное заболевание в хроническое с возможностью длительного контроля над заболеванием и дополнительными опциями лечения в случае прогрессирования или появления резистентности.

На данный момент 3 препарата уже находятся в зарубежных клинических рекомендациях как возможные опции лечения в случае транслокации *NTRK*, доказав свою эффективность. Однако все больше новых препаратов проходят клинические исследования, следовательно, при положительных результатах возможности врачей-клиницистов, патоморфологов значительно расширятся.



Поступила / Received 16.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.11.2024

Принята в печать / Accepted 15.11.2024

Список литературы / References

- Liu F, Wei Y, Zhang H, Jiang J, Zhang P, Chu Q. NTRK Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance. *Front Oncol*. 2022;12:864666. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.864666>.
- Weier HU, Rhein AP, Shadravan F, Collins C, Polikoff D. Rapid physical mapping of the human trk protooncogene (NTRK1) to human chromosome 1q21-q22 by P1 clone selection, fluorescence in situ hybridization (FISH), and computer-assisted microscopy. *Genomics*. 1995;26(2):390–393. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80226-c](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80226-c).
- Nakagawara A, Liu XG, Ikegaki N, White PS, Yamashiro DJ, Nycum LM et al. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (NTRK2). *Genomics*. 1995;25(2):538–546. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80055-q](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80055-q).
- Valent A, Danglot G, Bernheim A. Mapping of the tyrosine kinase receptors trkA (NTRK1), trkB (NTRK2) and trkC(NTRK3) to human chromosomes 1q22, 9q22 and 15q25 by fluorescence in situ hybridization. *Eur J Hum Genet*. 1997;5(2):102–104. <https://doi.org/10.1159/000484742>.
- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzuto EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 8):viii15–viii15. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz383>.
- Guiton M, Gunn-Moore FJ, Glass DJ, Geis DR, Yancopoulos GD, Tavaré JM. Naturally occurring tyrosine kinase inserts block high affinity binding of phospholipase C gamma and Shc to TrkC and neurotrophin-3 signaling. *J Biol Chem*. 1995;270(35):20384–20390. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.35.20384>.
- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 2016;1(2):e000023. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2015-000023>.
- Indo Y. NTRK1 Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirza GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A (eds). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1769/>.
- Андреева ЮЮ, Савелов НА, Делекторская ВВ, Коновалов ДМ, Ефремов ГД, Тертычный АС и др. Резолюция по итогам Консультационного совета «Оптимизация алгоритма NTRK-диагностики», 30 января 2021 г., Москва. *Архив патологуу*. 2021;83(5):71–75. <https://doi.org/10.17116/patol20218305171>.
- Андреева ЮЮ, Савелов НА, Делекторская ВВ, Коновалов ДМ, Ефремов ГД, Тертычный АС et al. Resolution based on the results of the Advisory Board on Optimizing the NTRK diagnostic algorithm, Moscow, January 30, 2021. *Архив Патологии*. 2021;83(5):71–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20218305171>.
- Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med*. 2013;19(11):1469–1472. <https://doi.org/10.1038/nm.3352>.
- Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummar S, Spira AI et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1–12. <https://doi.org/10.1200/po.18.00037>.
- Xia H, Xue X, Ding H, Ou Q, Wu X, Nagasaka M et al. Evidence of NTRK1 Fusion as Resistance Mechanism to EGFR TKI in EGFR+ NSCLC: Results From a Large-Scale Survey of NTRK1 Fusions in Chinese Patients With Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(3):247–254. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.09.004>.
- Zhao X, Kotch C, Fox E, Surrey LF, Wertheim GB, Baloch ZW et al. NTRK Fusions Identified in Pediatric Tumors: The Frequency, Fusion Partners, and Clinical

- Outcome. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:204–214. <https://doi.org/10.1200/po.20.00250>.
14. Repetto M, Chiara Garassino M, Loong HH, Lopez-Rios F, Mok T, Peters S et al. NTRK gene fusion testing and management in lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2024;127:102733. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102733>.
 15. Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Владимиров ЛЮ, Демидова ИА, Имянитов ЕН, Лактионов КК и др. Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «В поиске эффективных методов диагностики и лечения пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов NTRK». *Медицинский совет.* 2022;16(9):50–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-50-56>.
 16. Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nat Commun.* 2019;10(1):3604. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11496-z>.
 17. Roys A, Chang X, Liu X, Xu X, Wu Y, Zuo D. Resistance mechanisms and potent-targeted therapies of ROS1-positive lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(4):679–688. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03902-6>.
 18. Asao T, Takahashi F, Takahashi K. Resistance to molecularly targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Respir Investig.* 2019;57(1):20–26. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.09.001>.
 19. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Денгына НВ и др. Немелкоклеточный рак легкого. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2-1):42–65. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65>.
 20. Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Demidova IA, Dengina N.V. et al. Non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors.* 2023;13(3s2-1):42–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65>.
 21. Harada G, Santini FC, Wilhelm C, Drilon A. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer.* 2021;161:108–113. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.09.005>.
 22. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731–739. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1714448>.
 23. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271–282. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30691-6).
 24. Hagopian G, Nagasaka M. Oncogenic fusions: Targeting NTRK. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;194:104234. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104234>.
 25. Papadopoulos KP, Borazanci E, Shaw AT, Katayama R, Shimizu Y, Zhu VW et al. U.S. Phase I First-in-human Study of Talrectinib (DS-6051b/AB-106), a ROS1/TRK Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2020;26(18):4785–4794. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-1630>.
 26. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2019;121(9):725–737. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.К. Лактионов, К.А. Саранцева, М.В. Соловьева
 Написание текста – М.В. Соловьева, К.А. Саранцева, К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев
 Сбор и обработка материала – М.В. Соловьева, К.А. Саранцева, М.Г. Гордиев
 Обзор литературы – М.В. Соловьева, К.А. Саранцева
 Анализ материала – М.В. Соловьева, К.А. Саранцева, К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев
 Редактирование – М.В. Соловьева, К.А. Саранцева, К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев
 Утверждение окончательного варианта статьи – К.А. Саранцева, К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев

Contribution of authors:

Concept of the article – Konstantin K. Laktionov, Ksenia A. Sarantseva, Mariia V. Soloveva
 Text development – Mariia V. Soloveva, Ksenia A. Sarantseva, Konstantin K. Laktionov, Marat G. Gordiev
 Collection and processing of material – Mariia V. Soloveva, Ksenia A. Sarantseva, Marat G. Gordiev
 Literature review – Mariia V. Soloveva, Ksenia A. Sarantseva
 Material analysis – Mariia V. Soloveva, Ksenia A. Sarantseva, Konstantin K. Laktionov, Marat G. Gordiev
 Editing – Mariia V. Soloveva, Ksenia A. Sarantseva, Konstantin K. Laktionov, Marat G. Gordiev
 Approval of the final version of the article – Ksenia A. Sarantseva, Konstantin K. Laktionov, Marat G. Gordiev

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Соловьева Мария Владимировна, ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; solo_mariyka@mail.ru
Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; lkoskos@mail.ru
Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственных методов лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; sarantsevaka@gmail.com
Гордиев Марат Гордиевич, к.м.н., врач КДЛ, Центр лабораторных исследований; 115580, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 49, к. 1; marat7925@gmail.com

Information about the authors:

Mariia V. Soloveva, Resident of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; solo_mariyka@mail.ru
Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lkoskos@mail.ru
Ksenia A. Sarantseva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Researcher of the Chemotherapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; sarantsevaka@gmail.com
Marat G. Gordiev, Cand. Sci. (Med.), Center for Laboratory Research; 49, Bldg. 1, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia; marat7925@gmail.com

Опыт применения химиолучевого лечения рака пищевода с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX

Е.А. Тонеев^{1,2✉}, e.toneev@inbox.ru, Н.В. Деньгина¹, Р.Ф. Шагдалеев², Д.Д. Прохоров², А.А. Мартынов¹, Е.П. Анохина¹

¹ Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90

² Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

Резюме

Введение. В течение длительного времени проводятся многочисленные работы по поиску оптимальной схемы лечения рака пищевода. Химиолучевая терапия продемонстрировала удовлетворительные результаты в лечении локальных и местнораспространенных форм данного заболевания. Однако поиском оптимальной схемы химиотерапии при проведении лучевой терапии в настоящий момент занимаются многие исследователи.

Цель. Определить эффективность и безопасность применения химиолучевой терапии по схеме FOLFOX у больных раком пищевода.

Материалы и методы. Проспективное исследование проведено на базе ГУЗ ОКОД г. Ульяновска. В анализ были включены пациенты, которым проводилась химиолучевая терапия по схеме FOLFOX в период с 01.12.2022 по 01.03.2024. Всего было проанализировано 19 случаев лечения больных раком пищевода I–III стадии, 5 (26,3%) пациентам впоследствии было выполнено радикальное оперативное лечение. Проведена оценка характеристик исследуемых пациентов по единому разработанному протоколу.

Результаты. В исследуемой группе 18 (94,7%) пациентов закончили лечение в запланированном объеме. Одна пациентка получила неполный курс лучевой терапии, но весь объем запланированной химиотерапии. Наиболее распространенным гематологическим осложнением стала лейкопения, которая была отмечена у 9 пациентов (47,3%) по завершении полного курса химиолучевого лечения. Явлений фебрильной нейтропении не отмечено. Гематологические осложнения были корригируемыми и не стали причиной прекращения лечения. Среди негематологических осложнений наиболее часто регистрировалась тошнота 1–2-й степени у 11 (58%) пациентов, рвота 1–2-й степени наблюдалась лишь в 2 (10%) случаях и эффективно купировалась антиэметической терапией. Была проведена оценка общей и безрецидивной выживаемости. Причиной прекращения лучевой терапии 1 (5,3%) пациентки стал язвенный стоматит. Оперировано 5 пациентов, патоморфоз (TRG) по Mandard 1–2-й степени отмечен у 4 (80%) из них. У 1 (20%) пациента имелся ответ TRG 3-й степени.

Выводы. После проведения химиолучевого лечения по схеме FOLFOX у оперированных пациентов с плоскоклеточным раком пищевода частота лечебного патоморфоза TRG1–2 достигает 80%. Безрецидивная одногодичная выживаемость составила 58%, а общая одногодичная выживаемость – 73%, что свидетельствует об эффективности и безопасности применения данной схемы химиотерапии в составе комплексного лечения рака пищевода.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, FOLFOX, плоскоклеточный рак пищевода, лейкопения, патоморфоз, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Тонеев ЕА, Деньгина НВ, Шагдалеев РФ, Прохоров ДД, Мартынов АА, Анохина ЕП. Опыт применения химиолучевого лечения рака пищевода с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX. *Медицинский совет.* 2024;18(21):62–69. <https://doi.org/10.21518/ms2024-527>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The experience of using chemoradiotherapy for esophageal cancer with the FOLFOX chemotherapy regimen

Evgeniy A. Toneev^{1,2✉}, e.toneev@inbox.ru, Natalia V. Dengina¹, Roman F. Shagdaleev², Daniil D. Prokhorov², Alexander A. Martynov¹, Ekaterina P. Anokhina¹

¹ Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12th Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia

² Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract

Introduction. For an extended period, numerous studies have been conducted to find the optimal treatment regimen for esophageal cancer. Chemoradiotherapy has demonstrated satisfactory results in the treatment of localized and locally advanced forms of this disease. However, the search for the best chemotherapy regimen in combination with radiotherapy remains a current focus of many researchers.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of chemoradiotherapy (CRT) using the FOLFOX regimen in patients with esophageal cancer.

Materials and methods. A prospective study was conducted at the Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary. The analysis included patients who received chemoradiotherapy with the FOLFOX regimen from December 1, 2022, to March 1, 2024. A total of 19 cases of esophageal cancer treatment at stages I–III were analyzed. Radical surgical treatment was subsequently performed on 5 patients (26.3%). The characteristics of the studied patients were evaluated according to a standardized protocol.

Results. In the study group, 18 patients (94.7%) completed the planned course of treatment. One patient received an incomplete course of radiotherapy but completed the entire planned chemotherapy. The most common hematologic complication was leukopenia, observed in 9 patients (47.3%) after the full course of chemoradiotherapy. No cases of febrile neutropenia were reported. The hematologic complications were manageable and did not lead to the discontinuation of treatment. Among non-hematologic complications, the most frequently reported were grade 1–2 nausea in 11 patients (58%) and grade 1–2 vomiting in only 2 cases (10%), which was effectively controlled with antiemetic therapy. Overall and relapse-free survival were assessed. The reason for discontinuing radiotherapy in 1 patient (5.3%) was ulcerative stomatitis. Surgery was performed on 5 patients, with tumor regression (TRG) grades 1–2 according to the Mandard scale observed in 4 of them (80%). One patient (20%) had a TRG 3 response.

Conclusions. After chemoradiotherapy with the FOLFOX regime in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus, the rate of therapeutic tumor regression (TRG1–2) in operated patients reached 80%. One-year relapse-free survival was 58%, one-year overall survival was 73%, indicating the effectiveness and safety of this chemotherapy regimen as part of the comprehensive treatment of esophageal cancer.

Keywords: chemoradiotherapy, FOLFOX, squamous cell carcinoma of the esophagus, leukopenia, tumor regression, relapse-free survival

For citation: Toneev EA, Dengina NV, Shagdaleev RF, Prokhorov DD, Martynov AA, Anokhina EP. The experience of using chemoradiotherapy for esophageal cancer with the FOLFOX chemotherapy regimen. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(21):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-527>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования представляют серьезную угрозу для общественного здравоохранения ввиду ежегодно повышающегося уровня заболеваемости в большинстве стран мира начиная с 1990 г. [1, 2].

На долю рака пищевода (РП) приходится 3% всех случаев рака, он занимает 6-е место среди причин летальных исходов от онкологических заболеваний во всем мире [3]. Особенность течения РП заключается в том, что опухоль способствует раннему гематогенному метастазированию, и значительная часть впервые обратившихся за медицинской помощью пациентов имеет IV стадию заболевания [4].

Доказана эффективность и онкологическая целесообразность использования мультимодального подхода в лечении больных РП с целью достижения приемлемой общей и безрецидивной выживаемости [5–7].

Мультимодальный подход включает в себя неoadъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию (ХЛТ) и последующее оперативное вмешательство при локально ограниченном опухолевом процессе, активно в настоящее время исследуются результаты иммунотерапии [8–11].

Гистологическая форма РП представлена, как правило, двумя гистотипами: аденокарцинома и плоскоклеточный рак [12]. Каждый из этих видов имеет свои особенности, и в настоящее время оптимальным методом лечения резектабельной аденокарциномы пищевода является периперационная химиотерапия по схеме FLOT [13, 14].

Лечение плоскоклеточного РП в настоящее время не имеет единого стандарта и зависит от региона [15]. В Азии наибольшее распространение получило использование схемы химиотерапии «цисплатин + винорелбин» [16], в Европе и США наиболее часто используется режим

CROSS (одновременная ХЛТ с использованием химиотерапии по схеме «паклитаксел + карбоплатин») [17], также во многих онкологических центрах широко применяется периперационная химиотерапия по схеме DCF [18]. Однако все эти схемы не обеспечивают полного контроля заболевания и достижения значимого эффекта у всех пациентов [19].

Поэтому поиск оптимальной схемы лечения плоскоклеточного РП продолжается по настоящее время. Количество публикаций, посвященных использованию схемы ХЛТ с использованием схемы FOLFOX, ограничено. В отечественной литературе в настоящий момент не существует публикаций по данной тематике.

С учетом не до конца изученных результатов использования данной схемы лечения было решено провести исследование результатов использования схемы химиолучевого лечения РП с использованием схемы химиотерапии FOLFOX.

Целью исследования стала оценка эффективности применения схемы химиотерапии FOLFOX при химиолучевом лечении РП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное исследование в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска.

Критерии включения:

- РП I–III стадии;
- плоскоклеточный РП;
- отсутствие гематологических заболеваний, а также злокачественных новообразований других локализаций;
- объективный статус ECOG 0–1 балл.

Критерии исключения:

- РП IV стадии;
- наличие поздних осложнений опухолевого процесса (пищеводно-респираторные фистулы, инвазия в структуры средостения).

Снижение массы тела было исследовано от начала появления симптомов до госпитализации на лечение.

Определение стадии первичной опухоли, распространённости поражения лимфатических узлов, стадии метастазирования осуществлялось согласно TNM 8-го пересмотра, утверждённой Международным противораковым союзом (UICC) [20].

Стадирование заболевания проводилось согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России с использованием мультиспиральной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии – компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) всего тела с фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ), для оценки степени инвазии опухолевого процесса в стенку пищевода была выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с эндоскопической ультрасонографией (ЭУС).

Метаболический ответ оценивался через 6 нед. после завершения лечения, если снижение стандартизированного значения поглощения было меньше 35% (SUVmax) от исходных значений.

Лучевая терапия проводилась пациентам на базе отделения радиотерапии по единому протоколу: всем больным проводили радиотерапию, РОД 1,8 Гр, СОД 45–50,4 Гр на фоне химиотерапии. Облучение проводили согласно протоколу RTOG: CTV на 4 см выше/ниже GTV (видимой опухоли) и на 1,0 см в радиальном направлении (с исключением критических органов – сердца, сосудов, костных структур) + равномерное расширение PTV на 0,5–1,0 см (в зависимости от выбранного аппарата) с последующим однородным равномерным расширением на 0,5–1,0 см вокруг GTV в течение последних трех фракций до 50,4 Гр.

Химиотерапевтическое лечение проводилось в 2 курса по схеме FOLFOX (оксалиплатин в дозе 85 мг/м² в 1-й день в виде 2-часовой внутривенной инфузии; лейковорин в дозе 200 мг/м² в 1-й и 2-й дни в виде 2-часовой внутривенной инфузии; 5-фторурацил в дозе 400 мг/м² в 1-й день внутривенно болюсно, затем в дозе 2 400 мг/м² в виде 46-часовой внутривенной инфузии)

● **Таблица 1.** Клинико-демографические параметры

● **Table 1.** Clinical and demographic parameters

Показатели		Значение
Пол, абс. (%)	Мужской	16 (84)
	Женский	3 (16)
ИМТ, М ± SD/95% ДИ (кг/м ²)		22,05/18,25–25,89
Индекс пачка/лет, Ме/Q1–Q3		31/12,50–34,00
Курящие, абс. (%)		14 (74%)
ФВ ЛЖ, Ме/Q1–Q3		60,5/58,00–63,00
Индекс Charlson, Ме [Q1–Q3]		4 [4–5]
Снижение массы тела, Ме/Q1–Q3		10,00/7,0–14,5

с периодичностью 1 курс в 2 нед. по единому протоколу, а также был контроль основных лабораторных показателей после каждого курса.

Степень патоморфоза была оценена по шкале Tumor regression grading (TRG) по Mandard. Токсичность химиотерапевтического лечения оценивалась в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями нежелательных явлений (NCI CTCAE v5.0).

У всех пациентов прослежены отдаленные результаты, в случае смерти установлены причины ее наступления.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полный запланированный курс предоперационного лечения был проведен в период с 01.12.2022 по 01.03.2024 восемнадцати (94,7%) пациентам, у одной пациентки лечение не было завершено по причине выраженного стоматита и добровольного отказа от дальнейшего лечения.

Средний возраст пациентов составил 63 ± 2 года, 16 (84,2%) из них были мужчинами и 3 (15,8%) – женщинами.

Основные клинико-демографические параметры исследуемой группы пациентов представлены в *табл. 1*.

У пациентов отмечались сопутствующие заболевания, основная структура которых представлена в *табл. 2*. При проведении анализа параметры коморбидности не имели статистически значимых значений.

У исследуемой группы пациентов РП был представлен плоскоклеточным раком, основные онкологические параметры которого приведены в *табл. 3*.

Пациентов, получивших лечение в полном объеме, – 18/19 (94,7%), у 1 пациентки (5,3%) было прекращено лечение после получения 2 курсов химиотерапии, впоследствии получила курс лучевой терапии СОД 37,8 Гр. Прекращение лечения связано с развитием язвенного стоматита. Несмотря на интенсивное лечение данного осложнения, пациентка отказалась от получения полной дозы лучевой терапии.

У некоторого количества больных в исследуемой группе после проведения ХЛТ по схеме FOLFOX развились гематологические осложнения, структура которых представлена в *табл. 4*.

У всех пациентов после проведения ХЛТ развилась дисфагия различной степени выраженности, а также отмечались тошнота, рвота и стоматит, структура которых представлена в *табл. 5*.

В исследуемой группе больных после получения полного курса лечения ХЛТ по схеме FOLFOX 5 пациентам на базе торакального хирургического отделения была выполнена открытая и гибридные эзофагэктомии.

Стандартная «открытая» эзофагэктомия была выполнена 1 пациенту (20%), гибридная минимально инвазивная эзофагэктомия – 4 больным (80%). Непосредственные результаты хирургического лечения представлены в *табл. 6*.

После проведенного хирургического лечения у 2 пациентов (40%) впоследствии развился пилороспазм,

● **Таблица 2.** Коморбидность исследуемых пациентов
● **Table 2.** Comorbidity of the studied patients

Показатели	Категории	Абс. (%)
Гепатит	Нет	17 (90)
	Да	2 (11)
Гипертоническая болезнь	Нет	3 (16)
	I стадия	4 (21)
	II стадия	10 (53)
	III стадия	2 (10)
Сахарный диабет	Нет	17 (90)
	Да	2 (10)
Ожирение	Нет	17 (90)
	Да	2 (10)
ИБС	Нет	14 (74)
	Да	5 (26)

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

● **Таблица 4.** Развившиеся гематологические осложнения после химиолучевой терапии FOLFOX
● **Table 4.** Hematological complications developed after FOLFOX chemoradiotherapy

Показатели	Категории	Абс.	%
До получения ХЛТ			
Анемия	1-я степень	0	0
	2-я степень	1	5
После 1-го курса ХЛТ			
Анемия	1-я степень	0	0
	2-я степень	1	5
Лейкопения	1-я степень	0	0
	2-я степень	1	5
Тромбоцитопения	1-я степень	1	5
После 2-го курса ХЛТ			
Анемия	1-я степень	0	0
	2-я степень	1	5
Лейкопения	1-я степень	5	26
	2-я степень	1	5
	3-я степень	2	11
Тромбоцитопения	1-я степень	0	0
	2-я степень	0	0
	3-я степень	1	5
АЛТ-токсичность	1-я степень	0	0
	2-я степень	1	5
АСТ-токсичность	1-я степень	1	5

Примечание. ХЛТ – химиолучевая терапия, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

● **Таблица 3.** Онкологические параметры исследуемой группы пациентов
● **Table 3.** Oncological parameters of the studied patient group

Показатели		Абс. (%)
Стадия	I	0 (0)
	II	0 (0)
	III	11 (57,9)
	IV	0 (0)
сТ	T1	0 (0)
	T2	11 (57,9)
	T3	8 (42,1)
	T4	0 (0)
сN	N0	9 (47,4)
	N1	4 (21,1)
	N2	4 (21,1)
	N3	2 (10,4)
Сегмент (по Бромбару)	Аортальный	1 (5,3)
	Бронхиальный	6 (31,6)
	Подбронхиальный	6 (31,6)
	Ретроперикардиальный	6 (31,6)
Снижение массы тела, Me [Q1–Q3], кг	10,00 [7,0–14,5]	
Протяженность, M ± SD, см	75,00 ± 27,43	

● **Таблица 5.** Развившиеся негематологические осложнения у пациентов после проведения химиолучевой терапии FOLFOX
● **Table 5.** Non-hematological complications developed in patients after FOLFOX chemoradiotherapy

Показатели		Абс.	%
Дисфагия	1-й степени	3	16
	2-й степени	7	37
	3-й степени	9	47
Тошнота 1–2-й степени		11	58
Рвота 1–2-й степени		2	10
Стоматит 3-й степени		1	5

который на фоне консервативного лечения был устранен, у 1 пациента (20%) возникла стриктура в области анастомоза, потребовалось выполнение двух сеансов бужирования, и 1 больной (20%) в дальнейшем был повторно госпитализирован для лечения непрекращающегося хилоторакса. Было выполнено оперативное лечение в объеме: релапаротомия, прошивание грудного лимфатического протока, выписан с выздоровлением.

Оперативное лечение после ХЛТ по схеме FOLFOX позволило достичь адекватных показателей радикальности. Основные онкологические результаты прооперированных пациентов представлены в *табл. 7*.

● **Таблица 6.** Хирургические результаты прооперированных пациентов

● **Table 6.** Surgical outcomes of operated patients

Показатели		Значение
Время операции, М ± SD/95% ДИ		293,00 ± 31,14/254,33–331,67
Объем кровопотери, М ± SD/95% ДИ		170,00 ± 57,01/99,21–240,79
Тип резекции, абс. (%)	McKeown	4 (80%)
	Ivor – Lewis	1 (20%)
Гибридность операции, абс. (%)	open	1 (20%)
	BTC + open	4 (80%)
Удалено лимфатических узлов, М ± SD/95% ДИ		13,20 ± 4,55/7,55–18,85
Койко-дни, Ме/Q1–Q3		27,00/25,00–28,00
Осложнения Clavien – Dindo, абс. (%)	Grade I	0 (0%)
	Grade II	1 (20%)
	Grade IIIA	4 (80%)
	Grade IIIB	0 (0%)
	Grade IVA–B	0 (0%)
	Grade V	0 (0%)

● **Таблица 7.** Онкологические результаты прооперированных пациентов

● **Table 7.** Oncological outcomes of operated patients

Показатели	Категории	Абс. (%)
ypT	0	2 (40%)
	1b	2 (40%)
	2	1 (20%)
ypN	0	3 (60%)
	1	2 (40%)
Патоморфоз TRG	1	2 (40%)
	2	2 (40%)
	3	1 (20%)
Радикальность	R0	5 (100%)

Примечание. TRG – Tumor regression grading.

● **Таблица 8.** Модель зависимости выживаемости от протяженности опухолевого процесса

● **Table 8.** Survival model based on tumor process extension

Фактор риска	Нескорректированный		Скорректированный	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Протяженность опухолевого процесса	1,092; 1,019–1,170	0,012	1,092; 1,019–1,170	0,012

При анализе лечебного ответа исследуемого материала патоморфоз (TRG) по Mandard 1–2-й степени отмечен у 4 (80%) из 5 оперированных пациентов. У 1 (20%) пациента имелся ответ TRG 3-й степени.

В исследуемой группе пациентов, получивших ХЛТ FOLFOX, на 01.03.2024 умерло 7 человек (37%), рецидив отмечен у 5 пациентов (26%), срок наблюдения до смерти и развития рецидива составил $7,80 \pm 4,73$ и $7,88 \pm 4,42$ мес. соответственно.

При построении статистической модели зависимости определено статистически значимое влияние протяженности опухолевого процесса пищевода на выживаемость пациентов (табл. 8).

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

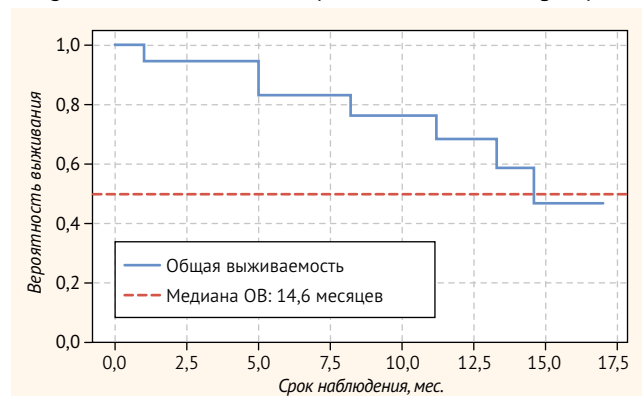
Кривые выживаемости определены с помощью метода Каплана – Мейера. Показатели общей и безрецидивной выживаемости больных в целом по группе представлены на рис. 1, 2.

Анализ показал, что медиана общей выживаемости составила 14,6 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 8,2 – ∞).

Медиана безрецидивной выживаемости также составила 14,6 мес. (95% ДИ: 8,2 – ∞).

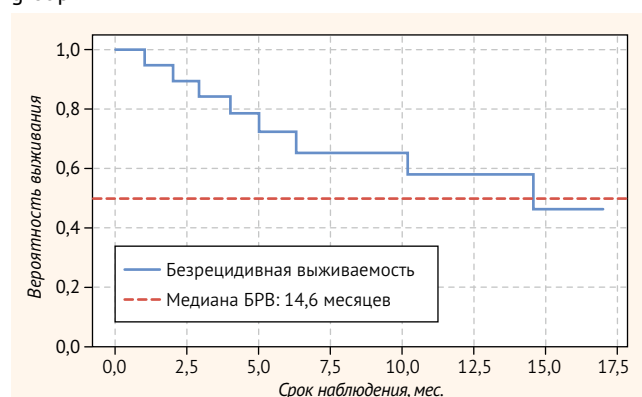
● **Рисунок 1.** Общая выживаемость у пациентов в целом по группе

● **Figure 1.** Overall survival of patients in the entire group



● **Рисунок 2.** Безрецидивная выживаемость у пациентов в целом по группе

● **Figure 2.** Recurrence-free survival of patients in the entire group



По результатам анализа выяснено, что в группе оперированных пациентов после полного курса ХЛТ по схеме FOLFOX по состоянию на 01.03.2024 все пациенты живы, медиана срока наблюдения – 9,3 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на широкое использование и высокую эффективность оперативного лечения при РП, которая характеризуется 5-летней выживаемостью на ранних стадиях опухолевого процесса [21, 22], хирургический подход все же остается недостаточно удовлетворительным, поскольку большинство пациентов обращаются за медицинской помощью, когда уже имеют распространенный опухолевый процесс [23, 24].

Последующие многочисленные работы продемонстрировали эффективность неoadъювантного лечения в виде двухмодального или трехмодального подхода при местнораспространенных формах РП (химиотерапия, химиолучевое лечение) [25].

Известно, что химиопрепараты оказывают радиосенсибилизирующий эффект, который усиливает действие лучевой терапии [26]. У пациентов, которые получили лечение, был зарегистрирован, по данным контрольных обследований, либо частичный ответ, либо полный клинический ответ. После проведенной ХЛТ у 4 оперированных пациентов был достигнут TRG1 и у 1 – TRG2 (80%), в 1 случае был получен TRG3 (20%).

R. Rouf et al. сообщают о высокой эффективности применения химиотерапии по схеме FOLFOX в сочетании с лучевой терапией у пациентов с аденокарциномой пищевода. Медиана общей выживаемости составила 23,7 мес. у пациентов без последующего хирургического лечения и 45 мес. у больных с последующим радикальным хирургическим лечением [27].

В представленном исследовании пациенты имели гистологический тип плоскоклеточного рака. В одном из проведенных метаанализов было установлено, что каждый гистологический тип рака имеет различную чувствительность к ХЛТ, а также что комплексный подход (ХЛТ с последующим оперативным лечением) имеет высокую эффективность при лечении плоскоклеточного рака, поскольку данный гистологический тип высокочувствителен к ХЛТ [28].

Учитывая немногочисленные исследования, посвященные применению ХЛТ по схеме FOLFOX у пациентов с плоскоклеточным РП, необходимо отметить хорошую эффективность данной схемы химиотерапии в сочетании с лучевой терапией, о которой сообщают T. Kadono et al. [29].

По данным зарубежных источников, наиболее распространенными осложнениями после ХЛТ с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX являются дисфагия (80%), лейкопения (53%) и другие гематологические осложнения 1–2-й степени [30].

В представленном исследовании частота развившихся гематологических и негематологических осложнений была следующей: анемия – 10%, лейкопения – 47%, тромбоцитопения – 10%, гепатотоксичность – до 10%, дисфагия

3-й степени – до 50%, рвота – 10% и стоматит – 5%, что подтверждает результаты других исследований. Следует отметить отсутствие гематологических и негематологических осложнений 3–4-й степени.

Учитывая низкую частоту развития возможных осложнений, возможно применение FOLFOX у коморбидных больных ввиду его низкой токсичности, что также было показано в зарубежных работах [29, 31].

Исследование, проведенное T. Kadono и его коллегами, показало, что использование химиотерапии FOLFOX в качестве предоперационного лечения позволяет достичь R0 в 87,1% случаев. Важно отметить, что за весь период наблюдения не было зарегистрировано смертей, связанных с лечением [29]. В исследовании R. Nair et al. R0 было достигнуто в 100% случаев [32]. При проведении оперативного вмешательства был получен результат R0.

K. Fushiki et al. сообщают о результатах применения химиотерапии FOLFOX в качестве первой линии с плоскоклеточным РП, согласно которым данная схема показала приемлемый профиль безопасности развития осложнений, и медиана общей выживаемости составила 13,3 мес. [33]. Необходимо отметить, что у авторов настоящего исследования медиана общей выживаемости определена как 14,6 мес.

В исследовании R. Nair et al. были оценены результаты использования режима CROSS и режима лучевой терапии с химиотерапией по схеме FOLFOX, было показано, что применение ХЛТ с FOLFOX позволяет увеличить срок безрецидивной выживаемости у пациентов с РП [32].

При анализе отдаленных онкологических результатов в нашем исследовании было определено, что медиана общей выживаемости составила 14,6 мес., безрецидивная выживаемость – 14,6 мес. Одногодичная общая выживаемость составила 73%, безрецидивная – 58%. Таким образом, наши собственные результаты сопоставимы с уже ранее опубликованными немногочисленными исследованиями. Для повышения репрезентативности использования данной схемы лечения требуются дальнейшие исследования с участием большего количества людей и с большим сроком наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХЛТ с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX безопасна и переносится с минимальным числом купируемых осложнений.

После проведения химиолучевого лечения по схеме FOLFOX у оперированных пациентов с плоскоклеточным РП частота лечебного патоморфоза TRG1–2 достигает 80%.

Безрецидивная одногодичная выживаемость составила 58%, а общая одногодичная выживаемость – 73%, что свидетельствует об эффективности и безопасности применения данной схемы химиотерапии в составе комплексного лечения РП.



Поступила / Received 28.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2024
Принята в печать / Accepted 08.11.2024

Список литературы / References

- Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J et al. The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*. 2022;163(3):649–658.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054>.
- Шахзадова АО, Старинский ВВ, Лисичникова ИВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>. Shahzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(5):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
- Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):505–527. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735>.
- Shiomi S, Yagi K, Iwata R, Yajima S, Okumura Y, Aikou S et al. Lymphatic flow mapping using near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green helps to predict lymph node metastasis intraoperatively in patients with esophageal or esophagogastric junction cancer not treated with neoadjuvant chemotherapy. *Surg Endosc*. 2023;37(11):8214–8226. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10368-4>.
- Valkema MJ, Spaander MCW, Boonstra JJ, van Dieren JM, Hazen WL, Erkelens GW et al. Active surveillance of oesophageal cancer after response to neoadjuvant chemoradiotherapy: dysphagia is uncommon. *Br J Surg*. 2023;110(10):1381–1386. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad211>.
- van der Zijden CJ; Study Coordinators of the Erasmus MC Cancer Institute; International Expert Panel. International Expert Consensus on Semantics of Multimodal Esophageal Cancer Treatment: Delphi Study. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(8):5075–5082. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15367-w>.
- Чичеватов ДА, Синева ЕН, Глухов АЕ, Селиверстова ОМ. Неoadъювантная химиолучевая терапия при плоскоклеточном раке пищевода грудного отдела: всем ли она необходима? *Сибирский онкологический журнал*. 2024;23(2):15–25. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-2-15-25>. Chichevatov DA, Sinev EN, Glukhov AE, Seliverstova OM. Neoadjuvant chemoradiotherapy for thoracic esophageal squamous cell carcinoma: does everyone need it? *Siberian Journal of Oncology*. 2024;23(2):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-2-15-25>.
- Li N, Sohal D. Current state of the art: immunotherapy in esophageal cancer and gastroesophageal junction cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2023;72(12):3939–3952. <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03566-5>.
- Lin S, Liu T, Chen J, Li G, Dang J. Comparative efficacy of treatments for previously treated patients with advanced esophageal and esophagogastric junction cancer: A network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0252751. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252751>.
- Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, Alcindor T, Bartley AN, Malowany AB et al. Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1470–1491. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02331>.
- Федянин МЮ, Трякин АА, Райс АБ, Кононец ПВ, Абу-Хайдар ОБ, Гладиллина ИА и др. Мета-анализ исследований эффективности добавления анти-PD1 антител к химиотерапии первой линии распространённого рака пищевода. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(2):29–55. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-3>. Fedyanin MYu, Tryakin AA, Rays AB, Kononets PV, Abou-Haidar OB, Gladilina IA et al. Meta-analysis of studies on the effectiveness of adding anti-PD1 antibodies to the first-line chemotherapy in advanced esophageal cancer. *Malignant Tumors*. 2023;13(2):29–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-3>.
- Liu CQ, Ma YL, Qin Q, Wang PH, Luo Y, Xu PF, Cui Y. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer*. 2023;14(1):3–11. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14745>.
- van der Zijden CJ, Eyck BM, van der Gaast A, van Doorn L, Nuytens JME, van Lanschot JJB, et al. Chemotherapy and chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the OEsophagus and esophagogastric junction with oligometastases: Protocol of the TNT-OES-1 trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2022;28:100934. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2022.100934>.
- Karadag I, Karakaya S, Ates O, Cakmak Oksuzoglu OB. CROSS or FLOT in Distal Esophageal and Gastroesophageal Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021;31(3):326–329. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.03.326>.
- Zhu H, Wang Z, Deng B, Mo M, Wang H, Chen K et al. Epidemiological landscape of esophageal cancer in Asia: Results from GLOBOCAN 2020. *Thorac Cancer*. 2023;14(11):992–1003. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14835>.
- Jin K, Chen B, Wang C, Zhang B, Zhang J, Kong M et al. Efficacy and safety of vinorelbine and cisplatin regimen of different doses and intensities for neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced esophageal carcinoma. *Ann Transl Med*. 2021;9(8):660. <https://doi.org/10.21037/atm-21-458>.
- Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Cooke D, Corvera C, Das P et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(4):393–422. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0019>.
- Matsuda S, Kitagawa Y, Takemura R, Okui J, Okamura A, Kawakubo H et al. Real-world Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant DCF Over CF in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Propensity Score-matched Analysis From 85 Authorized Institutes for Esophageal Cancer in Japan. *Ann Surg*. 2023;278(1):e35–e42. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005533>.
- Haj Mohammad N, Hulshof MC, Bergman JJ, Geijssen D, Wilmink JW, van Berge Henegouwen MI, Laarhoven HW. Acute toxicity of definitive chemoradiation in patients with inoperable or irresectable esophageal carcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:56. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-56>.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):1995–2004. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614>.
- Knippen S, Duma MN. Esophageal cancer: improved prognosis with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2022;198(1):86–88. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00066-021-01881-3>.
- Тонеев ЕА, Пикин ОВ, Деньгина НВ, Рябов АБ, Мартынов АА, Гальчин АВ и др. Результаты комбинированного и химиолучевого лечения больных раком грудного отдела пищевода по данным регионального онкологического центра. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):84–95. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95>. Toneev EA, Pikin OV, Dengina NV, Ryabov AB, Martynov AA, Galchin AV et al. Results of combined and chemoradiation treatment of patients with thoracic esophageal cancer according to the data of the regional cancer center. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(5):84–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95>.
- Pan XB, Lu Y, Wei YS, Yao DS. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus concurrent chemoradiotherapy in patients with stage IIB cervical squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2024;24(1):655. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12411-6>.
- Тонеев ЕА, Пикин ОВ, Мартынов АА, Фирстов АА. Хирургическое и комплексное лечение больных раком грудного отдела пищевода в региональном онкологическом центре. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023;65(5):579–588. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2023-65-5-579-588>. Toneev EA, Pikin OV, Martynov AA, Firsov AA. Surgical and multimodality treatment of patients with cancer of the thoracic esophagus in the regional oncology center. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2023;65(5):579–588. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2023-65-5-579-588>.
- Kakeji Y, Oshikiri T, Takiguchi G, Kanaji S, Matsuda T, Nakamura T, Suzuki S. Multimodality approaches to control esophageal cancer: development of chemoradiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy. *Esophagus*. 2021;18(1):25–32. <https://doi.org/10.1007/s10388-020-00782-1>.
- Rouf R, Ku G, Cowzer D, Harrington C, Maron S, Janjigian Y et al. FOLFOX-Based Chemoradiation as Non-Operative Management for Esophageal Adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;114(3):e167. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.07.1046>.
- Wang DB, Zhang X, Han HL, Xu YJ, Sun DQ, Shi ZL. Neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(12):3226–3233. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2263-8>.
- Kadono T, Yamamoto S, Hirose T, Ikeda G, Ohara A, Itoyama M et al. Safety and short-term efficacy of preoperative FOLFOX therapy in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma who are ineligible for cisplatin. *Esophagus*. 2023;20(1):109–115. <https://doi.org/10.1007/s10388-022-00951-4>.
- Yada M, Yamamoto S, Honma Y, Hirano H, Okita N, Shoji H et al. Retrospective Analysis of Definitive Chemoradiotherapy With FOLFOX in Patients With Esophageal Cancer Intolerant to Cisplatin. *In Vivo*. 2024;38(2):761–766. <https://doi.org/10.21873/in vivo.13499>.
- Quesada S, Samalin E, Thezenas S, Khellaf L, Mourregot A, Portales F et al. Perioperative FOLFOX in Patients With Locally Advanced Oesogastric Adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2022;42(1):185–193. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15472>.
- Nair R, Shah U, Kincaid H, Macfarlan J, Friedman EL. Retrospective analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy with carboplatin/paclitaxel versus FOLFOX in newly diagnosed esophageal or junctional cancers: A single institution experience. *J Clin Oncol*. 2017;35(4 Suppl.):168. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.168.
- Fushiki K, Tsumishima T, Tsubosa Y, Notsu A, Yamamoto S, Nakayama I et al. First-line FOLFOX therapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: Multicenter prospective study in Japan. *J Clin Oncol*. 2024;42(3 Suppl.):280. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.280.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.А. Тонеев**
 Концепция и дизайн исследования – **Е.А. Тонеев, Н.В. Деньгина**
 Написание текста – **Р.Ф. Шагдалеев, Д.Д. Прохоров**
 Сбор и обработка материала – **Р.Ф. Шагдалеев, Д.Д. Прохоров**
 Обзор литературы – **Е.П. Анохина**
 Анализ материала – **Е.А. Тонеев, А.А. Мартынов**
 Статистическая обработка – **Р.Ф. Шагдалеев, Д.Д. Прохоров**
 Редактирование – **Н.В. Деньгина, А.А. Мартынов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.В. Деньгина, Е.А. Тонеев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Evgeniy A. Toneev**
 Study concept and design – **Evgeniy A. Toneev, Natalia V. Dengina**
 Text development – **Roman F. Shagdaleev, Daniil D. Prokhorov**
 Collection and processing of material – **Roman F. Shagdaleev, Daniil D. Prokhorov**
 Literature review – **Ekaterina P. Anokhina**
 Material analysis – **Evgeniy A. Toneev, Alexander A. Martynov**
 Statistical processing – **Roman F. Shagdaleev, Daniil D. Prokhorov**
 Editing – **Natalia V. Dengina, Alexander A. Martynov**
 Approval of the final version of the article – **Natalia V. Dengina, Evgeniy A. Toneev**

Информация об авторах:

Тонеев Евгений Александрович, к.м.н., врач – торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; доцент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет имени Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>; e.toneev@inbox.ru
Деньгина Наталья Владимировна, к.м.н., врач-радиотерапевт, онколог, заведующая радиологическим отделением, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0000-0002-6608-2745>; indigo.radonc@gmail.com
Шагдалеев Роман Фатыхович, ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0009-0004-0218-666X>; roman2000shagdaleev@gmail.com
Прохоров Даниил Дмитриевич, ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0000-0002-0827-0115>; prokhrow143@gmail.com
Мартынов Александр Александрович, врач – торакальный хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0000-0003-4662-9886>; orimpik2006@rambler.ru
Анохина Екатерина Павловна, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0000-0002-8121-4654>; katy-shis94@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy A. Toneev, Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon of the Surgical Department of Thoracic Oncology, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12th Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; Associate Professor of the Department of Faculty Surgery, Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>; e.toneev@inbox.ru
Natalia V. Dengina, Cand. Sci. (Med.), Radiation Oncologist, Head of the Department of Radiotherapy, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12th Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6608-2745>; indigo.radonc@gmail.com
Roman F. Shagdaleev, Resident of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology, and Orthopedics, Faculty of Dentistry, Pharmacy, and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-0218-666X>; roman2000shagdaleev@gmail.com
Daniil D. Prokhorov, Resident of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology, and Orthopedics, Faculty of Dentistry, Pharmacy, and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0827-0115>; prokhrow143@gmail.com
Alexander A. Martynov, Thoracic Surgeon, Head of the Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12th Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4662-9886>; orimpik2006@rambler.ru
Ekaterina P. Anokhina, Oncologist of the Department of Chemotherapy No. 1, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12th Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8121-4654>; katy-shis94@mail.ru

Нерешенные вопросы периоперационной химиотерапии рака желудка

Т.И. Дешкина^{1✉}, rew9@yandex.ru, Л.В. Болотина¹, П.В. Голубев², А.Л. Корниецкая¹, М.С. Рубан¹, А.А. Феденко¹

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

Резюме

Рак желудка является важной медико-социальной проблемой во всем мире. Агрессивность течения данного заболевания отражают высокие цифры одногодичной летальности, что обусловлено как высокой запущенностью на момент постановки диагноза, так и неудовлетворительными результатами хирургического лечения даже локализованного опухолевого процесса, что с биологической точки зрения ставит под сомнение возможность выполнения «радикальной» операции при данном типе злокачественного новообразования. В настоящее время «золотым стандартом» стало проведение периоперационной химиотерапии по схеме FLOT при местнораспространенных стадиях рака желудка, пищеводно-желудочного перехода и нижней трети пищевода. Дальнейшим перспективным направлением по совершенствованию периоперационной химиотерапии является изучение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаба, атезолизумаба и дурвалумаба) в комбинации с цитостатиками. Сегодня же сохраняется еще целый ряд нерешенных вопросов, в т. ч. остается неясной необходимость продолжения столь агрессивного лечения в послеоперационном периоде при неудовлетворительном патоморфологическом ответе со стороны опухоли. Выполнение всего объема химиотерапии является сложной задачей, что обусловлено токсичностью данного вида лечения и ослабленным состоянием больного после обширного хирургического вмешательства. Значимость патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии также не ясна. Только 10–15% пациентов достигают полного патоморфологического ответа со стороны опухоли. Стандартной послеоперационной практикой является проведение того же предоперационного режима химиотерапии вне зависимости от чувствительности к нему. Поиск прогностических маркеров поможет индивидуализировать стратегию лечения подобных пациентов и оградить больных от избыточной токсичности при необоснованном продолжении химиотерапии.

Ключевые слова: рак желудка, рак пищеводно-желудочного перехода и нижней трети пищевода, аденокарцинома, периоперационная химиотерапия, патоморфологический ответ опухоли, постнеоадъювантная терапия, индивидуализация лечения

Для цитирования: Дешкина ТИ, Болотина ЛВ, Голубев ПВ, Корниецкая АЛ, Рубан МС, Феденко АА. Нерешенные вопросы периоперационной химиотерапии рака желудка. *Медицинский совет*. 2024;18(21):70–75. <https://doi.org/10.21518/ms2024-529>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Outstanding issues in perioperative chemotherapy for gastric cancer

Tatiana I. Deshkina^{1✉}, rew9@yandex.ru, Larisa V. Bolotina¹, Pavel V. Golubev², Anna L. Kornietskaya¹, Maksim S. Ruban¹, Alexander A. Fedenko¹

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

² Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia

Abstract

Gastric cancer is an important medical and social problem all over the world. The aggressiveness of the course of this disease is reflected by the high figures of one-year mortality, which is due to both high neglect at the time of diagnosis and unsatisfactory results of surgical treatment of even a localized tumor process, which from a biological point of view casts doubt on the possibility of performing a “radical” operation for this type of malignant tumor. Currently, the “gold standard” has become the conduct of perioperative chemotherapy according to the FLOT scheme for locally advanced stages of gastric cancer, esophagogastric junction and esophagogastric junction and lower esophagus. A further promising direction for improving perioperative chemotherapy is the investigation of immune checkpoint inhibitors (pembrolizumab, atezolizumab and durvalumab) in combination with cytostatics. Today, there are still a number of unresolved issues, including the need to continue such aggressive treatment in the postoperative period with an unsatisfactory pathomorphological response from the tumor. Performing the entire volume of chemotherapy is a difficult task, due to the toxicity of this type of treatment and the weakened condition of the patient after extensive surgery. The significance of the pathomorphological regression of the tumor after neoadjuvant chemotherapy is also unclear. Only 10–15% of patients achieve a complete pathomorphological response. The standard postoperative practice is to carry out the same preoperative chemotherapy regimen, regardless of sensitivity to it. The search for prognostic markers will help to individualize the treatment strategy of such patients and protect patients from excessive toxicity with unjustified continuation of chemotherapy.

Keywords: gastric cancer, cancer of the esophagogastric junction and lower esophagus, adenocarcinoma, perioperative chemotherapy, pathomorphological response, postneoadjuvant treatment, individualization of treatment

For citation: Deshkina TI, Bolotina LV, Golubev PV, Kornietskaya AL, Ruban MS, Fedenko AA. Outstanding issues in perioperative chemotherapy for gastric cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-529>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка является важной медико-социальной проблемой во всем мире. На долю данной патологии приходится 5-е место по показателям заболеваемости (4,8%) и смертности (6,8%) среди всех злокачественных новообразований [1]. Агрессивность течения рака желудка отражают высокие цифры одногодичной летальности (45,8%), которые уступают лишь таким заболеваниям, как рак поджелудочной железы, печени и желчевыводящих протоков, рак пищевода и легкого, что характерно в том числе для РФ [2]. Причиной данного явления служит не только высокая запущенность на момент постановки диагноза (на III стадию заболевания приходится 22%, на IV стадию – 38,9%) [2], но и неудовлетворительные результаты хирургического лечения даже при локализованном опухолевом процессе. Так, при I стадии рака желудка 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость составляет всего 74,7%, а при появлении метастазов в региональных лимфоузлах (т. е. II–III стадии заболевания) эта цифра резко снижается до 34,6%¹, что с биологической точки зрения ставит под сомнение возможность выполнения «радикальной» операции при данном типе злокачественного новообразования.

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В течение длительного периода времени единственным вариантом лечения локализованного и местнораспространенного рака желудка являлся хирургический метод. Однако неудовлетворительные показатели выживаемости после выполнения операции [3, 4] наглядно демонстрировали необходимость поиска новых стратегий, способных изменить естественную историю данного заболевания и отсрочить появление отдаленных метастазов.

Начиная с конца XX в. проведено несколько десятков небольших рандомизированных исследований по изучению адъювантной и периоперационной химиотерапии у больных с резектабельными стадиями рака желудка [5]. Результаты наиболее ранних работ оказались весьма противоречивыми. Во многих из них не удалось продемонстрировать пользу от дополнительного назначения цитостатиков в послеоперационном периоде, что, вероятно, связано с использованием устаревших высокотоксичных схем химиотерапии, выполнением неадекватного объема лимфодиссекции и недостаточной статистической мощностью самих исследований [6].

Своеобразным переломным моментом стала публикация в 2001 г. результатов исследования INT0116, в котором, несмотря на высокую токсичность лечения, был продемонстрирован выигрыш по показателям безрецидивной и общей выживаемости после проведения адъювантной химиолучевой терапии с включением 5-фторурацила [7]. Главной критикой этого исследования стала радикальность выполняемой операции: менее 10% пациентов осуществлялась лимфаденэктомия в объеме D2, что не соответствует современным стандартам хирургического лечения и непосредственно могло повлиять на полученные результаты в связи с наличием микрометастазов в резидуальных лимфоузлах [8]. Тем не менее, несмотря на подобное ограничение, в европейских странах данная методика была быстро внедрена в широкую клиническую практику [6].

Что касается адъювантной химиотерапии (АХТ), использование современных цитостатиков и адекватное планирование самих исследований также позволили продемонстрировать целесообразность подобного варианта воздействия. В метаанализе 2010 г., объединившем данные 3 838 пациентов с резектабельным раком желудка, отмечено относительное снижение риска смерти на 18% по сравнению с контрольной группой, не получавшей дополнительной лекарственной терапии в послеоперационном периоде [9]. В подгрупповом анализе не удалось продемонстрировать преимущество полихимиотерапии над монохимиотерапией и идентифицировать наиболее эффективный режим. Однако, поскольку практически все схемы химиотерапии включали фторпиримидины, очевидно, что при выборе самостоятельной адъювантной химиотерапии эти препараты должны быть включены в ее состав.

Эффективность препарата S-1 (пероральный фторпиримидин) изучалась в японском исследовании ACT-GC (результаты этого исследования не вошли в ранее упомянутый метаанализ). В него было включено 1 059 пациентов со II–III стадией рака желудка после гастрэктомии или резекции желудка с лимфаденэктомией D2. Экспериментальная группа в течение года дополнительно получала химиотерапию S-1. Назначение АХТ позволило добиться относительного снижения риска смерти на 34% по сравнению с контрольной группой, а разница в абсолютных цифрах 5-летней общей выживаемости составила почти 11% (71,7% vs 61,1%). При этом такое значимое улучшение отдаленных результатов лечения было достигнуто без существенного повышения токсичности 3–4-й степени [10, 11].

В аналогичном по дизайну исследовании CLASSIC, в котором участвовали исключительно азиатские

¹ American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. Atlanta: American Cancer Society; 2024. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2024/2024-cancer-facts-and-figures-accs.pdf>

пациенты, в качестве первичной конечной точки оценивались показатели безрецидивной выживаемости. Назначение АХТ по схеме XELOX (оксалиплатин + капецитабин) в течение 6 мес. привело к относительному снижению риска рецидива болезни на 44% через 3 года наблюдения [12], что оказалось выше по сравнению с данными из исследования ACT-GC, где эта цифра составила всего 35%. И, несмотря на то что токсичность от многокомпонентной схемы химиотерапии была выше по сравнению с монохимиотерапией, а также отсутствует информация по показателям общей выживаемости, данный режим в настоящее время стал стандартом АХТ резектабельного рака желудка во многих странах мира [13].

Начало химиотерапии до операции имеет ряд теоретических преимуществ над адъювантной терапией. Во-первых, осуществляется максимально раннее воздействие на потенциально существующие микрометастазы, что особенно актуально для больных с такой патологией, как рак желудка. Уменьшение объема опухоли повышает вероятность выполнения R0-резекции. Имеется возможность оценить *in vivo* чувствительность к воздействию определенных цитостатиков и, потенциально, в будущем скорректировать дальнейший план лекарственной терапии. Не следует забывать и о лучшей переносимости химиотерапии до операции, что позволяет соблюсти дозовую интенсивность и осуществить весь запланированный объем лечения. Из возможных минусов следует отметить риск потери «окна резектабельности» в случае прогрессирования в процессе химиотерапии и вероятность повышения частоты послеоперационных осложнений.

В 2006 г. опубликованы результаты исследования MAGIC по изучению периоперационной химиотерапии по схеме ECF (эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил) у больных раком желудка, пищеводно-желудочного перехода и нижних отделов пищевода [14]. Авторами отмечено снижение относительного риска рецидива и смерти на 34% и 25% соответственно, повышение уровня R0-резекций с 70% до 79% и уменьшение распространенности опухолевого процесса по результатам патоморфологического исследования. Главными недостатками этого исследования стали высокая частота нежелательных явлений, связанных с проведением химиотерапии (27% лейкопений 3–4-й степени, тошнота и рвота), и сложный график введения 5-фторурацила, предполагающий непрерывные инфузии в течение 21 дня. Только 41% рандомизированных пациентов завершили весь объем запланированного лечения.

В последующей работе M. Ychou et al. ACCORD-07, опубликованной в 2011 г., в качестве периоперационной химиотерапии уже использовался режим CF (цисплатин + 5-фторурацил): 2–3 курса до операции и 3–4 курса после [15]. Также было продемонстрировано положительное влияние на показатели безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с группой хирургического лечения (HR 0,65 и 0,69 соответственно) и повышение частоты R0-резекций с 74% до 87%. При этом данная схема обладала лучшим профилем токсичности:

частота лейкопении 3–4-й степени составила 20%, тошноты и рвоты – 9%.

Апофеозом изучения периоперационной химиотерапии стало исследование немецких авторов FLOT-AIO, в котором оценивалась эффективность режима FLOT (оксалиплатин + доцетаксел + лейковорин + 5-фторурацил) по сравнению с антрациклин-содержащими комбинациями ECF (эпирубицин + цисплатин + 5-фторурацил) или ECX (эпирубицин + цисплатин + капецитабин). При анализе результатов первой части исследования, в которое было включено 300 пациентов с раком желудка и пищеводно-желудочного перехода, назначение химиотерапии по схеме FLOT ассоциировалось с двукратным повышением частоты полных патоморфологических регрессов опухоли (16% vs 8%) [16]. При этом профиль безопасности оказался сопоставимым: использование антрациклин-содержащих триплетов сопровождалось большей вероятностью развития гастроинтестинальной токсичности 3–4-й степени (тошнота 17% vs 9%, рвота 10% vs 3%). Однако гематологическая токсичность в виде тяжелой нейтропении чаще развивалась при проведении периоперационной химиотерапии по схеме FLOT (52% vs 38%).

Анализу отдаленных результатов лечения была посвящена вторая часть данного исследования (n = 716). Первичной конечной точкой стала общая выживаемость. При длительности наблюдения 43 мес. режим FLOT ассоциировался со статистически значимым улучшением медианы продолжительности жизни с 35 до 50 мес. (HR = 0,77) и 3-летней общей выживаемости с 48% до 57% [17]. С того времени проведение периоперационной химиотерапии в режиме FLOT стало «золотым стандартом», закрепленным в рекомендациях всех профессиональных сообществ.

Дальнейшим перспективным направлением по совершенствованию периоперационной химиотерапии рака желудка является изучение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (пембролизумаб [18], атезолизумаб [19] и дурвалумаб [20]) в комбинации с цитостатиками. Возможно, в будущем позитивные результаты проводимых исследований станут основанием для изменений текущих клинических рекомендаций (или текущей клинической практики).

Сегодня же остается еще целый ряд нерешенных вопросов. Во-первых, возможно ли отказаться от продолжения полихимиотерапии в послеоперационном периоде у больных с полным патоморфологическим ответом опухоли на неоадъювантную терапию или, наоборот, не ответивших на лечение? Стоит ли модифицировать схему адъювантной химиотерапии за счет добавления ранее не использованных цитостатиков после неудачи неоадъювантной терапии? И, наконец, на что лучше ориентироваться при принятии подобных решений: клинический или патоморфологический ответ опухоли после НАХТ?

На сегодняшний день уже стало аксиомой, что достижение полного или почти полного патоморфологического ответа опухоли после проведения НАХТ является благоприятным прогностическим маркером последующего улучшения отдаленных результатов лечения и может

использоваться в качестве суррогатной конечной точки в клинических исследованиях [21]. Однако китайские ученые в своем ретроспективном анализе результатов периоперационной химиотерапии у 393 больных раком желудка cT3-4aN+M0 наглядно продемонстрировали, что даже при высоком балле по шкале Mandard (4–5 баллов) после операции, т. е. при отсутствии лекарственно-го патоморфоза в первичной опухоли вследствие проведения НАХТ, при наличии хотя бы частичного ответа по данным лучевых методов диагностики или «ремиссии» по лимфоузлам урN0, пациенты получали существенный выигрыш по показателям выживаемости: медиана общей выживаемости для этих групп составила 68,5 и 76,7 мес. При этом у пациентов с полным или почти полным патоморфологическим ответом (1–2 балла по Mandard), но при прогрессировании заболевания по результатам компьютерной томографии на дооперационном этапе или урN3 эти цифры составили всего лишь 15,6 и 14,5 мес. [22].

Вопрос о необходимости продолжения лекарственной терапии по той же или измененной схеме после неудачи неоадьювантного лечения при местнораспространенном раке желудка является темой будущих исследований. Еще в 2017 г. J.H. Saunders et al. проанализировали результаты комбинированного лечения 333 пациентов с раком желудка и пищеводно-желудочного перехода, получивших периоперационную химиотерапию с включением антрациклинов. В их работе улучшение показателей выживаемости от проведения адьювантной части химиотерапии было отмечено только у больных при наличии патоморфологического регресса опухоли TRG 1–2 балла. В случае отсутствия эффекта от НАХТ (TRG 4–5 баллов), кроме токсичности, никакого преимущества от продолжения химиотерапии в послеоперационном периоде пациенты не имели [23].

Однако в другом ретроспективном анализе еще двух когорт пациентов (азиатских и европейских), получавших периоперационную химиотерапию уже с включением оксалиплатина, получены противоположные результаты: улучшение показателей 3-летней общей выживаемости (46,6% vs 21,7%; $p < 0,001$) в случае проведения всего объема лекарственной терапии (НАХТ + АХТ) было продемонстрировано только для больных с большим количеством остаточных метастатических лимфоузлов по результатам планового патоморфологического исследования [24].

На конгрессе ESMO в 2021 г. были представлены результаты анализа американской базы данных, объединившей информацию о 2 382 пациентах, проходивших комбинированное лечение по поводу II–III стадии рака желудка в 2006–2017 гг. В зависимости от чувствительности к НАХТ больные были разделены на 3 группы: очень чувствительные (урTONOMO) ($n = 172$, 7%), чувствительные (урTNM < cTNM) ($n = 727$, 31%) и рефрактерные (урTNM > cTNM, $n = 1483$, 62%). Далее авторами произведено сравнение показателей выживаемости для каждой группы с учетом проведения химиотерапии в послеоперационном периоде. Выигрыш от АХТ был отмечен лишь в группе пациентов, чувствительных к НАХТ (HR = 0,64; 95% ДИ 0,46–0,91). Для очень чувствительных (HR = 2,45;

95% ДИ 0,81–7,43) или, наоборот, рефрактерных больных (HR = 0,93; 95% ДИ 0,79–1,10) преимуществ от продолжения химиотерапии после хирургического вмешательства не было. Авторы делают вывод о том, что эффективность НАХТ может стать инструментом для селекции пациентов, нуждающихся в проведении послеоперационной химиотерапии. Однако, несмотря на большую выборку, главным ограничением этого исследования является отсутствие информации об использованных режимах периоперационной химиотерапии. Учитывая временные рамки, вероятнее всего, речь идет об устаревших схемах, поэтому для окончательных выводов по данному вопросу необходимо проведение проспективных исследований [25].

Следуя логике лечения HER2-позитивного или тройного негативного рака молочной железы, для которых стала стандартом модификация постнеоадьювантной терапии в случае неудовлетворительного патоморфологического ответа опухоли [26, 27], китайские ученые представили результаты лечения 24 человек с местнораспространенным раком желудка, у которых после неудачи НАХТ произведена модификация схемы химиотерапии в послеоперационном периоде: с цисплатина/фторпиридина на паклитаксел/фторпиридин ($n = 16$), и наоборот ($n = 5$), по сравнению с ретроспективной группой контроля ($n = 42$), продолжившей лечение ранее начатой комбинацией цитостатиков [28]. К сожалению, данная попытка не увенчалась успехом, и улучшения показателей выживаемости отмечено не было (ОВ: log-rank $p = 0,907$; БРВ: log-rank $p = 0,670$). Произошло лишь существенное усиление нейротоксичности ($p = 0,045$). В остальном же профиль безопасности между двумя группами существенно не отличался.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак желудка даже на ранних стадиях ассоциируется с негативным прогнозом. Проведение периоперационной химиотерапии стало стандартом лечения местнораспространенного заболевания. Однако выполнение всего объема химиотерапии, особенно в послеоперационном периоде, является сложной задачей, что обусловлено токсичностью данного вида лечения и ослабленным состоянием больного после обширного хирургического вмешательства. Исходя из имеющихся данных, можно отметить, что чувствительность к НАХТ также ограничена. Только 10–15% пациентов достигают полной патоморфологической регрессии опухоли. В настоящее время стандартной послеоперационной практикой является проведение того же предоперационного режима химиотерапии вне зависимости от чувствительности к нему. Поиск прогностических маркеров поможет индивидуализировать стратегию лечения подобных пациентов и оградить больных от избыточной токсичности при необоснованном продолжении химиотерапии.



Поступила / Received 16.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 13.08.2024
Принята в печать / Accepted 18.11.2024

Список литературы / References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова ГВ (ред.). *Состояние онкологической помощи в России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
3. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2004;240(5):808–816. <https://doi.org/10.1097/01.sla.00000143245.28656.15>.
4. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87(2):236–242. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2000.01360.x>.
5. Mamon H, Enzinger PC. *Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer*. UpToDate; 2024. Available at: https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-of-gastric-cancer?search=perioperative%20gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H3313275765.
6. Jácóme AA, Sankarankutty AK, dos Santos JS. Adjuvant therapy for gastric cancer: what have we learned since INT0116? *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3850–3859. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3850>.
7. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725–730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010187>.
8. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):439–449. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70070-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70070-X).
9. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(17):1729–1737. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.534>.
10. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1810–1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072252>.
11. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4387–4393. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5908>.
12. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9813):315–321. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61873-4).
13. Oba K, Paoletti X, Alberts S, Bang YJ, Benedetti J, Bleiberg H et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in adjuvant trials of gastric cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(21):1600–1607. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt270>.
14. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Vande Velde CJ, Nicolson M et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>.
15. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715–1721. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>.
16. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1697–1708. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30531-9).
17. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoeckhert J et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1237–1244. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0515>.
18. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipov M et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):212–224. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00541-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00541-7).
19. Chalabi M, Verschoor YL, Van De Haar J, van den Berg J, Kodach L, van Sandick J et al. Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction (G/GJ) adenocarcinoma: The PANDA study. *Ann Oncol*. 2022;33(7):S1106. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1337>.
20. Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, Wainberg Z, Al-Batran SE, Hyung WJ et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer. *Future Oncol*. 2022;18(20):2465–2473. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0093>.
21. Conforti F, Pala L, Sala I, Oriecua C, De Pas T, Specchia C et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:e066381. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066381>.
22. Kang WZ, Wang BZ, Li DF, Jiang ZC, Xiong JP, Li Y et al. Can Gastric Cancer Patients with High Mandard Score Benefit from Neoadjuvant Chemotherapy? *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2022;2022:8178184. <https://doi.org/10.1155/2022/8178184>.
23. Saunders JH, Bowman CR, Reece-Smith AM, Pang V, Dorrington MS, Mumtaz E et al. The role of adjuvant platinum-based chemotherapy in esophagogastric cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy prior to definitive surgery. *J Surg Oncol*. 2017;115(7):821–829. <https://doi.org/10.1002/jso.24601>.
24. Lin JX, Tang YH, Lin GJ, Ma YB, Desiderio J, Li P et al. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival Among Patients With Locally Advanced Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e225557. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.5557>.
25. Deng L, Groman A, Jiang C, Perimbeti S, Gabriel E, Kukar M, Mukherjee S. Association of Preoperative Chemosensitivity With Postoperative Survival in Patients With Resected Gastric Adenocarcinoma. *JAMA Netw Open*. 2021;4(11):e2135340. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.35340>.
26. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017>.
27. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147–2159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>.
28. Liu Z, Wang Y, Shan F, Ying X, Zhang Y, Li S et al. Treatment Switch in Poor Responders with Locally Advanced Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):8892–8907. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10087-x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.И. Дешкина, А.Л. Корниецкая, П.В. Голубев, Л.В. Болотина

Написание текста – Т.И. Дешкина

Сбор и обработка материала – Т.И. Дешкина, П.В. Голубев, М.С. Рубан, А.А. Феденко

Обзор литературы – Т.И. Дешкина, П.В. Голубев, М.С. Рубан

Анализ материала – Т.И. Дешкина, П.В. Голубев, М.С. Рубан

Редактирование – Л.В. Болотина

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Болотина, А.А. Феденко

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana I. Deshkina, Anna L. Kornietzkaya, Pavel V. Golubev, Larisa V. Bolotina

Text development – Tatiana I. Deshkina

Collection and processing of material – Tatiana I. Deshkina, Pavel V. Golubev, Maksim S. Ruban, Alexander A. Fedenko

Literature review – Tatiana I. Deshkina, Pavel V. Golubev, Maksim S. Ruban

Material analysis – Tatiana I. Deshkina, Pavel V. Golubev, Maksim S. Ruban

Editing – Larisa V. Bolotina

Approval of the final version of the article – Larisa V. Bolotina, Alexander A. Fedenko

Информация об авторах:

Дешкина Татьяна Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Голубев Павел Вячеславович, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения №2 Онкологического центра №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3532-6476>; golubev194@gmail.com

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

Рубан Максим Сергеевич, аспирант отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-4008-9180>; ruban.m.s@yandex.ru

Феденко Александр Александрович, д.м.н., профессор РАН, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; fedenko@eesg.ru

Information about the authors:

Tatiana I. Deshkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Pavel V. Golubev, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department No. 2, Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3532-6476>; golubev194@gmail.com

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

Maksim S. Ruban, Postgraduate Student of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4008-9180>; ruban.m.s@yandex.ru

Alexander A. Fedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor RAS, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; fedenko@eesg.ru

Эффективность комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии пациентам с раком молочной железы

К.С. Гречухина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>, dr.grechukhina@gmail.com

Е.М. Коляго, <https://orcid.org/0009-0008-3295-8236>, e.kolyago@mknc.ru

М.В. Калугин, <https://orcid.org/0000-0002-8281-5646>, m.kalugin@mknc.ru

Л.Г. Жукова, <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>, zhukova.lyudmilla008@gmail.com

Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Заболеваемость ранними стадиями рака молочной железы среди молодых пациенток демонстрирует значительный рост за последние двадцать лет, при этом значительная часть пациенток нуждается в проведении химиотерапии. Большинство применяемых схем лечения как в нео-, так и в адъювантном режиме характеризуется умеренной или высокой эметогенностью. Молодые пациентки, как правило, ведут активный социальный образ жизни, совмещая профессиональную деятельность и воспитание детей, и стремятся не отличаться от здоровых женщин. Однако одним из наиболее выраженных побочных эффектов химиотерапии являются тошнота и рвота, которые существенно ухудшают качество жизни. К современному методу профилактики тошноты и рвоты относят использование комбинированного блокатора NK1-рецепторов и 5-HT3-рецепторов, представляющего собой препарат, содержащий нетупитант и палоносетрон (НЕПА), который назначается однократно в первый день в сочетании с дексаметазоном без необходимости дополнительного приема препаратов в последующие дни. В обзоре рассматриваются особенности механизма действия НЕПА, а также представлены результаты исследований, посвященных его эффективности при лечении пациенток, проходящих умеренно- и высокоэметогенную терапию. По литературным данным, эффективность комбинации НЕПА с дексаметазоном составляет до 70,5% полного ответа на первом цикле лечения. Ретроспективный анализ, охватывающий 2 173 пациентки, подтвердил высокую эффективность НЕПА, особенно у пациенток младше 60 лет. Данные реальной клинической практики также подтверждают результаты исследований, демонстрируя частоту полного контроля тошноты и рвоты в диапазоне от 74 до 90%.

Ключевые слова: антиэметическая терапия, сопроводительная терапия, палоносетрон, нетупитант, высокоэметогенная химиотерапия, качество жизни, тошнота и рвота

Для цитирования: Гречухина КС, Коляго ЕМ, Калугин МВ, Жукова ЛГ. Эффективность комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии пациентам с раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2024;18(21):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2024-524>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of the combination of netupitant and palonosetron in the prevention of nausea and vomiting during anthracycline-containing chemotherapy in patients with breast cancer

Katerina S. Grechukhina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>, dr.grechukhina@gmail.com

Elena M. Kolyago, <https://orcid.org/0009-0008-3295-8236>, e.kolyago@mknc.ru

Maxim V. Kalugin, <https://orcid.org/0000-0002-8281-5646>, m.kalugin@mknc.ru

Liudmila G. Zhukova, <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>, zhukova.lyudmilla008@gmail.com

Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

Abstract

The incidence of early-stage breast cancer among young patients has shown a significant increase over the past twenty years, with a substantial portion of these patients requiring chemotherapy. Most treatment regimens used in both neo-adjuvant and adjuvant settings are characterized as moderately or highly emetogenic. Young patients typically lead socially active lives, balancing work and childcare, and strive to remain indistinguishable from healthy women. However, one of the most pronounced adverse effects of chemotherapy is nausea and vomiting, which significantly impair quality of life. One modern method for the prevention of nausea and vomiting involves the use of a combined NK1-receptor and 5-HT3-receptor antagonist, comprising the drugs netupitant and palonosetron (NEPA). This medication is administered as a single dose on the first day in conjunction with dexamethasone, without the need for additional medication on subsequent days. This review discusses the mechanisms of action of NEPA and pres-

ents studies focused on the effectiveness of the combination of netupitant and palonosetron in patients undergoing moderately and highly emetogenic therapy. According to literature the efficacy of NEPA in combination with dexamethasone reached 70.5% for complete response in the first cycle of treatment. A retrospective analysis involving 2,173 patients confirmed the high efficacy of NEPA, particularly in patients under 60 years of age. Data from real clinical practice further support the results of studies on the effectiveness of NEPA, demonstrating a complete control rate of nausea and vomiting ranging from 74 to 90%.

Keywords: antiemetic therapy, supportive therapy, palonosetron, netupitant, highly emetogenic chemotherapy, NEPA, quality of life, nausea and vomiting

For citation: Grechukhina KS, Kolyago EM, Kalugin MV, Zhukova LG. Effectiveness of the combination of netupitant and palonosetron in the prevention of nausea and vomiting during anthracycline-containing chemotherapy in patients with breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-524>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) занимает лидирующую позицию в заболеваемости среди женщин, и в последние годы наблюдается увеличение числа выявленных случаев среди молодого населения. В Яма были опубликованы результаты кросс-секционного исследования, также представленного на конгрессе ESMO-2024, в котором была оценена заболеваемость PMЖ среди женщин в возрасте от 20 до 49 лет [1]. В рамках исследования были проанализированы данные 217 815 пациенток, у которых был диагностирован инвазивный PMЖ в период с 2000 по 2019 г. Был показан значительный рост заболеваемости среди молодых женщин до 49 лет за последние 20 лет (рис. 1). Среди всех пациенток II стадия заболевания была диагностирована у 37,3%, III стадия – у 14,9%.

Молодые пациентки, как правило, ведут социально активный образ жизни: работают, воспитывают детей и стремятся ничем не отличаться от здоровых женщин. Однако одним из наиболее выраженных нежелательных явлений химиотерапии являются тошнота и рвота, значительно ухудшающие качество жизни.

Ранние и местнораспространенные стадии PMЖ часто требуют проведения комплексного или комбинированного лечения, которое предполагает и химиотерапию. В число применяемых режимов, обладающих умеренной и высокой эметогенностью, входят: ТС (доцетаксел + циклофосфамид), АС (доксорубин + циклофосфамид), ТСНР (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб) [2].

Умеренная эметогенность характеризуется развитием тошноты и/или рвоты в 30–90% случаев, высокая эметогенность – более чем в 90% [3]. Исследования, проведенные в разные временные периоды (1983, 1993, 2000 гг.), многократно подчеркивают, что при планировании лечебного курса именно тошнота и рвота являются наиболее значимыми, с точки зрения пациента, нежелательными явлениями [4–6].

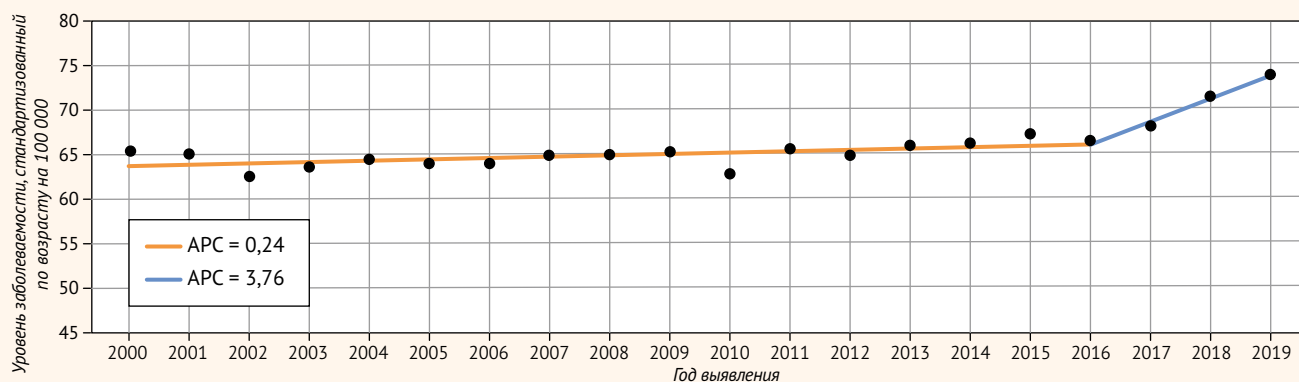
Учитывая рост заболеваемости в группе пациентов младше 49 лет, которым требуется проведение нео- или адъювантной терапии, крайне актуальным становится вопрос антиэметической терапии, направленной на улучшение качества жизни в процессе цитостатического лечения. Следует также отметить, что плохо контролируемая рвота может привести к дегидратации и электролитным нарушениям, что связано с развитием жизнеугрожающих состояний.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ РВОТЫ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Механизм развития данного нежелательного явления в настоящее время не является полностью понятным и изученным. Тем не менее известно, что цитостатики приводят к высвобождению ряда нейротрансмиттеров, таких как серотонин, субстанция Р и дофамин, которые специфически активируют рецепторы 5-НТ3, нейрокинин-1 и рецепторы дофамина 2-го типа, которые располагаются в центральной и периферической нервной системе [7, 8].

Острая тошнота и рвота возникает в течение первых суток после введения цитостатиков и в значительной

- **Рисунок 1.** Анализ заболеваемости первичным раком молочной железы среди пациенток от 20 до 49 лет (2000–2019 гг.)
- **Figure 1.** Analysis of the incidence of primary breast cancer among patients aged 20 to 49 years (2000–2019 years)



APC – Annual Percent Changes (ежегодный прирост)

степени связана с гиперактивацией энтерохромаффинных клеток в кишечнике и стимуляцией 5-HT₃-рецепторов, которые передают сигнал в центральную нервную систему о необходимости инициирования рвотного рефлекса. Отсроченная тошнота проявляется через 24 ч, но не позднее 120 ч после введения цитостатиков. Она обусловлена в большей степени активацией NK1-рецепторов субстанцией Р. Важную роль также играет дорсальный вагальный комплекс, который стимулирует рвотный центр и агеа postrema через вагальные афференты, усиливая и подкрепляя сигнал к мышцам желудка и диафрагмы о необходимости воспроизведения рвотного рефлекса [9].

АНТИЭМЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Среди антиэметиков выделяют различные группы препаратов: антагонисты D₂-рецепторов (метоклопрамид), антагонисты 5-HT₃-рецепторов (гранисетрон, ондансетрон, палонсетрон), глюкокортикостероиды (дексаметазон), антагонисты NK1-рецепторов (апипитант, нетупитант). Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии предполагает комбинацию нескольких противорвотных препаратов, среди которых:

- антагонист NK1-рецепторов + оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-HT₃) + дексаметазон;
- антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-HT₃) + дексаметазон;
- оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-HT₃) + дексаметазон.

Все эти подходы отражены как в российских, так и в зарубежных рекомендациях. Для достижения максимальной профилактики тошноты и рвоты оптимальный режим противорвотной терапии предполагает ее начало до цитостатической терапии и продолжение на протяжении не менее трех дней после ее завершения. Профилактика отсроченной тошноты и рвоты на второй и третий дни предполагает прием апипитанта, оланзапина или дексаметазона. При этом последние два препарата имеют ряд значительных недостатков. Оланзапин приводит к нежелательной седации, которая может быть снижена за счет назначения ультрамалых доз: показано, что использование оланзапина в дозе 2,5 мг приводит к аналогичному снижению тошноты и рвоты, что и при использовании дозы 5 мг, однако в меньшей степени вызывает нежелательную седацию, проявляющуюся заторможенностью и сонливостью [10]. Дексаметазон также используется на 2–3-е сут. в составе комбинированных антиэметических схем, однако этот препарат может приводить к повышению артериального давления или увеличению уровня глюкозы в крови, что может быть нежелательным для ряда пациентов.

Эффективность терапии на второй и третий день после проведения лечения напрямую зависит от комплаентности пациента, т. к. он находится вне поля зрения лечащего врача и должен выполнять назначения самостоятельно [11]. В Сингапуре было проведено исследование, в котором анализировалось, как пропуск хотя бы одной дозы антиэметика влияет на эффективность терапии

на примере пациенток, получавших антрациклинсодержащую химиотерапию. Это проспективное наблюдательное исследование включало 519 пациенток. По данным исследования, 42,1% пациенток пропускали дозу антиэметика на второй и последующие дни, причем самый низкий показатель пропуска наблюдался для дексаметазона – 62,6% пациенток принимали назначенный препарат. Всего лишь 16,4% достигли полного антиэметического контроля [12]. Выяснилось, что комплаентные пациенты имели более высокую вероятность достижения полного ответа на терапию: OR=1,74, 95% CI 1,01–3,01 (p = 0,048).

Добиться высокой антиэметической эффективности, с одной стороны, и обеспечить приверженность пациентов к этой терапии, с другой стороны, удалось за счет создания комбинированной формы лекарственного препарата на основе современного антагониста 5-HT₃-рецептора и NK1-ингибитора.

НЕПА: НЕТУПИТАНТ И ПАЛОНОСЕТРОН

Как уже говорилось выше, для достижения адекватного антиэметического эффекта при проведении средне- и высокоэметогенной противоопухолевой терапии требуется применение многодневной 3- или 4-компонентной схемы, включающей дексаметазон, антагонист рецепторов серотонина (5-HT₃), NK1-ингибитор +/- оланзапин. Одним из современных методов профилактики тошноты и рвоты является применение комбинированного блокатора NK1-рецепторов и 5-HT₃-рецепторов, представляющего собой препарат нетупитант в дозе 300 мг и палонсетрон в дозе 0,5 мг (НЕПА), который назначается однократно в первый день в сочетании с дексаметазоном без дополнительного приема препаратов в последующие дни. Возможность его однодневного применения обеспечивается особыми фармакологическими характеристиками:

- палонсетрон по сравнению с другими антагонистами 5-HT₃-рецепторов обладает существенно более длительным периодом полувыведения (>40 ч), большей аффинностью к 5-HT₃-рецепторам и способностью к их длительному ингибированию, а также способен препятствовать перекрестной реактивности рецепторов 5-HT₃ и NK1 [13, 14];
- нетупитант является мощным селективным антагонистом NK1, который конкурентно связывается с рецепторами субстанции Р и блокирует их активность. Он также обладает высокой связывающей способностью и длительным периодом полувыведения, обеспечивая блокаду рецепторов головного мозга после однократного приема на срок до 96 ч [15, 16].

Оба препарата обладают высокой биодоступностью (до 87% для нетупитанта и 97% для палонсетрона), причем прием пищи не влияет на уровень их максимальной концентрации. 99% нетупитанта связывается с белками плазмы крови, тогда как палонсетрон – на 62%, при этом оба препарата обладают достаточным объемом распределения [17]. Нетупитант метаболизируется с участием CYP3A4, являясь его умеренным ингибитором, что необходимо учитывать при оценке потенциальных межлекарственных взаимодействий. В ряде исследований было показано, что нетупитант увеличивает AUC дексаметазона на 72%,

а Стах – на 11%, что может быть использовано для безопасного снижения дозы дексаметазона в день прием НЕПА [18]. Это подтверждают и данные ретроспективного исследования S. Agre, в котором была проведена однократная терапия дексаметазоном в дозах 8 или 12 мг в день химиотерапии без последующего продолжения терапии, что не привело к ухудшению контроля тошноты и рвоты [19].

Первым исследованием (NEPA), которое привело НЕПА в клиническую практику, стало исследование II фазы, целью которого было определение оптимальной терапевтической дозы препарата [20]. В данное исследование были включены 694 пациента, получивших нетупитант в дозе от 100 до 300 мг в сочетании с 0,5 мг палонсетрона. В результате исследования NEPA было установлено, что доза нетупитанта 300 мг обеспечивала достоверно более высокую частоту полного контроля тошноты и рвоты во всех фазах и для всех групп, получавших НЕПА, по сравнению с только палонсетроном. Кроме того, была продемонстрирована значительно более высокая эффективность НЕПА по сравнению с палонсетроном по вторичным конечным точкам: отсутствие рвоты и выраженной тошноты как в острой, так и в отсроченной фазе. Также исследовался профиль безопасности нетупитанта и палонсетрона, который показал благоприятный профиль токсичности и удовлетворительную переносимость терапии комбинацией препаратов в дозе 300 мг.

Использование НЕПА в дозе 300 мг также изучалось у пациентов, получавших умеренно эметогенную химиотерапию. При его применении наблюдалась более высокая частота полного ответа по сравнению с использованием только палонсетрона на протяжении всех фаз контроля тошноты и рвоты, действуя как в острую (88,4% vs 85,0%), так и в отсроченную фазу (76,9% vs 69,5%) [21]. Важно отметить, что применение НЕПА значительно сократило влияние тошноты и рвоты на повседневную активность пациентов, что было подтверждено всеми результатами оценки с использованием опросника FLIE.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕПА ПРИ АНТРАЦИКЛИНСОДЕРЖАЩИХ ИЛИ ДРУГИХ ВЫСОКОЭМЕТОГЕННЫХ РЕЖИМАХ

Первым исследованием, которое оценивало эффективность различных вариантов антиэметической терапии в профилактике тошноты и рвоты при применении высокоэметогенных антрациклинсодержащих режимов, стало наблюдательное исследование NAVY [22]. В рамках данного исследования были проанализированы данные 246 пациенток. Во всей популяции случаи тошноты и рвоты отмечены у 63,0 и 25,4% соответственно. Из всех пациенток 46,3% получали апрепитант/фосапрепитант, в то время как подавляющее большинство (99,2%) принимали антагонисты 5-HT₃-рецепторов. Таким образом, авторы исследования пришли к следующим выводам: во-первых, проблема тошноты и рвоты остается крайне актуальной для пациентов; во-вторых, назначение терапии пациентам амбулаторно сопряжено с крайне низким уровнем комплаентности, что приводит к уменьшению эффективности терапии.

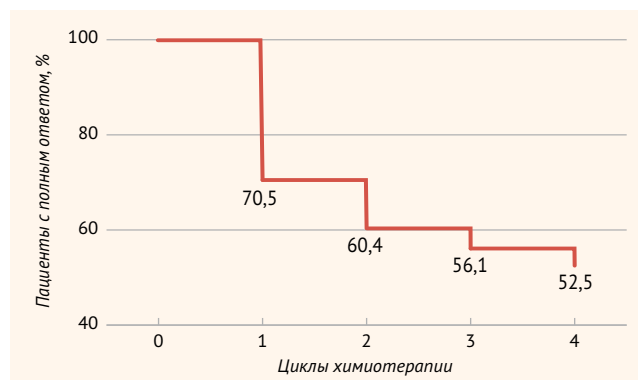
В 2020 г. были опубликованы результаты небольшого исследования II фазы, посвященного изучению эффективности НЕПА в комбинации с дексаметазоном для профилактики тошноты и рвоты у пациенток, получавших адъювантную терапию в режиме АС [23]. Первичной конечной точкой стала частота полного ответа (т. е. отсутствие тошноты и рвоты и необходимости приема других антиэметиков) на первом и последующих циклах терапии. Всего в исследование были включены 149 пациенток. На первом цикле лечения полный ответ был достигнут у 70,5% пациенток (90% ДИ 64,1–76,9), который в целом сохранялся на протяжении всех циклов: к завершению 4-го цикла полный ответ наблюдался у 52,5% пациенток (рис. 2). Практически все пациентки завершили запланированный курс терапии (97,8%).

Дополнительно оценивали зависимость полного ответа в остром периоде и контроля тошноты и рвоты в позднем периоде (дни 6–21). Пациентки, у которых был достигнут полный ответ, переносили и поздний период гораздо лучше по сравнению с теми, у кого он достигнут не был, и они не испытывали симптомов тошноты и рвоты (рис. 3).

Учитывая большое количество пациенток, которые получают химиотерапию в режиме АС, т. е. высокоэметогенную терапию, существует потребность в оценке сопутствующей

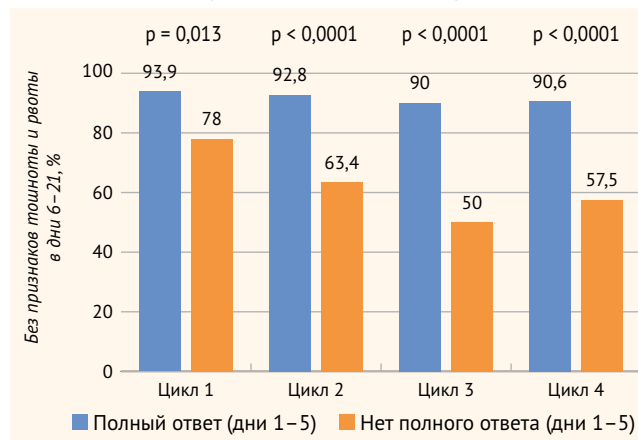
● **Рисунок 2.** График сохранения полного ответа в процессе химиотерапии в режиме АС

● **Figure 2.** Graph of maintenance of complete response during AC regimen



● **Рисунок 3.** Соотношение пациентов, у которых не отмечалось тошноты и рвоты в позднюю фазу АС

● **Figure 3.** Proportion of patients who did not experience nausea and vomiting in the late phase during AC chemotherapy

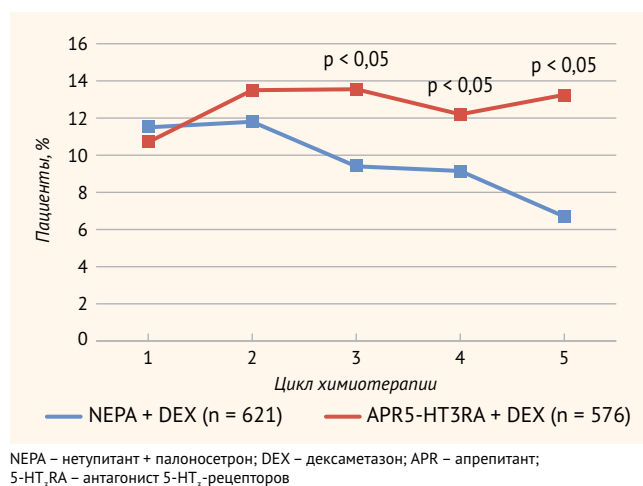


терапии не только в рамках рандомизированных клинических исследований, но и в реальной клинической практике. Для оценки качества жизни пациенток, получавших терапию НЕПА при лечении антрациклинсодержащими режимами, J. Schilling et al. ретроспективно проанализировали данные 2 173 пациенток [24]. После первого цикла 84% пациенток сообщили, что не отметили какого-либо влияния проводимого лечения на их повседневную жизнь. Частота полного ответа составила 86% в острой фазе, 88% – в отсроченной, 81% – во всех фазах. Примечательно, что 66% включенных пациентов были младше 60 лет, что является отдельным независимым фактором риска развития тошноты и рвоты. Таким образом, авторы приходят к выводу, что оба исследования подтверждают эффективность НЕПА в профилактике тошноты и рвоты у пациенток, получающих высокоэметогенную терапию.

Согласно клиническим рекомендациям при применении высокоэметогенных режимов в качестве одного из компонентов комбинированной антиэметической терапии может также использоваться и апрепитант/фосапрепитант. Для сравнения эффективности НЕПА и апрепитанта R. Navari был проведен объединенный анализ, в который были включены пациентки, получившие дозу цисплатина не менее 70 мг/м² [25]. Ретроспективно проанализированы данные 621 пациентки, получавших НЕПА, и 576, получивших апрепитант. Было показано, что оба препарата обладают равной эффективностью в профилактике острой тошноты и рвоты, однако частота полного ответа в отсроченном периоде (день 3–5) была значимо выше в группе

НЕПА (81,8% vs 76,9%). При дополнительном анализе частоты возникновения прорывной рвоты или необходимости использования дополнительных антиэметиков для снижения чувства тошноты было продемонстрировано, что использование НЕПА ассоциировано со значимо лучшими показателями (рис. 4). Также были проведены и другие исследования, сравнивающие эффективность НЕПА с апрепитантом при высокоэметогенных режимах лечения, результаты которых суммарно приведены в таблице [26].

● **Рисунок 4.** Частота возникновения прорывной рвоты или необходимости применения дополнительных антиэметиков
● **Figure 4.** Frequency of breakthrough vomiting or need for additional antiemetics



● **Таблица.** Сравнение эффективности НЕПА и апрепитанта + 5-HT₃-антагонистов при высокоэметогенных режимах лечения
● **Table.** Comparison of the effectiveness of NEPA and aprepitant + 5-HT₃-antagonists in highly emetogenic treatment regimens

Ответ в разные фазы лечения	Исследование II фазы, подбор дозы [20]		NCT01376297 [27, 28]		L. Zhan et al. [29]	
	Цисплатинсодержащая х/т		Умеренно эметогенная х/т (76%) и высокоэметогенная (24%)		Цисплатинсодержащая х/т	
	НЕПА (n = 135)	Апрепитант + ондансетрон (n = 134)	НЕПА (n = 309)	Апрепитант + палонсетрон (n = 103)	НЕПА (n = 412)	Апрепитант + гранисетрон (n = 416)
Полный ответ (нет рвоты, нет использования дополнительных препаратов) (%)						
Острая фаза	98,5	94,8	92,9	94,2	84,5	87,0
Отсроченная фаза	90,4	88,8	83,2	77,7	77,9	74,3
Общая фаза	89,6	86,6	80,6	75,7	73,8	72,4
Нет рвоты (%)						
Острая фаза	98,5	94,8			85,2	87,5
Отсроченная фаза	91,9	89,6			79,4	76,2
Общая фаза	91,1	87,3			75,0	74,0
Нет значимой тошноты (%)						
Острая фаза	98,5	94,0	90,6	93,2	89,8	87,3
Отсроченная фаза	90,4	88,1	85,1	81,6	78,2	72,8
Общая фаза	89,6	85,8	84,1	80,6	75,7	70,4
Полная защита (полный ответ + нет значимой тошноты) (%)						
Острая фаза	97,0	89,6				
Отсроченная фаза	84,4	82,1				
Общая фаза	83,0	78,4				

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тошнота и рвота представляют собой субъективно неприятные и тягостные ощущения, которые значимо влияют на качество жизни пациентов, причем важна не только интенсивность ощущения, но и его продолжительность. Комбинация палоносетрона и нетупитанта позволяет улучшить качество жизни, значимо уменьшая проявления тошноты и рвоты как в остром, так и в отсроченном и в общем периоде, что неоднократно подтверждено результатами применения НЕПА при высокоэметогенных режимах.

Однократное использование препарата также может повысить его эффективность за счет увеличения приверженности к терапии, поскольку однократный прием препарата значительно более удобен в повседневной жизни пациента. Данные реальной клинической практики подтверждают результаты исследований по эффективности НЕПА, демонстрируя частоту полного контроля тошноты и рвоты в диапазоне от 74 до 90% [30].



Поступила / Received 03.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2024
Принята в печать / Accepted 15.11.2024

Список литературы / References

1. Xu S, Murtagh S, Han Y, Wan F, Toriola AT. Breast Cancer Incidence Among US Women Aged 20 to 49 Years by Race, Stage, and Hormone Receptor Status. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):E2353331. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2023.53331>.
2. Тюляндин СА, Артамонова ЕВ, Жигулев АН, Королева ИА, Пароконная АА, Семиглазова ТЮ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. [Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(352-1):157–200. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-352-1-157-200>. Tyulyandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, Koroleva IA, Parokonnaya AA, Semiglazova TYu et al. Practice guidelines for the pharmacologic treatment of breast cancer. RUSSCO practice guidelines, part 1. *Malignant Tumors*. 2023;13(352-1):157–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-352-1-157-200>.
3. Владимиров ЛЮ, Гладков ОА, Королева ИА, Румянцев АА, Семиглазова ТЮ, Трякин АА и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3):29–43. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-352-2-29-43>. Vladimirova LYu, Gladkov OA, Koroleva IA, Romyantsev AA, Semiglazova TYu, Tryakin AA et al. Practice guidelines for prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. RUSSCO practice guidelines, part 2. *Malignant Tumors*. 2023;13(3):29–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-352-2-29-43>.
4. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, Childs AM, Ellis PM, Dunn SM, Tattersall MH. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol*. 1996;7(2):189–195. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.ANNONC.A010548>.
5. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM et al. On the receiving end – patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19:203–208. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(83\)90418-2](https://doi.org/10.1016/0277-5379(83)90418-2).
6. Carrelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer*. 2002;95(1):155–163. <https://doi.org/10.1002/CNCR.10630>.
7. Janelisins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR. Current Pharmacotherapy for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(6):757–766. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.776541>.
8. Aapro M, Jordan K, Scott F, Celio L, Karthaus M, Roeland E. Netupitant-palonosetron (NEPA) for Preventing Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting: From Clinical Trials to Daily Practice. *Curr Cancer Drug Targets*. 2022;22(10):806–824. <https://doi.org/10.2174/1568009622666220513094352>.
9. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1356–1367. https://doi.org/10.1056/NEJMRA1515442/SUPPL_FILE/NEJMRA1515442_DISCLOSURES.PDF.
10. Sato J, Kashiwaba M, Komatsu H, Ishida K, Nihei S, Kudo K. Effect of olanzapine for breast cancer patients resistant to triplet antiemetic therapy with nausea due to anthracycline-containing adjuvant chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(5):415–420. <https://doi.org/10.1093/JICO/HYW011>.
11. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Peláez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli D et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol*. 2012;23(8):1986–1992. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDS021>.
12. Chan A, Low XH, Yap KYL. Assessment of the relationship between adherence with antiemetic drug therapy and control of nausea and vomiting in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(5):385–394. <https://doi.org/10.18553/JMCP.2012.18.5.385>.
13. Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, Slusher BS. Molecular mechanisms of 5-HT(3) and NK(1) receptor antagonists in prevention of emesis. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:26–37. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2013.08.049>.
14. Rizzi A, Campi B, Camarda V, Molinari S, Cantoreggi S, Regoli D et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the novel NK1 receptor selective antagonist Netupitant. *Peptides*. 2012;37(1):86–97. <https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2012.06.010>.
15. Lorusso V, Russo A, Giotta F, Codega P. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Short Review on the Role of Netupitant-Palonosetron (NEPA). *Core Evid*. 2020;15:21–29. <https://doi.org/10.2147/CE.S203634>.
16. Van Laere K, De Hoon J, Bormans G, Koole M, Derdelinckx I, De Lepeleire I et al. Equivalent dynamic human brain NK1-receptor occupancy following single-dose i.v. fosaprepitant vs. oral aprepitant as assessed by PET imaging. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(2):243–250. <https://doi.org/10.1038/CLPT.2012.62>.
17. Gilmore J, Bernareggi A. Complementary Pharmacokinetic Profiles of Netupitant and Palonosetron Support the Rationale for Their Oral Fixed Combination for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(4):472–487. <https://doi.org/10.1002/JCPH.1338>.
18. Lanzarotti C, Rossi G. Effect of netupitant, a highly selective NK1 receptor antagonist, on the pharmacokinetics of midazolam, erythromycin, and dexamethasone. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2783–2791. <https://doi.org/10.1007/S00520-013-1855-Y>.
19. Agre S, Agre M, Pol P, Tonse M, Mohanty M, Shaikh A. Retrospective Evaluation of a Dexamethasone Sparing Antiemetic Regimen: An Antiemetic Prophylaxis Study on NEPA (Netupitant Plus Palonosetron) for Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Cancer Patients. *Cureus*. 2023;15(11):e49763. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.49763>.
20. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1340–1346. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDU110>.
21. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1328–1333. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDU101>.
22. De Laurentis M, Bonfadini C, Lorusso V, Cilenti G, Di Rella F, Altavilla G et al. Incidence of nausea and vomiting in breast cancer patients treated with anthracycline plus cyclophosphamide-based chemotherapy regimens in Italy: NAVY observational study. *Support Care Cancer*. 2018;26(12):4021–4029. <https://doi.org/10.1007/S00520-018-4259-1>.
23. Caputo R, Cazzaniga ME, Sbrana A, Torrisi R, Paris I, Giordano M et al. Netupitant/palonosetron (NEPA) and dexamethasone for prevention of emesis in breast cancer patients receiving adjuvant anthracycline plus cyclophosphamide: A multi-cycle, phase II study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):232. <https://doi.org/10.1186/S12885-020-6707-9/TABLES/4>.
24. Schilling J, Kurbacher CM, Hanusch C, Busch S, Holländer M, Kreiss-Sender J et al. Quality of Life Effects of an Oral Fixed Combination of Netupitant and Palonosetron in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Prevention: Real-World Evidence in Patients with Breast Cancer Receiving Anthracycline-Cyclophosphamide-Based Chemotherapy. *Breast Care*. 2022;17(2):130–136. <https://doi.org/10.1159/000514891>.
25. Navari RM, Binder G, Bonizzoni E, Clark-Snow R, Olivari S, Roeland EJ. Single-dose netupitant/palonosetron versus 3-day aprepitant for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis. *Future Oncol*. 2021;17(23):3027–3035. <https://doi.org/10.2217/FON-2021-0023>.
26. Shirley M. Netupitant/Palonosetron: A Review in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drugs*. 2021;81(11):1331–1342. <https://doi.org/10.1007/S40265-021-01558-2>.

27. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balser C, Rizzi G, Rossi G et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1333–1339. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDU096>.
28. Schwartzberg L, Karthaus M, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Rugo HS et al. Fixed combination of oral NEPA (netupitant-palonosetron) for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple cycles of chemotherapy: Efficacy data from 2 randomized, double-blind phase III studies. *Cancer Med.* 2019;8(5):2064–2073. <https://doi.org/10.1002/CAM4.2091>.
29. Zhang L, Lu S, Feng J, Dechaphunkul A, Chang J, Wang D et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol.* 2018;29(2):452–458. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDX698>.
30. Karthaus M, Oskay-Özcelik G, Wülfing P, Hielscher C, Guth D, Zahn MO et al. Real-world evidence of NEPA, netupitant-palonosetron, in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: effects on quality of life. *Future Oncol.* 2020;16(14):939–953. <https://doi.org/10.2217/FON-2020-0187>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Г. Жукова, К.С. Гречухина
 Концепция и дизайн исследования – Л.Г. Жукова, К.С. Гречухина
 Написание текста – К.С. Гречухина
 Сбор и обработка материала – М.В. Калугин, Е.М. Коляго
 Обзор литературы – К.С. Гречухина
 Анализ материала – К.С. Гречухина
 Статистическая обработка – М.В. Калугин, Е.М. Коляго
 Редактирование – М.В. Калугин, Е.М. Коляго
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Г. Жукова

Contribution of authors:

Concept of the article – Katerina S. Grechukhina, Liudmila G. Zhukova
 Study concept and design – Katerina S. Grechukhina, Liudmila G. Zhukova
 Text development – Katerina S. Grechukhina
 Collection and processing of material – Elena M. Kolyago, Maxim V. Kalugin
 Literature review – Katerina S. Grechukhina
 Material analysis – Katerina S. Grechukhina
 Statistical processing – Elena M. Kolyago, Maxim V. Kalugin
 Editing – Elena M. Kolyago, Maxim V. Kalugin
 Approval of the final version of the article – Liudmila G. Zhukova

Информация об авторах:

Гречухина Катерина Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; dr.grechukhina@gmail.com
Коляго Елена Максимовна, заведующая химиотерапевтическим отделением №4, врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e.kolyago@mknc.ru
Калугин Максим Вячеславович, заведующий отделом организационно-методической и клинико-экспертной работы, врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; m.kalugin@mknc.ru
Жукова Людмила Григорьевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., заместитель директора по онкологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; zhukova.lyudmila008@gmail.com

Information about the authors:

Katerina S. Grechukhina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Medical Oncologist, Outpatient Cancer Center, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; dr.grechukhina@gmail.com
Elena M. Kolyago, Chief of Chemotherapy Department, Outpatient Cancer Center, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; e.kolyago@mknc.ru
Maxim V. Kalugin, Chief of Organizational and Methodological Department, Medical Oncologist, Outpatient Cancer Center, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; m.kalugin@mknc.ru
Liudmila G. Zhukova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; zhukova.lyudmila008@gmail.com

Эффективность применения детоксикационного энтерального лечебного питания у онкологических паллиативных пациентов

Т.Л. Пилат^{1✉}, <mailto:tpilat@leovit.ru>, И.В. Шаймарданов², Г.А. Новиков³, И.Р. Хидиятов², Н.Г. Шайхутдинов², Р.А. Газизов², И.М. Батталов²

¹ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

² Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29

³ Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н.А. Семашко Российского университета медицины; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, д. 1а, стр. 4, корп. Б

Резюме

Введение. Оказание паллиативной медицинской помощи – это подход, направленный на улучшение качества жизни пациентов и их семей. У паллиативных больных, в т. ч. онкологических, выражены проявления интоксикации, дефицит массы тела, потеря мышечной массы, что приводит к слабости, астенизации, снижению двигательной активности, невозможности сохранять привычный образ жизни.

Цель. Оценить эффективность и безопасность влияния нутритивной поддержки паллиативных пациентов путем включения в рацион специализированного продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» отечественного производства.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 60 паллиативных пациентов обоего пола. Были исследованы данные анкетирования по органолептическим свойствам и параметрам функциональной активности пациентов, а также клинико-биохимические исследования крови, печеночных функций после 30-дневного приема детоксикационного продукта питания.

Результаты. Проведенные исследования показали хорошую переносимость, безопасность и отличные органолептические свойства лечебного «Коктейля белкового детоксикационного». Пациенты отметили улучшение общего состояния, уменьшение слабости, повышение физической активности, подвижности и способности передвигаться, возможности ухаживать за собой, заниматься обычной деятельностью, улучшение аппетита и уменьшение расстройств стула, снижение боли и дискомфорта, тревоги и депрессии, улучшение сна. Анализ лабораторных данных показал в основной группе паллиативных пациентов рост уровня гемоглобина, гематокрита, общего белка и альбумина, а также снижение таких показателей, как СРБ, креатинин, мочевина, билирубин.

Выводы. Исследования свидетельствуют об эффективности применения детоксикационного лечебного энтерального питания у онкологических паллиативных пациентов. Детоксикационное лечебное энтеральное питание не только улучшает метаболизм и белково-энергетический статус пациентов, но и повышает качество жизни и общую выживаемость за счет детоксикационного, антиоксидантного, общеукрепляющего, противовоспалительного, болеутоляющего и общетонизирующего действия.

Ключевые слова: паллиативная помощь, онкологическая патология, нутритивная недостаточность, качество жизни, нутритивная поддержка, лечебное диетическое питание

Для цитирования: Пилат ТЛ, Шаймарданов ИВ, Новиков ГА, Хидиятов ИР, Шайхутдинов НГ, Газизов РА, Батталов ИМ. Эффективность применения детоксикационного энтерального лечебного питания у онкологических паллиативных пациентов. *Медицинский совет.* 2024;18(21):83–95. <https://doi.org/10.21518/ms2024-544>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of detoxifying enteral nutrition therapy in oncological palliative patients

Tatiana L. Pilat^{1✉}, <mailto:tpilat@leovit.ru>, IIsur V. Shaymardanov², Georgii A. Novikov³, Ilgiz R. Hidiyatov², Nuretdin G. Shaikhutdinov², Rustem A. Gazizov², Ildar M. Battalov²

¹ Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia

² Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia

³ Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of Russian University of Medicine; 1a, Bldg. 4, Bldg. B, Kuskovskaya St., Moscow, 111398, Russia

Abstract

Introduction. Palliative care is an approach aimed at improving the quality of life of patients and their families. Palliative patients, including oncological ones, have pronounced manifestations of intoxication, body weight deficiency, loss of muscle mass, which leads to weakness, asthenization, decreased motor activity, and the inability to maintain a habitual lifestyle.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of the impact of nutritional support for palliative patients by including in the diet a specialized product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition Protein detoxification cocktail of domestic production.

Materials and methods. The study involved 60 palliative patients of both sexes, the data from questionnaires on the organoleptic properties and parameters of the functional activity of patients, as well as clinical and biochemical studies of blood, liver functions after a 30-day intake of a detoxifying food product were examined.

Results. The studies showed good tolerability, safety and excellent organoleptic properties of the therapeutic Protein Detoxifying Cocktail. Patients noted an improvement in their general condition, a decrease in weakness, an increase in physical activity, mobility and the ability to move, the ability to take care of themselves, engage in normal activities, an improvement in appetite and a decrease in bowel disorders, a decrease in pain and discomfort, anxiety and depression, and an improvement in sleep. Analysis of laboratory data showed that in the main group of palliative patients, there was an increase in the level of hemoglobin, hematocrit, total protein and albumin, as well as a decrease in such indicators as: CRP, creatinine, urea, bilirubin.

Conclusions. The study demonstrates the effectiveness of detoxifying therapeutic enteral nutrition in oncological palliative patients. Detoxifying therapeutic enteral nutrition not only improves metabolism and protein-energy status of patients, but also improves the quality of life and overall survival due to detoxifying, antioxidant, restorative, anti-inflammatory, analgesic and general tonic effects.

Keywords: palliative care, oncological pathology, nutritional deficiency, quality of life, nutritional support, therapeutic dietary nutrition

For citation: Pilat TL, Shaymardanov IV, Novikov GA, Hidiyatov IR, Shaikhutdinov NG, Gazizov RA, Battalov IM. Efficiency of detoxifying enteral nutrition therapy in oncological palliative patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):83–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-544>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Оказание паллиативной медицинской помощи – это подход, направленный на улучшение качества жизни пациентов и их семей, которые сталкиваются с проблемами в связи с опасными для жизни заболеваниями. Благодаря ранней диагностике, правильной оценке и лечению боли, а также решению других проблем, будь то физических, психосоциальных или духовных, паллиативная помощь позволяет предотвратить и облегчить страдания.

По оценкам ВОЗ, ежегодно в паллиативной медицинской помощи нуждаются 40 млн человек, 78% из которых проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. Во всем мире паллиативную медицинскую помощь получают сегодня лишь около 14% людей, нуждающихся в ней¹.

По данным обследования ВОЗ в отношении неинфекционных заболеваний, проведенного среди 194 государств-членов в 2019 г., финансирование паллиативной помощи было доступно в 68% стран, а охват, по крайней мере, половины нуждающихся в ней пациентов, согласно информации, предоставленной государствами, удалось обеспечить лишь в 40% стран².

Облегчение страданий требует решения вопросов, которые выходят за рамки купирования физических симптомов. При оказании паллиативной помощи используется комплексный подход к оказанию поддержки пациентам

и ухаживающим за ними лицам. Предлагается система, ориентированная на содействие пациентам в поддержании как можно более высокой активности на протяжении всей жизни.

Паллиативная медицинская помощь получила безусловное признание в рамках права человека на здоровье. Ее оказание должно происходить в рамках ориентированного на человека и комплексного медицинского обслуживания с особым вниманием к конкретным потребностям и предпочтениям индивидуумов.

В соответствии с информацией ВОЗ паллиативная помощь решает ряд важнейших задач³:

- Паллиативная медицинская помощь повышает качество жизни пациентов и их семей, которые сталкиваются с проблемами, сопутствующими опасным для жизни заболеваниям, будь то физическими, психосоциальными или духовными. Улучшается и качество жизни лиц, осуществляющих уход.

- Надлежащие политические меры в национальном масштабе, программы, ресурсы и подготовка работников здравоохранения в сфере паллиативной помощи необходимы в самое ближайшее время для улучшения доступности помощи.

- Глобальная потребность в паллиативной медицинской помощи будет и далее возрастать вследствие увеличивающегося бремени неинфекционных заболеваний, старения населения и некоторых инфекционных заболеваний.

- Своевременное оказание паллиативной медицинской помощи позволяет сократить число случаев неоправдан-

¹ World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>.

² Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>.

³ World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>.

ного обращения за госпитальной помощью и услугами здравоохранения.

■ Понятие паллиативной помощи охватывает широкий спектр услуг, предоставляемых целым рядом специалистов, в т. ч. врачами, медсестрами, работниками вспомогательных служб, фельдшерами, фармацевтами, физиотерапевтами и волонтерами, участие каждого из которых важно для обеспечения интересов пациентов и членов их семей.

Паллиативная медицинская помощь необходима при многих заболеваниях. Боль является одним из наиболее частых и серьезных симптомов, который испытывают пациенты, нуждающиеся в паллиативной медицинской помощи. Например, в конце жизни боль от умеренной до острой испытывают 80% больных раком и 67% пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием или хронической обструктивной болезнью легких. Боль требует ее купирования. Пациенты с паллиативными состояниями становятся все более уязвимыми к концу жизни, и потенциальный вред лекарств может начать перевешивать клиническую ценность. Увеличение распространенности хронических заболеваний с возрастом и акцент на профилактическую медицину приводят к тому, что примерно половина всех людей в возрасте 65 лет и старше используют пять или более лекарств [1, 2]. Такая полипрагмазия представляет риск для здоровья пациентов. Это может привести к чрезмерному приему лекарств, критическому повышению интоксикации организма, снижению качества жизни, падениям, нежелательным явлениям и незапланированным госпитализациям [3–6].

В соответствии со ст. 36. Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», паллиативная медицинская помощь представляет собой комплекс мероприятий, включающих медицинские вмешательства, мероприятия психологического характера и уход, осуществляемые в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан и направленные на облегчение боли, других тяжелых проявлений заболевания. Паллиативная медицинская помощь подразделяется на паллиативную первичную медицинскую помощь, в т. ч. доврачебную и врачебную, и паллиативную специализированную медицинскую помощь. Паллиативная медицинская помощь оказывается в амбулаторных условиях, в т. ч. на дому, и в условиях дневного стационара, стационарных условиях медицинскими работниками, прошедшими обучение по оказанию такой помощи.

Паллиативная помощь не ограничивается только фармакотерапией пациентов. Диетические рекомендации, предоставление своевременной нутритивной поддержки и облегчение проблем, связанных с диетой, являются неотъемлемым компонентом целостного подхода к паллиативной помощи. В связи со старением населения и увеличением числа людей, живущих не только с одним, а с несколькими ограничивающими жизнь заболеваниями, диетическое управление этими пациентами становится все более сложным. Помимо распространенных симптомов боли, одышки и усталости, которые могут отрицательно влиять на рацион питания, ряд физических

и метаболических эффектов, связанных с основным заболеванием и его лечением, также может отрицательно влиять на способность человека принимать пищу и питки, предрасполагая его к повышенному риску недоедания вместе с его связанными последствиями, такими как инфекции, плохое заживление ран и снижение активности [7, 8].

При сниженной способности к потреблению питательных веществ из-за физиологических и метаболических проблем, например кахексии – мышечной атрофии вследствие воспаления, связанного с болезнью, а также при потере аппетита и желания принимать пищу, диета часто становится источником психологического стресса и тревоги [9, 10]. Таким образом, существует надежное клиническое обоснование использования своевременных вмешательств для изменения рациона питания с целью облегчения симптомов и поддержания пищевого статуса для оптимизации качества жизни, физического функционирования, иммунитета и благополучия [11].

Нутритивная недостаточность (НН) – частый спутник многих заболеваний. У онкологических больных НН развивается не только при локализациях, ограничивающих прием пищи естественным путем, но и в ситуациях, сопровождающихся распадом опухоли, раковой интоксикацией и кровотечением. Наличие злокачественного новообразования (ЗНО) и все виды противоопухолевой терапии сопряжены с повышением эндо- и экзогенной интоксикации организма, энергетических затрат организма и практически всегда приводят к формированию недостаточности питания. Повышение интоксикации и снижение пищевого статуса у онкологических больных ассоциируется с ухудшением эффективности проводимого лечения и исходов заболевания [12].

Сегодня достоверно доказано, что применение специализированного детоксикационного лечебного энтерального питания не только устраняет питательную недостаточность, но и снижает и устраняет симптомы интоксикации, что значительно улучшает исходы лечения различных категорий онкологических больных: снижается частота и тяжесть послеоперационных осложнений, летальность, сокращаются сроки пребывания в стационаре и период реабилитации. Наряду с этим, затраты на лечение НН покрываются уменьшением стоимости лечебно-диагностического процесса и расхода дорогостоящих лекарственных препаратов в несколько раз [13–27].

У паллиативных больных выражены проявления интоксикации, дефицит массы тела, потеря мышечной массы приводит к слабости, астенизации, снижению двигательной активности, невозможности сохранять привычный образ жизни. Белково-энергетическая недостаточность сопровождается в т. ч. дефицитом плазменных белков, создавая условия для плохой переносимости лекарственных препаратов, плохого заживления ран, образования пролежней, инфекционных осложнений и препятствуя адекватной реализации основных программ симптоматического противоопухолевого лечения. В последние годы нутритивная поддержка с помощью специализированного детоксикационного питания с янтарной

кислотой, коферментами и кофакторами процесса детоксикации пациентов, в т. ч. с онкологической патологией, показала свою высокую эффективность в купировании белково-энергетической недостаточности, симптомов интоксикации, улучшении общего состояния больных, процессов заживления и эпителизации, снижении воспаления, улучшении качества жизни и эффективности проводимого лечения [13–27]. Детоксикационное лечебное питание «Коктейль белковый детоксикационный» предназначен пациентам с белковой недостаточностью и проявлениями интоксикации. Содержит высококачественный легкоусвояемый белок, а также коферменты и кофакторы детоксикации, метаболические энергокорректоры и антиоксиданты прямого и непрямого действия (Zn, Mn, Se, PP, E, B2, янтарная, аскорбиновая, лимонная кислоты, таурин, L-цистеин, кофеин), активаторы и ингибиторы, обеспечивающие I и II фазы детоксикации (большое содержание витаминов A, E, B2), микроэлементы и биофлавоноиды, общетонизирующие вещества, растительные экстракты с антимутагенным эффектом, препятствующие мутагенному действию токсичных веществ, сорбенты и пищевые волокна (водорастворимые). Этот продукт обеспечивает нутритивно-метаболическую поддержку больных и способствует профилактике белковой недостаточности, обеспечивает детоксикацию организма, поддерживает антиоксидантную функцию печени после противоопухолевой терапии, в послеоперационный период и в период реабилитации, снижает окислительный стресс онкологических больных, оказывает антиоксидантное и общеукрепляющее действие на организм, оказывает противовоспалительное и регенерирующее действие. Он показан в качестве перорального питания; дополнения к пероральному питанию (сипинг – пероральный прием лечебного (специализированного) питания маленькими глотками); энтерального питания (через назогастральный или назоинтестинальный зонд, через стому (чрескожную, эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную); при и после противоопухолевой терапии (химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии) и лучевой терапии, при затруднении прохождения пищи или нарушении всасывания питательных веществ, в пред- и послеоперационный период, в период реабилитации; предназначен пациентам, имеющим интоксикацию и затруднение употребления повышенного содержания белка.

Цель исследования – оценить влияние нутритивной поддержки специализированным продуктом диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный» на эффективность паллиативной помощи у паллиативных онкологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование было выполнено на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» в период

с января по сентябрь 2024 г. В исследование были включены 60 паллиативных пациентов с онкологической патологией различной локализации, получившие различную противоопухолевую терапию, из них 36 мужчин и 24 женщины. Тридцать пациентов методом случайной выборки были отнесены к основной группе исследования и получали стандартную паллиативную помощь с дополнительной нутритивной поддержкой специализированным продуктом диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный». Тридцать пациентов контрольной группы получали стандартную паллиативную помощь без использования дополнительной нутритивной поддержки указанным продуктом. Возраст пациентов – от 42 до 89 лет, средний возраст составил $65,9 \pm 9,9$ года. Средний возраст в основной группе составил $67,8 \pm 11,5$ года, в контрольной – $64,2 \pm 9,6$ года.

Все пациенты обеих групп, включенные в исследование, подписали информированное согласие о включении в исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты обоего пола, независимо от возраста (при необходимости лица, ухаживающие за пациентами), получающие паллиативную помощь.
2. Состояние по шкале Карновского – 40–60% и шкале ECOG-WHO – 0–3 балла.

Критерии исключения:

1. Наличие противопоказаний для энтерального питания.
2. Наличие индивидуальной непереносимости одного или нескольких компонентов специализированного пищевого продукта.

Всем пациентам в ходе проведения исследования предлагалось заполнить анкеты для оценки жалоб, общего самочувствия, состояния работы желудочно-кишечного тракта до и после проведения терапии. Пациентам основной группы, наряду с этим, было предложено также оценить органолептические свойства продукта и общее впечатление от приема лечебного питания по пятибалльной шкале.

Качество жизни пациентов исследовали анкетированием пациентов по индексу Карновского, шкале ECOG и опроснику EQ-5D. Оценка нутритивного статуса проводилась согласно шкале NRS-2002 по изменению индекса массы тела (ИМТ), а при финальной оценке состояния нутритивного статуса дополнительно – оценкой тяжести заболевания по наличию повышенных потребностей в нутриентах. В случае если оценка по шкале NRS-2002 была равна 3 и более баллам, проводилась оценка критериев питательной недостаточности путем анализа следующих клинико-лабораторных показателей крови: содержание общего белка, альбумина, лимфоцитов периферической крови, а также ИМТ.

Клинико-лабораторные исследования проводились в динамике. Исследования показателей общего анализа крови осуществляли на гематологическом анализаторе Mindray BC-6800 (Китай), а биохимические исследования на анализаторе Miura3 (I.S.E. Group, Italy).

Статистический анализ результатов исследований эффективности нутритивной поддержки всех без исключения пациентов рассчитывался в соответствии с принципами "intention to treat analysis" и "per-protocol analysis".

Результаты исследования проанализированы с помощью компьютерной программы Statistica 10 (Statsoft, США) с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа (критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона) в зависимости от вида переменной. За статистически значимые принимались отличия на уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов до начала исследования была выявлена необходимость в проведении финальной оценки нутритивного статуса. Показатели нутритивного статуса, как и по тяжести состояния у пациентов обеих групп, были сходными. Так, состояние 10% больных обеих групп расценивалось как тяжелое, 90% больных – как средней тяжести.

Так, в основной группе 3 балла отмечено у 15 пациентов из 30 (50%), что соответствует высокому риску питательной недостаточности, 2 балла – у 13 пациентов из 30 (43%), что соответствует умеренному риску развития питательной недостаточности, 1 балл имели 2 пациента из 30 (7%), что также соответствует умеренному риску развития питательной недостаточности. В контрольной

группе 3 балла имели 13 пациентов из 30 (43%), 2 балла имели 12 пациентов из 30 (40%), 1 балл имели 5 пациентов из 30 (17%).

Оценка нутритивного статуса пациента по шкале NRS-2002 позволила на основании полученных расчетных данных, показателей общего и биохимического анализов крови, антропометрических показателей определить степень питательной недостаточности и своевременно принять решение о необходимости нутритивной поддержки с помощью лечебного питания. Установлено, что всем пациентам основной и контрольной групп требовалась нутритивная поддержка для снижения риска развития белково-энергетической недостаточности (БЭН).

Исследование динамики жалоб пациентов до и после применения специализированного продукта питания «Коктейль белковый детоксикационный» представлено в *табл. 1*.

Общеклиническое обследование паллиативных пациентов обеих групп до начала клинического исследования показало, что наиболее частыми были жалобы на утомляемость, общую слабость, спастические боли, тошноту, рвоту, расстройство стула, снижение аппетита, потерю веса (*табл. 1*).

На начало исследований 90% больных имели среднюю степень тяжести и 10% – тяжелую. К концу исследования у паллиативных пациентов, принимающих «Коктейль белковый детоксикационный», значительно улучшилось общее состояние.

● **Таблица 1.** Динамика показателей жалоб паллиативных пациентов до и после применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный» (по 5-балльной шкале)

● **Table 1.** Changes in palliative patient-complaints index before and after the use of the specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive, including enteral, nutrition Protein Detoxification Cocktail (scored by numeric rating scale from 0 to 5)

Жалобы	Основная группа			Контрольная группа		
	На начало применения, баллы	После применения, баллы	Разность, %	На начало исследования, баллы	После окончания исследования, баллы	Разность, %
На потерю веса	2,63 ± 0,08	1,67 ± 0,17*	-36,5	3,38 ± 0,07	3,10 ± 0,23	-8,2
Утомляемость	4,75 ± 0,11	1,54 ± 0,09*	-67,6	4,42 ± 0,19	3,05 ± 0,17	-30,9
Физическая активность	1,58 ± 0,06	4,25 ± 0,21*	+169,0	1,85 ± 0,23	2,29 ± 0,11	+23,8
Общая слабость	4,96 ± 0,19	1,38 ± 0,16*	-72,1	4,62 ± 0,32	3,24 ± 0,31	-29,8
Нарушение сна	1,63 ± 0,23	1,04 ± 0,02*	-36,2	1,47 ± 0,16	1,38 ± 0,12	-6,1
Аппетит	1,50 ± 0,12	4,80 ± 0,34*	+220,0	1,76 ± 0,43	2,19 ± 0,22	+24,4
Дискомфортные ощущения в верхней трети живота	2,00 ± 0,32	1,04 ± 0,02*	-48,0	1,71 ± 0,24	1,19 ± 0,10	+30,4
Метеоризм	1,1 ± 0,14	1,00	-	1,00	1,00	-
Расстройства стула	2,88 ± 0,25	1,00*	-65,3	1,61 ± 0,19	1,24 ± 0,09	-22,9
Спастические боли	2,58 ± 0,31	1,08 ± 0,03*	-58,1	2 ± 0,33	1,43 ± 0,18	-28,5
Тошнота	3,92 ± 0,07	1,17 ± 0,08*	-70	2 ± 0,07	1,9 ± 0,12	-5
Рвота	1,88 ± 0,12	1,00*	-46,8	1,23 ± 0,10	1,1 ± 0,8	-10
Появилась ли энергия?		4,7 ± 0,20			2,4 ± 0,17	

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы.

После 30-дневного приема «Коктейля белкового детоксикационного» у паллиативных пациентов было отмечено:

- уменьшение утомляемости в 3 раза (в контрольной группе – в 1,4 раза);
- снижение слабости наблюдалось в 3,6 раза (в контрольной группе – в 1,4 раза);
- повышение физической активности в 2,7 раза (в контрольной группе – в 1,2 раза);
- спастические боли снизились в 2,4 раза (в контрольной группе – в 1,4 раза);
- тошнота снизилась в 3,4 раза (в контрольной группе – без изменений) и рвота – в 1,9 раза (в контрольной группе – в 1,1 раза);
- нарушения сна снизились в 1,5 раза (в контрольной группе – без изменений);
- аппетит улучшился в 3,2 раза (в контрольной группе – только в 1,2 раза) и потеря веса снизилась в 1,6 раза (в контрольной группе – без изменений).

Повышение физической активности, снижение утомляемости, спастических болевых ощущений, нормализация аппетита у паллиативных больных основной группы могут быть обоснованы наличием энерготоников, энергокорректоров, антигипоксантов, в т. ч. янтарной кислоты, в лечебном коктейле, которые обуславливают противовоспалительный, антиоксидантный и спазмолитический эффекты продукта питания.

Нормализация сна у пациентов, очевидно, обусловлена адаптогенным действием «Коктейля белкового детоксикационного», который, как было показано, повышает устойчивость организма к стрессам и снижает тревогу и депрессию [14–26].

Следует отметить, что у пациентов основной группы значительно снизилось расстройство стула – в 2,9 раза, при этом в контрольной группе – только в 1,3 раза. Отмечено снижение и дискомфортных ощущений в верхней трети живота, которые снизились в 1,9 раза (в контрольной группе – в 1,4 раза). Эти изменения обеспечиваются наличием в «Коктейле белковом детоксикационном» не только высокоусваиваемого белка, но и биологически активных веществ, улучшающих его усвоение в организме. Это приводит к отсутствию у пациентов гнилостной диспепсии, улучшению пищеварения и состояния

микрофлоры кишечника. Последнее обусловлено пребиотическими компонентами лечебного коктейля, что было подтверждено в предыдущих исследованиях [14–26].

После 30-дневного курса энтерального приема продукта большинство (80%) паллиативных пациентов отметили повышение энергии в 5 баллов (в контрольной группе – 0), 16% пациентов – в 4 балла (в контрольной группе – 4,7% больных), 4% больных – в 3 балла (в контрольной группе – 42,9%). В основной группе не было больных, которые бы отметили повышение энергии в 1–2 балла, тогда как в контрольной группе таких больных было 52,4%.

Данные анкетирования полностью коррелируют с данными по общему состоянию и физической активности больных основной и контрольной групп (табл. 2, 3), также подтверждаются данными опросника EQ-5D по наличию/отсутствию изменений качества жизни по отдельным компонентам.

После 30-дневного приема специализированного продукта питания состояние больных основной группы значительно улучшилось и расценивалось как относительно удовлетворительное у 60% паллиативных пациентов и удовлетворительное – у 40%, тогда как в контрольной группе на момент окончания исследования удовлетворительное состояние не отмечено ни у одного паллиативного пациента, состояние средней тяжести отмечено у 76,67% и относительно удовлетворительное – у 23,33% (табл. 2).

Анализ физической активности больных (табл. 3) показал, что на начало исследования состояние больных основной группы было более тяжелым по сравнению с контролем, что важно отметить. Вместе с тем было показано, что 30-дневный прием белкового детоксикационного коктейля значительно увеличил число пациентов, которые могли на начало исследования передвигаться только в пределах кровати (36,67%) и в пределах палаты (63,33%) до 70% пациентов с полной активностью и 30% больных, передвигающихся в пределах коридора.

Существенно важным показателем улучшения физической активности было то, что количество больных, передвигающихся самостоятельно, возросло в 2,5 раза, а больных, передвигающихся с поддержкой, снизилось в 1,8 раза, что хорошо коррелирует с максимальной оценкой самими больными повышения энергии и физической

● **Таблица 2.** Показатели общего состояния паллиативных пациентов до и после применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный»

● **Table 2.** Performance status of palliative patients before and after the use of the specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive, including enteral, nutrition Protein Detoxification Cocktail

Общее состояние	Основная группа		Контрольная группа	
	На начало применения, кол-во (%)	После применения, кол-во (%)	На начало исследования, кол-во (%)	После окончания исследования, кол-во (%)
Тяжелое	3 (10%)	-	3 (10%)	-
Средней тяжести	27 (90%)	-	27 (90%)	23 (76,67%)
Относительно удовлетворительное	-	18 (60%)	-	7 (23,33%)
Удовлетворительное	-	12 (40%)	-	-

активности в 2,7 раза, показанной выше. В то же время в контрольной группе на начало исследования в пределах палаты могли передвигаться 80% больных, а в пределах кровати и в пределах коридора – по 10% больных. И важно отметить, что в процессе исследования физическая активность паллиативных больных в контрольной группе ухудшилась и количество больных, которые передвигались с поддержкой, возросло в 3 раза, а передвигающихся без поддержки, снизилось в 1,7 раза.

Таким образом, по наличию/отсутствию изменений качества жизни по отдельным компонентам опросника

EQ-5D до и после нутритивной поддержки (табл. 4) было установлено, что после приема паллиативными пациентами лечебного «Коктейля белкового детоксикационного» вследствие снижения интоксикации организма наблюдается улучшение подвижности и способности передвигаться; возможности ухаживать за собой, заниматься обычной деятельностью; снижение спастических болей, дискомфорта в области живота и уменьшение тревожности и депрессии. Улучшение указанных показателей хорошо коррелирует с оценкой состояния пациентов по данным анкетирования, индексу Карновского и шкале ECOG. Не вызывает

● **Таблица 3.** Показатели физической активности паллиативных пациентов до и после применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный»

● **Table 3.** Physical activity indices of palliative patients before and after the use of the specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive, including enteral, nutrition Protein Detoxification Cocktail

Физическая активность	Основная группа		Контрольная группа	
	На начало применения, кол-во, %	После применения, кол-во, %	На начало исследования, кол-во, %	После окончания исследования, кол-во, %
В пределах кровати	11 (36,67%)	-	3 (10%)	2 (6,67%)
В пределах палаты	19 (63,33%)	-	24 (80%)	23 (76,67%)
В пределах коридора	-	9 (30%)	3 (10%)	5 (16,67%)
Полная активность	-	21 (70%)	-	-
Передвигается самостоятельно без поддержки	10 (30,33%)	25 (83,33%)	22 (73,33%)	13 (43,33%)
Передвигается с поддержкой	9 (30%)	5 (16,67%)	5 (16,67%)	15 (50%)

● **Таблица 4.** Структура паллиативных пациентов по наличию/отсутствию изменений качества жизни по отдельным компонентам опросника EQ-5D до и после применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный» (в %)

● **Table 4.** Profile of palliative patients according to the presence/absence of changes in quality of life for individual components of the EQ-5D questionnaire before and after the use of the specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive, including enteral, nutrition Protein Detoxification Cocktail (%)

№	Компоненты	Уровни					
		1 – «норма»		2 – «умеренные изменения»		3 – «выраженные изменения»	
		до	после	до	после	до	после
Основная группа							
D1	Подвижность и способность передвигаться	-	70	-	30	100	
D2	Способность ухаживать за собой	-	70	-	30	100	
D3	Возможность заниматься обычной деятельностью	-	70	-	20	100	10
D4	Ощущение боли и дискомфорта	-	40	-	60	100	-
D5	Тревога или депрессия	6,67	26,67	16,67	73,33	76,67	-
Контрольная группа							
D1	Подвижность и способность передвигаться	-	-	10	16,67	90	83,33
D2	Способность ухаживать за собой	-	-	10	16,67	90	83,33
D3	Возможность заниматься обычной деятельностью	-	-	10	16,67	90	83,33
D4	Ощущение боли и дискомфорта		-	10	36,67	90	63,33
D5	Тревога или депрессия			36,67	16,67	63,33	83,33

сомнений, что указанные позитивные изменения в состоянии больных основной группы обеспечиваются за счет детоксикационного, общеукрепляющего, антиоксидантного, противовоспалительного, болеутоляющего, адаптогенного, пребиотического и общетонизирующего действия лечебного «Коктейля белкового детоксикационного».

Клинико-лабораторные исследования показали, что наиболее выраженные изменения после 30-дневного приема коктейля наблюдаются в концентрации белковых фракций крови и СРБ (табл. 5).

Установлено, что 30-дневный прием «Коктейля белкового детоксикационного» приводит к повышению концентрации общего белка на 10,2% и повышению уровня в крови альбуминов – на 22,2%. Лечебное питание обеспечивает снижение воспалительных процессов в организме, о чем свидетельствует значительное снижение концентрации основного маркера воспаления СРБ, уровень которого снизился в основной группе на 53,7%. В контрольной группе также отмечалось снижение показателя общего белка на 3,3% и альбумина – на 4,4%. Концентрация СРБ снизилась в контрольной группе в меньшей степени – на 16,8%, что в 3,2 раза ниже, чем в группе больных, получавших лечебный «Коктейль белковый детоксикационный».

Исследования показали, что наблюдается значимая положительная динамика в метаболических процессах при приеме специализированного пищевого продукта, способствующего выраженному метаболическому

действию и позитивным изменениям в содержании маркеров интоксикации. Последнее выразилось в снижении уровня двух важных показателей, а именно нарушений функций печени и дистрофии мышц, также в концентрации естественных продуктов распада веществ и процессов детоксикации организма, таких как мочевины и креатинина. Эти исследования показали достоверное снижение в основной группе пациентов указанных показателей, соответственно, на 15,5% и 14%, тогда как в контрольной группе уровень креатинина в крови больных повысился на 4,6%, а уровень мочевины снизился только на 3,6%. К концу исследования уровень общего билирубина в крови паллиативных пациентов контрольной группы повысился на 13,7% и превышал нормальные значения, а в основной группе этот показатель повысился лишь на 5,2% (табл. 6).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М.В. Возраст 89 лет. Рак ободочной кишки рТ3 N1a M0, IIIB-стадия, после левосторонней гемиколэктомии в 2020 г. Прогрессирование заболевания в 2023 г. с множественными метастазами в легкие. 4 кл. гр. Код заболевания по МКБ-10: C18.5. Состояние на момент поступления средней тяжести, больной перемещался в пределах палаты. У больного отмечалась значительная потеря веса, сильная утомляемость, общая слабость, тошнота, дискомфортные ощущения в верхней трети

● **Таблица 5.** Динамика показателей концентрации белков в крови у паллиативных пациентов до и после применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный»

● **Table 5.** Changes in blood protein levels in palliative patients before and after the use of the specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive, including enteral, nutrition Protein Detoxification Cocktail

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		Референсные величины
	До начала исследования	После 30 дней	До начала исследования	Через 30 дней	
Белок (г/л)	61,53 ± 0,98	67,83 ± 0,74*	64,71 ± 1,05	62,59 ± 0,84*	60–85
Альбумин (г/л)	32,87 ± 0,85	40,16 ± 1,06*	33,96 ± 1,04	32,46 ± 0,41*	35–50
СРБ (г/л)	24,64 ± 6,26	11,36 ± 3,14**	22,19 ± 6,96	18,46 ± 5,63*	0–5

*Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем; **Статистически достоверные различия ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем.

● **Таблица 6.** Динамика биохимических показателей сыворотки крови у паллиативных пациентов до и после применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный»

● **Table 6.** Changes in biochemical serum test values in palliative patients before and after the use of the specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive, including enteral, nutrition Protein Detoxification Cocktail

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		Референсные величины
	До начала исследования	После 30 дней	До начала исследования	Через 30 дней	
Глюкоза, ммоль/л	4,88 ± 0,14	4,91 ± 0,16	5,25 ± 0,57	4,88 ± 0,14	3,3–5,5
Билирубин общий, ммоль/л	18,75 ± 1,32	19,72 ± 1,19	24,16 ± 6,65	27,47 ± 7,76	3,4–17,1
Креатинин, мкмоль/л	94,86 ± 10,29	81,60 ± 4,62**	85,71 ± 9,37	89,65 ± 5,07	68,0–126,0
Мочевина, ммоль/л	6,76 ± 0,77	5,71 ± 0,29*	6,71 ± 0,42	6,47 ± 0,56	2,9–7,5

*Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем; **Статистически достоверные различия ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем.

живота, расстр оиства стула (запоры/поносы), нарушения сна. После применения в течение 30 дней нутритивной детоксикационной поддержки «Коктейлем белковым детоксикационным» у больного была купирована белково-энергетическая недостаточность и потеря веса, улучшился аппетит, у него появилась энергия и жизненная сила, он стал более физически активен, прошла усталость, общая слабость, тошнота, дискомфорт в животе, нормализовался стул, улучшился сон. Больной высоко оценил органолептические свойства лечебного продукта, выпивал все порцию сразу и никогда не отказывался от его применения. Также изменились маркеры интоксикации и воспаления (табл. 7).

Из табл. 7 видно, что у больного значимо повысился уровень общего белка и альбумина в крови, снизилась глюкозотоксичность, значительно улучшились показатели ферментов антитоксической защиты печени АЛТ

● **Таблица 7.** Динамика маркеров интоксикации и воспаления у паллиативного больного до и после применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный»

● **Table 7.** Changes in intoxication and inflammation markers in palliative patients before and after the use of the specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive, including enteral, nutrition Protein Detoxification Cocktail

№ п/п	Маркер интоксикации/ воспаления (показатели крови)	К моменту начала приема КБД	На 30-е сут. приема КБД	Разница, %
1	Общий белок, г/л	66	74	+12,1
2	Альбумин, г/л	32	44	+37,5
3	Глюкоза, ммоль/л	5,5	4,4	-20,0
4	Билирубин общий, мкмоль/л	24,1	19,0	-21,2
5	АЛТ, МЕ/л	95	38	-60,0
6	АСТ, МЕ/л	47	30	-36,2
7	Мочевина, ммоль/л	9,2	7,2	-21,7
8	Креатинин, мкмоль/л	140	88	-37,1
9	СРБ, мг/л	7	2	-71,4

● **Таблица 8.** Динамика показателей общего анализа крови у паллиативных пациентов до и после применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный»

● **Table 8.** Changes in complete blood count parameters in palliative patients before and after the use of the specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive, including enteral, nutrition Protein Detoxification Cocktail

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		Референсные величины
	До начала исследования	После 30 дней	До начала исследования	Через 30 дней	
Гемоглобин, г/л	99,82 ± 5,66	100,96 ± 4,53	102,24 ± 6,18	99,82 ± 5,66	120–170
Гематокрит, %	30,19 ± 1,5	30,47 ± 1,25	30,59 ± 1,81	30,11 ± 2,03	33–41
Эритроциты, 10 ⁹ /л	3,39 ± 0,15	3,38 ± 0,14	3,37 ± 0,22	3,33 ± 0,24	3,8–5,8
Лейкоциты, 10 ⁶ /л	7,62 ± 0,28	6,66 ± 0,55*	8,25 ± 0,91	10,39 ± 0,97*	4–9

*Статистически достоверные различия (p < 0,05) по сравнению с исходными данными.

и АСТ – они снизились на 60 и 36,2% соответственно. Показатели мочевины и креатинина в сыворотке крови, являющиеся показателями изменений нормального естественного распада веществ и процессов детоксикации организма, также снизились на 21,7 и 37,1% соответственно. У больного уменьшилось воспаление, что видно по снижению основного маркера воспаления – С-реактивный белок снизился в 3,5 раза.

Результаты общего анализа крови у пациентов основной группы, получающих нутритивную поддержку, и контрольной группы приведены в табл. 8.

Согласно представленным данным (табл. 9) клинического анализа крови, отмечается статистически достоверная положительная динамика на фоне проведения нутритивной поддержки, количество лейкоцитов в крови паллиативных пациентов основной группы снизилось на 12,6%, тогда как в контрольной группе оно достоверно повысилось на 25,9% и превысило уровень нормальных значений. В остальных параметрах периферической крови не выявлено статистически значимых изменений.

Паллиативные пациенты основной группы по 5-балльной шкале высоко оценили органолептические свойства специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» (табл. 9).

В анкетах пациентов основной группы отмечены приятный вкус, запах, цвет и консистенция – 4–5 баллов по пятибалльной шкале. Отказов от лечебного «Коктейля белкового детоксикационного» не было на протяжении всего периода исследования. Больные потребляли порцию «Коктейля белкового детоксикационного» полностью. Все больные без исключения выразили желание продолжить прием продукта и в дальнейшем.

Оценка больными эффективности лечения с применением специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания была высокой и по 10-балльной шкале достигала 9,29 балла. В итоге средний оценочный балл у пациентов по 15-балльной шкале составил 14,88 балла. Пациенты отметили полное отсутствие побочных и нежелательных явлений. Общая итоговая оценка исхода лечения врачами составила 1,96 по 2-балльной шкале, что говорит о высокой эффективности проведенной диетотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение нутритивной поддержки с помощью специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» компании «ЛЕОВИТ нутрио» у паллиативных пациентов с онкологическими заболеваниями позволило значительно улучшить общее состояние, снизить проявления общей слабости, утомляемости, жалоб на потерю веса, расстройств стула, тошноту и рвоту. У пациентов основной группы увеличилась физическая активность и повысилась энергия, улучшилась подвижность и способность передвигаться, появилась возможность ухаживать за собой и заниматься обычной деятельностью, уменьшились болевые ощущения и дискомфорт, тревога и депрессия, улучшился сон, повысился аппетит, улучшилось пищеварение, стабилизировалась масса тела, снизилось число случаев тошноты и рвоты.

В ходе исследования были получены значимые различия в лабораторных показателях в основной и контрольной группах. Так, в основной группе в общем анализе крови было отмечено увеличение уровня гемоглобина и гематокрита в крови и снижение количества лейкоцитов в крови. Биохимические исследования крови показали увеличение общей концентрации белка и альбумина, а также снижение уровня маркера воспаления С-реактивного белка. В контрольной группе уровни гемоглобина и гематокрита в крови снижались, а количество лейкоцитов в крови, наоборот, повысилось, что превысило уровень нормальных значений. При этом снижение уровня общего белка, альбумина и С-реактивного белка в контрольной группе было соответственно в 3,4; 5 и в 3,2 раза ниже, чем

● **Таблица 9.** Результаты оценки пациентами органолептических свойств специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный»

● **Table 9.** Results of organoleptic testing by patients of the specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive, including enteral, nutrition Protein Detoxification Cocktail

Вкус	Запах	Цвет	Консистенция
4,87 ± 0,10	4,44 ± 0,12	4,44 ± 0,12	4,48 ± 0,11

в основной группе. Существенно значимым являлось то, что в основной группе было отмечено значительное снижение уровней креатинина и мочевины в крови, тогда как в контрольной группе уровень креатинина в крови повысился, а мочевины снизился, но снижение было в 3,4 раза ниже по сравнению со снижением этого показателя в основной группе. Последнее позволяет говорить о противовоспалительных и детоксикационных эффектах «Коктейля белкового детоксикационного».

Стабилизация и улучшение гематологических показателей в сочетании со снижением воспаления и интоксикации обеспечивают условия для наилучших результатов при паллиативной поддержке онкологических пациентов, позволяют улучшить качество их жизни и повысить выживаемость.

Применение лечебного питания не только улучшило общее состояние пациентов, но и позитивным образом сказалось на объективных показателях их мышечной силы. При оценке сгибательной силы кисти при помощи динамометра было показано увеличение силы кисти у пациентов основной группы и снижение ее в группе контроля.

Важно отметить, что отечественное лечебное энтеральное питание «Коктейль белковый детоксикационный» (производства ООО «ЛЕОВИТ нутрио») оказалось не только более эффективным, но и более экономически целесообразным, что подтвердил расчет стоимости отечественного и зарубежного питания на 30-дневный курс (табл. 10). Полученные нами данные хорошо коррелируются с данными авторов по исследованию клинической эффективности, безопасности и значительных экономических преимуществ применения «Коктейля белкового детоксикационного».

Применение лечебного энтерального «Коктейля белкового детоксикационного» может позволить снизить потребление (избежать назначения) некоторых дорогостоящих препаратов для паллиативной поддержки.

Также следует отметить, что данные, полученные в настоящей работе, смогут стать основой для применения лечебного питания «Коктейль белковый детоксикационный» не только у паллиативных пациентов при онкологической патологии, эти подходы могут быть использованы при паллиативной поддержке пациентов и с другими заболеваниями.

● **Таблица 10.** Расчет стоимости 30-дневного курса лечебного энтерального питания

● **Table 10.** Estimated costs for a 30-day therapeutic enteral nutrition course

№	Наименование	Производитель	Цена за уп., руб. с НДС	Кол-во упак. на курс	Стоимость курса, руб. с НДС	Отклонение от минимальной цены, руб./%
1	Специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» (жидкая смесь), 200 мл	«ЛЕОВИТ нутрио», Россия	260,00	60	15600,00	0%
2	Нутридринк смесь для энтерального питания со вкусом ванили, (жидкая смесь), 200 мл	Danone Tikvesli Gida ve Icecek San.Ve Tic.A.S., Турция	350,00	60	21000,00	+5400 руб/+26%
3	Специализированный пищевой продукт для диетического лечебного питания (энтеральное питание) «Суппортан» (жидкая смесь), 200 мл	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Германия	374,75	60	22485,00	+6435 руб/+30%

ВЫВОДЫ

Все паллиативные пациенты, получавшие специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» (ООО «ЛЕОВИТ нутрио»), отметили его хорошие органолептические свойства. Случаев непереносимости, диспепсии, аллергических реакций на фоне приема исследуемого продукта отмечено не было. Пациенты выражали готовность к его дальнейшему употреблению.

В ходе сравнения эффективности паллиативной поддержки в сопровождении нутритивной поддержки и без нее между основной и контрольной группой были отмечены существенные различия. У пациентов, не получавших нутритивной поддержки, была отмечена нарастающая общая слабость, повышенная утомляемость, снижение физической работоспособности, аппетита. В основной группе все паллиативные пациенты отметили улучшение общего состояния, повышение энергии, физической активности, улучшение аппетита, а также у них значительно улучшились показатели крови.

Лечебный «Коктейль белковый детоксикационный» купирует белково-энергетическую недостаточность, повышает уровень белка и альбумина в крови.

Снижение уровня интоксикации организма у паллиативных онкологических больных позволило улучшить их общее состояние, купировать симптомы интоксикации и значительно повысить качество жизни.

После проведенной клинической апробации лечебного продукта можно заключить, что специализированный пищевой продукт диетического лечебного и диетического профилактического, в т. ч. энтерального, питания «Коктейль белковый детоксикационный» – это сбалансированное по составу легкоусвояемое лечебное энтеральное питание, которое оказывает восстанавливающее, общеукрепляющее, противовоспалительное, регенерирующее (заживляющее), болеутоляющее, антигипоксическое, общетонизирующее действие на организм паллиативных пациентов, что обеспечивает повышение не только качества жизни, но и общей выживаемости.

Рекомендуется включить специализированный продукт диетического лечебного и диетического профилактического питания «Коктейль белковый детоксикационный» в методические и клинические рекомендации по нутритивной поддержке паллиативных пациентов.

Поступила / Received 23.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.11.2024

Принята в печать / Accepted 15.11.2024



Список литературы / References

1. Wang R, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, He J et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0142123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142123>.
2. Delara M, Murray L, Jafari B, Bahji A., Goodarzi Z, Kirkham J et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03279-x>.
3. Schenker Y, Park SY, Jeong K, Pruskowski J, Kavalieratos D, Resick J et al. Associations between polypharmacy, symptom burden, and quality of life in patients with advanced, life-limiting illness. *J Gen Intern Med*. 2019;34(4):559–566. <https://doi.org/10.1007/s11606-019-04837-7>.
4. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:1–10. <https://doi.org/10.1177/2042098620933741>.
5. Warlé-van Herwaarden MF, Kramers C, Sturkenboom MC, van den Bermt PM, De Smet PA; Dutch HARM-Wrestling Task Force. Targeting outpatient drug safety: recommendations of the Dutch HARM-Wrestling Task Force. *Drug Saf*. 2012;35(3):245–259. <https://doi.org/10.2165/11596000-000000000-00000>.
6. Steinman MA, Miao Y, Boscardin WJ, Komai KD, Schwartz JB. Prescribing quality in older veterans: a multifocal approach. *J Gen Intern Med*. 2014;29(10):1379–1386. <https://doi.org/10.1007/s11606-014-2924-8>.
7. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(2):196–204. <https://doi.org/10.1177/0148607113502674>.
8. Khorasanchi A, Nemani S, Pandey S, Del Fabbro E. Managing Nutrition Impact Symptoms in Cancer Cachexia: A Case Series and Mini Review. *Front Nutr*. 2022;9:831934. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.831934>.
9. Amano K, Hopkinson J, Baracos V. Psychological symptoms of illness and emotional distress in advanced cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022;25(3):167–172. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000815>.
10. Hopkinson JB. The psychosocial components of multimodal interventions offered to people with cancer cachexia: a scoping review. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2021;8(5):450–461. <https://doi.org/10.4103/apjon.apjon-219>.
11. Amano K, Baracos VE, Hopkinson JB. Integration of palliative, supportive, and nutritional care to alleviate eating-related distress among advanced cancer patients with cachexia and their family members. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;143:117–123. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.08.006>.
12. Абузарова ГР, Каприн АД. Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии. М.: Молодая гвардия; 2022. 520 с.
13. Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Измерова НИ. Детоксикационное питание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ovggbc>.
14. Дайхес НА, Пилат ТЛ, Виноградов ВВ, Решульский СС, Федорова ЕБ, Ханферьян РА. Нутритивная детоксикационная поддержка в ЛОР-онкологии. *Практическая онкология*. 2020;21(3):262–268. <https://doi.org/10.31917/2103262>.
15. Дайхес НА, Пилат ТЛ, Буркин АВ, Виноградов ВВ, Решульский СС, Федорова ЕБ, Ханферьян РА. Эффективность детоксикационного специализированного питания при онкологических заболеваниях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(6):118–125. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906159>.
16. Пилат ТЛ. Специализированные пищевые продукты диетического питания в онкологической практике. *Медицинский совет*. 2020;(20):109–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-111-117>.
17. Пилат ТЛ, Ханферьян РА. Эффективность детоксикационного специализированного питания при онкологических заболеваниях. *Фарматека*. 2021;(7):61–66. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/40404>.
18. Евстигнеева ИС. Влияние медицинской реабилитации на улучшение качества жизни пациенток со злокачественным новообразованием молочной железы в раннем послеоперационном периоде. *Врач*. 2022;33(9):83–90. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-09-17>.
19. Евстигнеева И. Effect of medical rehabilitation on improvement of quality of life of patients with breast cancer in the early postoperative period. *Vrach*. 2022;33(9):83–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-09-17>.

19. Пилат ТЛ, Васильев КГ, Крылов ВВ, Кузнецова ЮГ, Кочетова ТЮ, Гамеева ЕВ и др. Возможности специализированной диетотерапии в снижении токсических проявлений у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в костях при проведении радионуклидной терапии радия хлоридом [223Ra]. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024;13(6):33–41. <https://doi.org/10.17116/onkolog20241306133>.
Pilat TL, Vasiliev KG, Krylov VV, Kuznetsova YuG, Kochetova TYu, Gameeva EV et al. Potential of specialized diet therapy in reducing toxic manifestations in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with bone metastases during radionuclide therapy with radium chloride [223Ra]. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2024;13(6):33–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20241306133>.
20. Пилат ТЛ. Детоксикационное лечебное питание в онкологической практике. *Национальная онкологическая программа 2030*. 2023;(1):48–51. Режим доступа: <https://nop2030.ru/statyi/detoksikacionnoe-lechebnoe-pitanie-v-onkologicheskoy-praktike-1-2023>.
Pilat TL. Detoxifying therapeutic nutrition in oncological practice. *National Oncology Program 2030*. 2023;(1):48–51. (In Russ.) Available at: <https://nop2030.ru/statyi/detoksikacionnoe-lechebnoe-pitanie-v-onkologicheskoy-praktike-1-2023>.
21. Евстигнеева ИС. Мультидисциплинарный подход к медицинской реабилитации больных раком молочной железы. *Национальная онкологическая программа 2030*. 2023;(1):52–53. Режим доступа: <https://nop2030.ru/statyi/detoksikacionnoe-lechebnoe-pitanie-v-onkologicheskoy-praktike-1-2023>.
Evstigneeva IS. Multidisciplinary approach to medical rehabilitation of patients with breast cancer. *National Oncology Program 2030*. 2023;(1):52–53. (In Russ.) Available at: <https://nop2030.ru/statyi/detoksikacionnoe-lechebnoe-pitanie-v-onkologicheskoy-praktike-1-2023>.
22. Тулина ИА. Периоперационное питание как фактор ускоренной реабилитации после операций на толстой кишке. *Национальная онкологическая программа 2030*. 2023;(1):54–56. Режим доступа: <https://nop2030.ru/statyi/detoksikacionnoe-lechebnoe-pitanie-v-onkologicheskoy-praktike-1-2023>.
Tulina IA. Perioperative nutrition as a factor in accelerated rehabilitation after colon surgery. *National Oncology Program 2030*. 2023;(1):54–56. (In Russ.) Available at: <https://nop2030.ru/statyi/detoksikacionnoe-lechebnoe-pitanie-v-onkologicheskoy-praktike-1-2023>.
23. Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Безрукавникова ЛМ. Многоцентровая оценка эффективности процесса детоксикации питанием. *Фарматека*. 2023;30(9-10):22–31. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.22-31>.
Pilat TL, Kuzmina LP, Bezrukavnikova LM. Multicenter evaluation of the effectiveness of the nutritional detoxification process. *Farmateka*. 2023;30(9-10):22–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.22-31>.
24. Евстигнеева ИС, Козырева ВО, Кудрявцева ЕБ. Нутритивная поддержка в комплексе медицинской реабилитации на фоне адъювантной лучевой терапии рака молочной железы. *Клиническое питание и метаболизм*. 2023;4(3):140–149. Режим доступа: <https://scinetwork.ru/articles/2341>.
Evstigneeva IS, Kozyreva VO, Kudryavtseva EB. Nutritional support in the complex of medical rehabilitation against the background of adjuvant radiation therapy for breast cancer. *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2023;4(3):140–149. (In Russ.) Available at: <https://scinetwork.ru/articles/2341>.
25. Козырева ВО, Герасименко МЮ, Евстигнеева ИС, Ярустовская ОВ. Комплексная медицинская реабилитация на фоне адъювантной лучевой терапии рака молочной железы. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2023;(4):36–46. Режим доступа: https://www.palliamed.ru/publications/pub146/number190/1705914473_814c895f90.pdf.
Kozyreva VO, Gerasimenko MYu, Evstigneeva IS, Yarustovskaya OV. Complex medical rehabilitation against the background of adjuvant radiation therapy for breast cancer. *Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2023;(4):36–46. (In Russ.) Available at: https://www.palliamed.ru/publications/pub146/number190/1705914473_814c895f90.pdf.
26. Минущкин ОН. Современное лечебное питание в клинической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(13):9–15. <https://doi.org/10.21518/ms2024-319>.
Minushkin ON. Modern therapeutic nutrition in clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):9–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-319>.
27. Лоскутова ЕЕ, Курашов ММ, Радыш ИВ, Галкина ГА, Савастенко АЛ, Ключкова СВ. Клинико-экономический анализ применения продуктов для энтерального питания. *Медицинский совет*. 2023;17(22):102–109. <https://doi.org/10.21518/ms2023-445>.
Loskutova EE, Kurashov MM, Radysh IV, Galkina GA, Savastenko AL, Klochkova SV. Clinical and economic evaluation of the use of enteral nutrition products. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-445>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Л. Пилат

Концепция и дизайн исследования – И.В. Шаймарданов, Г.А. Новиков, И.Р. Хидиятов, Н.Г. Шайхутдинов

Написание текста – Т.Л. Пилат, Р.А. Газизов

Сбор и обработка материала – Р.А. Газизов, И.М. Батталов

Обзор литературы – Т.Л. Пилат

Анализ материала – Т.Л. Пилат, И.В. Шаймарданов, Г.А. Новиков, И.Р. Хидиятов, Н.Г. Шайхутдинов, Р.А. Газизов

Статистическая обработка – Р.А. Газизов, И.М. Батталов

Редактирование – И.Р. Хидиятов, Н.Г. Шайхутдинов

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Л. Пилат, Г.А. Новиков

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana L. Pilat

Study concept and design – Ilсур V. Shaymardanov, Georgii A. Novikov, Ilgiz R. Hidiyatov, Nuretdin G Shaikhutdinov

Text development – Tatiana L. Pilat, Rustem A. Gazizov

Collection and processing of material – Rustem A. Gazizov, Ildar M. Battalov

Literature review – Tatiana L. Pilat

Material analysis – Tatiana L. Pilat, Ilсур V. Shaymardanov, Georgii A. Novikov, Ilgiz R. Hidiyatov, Nuretdin G Shaikhutdinov, Rustem A. Gazizov

Statistical processing – Rustem A. Gazizov, Ildar M. Battalov

Editing – Rustem A. Gazizov

Approval of the final version of the article – Tatiana L. Pilat, Georgii A. Novikov

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; tpilat@leovit.ru

Шаймарданов Ильсур Васильевич, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; <https://orcid.org/0009-0008-7466-4906>; ilsur.shaymardanov2024@mail.ru

Новиков Георгий Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением паллиативной медицины, Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н.А. Семашко Российского университета медицины; 111398, Россия, Москва, ул. Кусковская, д. 1а, стр. 4, корп. Б; <https://orcid.org/0000-0001-6497-358X>; noi_semashko@rosunimed.ru

Хидиятов Ильгиз Ринатович, главный врач, заслуженный врач Республики Татарстан, Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; <https://orcid.org/0009-0008-0077-6649>; Ilgiz.Hidiyatov@tatar.ru

Шайхутдинов Нуретдин Гилмутдинович, заведующий отделением выездной патронажной паллиативной медицинской помощи, Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; <https://orcid.org/0009-0009-9711-8796>; shaihutdinov_1954@mail.ru

Газизов Рустем Азатович, заведующий отделением стационарного отделения паллиативной медицинской помощи, Альметьевский филиал Республиканского клинического онкологического диспансера имени профессора М.З. Сигала; 423450, Россия, Республика Татарстан, Альметьевск, проспект Строителей, д. 30а; <https://orcid.org/0009-0006-3797-2446>; almet-palliativ@yandex.ru

Батталов Илдар Маратович, врач-онколог отделения выездной патронажной паллиативной медицинской помощи, Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; <https://orcid.org/0009-0006-2854-6963>; battalovi2010@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana L. Pilat, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonnyy Ave., Moscow, 105275, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; tpilat@leovit.ru

Ilsur V. Shaymardanov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7466-4906>; ilsur.shaymardanov2024@mail.ru

Georgii A. Novikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Palliative Medicine, Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of Russian University of Medicine; 1a, Bldg. 4, Bldg. B, Kuskovskaya St., Moscow, 111398, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6497-358X>; noi_semashko@rosunimed.ru

Ilgiz R. Hidiyatov, Chief Physician, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-0077-6649>; Ilgiz.Hidiyatov@tatar.ru

Nuretdin G. Shaikhutdinov, Head of the Department of Visiting Palliative Medical Care, Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9711-8796>; shaihutdinov_1954@mail.ru

Rustem A. Gazizov, Head of the Department of the Inpatient Department of Palliative Care, Almet'yevsk Branch of the Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 30a, Stroiteley Ave., Almet'yevsk, Republic of Tatarstan, 423450, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-3797-2446>; almet-palliativ@yandex.ru

Ildar M. Battalov, Oncologist of the Department of on-site Palliative Care, Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-2854-6963>; battalovi2010@mail.ru

Результативность использования передвижных маммографических установок при скрининге рака молочной железы

Д.А. Каприн^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1490-0427>, kaprind@gmail.com

В.И. Перхов², <https://orcid.org/0000-0002-4134-3371>, finramn@mail.ru

М.Н. Денисова², <https://orcid.org/0000-0002-1704-876X>, denisovamn@gmail.com

¹ Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

² Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей причиной смертности женского населения. В целях выявления заболевания на ранних стадиях проводятся скрининговые исследования. При этом отечественные авторы подчеркивают безальтернативность профилактической маммографии при скрининге РМЖ и перспективность использования передвижных маммографов для ранней диагностики РМЖ и предраковых заболеваний молочной железы (МЖ).

Цель. Оценить результаты применения передвижных маммографических установок для активного и раннего выявления РМЖ.

Материалы и методы. Использованы методы контент-анализа, информационные и аналитические материалы российских и зарубежных исследователей, формы федерального статистического наблюдения. Для анализа полученных данных были использованы статистические методы исследования.

Результаты. Регрессионный анализ с очень низкой вероятностью ошибки ($p = 0,001$) показал, что, чем больше в субъектах Российской Федерации общие объемы рентгенологических исследований МЖ с профилактическими целями, тем выше доля случаев активного выявления РМЖ, хотя эта взаимосвязь довольно слабая. С учетом полученного значения R^2 (0,192) всего только 19,2% случаев увеличения доли случаев РМЖ, выявленных активно, можно объяснить увеличением объемов профилактических маммографий. Корреляционный анализ показал, что объемы профилактических маммографий, выполненных с использованием передвижных установок в субъектах Российской Федерации, оказались не связаны ни с долей случаев РМЖ, выявленных активно, ни с долей случаев выявления РМЖ на ранних стадиях. При этом стоит отметить, что полученная величина $r \geq 0,5$ свидетельствует о статистически незначимом результате оценки связи между переменными, интерпретацию которого следует выполнять с осторожностью.

Выводы. Несмотря на высокую стоимость передвижных маммографических установок, увеличение их числа в субъектах Российской Федерации и рост объемов их деятельности, вклад этих диагностических устройств в решение проблемы ранней и активной диагностики РМЖ остается неопределенным. Более перспективными являются персонализированные подходы к своевременному выявлению раковых заболеваний, в том числе РМЖ, основанные на оценке индивидуального риска их возникновения.

Ключевые слова: маммография, мобильные маммографические аппараты, стационарные маммографические аппараты, рак молочной железы, скрининг

Для цитирования: Каприн ДА, Перхов ВИ, Денисова МН. Результативность использования передвижных маммографических установок при скрининге рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2024;18(21):96–103. <https://doi.org/10.21518/ms2024-482>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of a mobile mammography units in breast cancer screening

Dmitri A. Kaprin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1490-0427>, kaprind@gmail.com

Vladimir I. Perkhov², <https://orcid.org/0000-0002-4134-3371>, finramn@mail.ru

Maria N. Denisova², <https://orcid.org/0000-0002-1704-876X>, denisovamn@gmail.com

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgoroukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

² Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia

Abstract

Breast cancer remains the leading cause of death in the female population. Screening studies are conducted in order to detect the disease at an early stage. At the same time, domestic authors emphasize the lack of alternatives to preventive mammography in breast cancer screening and the prospects of using mobile mammographs for early diagnosis of breast cancer and precancerous breast diseases.

Aim. To evaluate the results of the use of mobile mammography units for active and early detection of breast cancer.

Materials and methods. The research uses methods of content analysis, information and analytical materials of Russian and foreign researchers, and forms of federal statistical observation. Statistical research methods were used to analyze the data obtained.

Results. Regression analysis with a very low probability of error ($p = 0.001$) showed that the larger the total volume of mammographic studies with preventive purposes in the subjects of the Russian Federation, the higher the proportion of cases of active detection of breast cancer, although this relationship is rather weak. Taking into account the obtained value of R^2 (0.192), only 19.2% of the increase in the proportion of breast cancer cases detected actively can be explained by an increase in the volume of preventive mammograms. The correlation analysis showed that the volumes of preventive mammograms performed using mobile devices in the subjects of the Russian Federation were not associated with either the proportion of breast cancer cases detected actively or with the proportion of breast cancer cases detected in the early stages. At the same time, it is worth noting that the obtained value of $p \geq 0.5$ indicates a statistically insignificant result of evaluating the relationship between variables, the interpretation of which should be performed with caution.

Conclusion. Despite the high cost of mobile mammography units, the increase in their number in the subjects of the Russian Federation and the growth in their activities, the contribution of these diagnostic devices to solving the problem of early and active diagnosis of breast cancer remains uncertain. More promising are personalized approaches to the timely detection of cancers, including breast cancer, based on an assessment of the individual risk of their occurrence.

Keywords: mammography, mobile mammography devices, stationary mammography devices, breast cancer, screening

For citation: Kaprin DA, Perkhov VI, Denisova MN. The effectiveness of a mobile mammography units in breast cancer screening. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-482>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неравномерное распределение медицинских услуг между территориями с разной плотностью населения является серьезной проблемой во многих странах не только с низким, но и со средним уровнем экономического развития, к которым можно отнести также и Россию [1–3].

Для смягчения дефицита медицинской помощи в отдаленных населенных пунктах, селах и деревнях используют наземные передвижные медицинские комплексы. Эти комплексы также играют важную роль в медицинской поддержке населения, проживающего в местах, удаленных от медицинских организаций, во время пандемий, таких как COVID-19 [4], а также при скрининговых обследованиях с целью ранней диагностики злокачественных новообразований, обеспечивая географическую справедливость при распределении медицинских услуг [5].

С точки зрения Международного агентства по изучению рака (International agency for research on cancer), рак молочной железы (РМЖ) – идеальная опухоль для проведения популяционного скрининга. Это самая частая опухоль у женщин, особенно в возрасте старше 50 лет [6]. Из 19,3 млн новых случаев злокачественных новообразований различных органов, выявленных в мире в 2020 г., 11,7% приходится на РМЖ [7]. В целях выявления заболевания на ранних стадиях в отношении определенных групп населения проводятся скрининговые исследования. При этом отечественные авторы подчеркивают безальтернативность профилактической маммографии при скрининге РМЖ и перспективность использования передвижных маммографов для ранней диагностики РМЖ и предраковых заболеваний молочной железы (МЖ) [8, 9]. Однако стоимость передвижных медицинских подразделений довольно высока.

Так, например, стоимость диагностического мобильного комплекса «Маммография», включающего

маммографическую систему Planmed Clarity 2D (Финляндия) в базовой комплектации, по состоянию на май 2024 г. составляет 19,3 млн рублей¹, что почти в 7 раз (3,0 млн рублей) дороже стационарного цифрового маммографа GE Senographe Essential (США)². Поэтому для успешного оказания медицинской помощи при РМЖ важно оценивать и обеспечивать результативность скрининга этого заболевания, осуществляемого с использованием передвижных маммографов.

Цель – оценить результаты применения передвижных маммографических установок для активного и раннего выявления РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы методы контент-анализа, информационные и аналитические материалы российских и зарубежных исследователей, формы федерального статистического наблюдения (ФСН) «Сведения о медицинской организации» (№30) и «Сведения о злокачественных новообразованиях» (№7) по каждому из субъектов Российской Федерации. Значения парной корреляции и линейной регрессии рассчитаны в программе SPSS v. 22.0. При проведении регрессионного анализа коэффициент детерминации (R^2) рассматривался в качестве основного показателя, отражающего связь между зависимой и независимыми переменными модели. Коэффициент детерминации показывает, какая доля вариации объясняемой переменной учтена в модели и обусловлена влиянием на нее факторов (или одного фактора), включенных в модель. Принято считать, что R^2 не может быть больше 1, и результат признается хорошим при R^2 выше 0,8. В случае значений R^2 менее 0,5 смысл такой модели ставится под сомнение.

¹ АО «Швабе-Медицинская Компания». Производство и продажа мобильных медицинских комплексов. Режим доступа: <https://shvabe-mc.ru>.

² «Anytrans». Режим доступа: <https://anytrans.ru/catalog/mammography/ge-essential>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным таблицы 5114 формы ФСН №30, всего в 2022 г. в Российской Федерации выполнено 8141,5 тыс. рентгеновских профилактических исследований МЖ, или в среднем по субъектам Российской Федерации $1032,6 \pm 406,2$ исследований на 10 000 населения женского пола, в том числе с использованием передвижных маммографических установок (ПМУ). Следует отметить, что в целом по Российской Федерации за последние годы число ПМУ растет, объемы их медицинской деятельности увеличиваются. Так, например, если в 2019 г. в стране насчитывалось 203 ПМУ, которые сделали в течение года 10,5 тыс. выездов, то в 2022 г. в 75 субъектах Российской Федерации суммарно насчитывалось 324 ПМУ, которые выполнили 22,4 тыс. выездов и приняли 637,9 тыс. пациенток (таблица 1003 формы ФСН №30), которым были выполнены 878,5 тыс. профилактических рентгенологических исследований МЖ, что составляет 10,8% от общего числа этих исследований.

В среднем по субъектам Российской Федерации в 2022 г. уровень обеспеченности населения объемами деятельности ПМУ составил $97,8 \pm 125,0$ принятых пациенток на 10 000 населения женского пола, или в среднем 28–29 обследованных пациенток за один выезд.

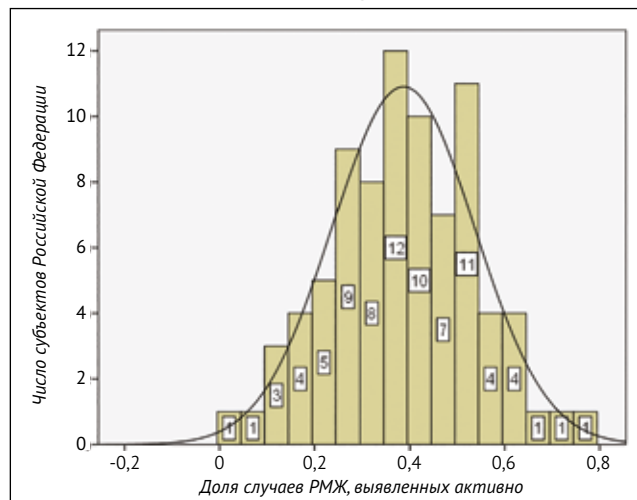
Также увеличилось число выявленных и морфологически подтвержденных случаев РМЖ – с 64,3 тыс. случаев в 2020 г. до 75,8 тыс. случаев в 2022 г. В 2023 г. число этих случаев увеличилось до 81,8 тыс. При этом доля числа пациенток, имевших 1–2-ю стадию РМЖ, увеличилась с 71,6% в 2020 г. до 73,7% в 2022 г. и продолжала расти, достигнув 75,2% в 2023 г. По данным формы ФСН №7, всего в 2022 г. в Российской Федерации выявлено 75,8 тыс. случаев РМЖ (без выявленных посмертно), из них 29,5 тыс. случаев – активно. При средней по субъектам Российской Федерации доле активно выявленных в 2022 г. случаев РМЖ, составляющей $38,9 \pm 14,8\%$, данный показатель колеблется от 60 до 70% в таких регионах, как Республика Коми, Республика Карелия, Республика Алтай, Тюменская область, Красноярский край, Волгоградская область, Тамбовская область, до менее 20% в таких регионах, как Чеченская Республика, Республика Адыгея, Калужская область, Республика Хакасия, Республика Калмыкия, Кабардино-Балкарская Республика, Владимирская область, Костромская область, Республика Ингушетия.

В соответствии с целью настоящего исследования изучены взаимосвязи между объемами профилактических рентгенологических исследований МЖ, в том числе с использованием ПМУ, и показателями выявления РМЖ активно и на ранних стадиях.

На основании данных из форм ФСН №7 и 30 нами построены гистограммы частотного распределения субъектов Российской Федерации с учетом значений предикторов и зависимых переменных, на которых видно, что распределение 3 из 4 выбранных переменных близко к нормальному (рис. 1, 2, 3), что позволяет использовать параметрические статистические методы, в частности,

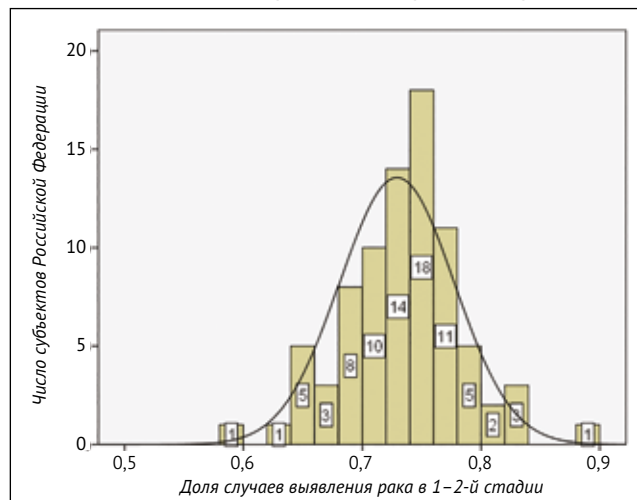
● **Рисунок 1.** Частотное распределение субъектов Российской Федерации с учетом показателя доли случаев рака молочной железы, выявленных активно в 2022 г.

● **Figure 1.** Frequency distribution of the constituent entities of the Russian Federation with regards to the proportion of breast cancer cases actively diagnosed in 2022



● **Рисунок 2.** Частотное распределение субъектов Российской Федерации с учетом показателя доли случаев выявления рака молочной железы на 1–2-й стадии 2022 г.

● **Figure 2.** Frequency distribution of the constituent entities of the Russian Federation with regards to the proportion of breast cancer cases diagnosed at stage 1 or stage 2 in 2022

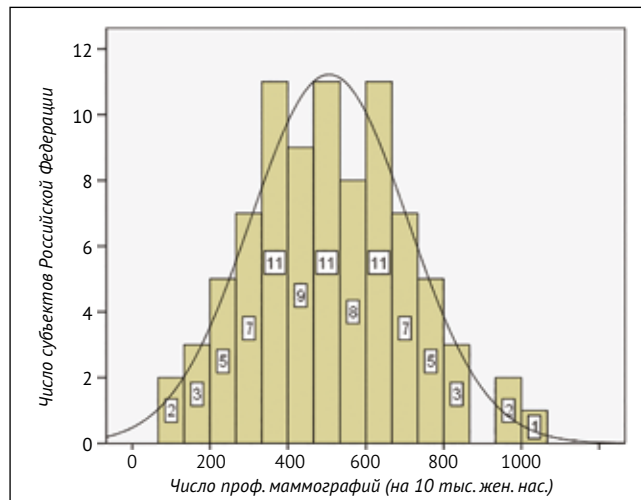


регрессионный анализ, для выявления соответствующих взаимосвязей.

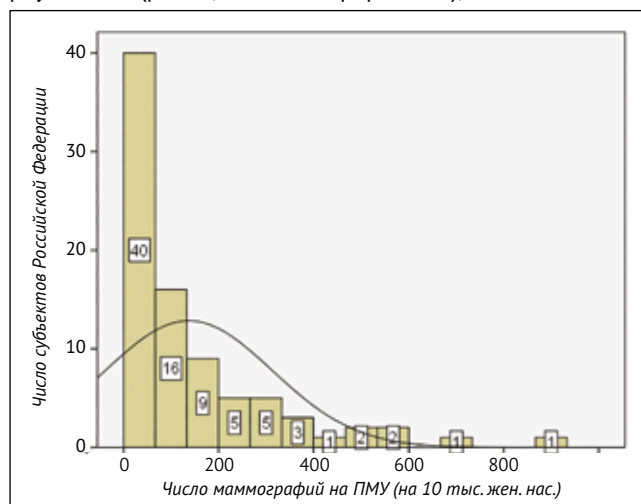
Частотное распределение субъектов Российской Федерации с учетом числа маммографий, выполненных на ПМУ (на 10 тыс. женского населения), сильно смещено влево (рис. 4), что не позволяет в отношении этой переменной применять статистические методы, основанные на нормальном распределении (параметрические), в том числе регрессионный анализ. Поэтому был использован корреляционный анализ по методу Спирмана – непараметрический статистический метод оценки силы и направления связи между двумя рядами значений.

С учетом нормальности распределения значений выбранных переменных с помощью регрессионного анализа

● **Рисунок 3.** Частотное распределение субъектов Российской Федерации с учетом общего числа выполненных профилактических маммографий (на 10 тыс. женского населения), 2022 г.
 ● **Figure 3.** Frequency distribution of the constituent entities of the Russian Federation with regards to the total number of screening mammograms performed (per 10,000 female population), 2022



● **Рисунок 4.** Частотное распределение субъектов Российской Федерации с учетом числа маммографий, выполненных на передвижных маммографических установках (на 10 тыс. женского населения), 2022 г.
 ● **Figure 4.** Frequency distribution of the constituent entities of the Russian Federation with regards to the number of mammograms performed on board the mobile mammography coaches (per 10,000 female population), 2022



выполнена проверка наличия взаимосвязей между показателями доли случаев активного выявления РМЖ (%), а также доли случаев выявления РМЖ на 1–2-й стадии (%) и числом профилактических маммографий (на 10 тыс. женского населения).

При проведении регрессионного анализа в качестве независимых (экзогенных) переменных (предикторов) выбраны показатели обеспеченности населения субъектов Российской Федерации общим числом профилактических маммографий, а также исследований, выполненных на ПМУ. В качестве зависимых (результативных) переменных

выбраны показатели доли (%) случаев РМЖ, выявленных активно (во всех стадиях) и на 1–2-й стадии.

Как видно на диаграмме модели линейной регрессии (рис. 5), отражающей взаимное расположение наблюдаемых значений переменных, а также линию регрессии (показывает, как изменение одной переменной влияет на значение другой), чем больше суммарные объемы профилактических рентгенологических исследований МЖ с профилактическими целями, тем выше доля случаев активно-го выявления РМЖ.

Математически доля случаев РМЖ, выявленных активно, на 19,2% ($R^2 = 0,192$) зависит от обеспеченности женского населения субъектов Российской Федерации рентгенологическими исследованиями МЖ с профилактическими целями и растет на протяжении практически всего ряда данных по горизонтальной оси. При этом оказалось, что успешность выявления РМЖ на 1–2-й стадии не зависит от объемов профилактических маммографий и даже имеет тенденцию к снижению при обеспеченности данным видом исследования от 1000 и выше на 10 тыс. женского населения (рис. 6).

На рис. 7, 8 графически отображены степени и направления корреляционной связи между показателями числа маммографий, выполненных на ПМУ (на 10 тыс. женского населения) и показателями выявления РМЖ активно и на ранних стадиях в субъектах Российской Федерации³.

По рис. 5–8 можно оценить, насколько сильна зависимость между значениями переменных. О силе связи между переменными можно судить по тому, как расположены точки-объекты по отношению к друг другу – чем ближе точки, тем сильнее связь.

Как видно на рис. 5–8, значения выбранных переменных настолько сильно разбросаны друг относительно друга, а коэффициенты корреляции настолько малы, что можно говорить об отсутствии связи между интенсивностью использования ПМУ в субъектах Российской Федерации и показателями выявления РМЖ активно или на ранних стадиях развития заболевания.

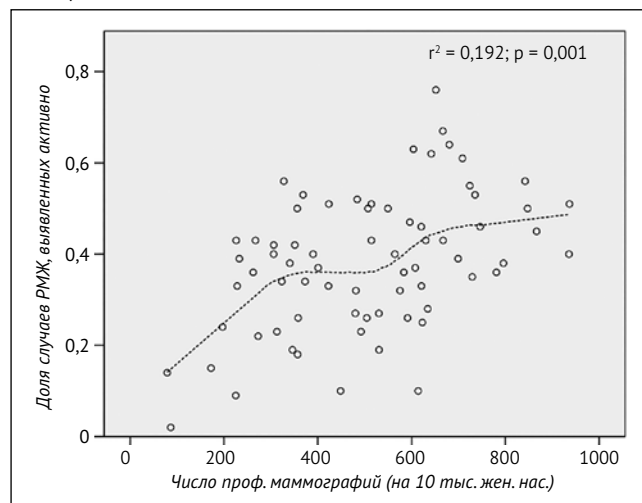
ОБСУЖДЕНИЕ

Злокачественные новообразования остаются основной причиной смерти и патологией, при которой неравенство в отношении здоровья особенно заметно. Это неравенство очевидно на всех этапах развития болезни и характеризуется такими показателями, как заболеваемость, стадия заболевания, своевременность лечения, выживаемость и смертность. Что касается таких видов рака, как РМЖ, который является ведущим злокачественным новообразованием у женщин, то скрининг с использованием передвижных маммографов является важнейшим фактором снижения этого неравенства [10, 11]. Кроме того, правильно выполненный маммографический скрининг, сочетающий пальпацию, маммографию, биопсию и высокую явку населения, по мнению В.Ф. Семиглазова в 2008 г.,

³ Из разработки исключены регионы, где ПМУ не используются: Белгородская область, Вологодская область, Еврейская автономная область, Курганская область, Курская область, Липецкая область, Магаданская область, Ненецкий автономный округ, Псковская область, Республика Карелия, Республика Марий Эл, Ярославская область.

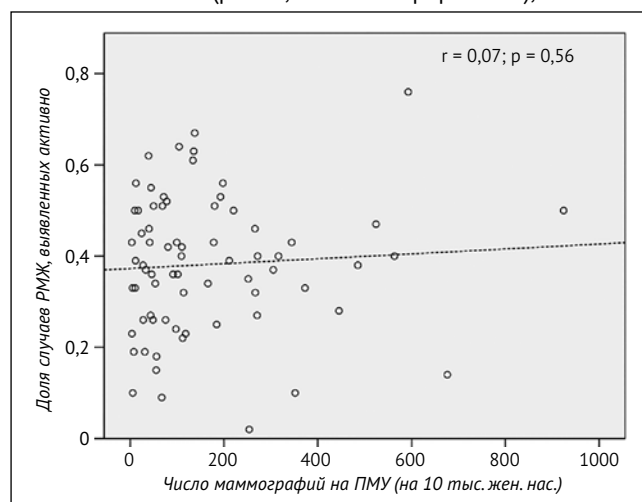
● **Рисунок 5.** Диаграмма модели линейной регрессии (локально взвешенной) между показателями доли случаев активного выявления рака молочной железы (%) и общим числом профилактических маммографий (на 10 тыс. женского населения), 2022 г.

● **Figure 5.** The (locally weighted) linear regression model diagram used to determine the association between the proportion of breast cancer cases actively diagnosed (%) and the total number of screening mammograms (per 10,000 female population), 2022



● **Рисунок 7.** Графическое изображение степени и направления корреляционной связи (по Спирману) между показателями доли случаев активного выявления рака молочной железы (%) и числом профилактических маммографий, выполненных в субъектах РФ (n = 71) на передвижных маммографических установках (на 10 тыс. женского населения), 2022 г.

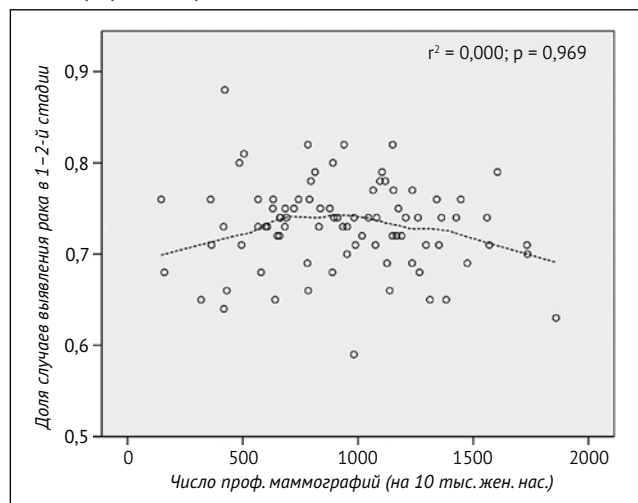
● **Figure 7.** Graphic representation of the strength and direction of Spearman's correlation between the proportion of breast cancer cases actively diagnosed (%) and the number of screening mammograms performed on board the mobile mammography units (n = 71) in the constituent entities of the Russian Federation (per 10,000 female population), 2022



приводит к существенному (до 30%) сокращению смертности от РМЖ [12]. Несколько успешных проектов мобильного маммографического скрининга были реализованы в последние годы в Армении, что способствовало снижению уровня смертности от РМЖ [13].

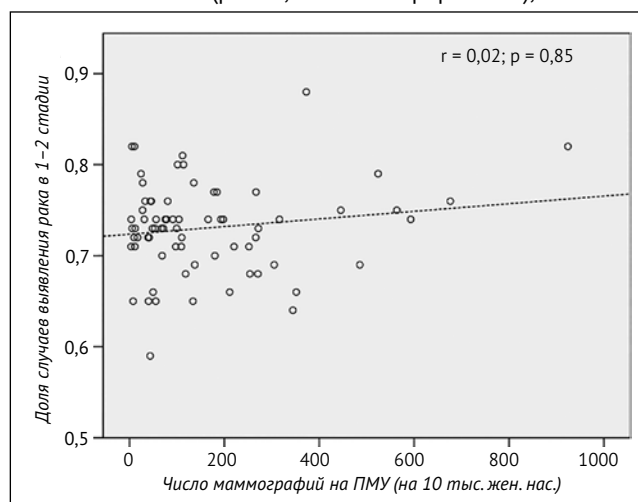
● **Рисунок 6.** Диаграмма модели линейной регрессии (локально взвешенной) между показателями доли случаев выявления рака молочной железы на 1–2-й стадии (%) и общим числом профилактических маммографий (на 10 тыс. женского населения), 2022 г.

● **Figure 6.** The (locally weighted) linear regression model diagram used to determine the association between the proportion of breast cancer cases diagnosed at stage 1 or stage 2 (%) and the total number of screening mammograms (per 10,000 female population), 2022



● **Рисунок 8.** Графическое изображение степени и направления корреляционной связи (по Спирману) между показателями доли случаев выявления рака молочной железы в 1–2-й стадиях (%) и числом профилактических маммографий, выполненных в субъектах РФ (n = 71) на передвижных маммографических установках (на 10 тыс. женского населения), 2022 г.

● **Figure 8.** Graphic representation of the strength and direction of Spearman's correlation between the proportion of breast cancer cases diagnosed at stage 1 or stage 2 (%) and the number of screening mammograms performed on board the mobile mammography units (n = 71) in the constituent entities of the Russian Federation (per 10,000 female population), 2022



Одновременно с этим ряд зарубежных авторов выражают сомнение в полезности и экономической эффективности скрининга РМЖ на передвижных маммографах [14]. Так, например, шведские исследователи пришли к выводу, что мобильные маммографические отделения требуют

больших ресурсов, поэтому лучше инвестировать в стационарные отделения и решать проблемы населения с передвижением, а также обеспечить доступ женщин к образовательным программам по вопросам здоровья МЖ [15].

Зарубежные авторы в последние годы также часто указывают на преимущество маммографических скрининговых исследований, реализуемых с использованием искусственного интеллекта [16, 17], а также обращают внимание на то, что многофакторная природа РМЖ обуславливает необходимость реализации профилактических мероприятий немедицинского характера. Так, например, Y.S. Sun et al. в 2017 г. показали, что от 5 до 10% случаев РМЖ можно отнести к генетическим мутациям и семейному анамнезу, а от 20 до 30% случаев РМЖ обусловлены факторами, которые можно изменить [18]. К таким факторам относятся неправильный образ жизни, факторы окружающей среды, социально-экономические и социально-психологические [19].

Оценок эффективности использования передвижных маммографов в отечественной научной литературе очень мало. Так, например, В.В. Милованов и др. в 2013 г. сообщают, что в 2011 г. в Тамбовской области при обследовании 252 пациенток на передвижных маммографах выявлен 1 случай РМЖ. В 2012 г. в результате обследования 1268 пациентов выявлено 8 случаев РМЖ [20]. Все случаи РМЖ выявлены в T1 и T2 стадиях. То есть, учитывая усредненные за 2 года показатели, по нашим расчетам, для выявления одного случая РМЖ на ранних стадиях с помощью передвижных маммографов в Тамбовской области нужно было обследовать 170 женщин, т. е. частота выявления РМЖ составляет 0,59%.

Л.Е. Комарова в 2008 г. также подчеркивает, что в большинстве скрининговых программ пропорция (или распространенность) выявленных больных менее 1%. Автор указывает, что в скрининге РМЖ труднее определить пропорцию заболевших, пропущенных тестом (ложноотрицательные заключения), т. к. в противоположность клинической практике используется только 1 или 2 теста и отрицательный результат теста не проверяется [21].

В.И. Чиссов и др. в 2013 г. отмечают, что учитывая «интервальные» (между двумя последовательными маммографиями) и рентгенонегативные РМЖ, ложноположительные и ложноотрицательные результаты маммографии, трудности диагностики рака *in situ*, радиационную нагрузку и невозможность выполнения маммографии у женщин молодого / репродуктивного возраста, большие экономические затраты государства, актуальным является внедрение в практику бездозовых технологий ранней диагностики РМЖ, в том числе микроволновой визуализации [9]. Также в последние годы исследователи уделяют внимание молекулярной диагностике, разработке биосенсоров для обнаружения РМЖ с использованием различных биомаркеров [22].

Выполненный нами регрессионный анализ с очень низкой вероятностью ошибки ($p = 0,001$) показал, что, чем больше в субъектах Российской Федерации общие объемы рентгенологических исследований МЖ с профилактическими целями, тем выше доля случаев активного выявления РМЖ, хотя эта взаимосвязь довольно слабая. С учетом полученного

значения R^2 (0,192), всего только 19,2% случаев увеличения доли случаев РМЖ, выявленных активно, можно объяснить увеличением объемов профилактических маммографий.

Стоит отметить, что по мнению К.С. Дрежевецкой и Г.П. Корженковой в 2021 г., существующие технологии скрининга РМЖ на базе стационарных маммографических кабинетов в период пандемии COVID-19 оказались неэффективны [23]. Вместе с тем, задержка диагностики РМЖ впоследствии грозит выявлением более объемных процессов с худшим прогнозом по лечению и реабилитации, чем своевременно выявленные изменения в МЖ на ранних доклинических стадиях заболевания. Поэтому актуальность использования передвижных маммографических установок существенно увеличивается в период пандемий, когда резко снижается доступность профилактических программ.

В качестве отчетного периода для анализа нами был выбран 2022 г., поэтому пандемия COVID-19, об окончании которой ВОЗ объявила лишь в мае 2023 г., могла отрицательно повлиять на результативность скрининговой маммографии на стационарных аппаратах. Мы ожидали, что существует положительная связь между долей случаев РМЖ, выявленных активно, и числом пациенток, принятых при выездах ПМУ.

Вместе с тем, как показал корреляционный анализ, объемы профилактических маммографий, выполненных с использованием передвижных установок в субъектах Российской Федерации, оказались не связаны ни с долей случаев РМЖ, выявленных активно, ни с долей случаев выявления РМЖ на ранних стадиях. При этом стоит отметить, что полученная величина $r \geq 0,5$ свидетельствует о статистически незначимом результате оценки связи между переменными, интерпретацию которого следует выполнять с осторожностью. Также следует учитывать, что объемы работы ПМУ составляют всего примерно десятую часть всех профилактических рентгеновских исследований МЖ.

Таким образом, выполненный нами анализ статистических данных и литературных источников показал, что целесообразность использования передвижных маммографов для скрининга РМЖ в настоящее время можно поставить под сомнение.

С нашей точки зрения, более перспективными являются персонализированные подходы к раннему выявлению и/или профилактике РМЖ, а не стремление к повальному рентгеновскому обследованию женщин начиная с определенного возраста. Прогресс в области геномики и появление новых технологий секвенирования и цифровой визуализации проложили путь для применения этих подходов. Существует несколько причин для поддержки предложений по персонализированным подходам к раннему выявлению и профилактике РМЖ, лечению и наблюдению.

Во-первых, теперь возможно стратифицировать здоровых людей в зависимости от их личного риска развития рака с использованием генетических, социальных и экологических факторов риска и впоследствии адаптировать к конкретному человеку профилактические и лечебно-диагностические программы.

Во-вторых, пациенты, а также здоровые люди все активнее участвуют в принятии решений, связанных со

здоровьем, и берут на себя ответственность за свое здоровье в соответствии со своими ценностями, потребностями и предпочтениями [24, 25].

Кроме того, существуют социально-экономические и социально-психологические различия в риске развития рака, так как люди имеют разную степень предрасположенности к онкологическим заболеваниям. Это означает, что универсальные технологии профилактики, диагностики и лечения рака, в том числе РМЖ, вероятно, в долгосрочной перспективе окажутся еще более неэффективными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный нами анализ связей и взаимосвязей между мощностями и результатами деятельности передвижных маммографических установок показал, что,

несмотря на их высокую стоимость, увеличение их числа в субъектах Российской Федерации и рост объемов их деятельности, вклад этих диагностических подразделений в решение проблемы ранней и активной диагностики РМЖ остается неопределенным. На наш взгляд, организационные стратегии, основанные на увеличении объемов выездных форм рентгенологического скрининга злокачественных новообразований, можно считать неэффективными и устаревшими. Более перспективными являются персонализированные подходы к своевременному выявлению злокачественных новообразований, в том числе РМЖ, основанные на оценке индивидуального риска их возникновения.



Поступила / Received 20.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 01.10.2024

Принята в печать / Accepted 10.10.2024

Список литературы / References

- Hu S, Zhao R, Cui Y, Zhang D, Ge Y. Identifying the uneven distribution of health and education services in China using open geospatial data. *Geography and Sustainability*. 2023;4(2):91–99. <https://doi.org/10.1016/j.geosus.2023.01.002>.
- Wang F. Why public health needs GIS: a methodological overview. *Ann GIS*. 2020;26(1):1–12. <https://doi.org/10.1080/19475683.2019.1702099>.
- Шартова НВ, Грищенко МЮ, Ватлина ТВ. Территориальная доступность медицинских учреждений для жителей севера России. *Вестник Московского университета. Серия 5. География*. 2023;5(5):104–114. <https://doi.org/10.55959/MSU0579-9414.5.78.5.10>.
Shartova NV, Grishchenko MYu, Vatlina TV. Territorial accessibility of medical institutions for the residents of the North of Russia. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 5, Geografiya*. 2023;5(5):104–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.55959/MSU0579-9414.5.78.5.10>.
- Huang Q, Jackson S, Derakhshan S, Lee L, Pham E, Jackson A, Cutter SL. Urban-rural differences in COVID-19 exposures and outcomes in the South: A preliminary analysis of South Carolina. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246548>.
- Клишко ВИ, Соломатников ИА, Ходакова ОВ, Кунгурцев ОВ, Страдымов ФИ, Черномырдина ЕВ. Использование картографических схем территориального планирования в здравоохранении. *Врач и информационные технологии*. 2023;3(72)–83. https://doi.org/10.25881/18110193_2023_3_72.
Klimko VI, Solomatnikov IA, Khodakova OV, Kungurtcev OV, Stradymov FI, Chernomyrdina EV. Using cartographic scheme of territorial planning in health care. *Medical Doctor and Information Technology*. 2023;3(72)–83. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/18110193_2023_3_72.
- Семиглазов ВФ, Семиглазов ВВ, Дашян ГА, Криворотко ПВ, Бараш НЮ, Васильев АГ и др. Скрининг рака молочной железы. *Поволжский онкологический вестник*. 2011;1(1):84–85. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-raka-molochnoy-zhelezy-6>.
Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Krivorotko PV, Barash NYu, Vasil'ev AG et al. Скрининг рака молочной железы. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2011;1(1):84–85. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-raka-molochnoy-zhelezy-6>.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Рассказова ЕА, Рожкова НИ. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2014;1(1):45–49. Режим доступа: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51>.
Rasskazova EA, Rozhkova NI. Screening for early detection of breast cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2014;1(1):45–49. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51>.
- Чиссов ВИ, Солодкий ВА, Пак ДД, Рожкова НИ, Ермошенкова МВ, Киреева МН. Скрининг рака молочной железы: история и перспективы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013;1(2):46–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pyupjb>.
Chissov VI, Solodkii VA, Pak DD, Rozhkova NI, Ermoshchenkova MV, Kireeva MN. Breast cancer screening: history and prospects. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2013;1(2):46–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pyupjb>.
- Guillaume E, Rollet Q, Launay L, Beuriot S, Dejardin O, Notari A et al. Evaluation of a mobile mammography unit: concepts and randomized cluster trial protocol of a population health intervention research to reduce breast cancer screening inequalities. *Trials*. 2022;23(1):562. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06480-w>.
- Рожкова НИ, Боженко ВК. Современные технологии скрининга рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2009;55(4):495–500.
Rozhkova NI, Bozhenko VK. Modern technologies for breast cancer screening. *Voprosy Onkologii*. 2009;55(4):495–500. (In Russ.)
- Семиглазов ВФ. Скрининг для раннего выявления рака молочной железы. *Медицинский Альманах*. 2008;3(3):63–65. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-dlya-rannego-vyyavleniya-raka-molochnoy-zhelezy>.
Semiglazov VF. Screening for early detection of breast cancer. *Medical Almanac*. 2008;3(3):63–65. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/skrining-dlya-rannego-vyyavleniya-raka-molochnoy-zhelezy>.
- Manukyan NV, Tamamyan GN, Avetisyan AA, Jilavyan SA, Saghatelian TS. A review of challenges and prospects of mobile mammography screening in developing countries. *New Armen Med J*. 2023;17(3):105–118. <https://doi.org/10.56936/18290825-2023.17.3-105>.
- De Mil R, Guillaume E, Launay L, Guitte L, Dejardin O, Bouvier V et al. Cost-effectiveness analysis of a mobile mammography unit for breast cancer screening to reduce geographic and social health inequalities. *Value Health*. 2019;22(10):1111–1118. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.06.001>.
- Masoom S. *Analyzing the benefits and downsides of mobile mammography units in Sweden*. KTH Royal Institute of Technology: Stockholm, Sweden; 2022. 100 p. Available at: <http://kth.diva-portal.org/smash/record.jsf?dsid=7319>.
- Killock D. AI outperforms radiologists in mammographic screening. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(3):134. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0329-7>.
- Lauritzen AD, Rodriguez-Ruiz A, Von Euler-Chelpin MC, Lynge E, Vejborg I, Nielsen M et al. An Artificial intelligence-based mammography screening protocol for breast cancer: outcome and radiologist workload. *Radiology*. 2022;304(1):41–49. <https://doi.org/10.1148/radiol.210948>.
- Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y et al. Risk Factors and pre-treatments of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>.
- Obeagu EI, Obeagu GU. Breast cancer: a review of risk factors and diagnosis. *Medicine*. 2024;103(3):e36905. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036905>.
- Милованов ВВ, Иванников АА, Колобовникова ОП, Холкина ВМ. Маммографический скрининг: первые результаты, перспективы. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2013;18(5-3):2874–2876. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/mammograficheskiy-skrining-pervye-rezultaty-perspektivy.pdf>.
Milovanov VV, Ivannikov AA, Kolobovnikova OP, Kholkina VM. Mammography screening: first results, perspectives. *Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*. 2013;18(5-3):2874–2876. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/mammograficheskiy-skrining-pervye-rezultaty-perspektivy.pdf>.
- Комарова ЛЕ. Скрининговая маммография рака молочной железы. За и против? *Сибирский онкологический журнал*. 2008;S2:9–14. Режим доступа: <https://sciup.org/14055104>.
Komarova LE. Breast Cancer Screening Mammography: Pros and Cons? *Siberian Journal of Oncology*. 2008;S2:9–14. (In Russ.) Available at: <https://sciup.org/14055104>.

22. Wang L. Early diagnosis of breast cancer. *Sensors*. 2017;17(7):1572. <https://doi.org/10.3390/s17071572>.
23. Држевецкая КС, Корженкова ГП. Проведение скрининга рака молочной железы в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации COVID-19. *Исследования и практика в медицине*. 2021;8(3):34–44. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-3>.
Drzhevetskaya KS, Korzenkova GP. Breast cancer screening during the adverse COVID-19 epidemiological situation. *Research and Practical Medicine Journal*. 2021;8(3):34–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-3>.
24. Grad R, Légaré F, Bell NR, Dickinson JA, Singh H, Moore AE et al. Shared decision making in preventive health care: What it is, what it is not. *Can Fam Physician*. 2017;63(9):682–684. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2077-6>.
25. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnerley P et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*. 2012;27(10):1361–1367. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2077-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.А. Каприн, В.И. Перхов
 Концепция и дизайн исследования – Д.А. Каприн, В.И. Перхов
 Написание текста – Д.А. Каприн, В.И. Перхов
 Сбор и обработка материала – Д.А. Каприн, В.И. Перхов
 Обзор литературы – Д.А. Каприн, М.Н. Денисова, В.И. Перхов
 Анализ материала – Д.А. Каприн, М.Н. Денисова, В.И. Перхов
 Статистическая обработка – Д.А. Каприн, М.Н. Денисова, В.И. Перхов
 Редактирование – Д.А. Каприн, М.Н. Денисова, В.И. Перхов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.А. Каприн, В.И. Перхов

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitri A. Kaprin, Vladimir I. Perkhov
 Study concept and design – Dmitri A. Kaprin, Vladimir I. Perkhov
 Text development – Dmitri A. Kaprin, Vladimir I. Perkhov
 Collection and processing of material – Dmitri A. Kaprin, Vladimir I. Perkhov
 Literature review – Dmitri A. Kaprin, Maria N. Denisova, Vladimir I. Perkhov
 Material analysis – Dmitri A. Kaprin, Maria N. Denisova, Vladimir I. Perkhov
 Statistical processing – Dmitri A. Kaprin, Maria N. Denisova, Vladimir I. Perkhov
 Editing – Dmitri A. Kaprin, Maria N. Denisova, Vladimir I. Perkhov
 Approval of the final version of the article – Dmitri A. Kaprin, Vladimir I. Perkhov

Сведения об авторах:

Каприн Дмитрий Андреевич, к.м.н., ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; kaprind@gmail.com
Перхов Владимир Иванович, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник, Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1; finramn@mail.ru
Денисова Мария Николаевна, д.фарм.н., главный научный сотрудник, Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1; denisovamn@gmail.com

Information about the authors:

Dmitri A. Kaprin, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Public Health and Healthcare, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; kaprind@gmail.com
Vladimir I. Perkhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Researcher, Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., 105064, Moscow, Russia; finramn@mail.ru
Maria N. Denisova, Dr. Sci. (Farm.), Chief Researcher, Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., 105064, Moscow, Russia; denisovamn@gmail.com

Геномные характеристики российских пациентов с немелкоклеточным раком легкого: результаты тестирования методом секвенирования нового поколения

К.К. Лактионов^{1,2}, М.Г. Гордиев³, К.А. Саранцева^{1,2✉}, sarantsevaka@gmail.com, И.А. Демидова⁴, А.М. Строгонова¹, М.Л. Филипенко⁵, Ю.Г. Жусина⁶, В.В. Карасева^{2,7}, Е.Б. Кутырина⁸, А.М. Казаков¹, М.В. Соловьева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Центр лабораторных исследований; 115580, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 49, корп. 1

⁴ Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., Красногорск, пос. Истра, д. 27

⁵ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8

⁶ Многопрофильная клиника «Геномед»; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 28

⁷ Российское общество клинической онкологии; 127051, Москва, ул. Трубная, д. 25, корп. 1

⁸ Национальное общество онкопульмонологов; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 17, стр. 1

Резюме

Введение. Секвенирование нового поколения (NGS) – это молекулярный подход, способный обеспечить клинициста комплексной информацией о молекулярном профиле пациента, что является важной частью эффективного применения таргетной терапии.

Цель. Оценить частоту встречаемости опухолевых соматических мутаций при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) в выборке российских пациентов с НМРЛ для последующей оптимизации диагностики и персонализации тактики лечения.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты тестирования методом NGS когорты из 1 400 пациентов с НМРЛ в период с 17.03.2023 по 22.07.2024. В реализации многоцентрового исследования приняли участие ряд других клиник страны. Использовались панели с различными вариантами определения возможных генетических нарушений. Проведен анализ частоты встречаемости различных нарушений в зависимости от панели, клинических характеристик пациентов с учетом географического и этнографического разнообразия регионов страны.

Результаты. Наиболее часто мутации обнаруживались в генах *KRAS* (17,9%), *EGFR* (15,8%) и среди никогда не куривших женщин. Частота выявленных редких мутаций, таких как *RET*, *MET* и *NTRK*, соответствует литературным данным и свидетельствует в пользу необходимости расширения группы пациентов, тестируемых на данные нарушения. Но и среди курильщиков встречались делеция 19-го экзона *EGFR* (12,7%) и *KRAS G12C* (16,4%). Полученные результаты подчеркивают недостаточный объем существующего объема тестирования, в т. ч. из-за отсутствия определения ко-мутаций и первично-резистентных мутаций, но в то же время демонстрируют возможные различия при использовании различных диагностических панелей.

Выводы. Внедрение NGS в систему общественного здравоохранения позволяет более персонализировано подойти к выбору тактики лечения пациентов. Полученные данные могут быть использованы в предсказательных моделях по оптимизации распределения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, молекулярная диагностика, секвенирование нового поколения, NGS, реальная клиническая практика, система управления качеством

Для цитирования: Лактионов КК, Гордиев МГ, Саранцева КА, Демидова ИА, Строгонова АМ, Филипенко МЛ, Жусина ЮГ, Карасева ВВ, Кутырина ЕБ, Казаков АМ, Соловьева МВ. Геномные характеристики российских пациентов с немелкоклеточным раком легкого: результаты тестирования методом секвенирования нового поколения. *Медицинский совет*. 2024;18(21):104–112. <https://doi.org/10.21518/ms2024-541>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genomic characteristics of russian patients with non-small cell lung cancer: Results of next-generation sequencing testing

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Marat G. Gordiev³, Ksenia A. Sarantseva^{1,2✉}, sarantsevaka@gmail.com, Irina A. Demidova⁴, Anna M. Stroganova¹, Maxim L. Filipenko⁵, Yulia G. Zhusina⁶, Vera V. Karaseva^{2,7}, Elena B. Kutirina⁸, Aleksey M. Kazakov¹, Mariia V. Soloveva¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Center for Laboratory Research; 49, Bldg. 1, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia

⁴ Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Village Istra, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russia

⁵ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine; 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

⁶ Multidisciplinary Clinic "Genomed"; 28, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia

⁷ Russian Society of Clinical Oncology; 25, Bldg. 1, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia

⁸ National Society of Oncopulmonologists; 17, Bldg. 1, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Abstract

Introduction. Next-generation sequencing (NGS) is a molecular approach that can provide clinicians with comprehensive information about a patient's molecular profile, which is an important aspect of the effective application of targeted therapy.

Aim. To assess the frequency of tumor somatic mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) in a cohort of Russian patients to subsequently optimize diagnostics and personalize treatment strategies.

Materials and methods. The study included the results of NGS testing from a cohort of 1,400 NSCLC patients between March 17, 2023, and July 22, 2024. Several other clinics across the country participated in this multicenter study. Panels with various options for identifying potential genetic alterations were used. An analysis of the frequency of various alterations was conducted based on the panel used, clinical characteristics of the patients, considering the geographical and ethnographic diversity of the regions in the country.

Results. Mutations were most frequently found in the *KRAS* (17.9%) and *EGFR* (15.8%) genes, particularly among never-smoker women. The frequency of rare mutations such as *RET*, *MET*, and *NTRK* corresponds to literature data and underscores the need to expand the group of patients being tested for these alterations. However, deletions in exon 19 of *EGFR* (12.7%) and *KRAS* G12C (16.4%) were also found among smokers. The results highlight the inadequate scope of existing testing, partly due to the lack of co-mutation assessment and primary resistance mutations, while also demonstrating possible differences when using various diagnostic panels.

Conclusion. The implementation of NGS in public health systems allows for a more personalized approach to selecting treatment strategies for patients. The data obtained can be used in predictive models to optimize drug distribution.

Keywords: non-small cell lung cancer, molecular diagnostics, next-generation sequencing, NGS, real clinical practice, quality management system

For citation: Laktionov KK, Gordiev MG, Sarantseva KA, Demidova IA, Stroganova AM, Filipenko ML, Zhusina YuG, Karaseva VV, Kutirina EB, Kazakov AM, Soloveva MV. Genomic characteristics of Russian patients with non-small cell lung cancer: Results of next-generation sequencing testing. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-541>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Открытие прогностических биомаркеров, определяющих прогноз заболевания и тактику лечения, произвело революцию в лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Исчерпывающая молекулярная характеристика заболевания позволяет выстроить правильную тактику лечения пациента, предсказывать клиническое течение, влиять на исход заболевания и более эффективно использовать ресурсы системы здравоохранения. Важность этого знания нашла отражение в современных клинических рекомендациях всех ведущих международных сообществ [1–5]. Стандартная молекулярная диагностика для пациентов с диссеминированным НМРЛ в России включает в себя возмещаемые государством в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) тесты на изменения в генах *EGFR*, *ALK*, *BRAF* и *ROS-1* [5, 6]. Выявление генетических сигнатур вне представленного списка связано с целым рядом нерешенных вопросов, но является важным для целого ряда пациентов. Внедрение расширенного молекулярного тестирования может значительно увеличить возможности лечения и рационального использования лекарственных препаратов для пациентов в условиях ограниченного финансирования.

Секвенирование нового поколения (NGS) – это молекулярный подход, способный обеспечить клинициста

комплексной информацией о молекулярном профиле пациента. Данный подход с успехом применяется в ряде нозологий, таких как рак молочной железы, рак эндометрия, колоректальный рак. Тщательно отобранные короткие панели входят в систему ОМС. Для НМРЛ актуальность разработки такой панели представляется крайне важной. Увеличение количества данных о редких мутациях и ко-мутациях, новые опции лечения увеличивают потребность в более глубоком понимании биологии опухоли каждого пациента. В этом контексте возникает потребность в переоценке минимальной панели генов, подлежащих обязательному тестированию [7]. Недавно списки этих обязательных генов были составлены различными ассоциациями [8–11].

Кроме того, в 2023 г. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) представило Шкалу возможности клинического применения молекулярных мишеней (ESCAT), которая представляет собой структуру классификации молекулярных мишеней в соответствии с их значимостью в качестве маркеров для отбора пациентов для таргетной терапии, основанной на клинических данных [12–14]. Например, наивысшим уровнем доказательности, уровнем IA, было бы проведение проспективных рандомизированных исследований, показывающих, что у пациентов с этой конкретной действенной мутацией лечение препаратом X приведет к улучшению

выживаемости. В свою очередь, уровень IV свидетельствует о недостаточном количестве данных для принятия клинического решения. Результаты клинических исследований, таких как ADAURA и KEYNOTE-799, расширили потребность в молекулярно-генетическом тестировании EGFR и ALK с поздних до ранних стадий НМРЛ [15, 16].

В этом исследовании мы стремимся оценить потенциальную потребность и эффективность внедрения секвенирования следующего поколения (NGS) в рутинную диагностику в рамках системы обязательного медицинского страхования. Национальное общество онкопульмонологов (НООП) совместно с Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) провели исследование образцов пациентов НМРЛ в рутинной практике. Помощь в организации и проведении данного исследования осуществляли компании AstraZeneca, Pfizer, Roche, Novartis и Johnson & Johnson.

В исследованной когорте из 1 400 пациентов удалось сформировать молекулярный профиль заболевания, характерный для жителей РФ, в зависимости от пола и статуса курения, а также выявить наиболее характерные варианты молекулярных изменений. Наши результаты подтверждают необходимость использования NGS в качестве молекулярного диагностического инструмента в клинической рутине государственной модели здравоохранения для улучшения результатов лечения пациентов с НМРЛ и оптимизации распределения лекарственных средств.

Цель – оценить частоту встречаемости опухолевых соматических мутаций при НМРЛ в выборке российских пациентов с НМРЛ для последующей оптимизации диагностики и персонализации тактики лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика группы

В ходе исследования было выполнено тестирование парафиновых блоков 1 400 пациентов с диагнозом «НМРЛ». Для участия в программе в качестве референсных центров было выбрано 5 диагностических лабораторий в различных регионах страны. В число центров вошли: ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ГБУЗ «МГОД 62 ДЗМ», ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН, ГБУЗ «МНПЦЛИ ДЗМ», многопрофильная клиника «Геномед». Образцы для исследования предоставили 111 центров из 8 федеральных округов. Таким образом, удалось составить представление о молекулярно-генетическом статусе пациентов с учетом географического и этнографического разнообразия регионов. Эпидемиологические и клинико-патологические характеристики всех пациентов представлены в *табл. 1*. Образцы, содержащие не менее 150 опухолевых клеток и 10% опухоли, считались пригодными для молекулярного анализа. Настоящее исследование было одобрено Министерством здравоохранения России, от всех пациентов было получено письменное информированное согласие на сбор и обработку данных. Исследование проводилось в соответствии с Декларацией прав человека и Хельсинской конференцией.

За период с 17.03.2023 по 22.07.2024 были собраны данные о результатах тестирования 1 400 пациентов. В случае если материал не подходил для тестирования, тест исключался из базы данных.

● **Таблица 1.** Эпидемиологическая и клинико-патологическая характеристика отобранных пациентов (n = 1400)

● **Table 1.** Epidemiological and clinical-pathological characteristics of the selected patients (n = 1400)

Характеристика	Пациенты
Возраст, медиана (диапазон)	66 (24–95)
Пол, n (%)	
Мужской	784 (56,0)
Женский	616 (44,0)
История курения, n (%)	
Никогда	581 (41,5)
Бывший курильщик	141 (10,1)
Текущий курильщик	290 (20,7)
Статус курения неизвестен	388 (27,7)
Гистологический вариант, n (%)	
Аденокарцинома	1302 (93,0)
Плоскоклеточный	51 (3,6)
Неплоскоклеточный, отличный от аденокарциномы	17 (1,2)
НМРЛ без уточнения	12 (0,9)
Смешанный	9 (0,6)
Неизвестно	5 (0,4)
Крупноклеточный	4 (0,3)
Стадия, n (%)	
IV	811 (57,9)
III	541 (38,6)
II	29 (2,1)
I	19 (1,4)
Распространенность процесса, n (%)	
Метастатический	808 (57,7)
Нерезектабельный	308 (22,0)
Резектабельный	128 (9,1)
Метастатический после проведенного лечения	110 (7,9)
Неизвестно	46 (3,3)
Вид исследуемого материала, n (%)	
Операционный материал	706 (50,4)
Биопсийный материал	680 (48,6)
Неизвестно	14 (1,0)

Использование панелей тестирования

Наиболее часто, в 49,6% случаев, тестирование выполнялось с использованием панели ДНК/РНК Parseq OncoScope NSCLC Solution. Реже использовались панели KAPA HyperPETE LC Fusion Panel/KAPA HyperChoice (Roche Diagnostic) (21,6%), MiniSeq Mid Output Kit (300-cycles) FC-420–1004 (10,7%), Invitae/Archer (FusionPlex Lung v2 panel) (9,3%).

В представленных лабораториях использовались панели с различными вариантами определения возможных генетических нарушений. Данные различия послужили основанием для изолированного подсчета выявленных нарушений. Краткие характеристики каждой из генетических панелей представлены в *табл. 2*.

Все ДНК-панели включали возможность определения мутаций в генах *EGFR*, *BRAF*, *ERBB2* (*HER2*), *KRAS*. Мутации в генах *NRAS*, *MET*, *PIK3CA* входили в панели трех лабораторий из пяти представленных.

Для РНК-панелей обязательный набор включал выявление транслокаций и перестроек в генах *ALK*, *MET*, *NRG1*, *NTRK 1–3*, *RET*, *ROS1*.

Таким образом, все панели позволяли в полном объеме получить информацию о наиболее востребованных генетических сигнатурах с точки зрения их клинического применения.

Три из пяти использованных панелей позволяли уточнить статус ко-мутаций, таких как TP53, STK11. С учетом их возрастающей клинической значимости этим данным будет посвящен отдельный обзор и обсуждение. В данном обзоре мы коснемся лишь общих данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Молекулярные изменения, обнаруженные с помощью секвенирования следующего поколения

По состоянию на 22.07.2024 успешно выполнено тестирование 1 400 образцов. У 665 (47,5%) пациентов по результатам тестирования выявлено генетическое событие, а у 735 (52,5%) таких событий не выявлено (*рис. 1*). У четверти пациентов выявлены генетические нарушения 1-й категории значимости по шкале ESCAT [14].

Наиболее часто мутации происходили в генах *KRAS* (17,9%), за ним следовали *EGFR* (15,8%), *ERBB2* (2,2%) и *BRAF* (1,9%). Наиболее распространенными обнаруженными транскриптами слияния были слияния генов с участием *MET* (3,4%), *ALK* (2,2%), *RET* (1,4%) и *ROS1* (1,2%).

Полученные данные подчеркивают важность тестирования пациентом с НМРЛ в объеме, предписанном существующими клиническими рекомендациями. В то же время стандартный объем тестирования является недостаточным, упуская из вида такие важные генетические события, как мутации в гене *KRAS*.

Частота выявления TP53 и STK11 оказалась ниже ожидаемого, что связано с ограничением на определение ко-мутаций в большинстве панелей. Тем не менее до 21% мутаций в гене *EGFR* сопровождалась мутацией гена *TP53*. В сочетании с геном *KRAS* этот показатель возрастал до 31%. Сочетание 3 мутаций, таких как

KRAS + *STK11* + *KEAP*, отмечено в 7% случаев, а *KRAS* + *TP53* + *STK11* – в 3,5% случаев.

Мутация в гене *EGFR* является одним из наиболее изученных вариантов нарушений. В последние годы все больший интерес у клиницистов вызывают редкие варианты данной мутации, первичная резистентность к таргетной терапии и возможность рационального подбора препаратов [17]. В исследованной подгруппе частота встречаемости коррелировала с литературными данными для европейской популяции, но варьировала в зависимости от лаборатории (*рис. 2*).

Наиболее часто встречались делеции 19-го экзона (97 пациентов, 44%) и мутации 21-го экзона (81 пациент; 36%). Стоит отметить, что мутация в 20-м экзоне гена *EGFR* достигала 13,7%. Данный вариант генетического нарушения представляет серьезный интерес для клиницистов и исследователей.

Отдельные интересные подгруппы составляют пациенты с сочетанием нескольких мутаций в различных экзонах гена *EGFR* и сочетанием *EGFR* + *TP53*. Вторичные мутации отмечены у 13 пациентов (5,8%).

Сочетание *EGFR* + *TP53* достигает 21% среди всех нарушений в гене *EGFR*. Варианты сочетания с различными экзонами представлены на *рис. 3*.

Наличие мутации в гене *KRAS* не только позволяет остановить диагностический поиск на ранних этапах тестирования, но имеет невероятный клинический потенциал.

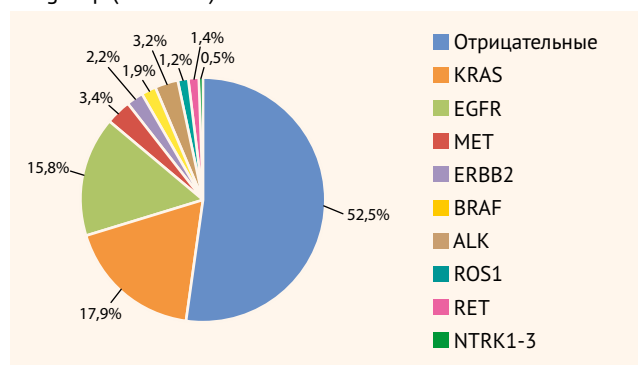
● **Таблица 2.** Сравнительные характеристики и количество выполненных тестов в референсных лабораториях

● **Table 2.** Comparative characteristics and number of tests performed in the reference laboratories

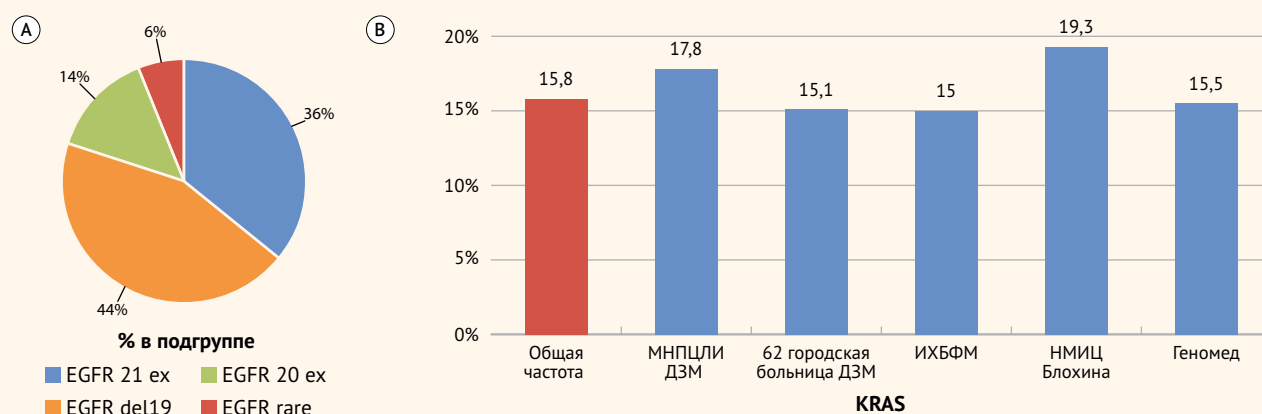
Лаборатория	Количество генов (ДНК)	Количество генов (РНК)	Выполнено тестов	TP53	STK11
МНПЦЛИ ДЗМ	34	17	319 (24,1%)	да	да
МГОД 62 ДЗМ	8	12	578 (43,6%)	да	нет
НМИЦ Блохина	8	12	137 (10,3%)	да	нет
ИХБФМ	6	8	156 (11,8%)	да	нет
Геномед	5	12	136 (10,3%)	нет	нет

● **Рисунок 1.** Распределение генетических нарушений в исследованной подгруппе (n = 1400)

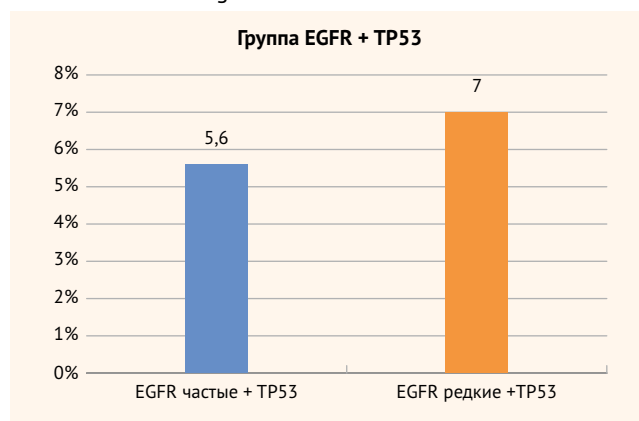
● **Figure 1.** Distribution of genetic disorders in the examined subgroup (n = 1400)



● **Рисунок 2.** Частота встречаемости мутации в гене *EGFR*
 ● **Figure 2.** Frequency of *EGFR* mutation



● **Рисунок 3.** Распределение *EGFR* + *TP53* между частыми и редкими вариантами генетических нарушений
 ● **Figure 3.** Distribution of *EGFR* + *TP53* between common and rare variants of genetic disorders



Возможность предсказания потенциального ответа на иммунотерапию как на одну из самых дорогостоящих опций лечения нашла свое отражение практически во всех современных клинических исследованиях [18]. Влияние ко-мутаций, таких как *STK11*, *KEAP1*, распространяется не только на потенциальную эффективность лечения, но и во многом предопределяет прогноз жизни пациентов [19].

В исследованной подгруппе мутация в гене *KRAS* встретила у 250 пациентов (17,9%). Вариант *KRAS* G12C встречался в 33% случаев, что подчеркивает его распространенность и потенциальное влияние на выбор терапевтических стратегий. Эти результаты отражают необходимость регулярного тестирования на мутации *KRAS* для оптимизации лечения и улучшения прогноза пациентов. Распределение частоты выявления в зависимости от лаборатории представлены на рис. 4. Как видно из представленного графика, в зависимости от используемой панели и других особенностей лаборатории частота может варьироваться от 16 до 21%. Это важно учитывать при принятии клинических решений.

Выявление транслокаций в генах *ALK* и *ROS1* соответствовало литературным данным. На наш взгляд,

отдельный интерес представляет выявление редких перестроек, таких как *RET*, *MET*, *NTRK*. Именно эти варианты нарушений имеют чрезвычайное влияние на прогноз жизни пациента, но не входят в стандартные панели тестирования. Нам удалось выявить 20 пациентов (1,4%) с изменением в гене *RET* и 5 пациентов – в *NTRK*. Знания о данных сигнатурах на момент начала лечения позволило бы избежать неэффективных и дорогостоящих опций лечения, таких как иммунотерапия, и значительно улучшить результаты лечения.

Клинико-патологические взаимосвязи с молекулярными изменениями

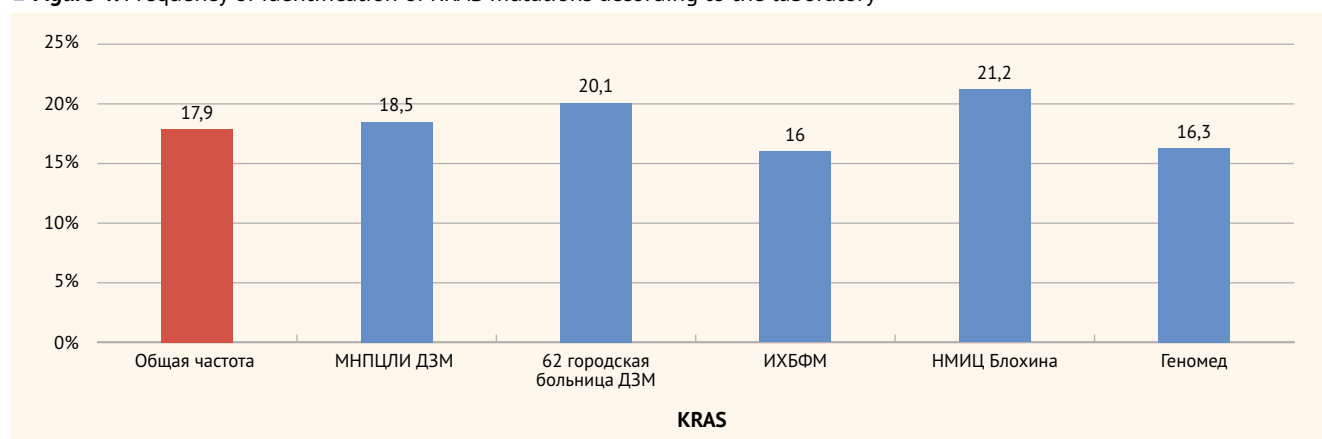
Как и ожидалось, наиболее характерными ассоциациями молекулярных изменений с клинико-патологическими признаками оказались пол и статус курения. Мутации в гене *EGFR*, мутации *ERBB2*, слияния *ALK* и *RET* в 3 раза чаще ассоциировались с женским полом, тогда как мутации гена *KRAS* и *NTRK* преобладали у мужчин. Более того, мутации в гене *KRAS* в 2 раза чаще встречались у бывших или нынешних курильщиков, тогда как мутации *EGFR*, *ERBB2*, транслокация *ALK*, слияния *ROS1*, *RET* и *MET* преобладали у никогда не куривших пациентов (рис. 5).

Среди курильщиков чаще встречались делеция 19-го экзона *EGFR* (12,7%) и *KRAS* G12C (16,4%).

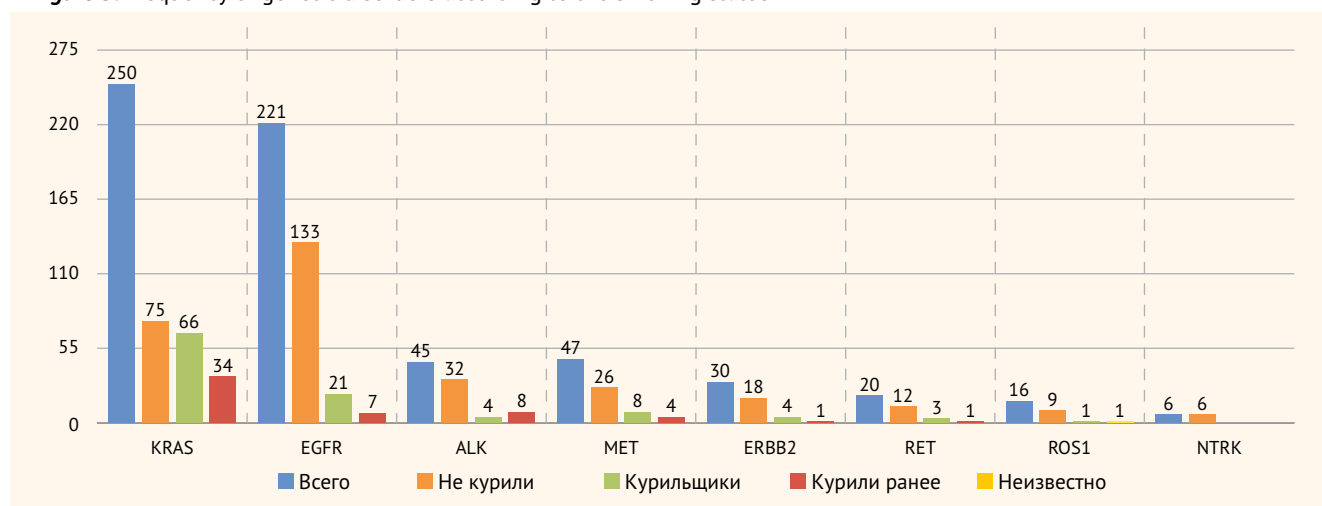
Что касается возраста на момент постановки диагноза, пациенты с *METEx14* были значительно старше (в среднем 74,5 года), чем те, у кого не было этого молекулярного изменения (в среднем 62,6 года) (табл. 3). Наименьший возраст, в среднем 56,5 года, демонстрировали пациенты с транслокациями *ALK* и *NTRK*. По данным гистологии существенных различий не наблюдалось.

Все таргетируемые мутации и транслокации наиболее часто выявлялись у пациентов с распространенной стадией болезни. Следует отметить, что к участию в тестировании допускались пациенты с распространенной стадией болезни, что нашло свое отражение в полученных результатах. Но уже при I–II у 5–6% пациентов выявлялись клинически значимые мутации. У пациентов с *NTRK*, *ROS1*, *EGFR* и *MET* наблюдалась тенденция к большей частоте встречаемости при III стадии.

● **Рисунок 4.** Частота выявления мутаций в гене *KRAS* в зависимости от лаборатории
 ● **Figure 4.** Frequency of identification of *KRAS* mutations according to the laboratory



● **Рисунок 5.** Частота встречаемости генетических нарушений в зависимости от статуса курения
 ● **Figure 5.** Frequency of genetic disorders according to the smoking status



● **Таблица 3.** Распределение по возрасту, гистологическому подтипу и стадии заболевания

● **Table 3.** Distribution by age, histological subtype and disease stage

Мутация	Возраст, медиана (диапазон)	Гистология, n (%)	Ранний рак	Диссеминированный
KRAS (n = 250)	66 (40–90)	Аденокарцинома, 240 (96,0)	6 (2,4)	244 (97,6)
EGFR (n = 221)	66 (31–87)	Аденокарцинома, 219 (99,1)	11 (5,0)	210 (95,0)
MET (n = 47)	74,5 (59–90)	Аденокарцинома, 46 (99,0)	3 (6,4)	45 (95,7)
ALK (n = 45)	56 (31–82)	Аденокарцинома, 45 (100,0)	1 (2,2)	44 (97,8)
ERBB2 (n = 30)	66,5 (48–85)	Аденокарцинома, 30 (100,0)	3 (10,0)	27 (90,0)
BRAF (n = 28)	67,5 (52–75)	Аденокарцинома, 26 (92,9)	2 (7,1)	26 (92,9)
RET (n = 20)	64 (39–80)	Аденокарцинома, 19 (99,0)	-	20 (100,0)
ROS1 (n = 16)	62 (38–79)	Аденокарцинома, 16 (100,0)	-	16 (100,0)
NTRK (n = 6)	57 (54–64)	Аденокарцинома, 3 (50,0)	-	6 (100,0)

ОБСУЖДЕНИЕ

С каждым годом появляется все больше данных о результатах исследований, демонстрирующих результаты тестирования методом секвенирования нового поколения (NGS) пациентов с НМРЛ в различных странах.

NGS быстро зарекомендовал себя как основную стратегию молекулярного тестирования для поздних стадий НМРЛ благодаря своей способности оценивать различные молекулярные изменения при минимальных требованиях к образцу. Однако внедрение NGS в рутинную молекулярную диагностику в системе общественного здравоохранения все еще остается нерешенной проблемой [20, 21]. В этой статье мы показываем роль NGS, а также его влияние на клиническое ведение пациентов в рамках программы обязательного медицинского страхования. Определение оптимальной панели NGS для НМРЛ является важной проблемой с учетом клинических особенностей нозологии.

Клинико-патологические характеристики вошедших в анализ пациентов показывают, что наша работа является репрезентативной для реальной клинической практики, отражает реальную потребность

в молекулярно-генетическом тестировании. Частота молекулярных изменений в нашей когорте согласуется с таковой в ранее опубликованных исследованиях [21–24]. Мы также обнаружили значительные различия в молекулярном профиле в зависимости от пола и статуса курения. Вместе с тем расширение тестирования позволит лучше понимать портрет пациента, т. к. существующие знания, например о статусе курения, могут быть неполными либо искаженными. Понимание генетических различий аденокарциномы у мужчин и женщин позволяет более прицельно подходить к выбору тактики лечения, планированию объема необходимых лекарственных препаратов с учетом соотношения мужчин и женщин в популяции. Как сообщалось ранее, мутации EGFR и транскрипты слияния ALK преобладали у женщин [25, 26], в то время как мутации NTRK, KRAS были значительно связаны с пациентами мужского пола [27]. Важным аспектом является стадия заболевания.

Анализ данных выявил значительное разнообразие генетических мутаций, включая как распространенные, так и редкие варианты. Учитывая, что редкие мутации могут быть связаны с резистентностью к стандартным

методам лечения, их идентификация становится критически важной для персонализированного подхода к терапии НМРЛ.

Выводы

Формирование портрета пациента, его клинико-патологических характеристик становится важным звеном для понимания перспектив применения новых молекул в различных подгруппах пациентов.

Одним из ключевых выводов является необходимость расширения панелей тестирования для более точного определения редких мутаций и ко-мутаций, которые могут оказывать влияние на выбор терапии и прогноз заболевания.

Расширение панелей тестирования позволит не только улучшить диагностику, но и повысить эффективность лечения, что подтверждается рядом исследований, подчеркивающих важность учета редких мутаций в клинической практике [28–30].



Поступила / Received 15.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2024

Принята в печать / Accepted 14.11.2024

Список литературы / References

- Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2024;35(7):588–606. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.005>.
- van de Haar J, Roepman P, Andre F, Balmaña J, Castro E, Chakravarty D et al. ESMO Recommendations on clinical reporting of genomic test results for solid cancers. *Ann Oncol*. 2024;35(11):954–967. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.06.018>.
- Penault-Llorca F, Kerr KM, Garrido P, Thunnissen E, Dequeker E, Normanno N et al. Expert Opinion on NSCLC Small Specimen Biomarker Testing-Part 2: Analysis, Reporting, and Quality Assessment. *Virchows Arch*. 2022;481:351–366. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03344-1>.
- Хатков ИЕ, Жукова ЛГ, Данишевич АМ, Бодунова НА, Воронцова МВ, Макарова МВ и др. Рекомендации по медицинскому сопровождению пациентов с верифицированными (подтвержденными) наследственными опухолевыми синдромами и их родственников с выявленной предрасположенностью к развитию онкологических заболеваний. М.: ООО «Эвоген», ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ»; 2022. 27 с. Режим доступа: <https://mosgenetics.ru/рекомендации-по-медицинскому-сопров-2/>.
- Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ и др. Немелкоклеточный рак легкого. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):42–65. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65>.
- Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Demidova IA, Dengina NV et al. Non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s2):42–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-42-65>.
- Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Борисова ТН, Бычков МБ, Владимиров ЛЮ и др. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_3.
- Pisapia R, Pepe F, Baggi A, Barberis M, Galvano A, Gristina V et al. Next generation diagnostic algorithm in non-small cell lung cancer predictive molecular pathology: The KWAY Italian multicenter cost evaluation study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;169:103525. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103525>.
- Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S et al. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*. 2022;40(11):1231–1258. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02767>.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A et al. NCCN Guidelines® Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(4):340–350. <https://doi.org/10.6004/jccn.2023.0020>.
- Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(4):249–274. <https://doi.org/10.6004/jccn.2204.0023>.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2018;13(3):323–358. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.12.001>.
- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339–357. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>.
- Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1637–1642. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1994>.
- Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol*. 2018;29(9):1895–1902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>.
- Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830–1840. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02186>.
- Jabbour SK, Lee KH, Frost N, Breder V, Kowalski DM, Pollock T et al. embrolizumab Plus Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients With Unresectable, Locally Advanced, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase 2 KEYNOTE-799 Nonrandomized Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(9):1–9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2301>.
- Iyer RS, Needham SR, Galdadas I, Davis BM, Roberts SK, Man RCH et al. Drug-resistant EGFR mutations promote lung cancer by stabilizing interfaces in ligand-free kinase-active EGFR oligomers. *Nat Commun*. 2024;15(1):2130. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46284-x>.
- Goulding RE, Chenoweth M, Carter GC, Boye ME, Sheffield KM, John WJ et al. KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;24:100200. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100200>.
- Liang Y, Maeda O, Kondo C, Nishida K, Ando Y. Effects of KRAS, STK11, KEAP1, and TP53 mutations on the clinical outcomes of immune check-

- point inhibitors among patients with lung adenocarcinoma. *PLoS ONE*. 2024;19(7):e0307580. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307580>.
20. Seminati D, L'Imperio V, Casati G, Ceku J, Pilla D, Scalia CR et al. Economic assessment of NGS testing workflow for NSCLC in a healthcare setting. *Heliyon*. 2024;10(7):e29272. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29272>.
 21. Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, López-Castro R, Guirado M, Camps C et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):461–475. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.08.05>.
 22. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (ICT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415–1426. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00004-0).
 23. Tsoulos N, Papadopolou E, Metaxa-Mariotou Y, Tsaousis G, Efstathiadou C, Tounta G et al. Tumor molecular profiling of NSCLC patients using next generation sequencing. *Oncol Rep*. 2017;38(6):3419–3429. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6051>.
 24. Simarro J, Pérez-Simó G, Mancheño N, Ansotegui E, Muñoz-Núñez CF, Gómez-Codina J et al. Impact of Molecular Testing Using Next-Generation Sequencing in the Clinical Management of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in a Public Healthcare Hospital. *Cancers*. 2023;15(6):1705. <https://doi.org/10.3390/cancers15061705>.
 25. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, Fu XH, Han XR, Threapleton D et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(48):78985–78993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>.
 26. Fan L, Feng Y, Wan H, Shi G, Niu W. Clinicopathological and Demographical Characteristics of Non-Small Cell Lung Cancer Patients with ALK Rearrangements: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014;9:e100866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100866>.
 27. Vasudevan S, Krishna V, Mehta A. Lung Cancer in Non-Smokers: Clinicopathological and Survival Differences from Smokers. *Cureus*. 2022;14(12):e32417. <https://doi.org/10.7759/cureus.32417>.
 28. Lim SM, Kim EY, Kim HR, Ali SM, Greenbowe JR, Shim HS et al. Genomic profiling of lung adenocarcinoma patients reveals therapeutic targets and confers clinical benefit when standard molecular testing is negative. *Oncotarget*. 2016;7(17):24172–24178. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8138>.
 29. Wang Y, Liu H, Yu N, Xiang X. Concordance of Abundance for Mutational EGFR and Co-Mutational TP53 with Efficacy of EGFR-TKI Treatment in Metastatic Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Curr Oncol*. 2023;30(9):8464–8476. <https://doi.org/10.3390/curroncol30090616>.
 30. Tu T, Chen D, Jiang H, Ma J, Wang H, Chen C. The Prognosis of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Precision-Targeted Therapy Guided by NGS Testing or Routine Testing. *Cancer Manag Res*. 2023;15:1307–1318. <https://doi.org/10.2147/cmar.s436808>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев, Е.Б. Кутырина

Написание текста – К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев, К.А. Саранцева

Сбор и обработка материала – М.Г. Гордиев, К.А. Саранцева, И.А. Демидова, А.М., Строгонова, М.Л. Филипенко, Ю.Г. Жусина, В.В. Карасева, А.М. Казаков, М.В. Соловьева

Статистическая обработка – М.Г. Гордиев, К.А. Саранцева

Редактирование – К.К. Лактионов, М.Г. Гордиев, К.А. Саранцева

Contribution of authors:

Study concept and design – Konstantin K. Laktionov, Marat G. Gordiev, Elena B. Kutyrina

Text development – Konstantin K. Laktionov, Marat G. Gordiev, Ksenia A. Sarantseva

Collection and processing of material – Marat G. Gordiev, Ksenia A. Sarantseva, Irina A. Demidova, Anna M. Stroganova, Maxim L. Filipenko, Yulia G. Zhusina, Aleksey M. Kazakov, Mariia V. Soloveva

Statistical processing – Marat G. Gordiev, Ksenia A. Sarantseva

Editing – Konstantin K. Laktionov, Marat G. Gordiev, Ksenia A. Sarantseva

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Гордиев Марат Гордиевич, врач – лабораторный генетик, Центр лабораторных исследований; 115580, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 49, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>; marat7925@gmail.com

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственных методов лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>; sarantsevaka@gmail.com

Демидова Ирина Анатольевна, к.м.н., врач – лабораторный генетик, заведующая молекулярно-биологической лабораторией, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., Красногорск, пос. Истра, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>; dema-80@yandex.ru

Строгонова Анна Михайловна, к.м.н., заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>; stroganova_am@mail.ru

Филипенко Максим Леонидович, д.б.н., главный научный сотрудник, заведующий лабораторией фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>; mlfilipenko@gmail.com

Жусина Юлия Геннадьевна, врач-генетик, руководитель направления «онкогенетика», Многопрофильная клиника «Геномед»; 115419, Россия, Москва, ул. Донская, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-6809-9743>; amtidu@mail.ru

Карасева Вера Витальевна, д.м.н., профессор, исполнительный директор, Российское общество клинической онкологии; 127051, Москва, ул. Трубная, д. 25, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3723-528X>; karaseva@russco.org

Кутырина Елена Борисовна, исполнительный директор, Национальное общество онкопульмонологов; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская д. 17, стр. 1; qarons@mail.ru

Казаков Алексей Михайлович, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственных методов лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>; Kazakovich873@gmail.com

Соловьева Мария Владимировна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-7604-6396>; solo_mariyka@mail.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Marat G. Gordiev, Laboratory Geneticist (Physician), Center for Laboratory Research; 49, Bldg. 1, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>; marat7925@gmail.com

Ksenia A. Sarantseva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Researcher of Chemotherapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Assistant Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>; sarantsevaka@gmail.com

Irina A. Demidova, Cand. Sci. (Med.), Laboratory Geneticist (Physician), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Village Istra, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>; dema-80@yandex.ru

Anna M. Stroganova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics (Consultation and Diagnostic Center), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>; stroganova_am@mail.ru

Maxim L. Filipenko, Cand. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Head of the Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine; 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>; mlfilipenko@gmail.com

Yulia G. Zhusina, Geneticist, Head of the Oncogenetics Department, Multidisciplinary Clinic "Genomed"; 28, Donskaya St., Moscow, 115419, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6809-9743>; amtidu@mail.ru

Vera V. Karaseva, Cand. Sci. (Med.), Professor, Executive Director, Russian Society of Clinical Oncology; 25, Bldg. 1, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3723-528X>; karaseva@russco.org

Elena B. Kutyrina, Executive Director, National Society of Oncopulmonologists; 17, Bldg. 1, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; qaronc@mail.ru

Aleksey M. Kazakov, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment Methods, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>; Kazakovich873@gmail.com

Mariia V. Soloveva, Resident, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7604-6396>; solo_mariyka@mail.ru

Отдаленные результаты хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака в российской реальной практике

В.В. Петкау^{1,2} ✉, vpetkau@yandex.ru, Р.И. Расулов^{3,4}, А.А. Муратов⁵, Г.В. Нурбекян⁵, И.Б. Уваров^{5,6}, А.А. Кишин^{7,8}, Р.В. Орлова^{9,10}, Н.В. Попова⁹, М.С. Диникин⁹, Р.Ю. Хлобыстин^{11,12}, А.В. Султанбаев¹³, К.В. Меньшиков^{13,14}, О.Г. Орлов¹⁵

- ¹ Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29
- ² Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
- ³ Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32
- ⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100
- ⁵ Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146
- ⁶ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4
- ⁷ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Казань, Сибирский тракт, д. 29
- ⁸ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18
- ⁹ Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5
- ¹⁰ Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А
- ¹¹ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России; 660037, Россия, Красноярск, ул. Коломенская, д. 26
- ¹² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
- ¹³ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1
- ¹⁴ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3
- ¹⁵ Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

Резюме

Введение. В структуре онкологической смертности гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает 3 место, оставаясь социальной и экономической проблемой. Хирургическое лечение является основным радикальным методом лечения ГЦР на ранних стадиях. Российские данные о подходах к отбору пациентов на операцию и отдаленных результатах лечения больных с ГЦР представлены недостаточно.

Цель. Оценить отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с ГЦР в рутинной клинической практике в российской популяции.

Материалы и методы. В многоцентровое (7 центров) ретроспективное наблюдательное исследование были включены 178 пациентов с подтвержденным диагнозом «ГЦР», которым выполнено хирургическое лечение. До начала лечения оценивалось общее состояние по шкале ECOG, функциональное состояние печени по шкале Чайлда – Пью, распространенность опухолевого процесса по Барселонской классификации (BCLC). Конечными точками исследования были общая выживаемость (ОВ), безрецидивная выживаемость (БРВ).

Результаты. Резекция различного объема печени выполнена 178 пациентам с ГЦР: 139 – в стадии 0–А по Барселонской системе, 29 – в стадии В, 10 – в стадии С. Медиана БРВ составила 20,6 мес. (95% ДИ 16,7–31,5), медиана ОВ – 55,7 мес. (95% ДИ 42,4–76,4). БРВ статистически значимо зависела от стадии заболевания (медиана БРВ при стадии 0/А – 25,6, при В – 10,1, при С – 3,3 мес.), от наличия макро- и микрососудистой инвазии (медиана БРВ 7,6 и 13,7 мес.), от вирусной или невирусной этиологии ГЦР (медиана БРВ 18,0 и 22,6 мес.). На ОВ негативно влияли стадия заболевания В и С по Барселонской классификации (медиана ОВ 34,2 и 5,2 мес.), вирусная этиология (медиана ОВ 42,4 против 69,9 мес.), возникновение рецидива (медиана ОВ 43,3 мес.).

Заключение. Получены данные самого крупного многоцентрового исследования по хирургическому лечению ГЦР в российской клинической практике. Резекции печени различного объема выполняются в том числе и за рамками клинических рекомендаций. 3 из 4 пациентов имеют факторы риска возникновения рецидива. Полученные данные согласуются с международным опытом по лечению больных с ГЦР.

Ключевые слова: ГЦР, рак печени, хирургическое лечение, реальная практика, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Петкау ВВ, Расулов РИ, Муратов АА, Нурбекян ГВ, Уваров ИБ, Кишин АА, Орлова РВ, Попова НВ, Диникин МС, Хлобыстин РЮ, Султанбаев АВ, Меньшиков КВ, Орлов ОГ. Отдаленные результаты хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака в российской реальной практике. *Медицинский совет*. 2024; 18(21):114–122. <https://doi.org/10.21518/ms2024-422>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term results of surgical treatment of hepatocellular cancer in Russian real practice

Vladislav V. Petkau^{1,2✉}, vpetkau@yandex.ru, Rodion I. Rasulov^{3,4}, Andrey A. Muratov³, Gregory V. Nurbekyan³, Ivan B. Uvarov^{5,6}, Aleksandr A. Kirshin^{7,8}, Rashida V. Orlova^{9,10}, Natalia V. Popova⁹, Mikhail S. Dinikin⁹, Ruslan Yu. Khlobystin^{11,12}, Alexander V. Sultanbaev¹³, Konstantin V. Menshikov^{13,14}, Oleg G. Orlov¹⁵

¹ Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia

² Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

³ Regional Oncology Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia

⁴ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Yubileiny Microdistrict, Irkutsk, 664049, Russia

⁵ Clinical Oncology Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

⁶ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

⁷ Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract, Kazan, 420029, Russia

⁸ Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

⁹ City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezhovaya Alley, St Petersburg, 197022, Russia

¹⁰ St Petersburg State University; 8A, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia

¹¹ Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 26, Kolomenskaya St, Krasnoyarsk, 660037, Russia

¹² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznnyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

¹³ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

¹⁴ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

¹⁵ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Introduction. Hepatocellular cancer (HCC) ranks 3rd in the structure of cancer mortality, remaining a social and economic problem. Surgical treatment is the main radical treatment for HCC in the early stages. Russian data on approaches to selecting patients for surgery and on long-term results of treatment of patients with HCC are not sufficiently presented.

Aim. To evaluate the long-term results of surgical treatment of patients with HCC in routine clinical practice in the Russian population.

Materials and methods. A multicenter (7 centers) retrospective observational study included 178 patients with a confirmed diagnosis of HCC who underwent surgical treatment. Before treatment, the general condition was assessed according to the ECOG scale, the functional state of the liver according to the Child – Pugh scale, and the prevalence of the tumor process according to the Barcelona classification (BCLC). The end points of the study were overall survival (OS), relapse-free survival (RFS).

Results. Resection of various volumes of the liver was performed in 178 patients with HCC: 139 has BCLC 0/A, 29 – BCLC B, 10 – BCLC C. The median RFS was 20.6 months (95% CI 16.7–31.5), median OS – 55.7 months (95% CI 42.4–76.4). RFS significantly depended on the stage of the disease (median RFS at stage BCLC 0/A – 25.6, at B – 10.1, at C – 3.3 months), on the presence of macro- and microvascular invasion (median RFS 7.6 and 13.7 months), from viral or non-viral etiology of HCC (median RFS 18.0 and 22.6 months). OS was negatively affected by disease stage BCLC B and C according to the Barcelona classification (median OS 34.2 versus 5.2 months), viral etiology (median OS 42.4 versus 69.9 months), and occurrence of relapse (median OS 43.3 months).

Conclusion. Data from the largest multicenter study on surgical treatment of HCC in Russian clinical practice were obtained. Liver resections of various volumes are also performed outside the scope of clinical recommendations. 3 out of 4 patients have risk factors for relapse. The data obtained are consistent with international experience in the treatment of patients with HCC.

Keywords: HCC, liver cancer, surgical treatment, real practice, overall survival, relapse-free survival

For citation: Petkau VV, Rasulov RI, Muratov AA, Nurbekyan GV, Uvarov IB, Kirshin AA, Orlova RV, Popova NV, Dinikin MS, Khlobystin RYu, Sultanbaev AV, Menshikov KV, Orlov OG. Long-term results of surgical treatment of hepatocellular cancer in Russian real practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(21):114–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-422>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома – самая частая первичная злокачественная опухоль печени [1]. Несмотря на снижение мировых показателей заболеваемости, которые в 2019 году составили 6,5 случая на 100 000 населения (95% ДИ 5,9–7,2), в структуре онкологической смертности ГЦР занимает 3 место, оставаясь социальной

и экономической проблемой, особенно в странах Азии, Африки и Латинской Америки [2, 3]. Рекомендованный большинством профессиональных сообществ скрининг в группах риска реализован в единичных странах. Это приводит к большому удельному весу посмертной диагностики, установлению диагноза на поздних стадиях и неудовлетворительным показателям пятилетней общей выживаемости, которая не превышает 18% [4, 5].

Хирургическое лечение является основным радикальным методом лечения ГЦР. Хотя часть пациентов умирает не от развивающегося опухолевого процесса, а от прогрессирования фонового заболевания печени и печеночной недостаточности, необходимость оперативного лечения при раннем раке печени не ставится под вопрос. Сравнительные исследования хирургии против наблюдения не проводились [6]. Обсуждаемыми остаются вопросы показаний к оперативному лечению и объема оперативного лечения [7].

Стандартная для большинства злокачественных новообразований система TNM показывает предиктивную значимость только при I–II стадиях. Современные системы стадирования ГЦР учитывают, помимо распространенности опухолевого процесса, функциональное состояние печени [8, 9]. Принятая в западных странах профессиональными ассоциациями EASL (European Association for the Study of the Liver) и AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) Барселонская классификация (BCLC) предполагает хирургическое лечение только для очень ранней (O) и ранней (A) стадий: не более 3 образований и не более 3 см максимальный размер [10]. Гонконгская система расширяет показания для хирургического вмешательства: образований может быть более 3, а размер максимального до 5 см. Также допускается вовлечение внутрипеченочных вен [11]. Еще дальше продвинулись китайские коллеги. Их система стадирования допускает резекции печени при стадиях IIA (2–3 очага при размере более 4 см), IIB (более 4 узлов) и даже IIIA (инвазия воротной вены), что соответствует стадиям B и C по Барселонской классификации [12]. Консенсус Японского общества гепатологов сформулировал показания к хирургическому лечению ГЦР исходя из резектабельности и функциональных возможностей печеночного ремнанта, допуская при этом дополнительное применение локальных методов лечения (например, абляции) экстрапеченочных очагов [13].

Данные мировых экспертных центров по лечению ГЦР свидетельствуют о хороших отдаленных результатах резекций печени при правильном отборе пациентов. В крупном японском наблюдательном исследовании, включавшем более 11 000 пациентов, пятилетняя общая выживаемость была от 59% до 68%, в зависимости от этиологического фактора [14]. При наблюдении за 364 пациентами с ГЦР в течение 10 лет в Германии показатель пятилетней общей выживаемости после резекций печени зависел от соответствия распространенности опухолевого процесса Миланским критериям – 61% против 36% [15]. При этом большинство авторов указывают на необходимость разделения смертности от опухолевой прогрессии и от прогрессирования фонового заболевания печени [14–16].

Пятилетняя БРВ после резекций печени составляет от 24% до 47%. К факторам повышенного риска рецидива относят размеры и количество опухолевых очагов, степень дифференцировки опухоли, вирусную этиологию ГЦР, инвазию в вены печени и в воротную вену, высокий уровень АФП [14, 16]. В настоящее время продолжается поиск факторов, предсказывающих риск рецидива заболевания после радикального хирургического лечения. Интересной

является возможность применения искусственного интеллекта для этих целей [17, 18]. Более того, разрабатываются модели лечебной тактики в случае выявления рецидива, т. к. ответ на этот вопрос невозможно получить из проспективных рандомизированных исследований [19].

Наблюдение за прооперированными больными с ГЦР позволило выявить 2 временных пика возникновения рецидивов: в первый и пятый год после операции. При этом если прогностические факторы раннего рецидива в первые 2 года (неанатомические резекции, высокий уровень АФП, макро- и микрососудистая инвазия) говорят об истинном местном рецидиве, то факторы позднего рецидива (активность вирусного гепатита, выраженность цирроза печени, степень дифференцировки, количество опухолевых узлов) больше указывают на возникновение опухоли *de novo* [20, 21]. Пятилетняя общая выживаемость у пациентов с ранним рецидивом достоверно меньше, чем у пациентов с поздним рецидивом: 28% против 59% [21].

Успехи в лекарственном лечении неоперабельного ГЦР послужили предпосылкой для инициации целого ряда исследований по повышению отдаленных результатов хирургического лечения за счет добавления адъювантной терапии. В качестве таковой предлагаются ингибиторы контрольных точек: пембролизумаб (исследование KEYNOTE-937), ниволумаб (исследование Checkmate 9 DX), дурвалумаб в комбинации с тремелиму-мабом (EMERALD-2) и ряд других [22]. В настоящее время опубликованы предварительные данные исследования IMbrave 050, в котором атезолизумаб в дозе 1 200 мг каждые 3 нед. и бевацизумаб в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед. применялись в течение 12 мес. после хирургического лечения. В результате односторонняя безрецидивная выживаемость увеличилась с 65% до 78% (ОР = 0,72; 95% ДИ 0,56–0,93; $p = 0,012$). В исследование включались пациенты с факторами риска рецидива ГЦР: размер опухоли более 5 см, количество очагов более 3, микроваскулярная инвазия, степень дифференцировки 3–4, начальная макроваскулярная инвазия (Vp1/Vp2) [23].

Согласно российским клиническим рекомендациям, при отборе пациентов для хирургического лечения следует руководствоваться Барселонской системой стадирования, учитывая функциональное состояние печени и оставляемый объем печени [24]. Российские работы, посвященные ГЦР, говорят о вынужденном расширении показаний к резекциям печени. Это связано с отсутствием работающего скрининга, выявления ГЦР у большинства больных на поздних стадиях. Еще одной причиной может служить выполнение лечения не в специализированных онкологических организациях. Однако отдаленные результаты лечения сопоставимы с мировыми данными. В работе В.А. Бахтина и соавт. представлены следующие результаты хирургического лечения ГЦР: 5-летняя выживаемость на фоне хронического гепатита – 46,2% (медиана выживаемости – 64,3 мес.), на фоне цирроза печени – 23,2% [25]. Сотрудниками ГКБ им. С.П. Боткина на примере 259 больных с ГЦР представлен свой опыт. Пяти- и десятилетняя общая выживаемость после резекции печени составила 51,4% и 31,1%. При этом неблагоприятными в отношении прогноза были

возраст старше 70 лет ($p = 0,03$), послеоперационные осложнения ($p = 0,04$), метастазы в лимфоузлах ($p = 0,01$), индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,045$) [26].

В условиях ограниченности российских данных по выбору пациентов на хирургическое лечение и по отдаленным результатам лечения больных с ГЦР представляется интересным изучение состояния онкологической помощи данной группе пациентов в реальной клинической практике. **Целью** нашего исследования послужило изучение отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с ГЦР в рутинной практике в российской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование по оценке отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с ГЦР. В ходе исследования были проанализированы медицинские записи пациентов с ГЦР, которым выполнено оперативное лечение с 2011 по 2022 г. в семи центрах: ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (г. Екатеринбург), ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» МЗ ИО (г. Иркутск), ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ КК (г. Краснодар), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (г. Казань), СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург), ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА» (г. Красноярск), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ (г. Уфа). В исследование включено 178 больных, у которых отдаленные результаты лечения были оценены надлежащим образом.

Во всех случаях диагноз был подтвержден на основании результатов гистологического исследования (морфологическая верификация). Исходные характеристики, включая возраст, пол, вес, фоновое заболевание печени и специфические характеристики опухоли – дата постановки диагноза, этиология и стадия опухоли на момент постановки диагноза в соответствии со шкалой BCLC, инвазия сосудов и воротной вены, были оценены ретроспективно. На исходном уровне были получены данные оценки тяжести и степени компенсации цирроза по шкале Чайлда – Пью, оценки общего состояния больного с использованием шкалы Восточной Кооперативной Группы Исследования Рака (англ. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), определения уровня АФП в крови. Пациентов наблюдали до момента смерти или прекращения сбора данных.

Исследование выполнено в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP; 2016 г., г. Астана) и Правилами клинической практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ № 200н, 2016 г.). Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Фортуале, Бразилия, 2013 г.). Подписание информированного согласия не требовалось в связи с ретроспективным характером исследования.

Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2019. Описательная статистика представлена в виде чисел, процентов и медианы с диапазонами. Общая выживаемость (ОВ) определялась в интервале от даты выполнения хирургического лечения до дня смерти или окончания срока наблюдения. Время от операции до первого рентгенологически подтвержденного прогрессирования заболевания использовалось для определения безрецидивной выживаемости (БРВ). Медианы ОВ и БРВ рассчитывались по методу Каплана – Майера. Дополнительно был проведен многофакторный анализ с применением регрессионной модели Кокса по влиянию на БРВ и ОВ. Хи-квадрат, точный критерий Фишера и лог-ранк-тесты использовались для анализа различий между изучаемыми подгруппами. Относительные риски были выражены как отношение рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Достоверность результатов определяли при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов изучаемой группы составил 63,0 года (диапазон от 20 до 83 лет). Мужчин было в 2,5 раза больше, чем женщин – 123 (69,1%) и 55 (30,9%) человек соответственно. Общее состояние всех пациентов было удовлетворительным, ECOG 0–1. У 40% больных был цирроз, функция печени в 94% случаев соответствовала классу А по шкале Чайлда – Пью. Большинство пациентов имели III стадию (57%) по системе TNM, стадию А (76%) – по Барселонской классификации. Уровень АФП был указан у 137 больных (77%): в 58 случаях он соответствовал норме ($\leq 10 \text{ нг/мл}$), в 79 был выше нормы, медиана – 20,36 нг/мл.

Этиологию ГЦР удалось выявить у 127 больных (71%). При этом наиболее частой причиной выступили вирусные гепатиты В и С – 98 случаев (55%). Реже имелось указание на неалкогольную жировую болезнь печени и алкоголь – 10% и 6% соответственно. Сопутствующая патология была представлена ожирением (19%), артериальной гипертензией (74%), сахарным диабетом (15%). Исходные характеристики больных представлены в *табл. 1*.

Патоморфологические характеристики были оценены не у всех пациентов. Так, степень дифференцировки не описана у 32 больных (18%), наличие макрососудистой инвазии – у 25 (14%), микрососудистой инвазии – у 26 (15%), наличие капсулы – у 38 (21%). Средний размер максимального очага составил 57 мм. В большинстве случаев опухоль была представлена одним узлом.

При медиане времени наблюдения в 42,3 мес. прогрессирование заболевания выявлено у 108 больных (60,7%). При этом отдаленные метастазы были в 38 случаях (21,3%). У 71 пациента (39,9%) наступила смерть. Медиана БРВ составила 20,6 мес. (95% ДИ 16,7–31,5), медиана ОВ – 55,7 мес. (95% ДИ 42,4–76,4). БРВ статистически значимо зависела от стадии заболевания, от наличия макро- и микрососудистой инвазии, от вирусной или невирусной этиологии ГЦР. На ОВ негативно влияли стадия заболевания В и С по Барселонской классификации, вирусная

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов при включении в исследование

● **Table 1.** Patient characteristics included in the study

Показатель	Вся группа (n = 178)
Возраст, лет	63 (20–83)
Пол	
• мужчины	123 (69,1%)
• женщины	55 (30,9%)
Этиология гепатоцеллюлярной карциномы	
• вирусный гепатит В	31 (17%)
• вирусный гепатит С	63 (35%)
• вирусный гепатит В + С	4 (2%)
• НАЖБП	18 (10%)
• алкоголь	11 (6%)
Сопутствующая патология	
• ожирение	33 (19%)
• артериальная гипертензия	132 (74%)
• сахарный диабет	27 (15%)
• цирроз печени	71 (40%)
Класс по шкале Чайлда – Пью	
• А	167 (94%)
• В	11 (6%)
Концентрация АФП на исходном уровне (норма < 10 нг/мл)	
• менее 400 нг/мл	115 (84%)
• более 400 нг/мл	22 (16%)
Медиана АФП до операции, нг/мл	20,36
Медиана АФП после операции, нг/мл	4,27
Стадия по шкале BCLC	
• 0	4 (2%)
• А	135 (76%)
• В	29 (16%)
• С	10 (6%)
Стадия по TNM	
• I	6 (3%)
• II	62 (35%)
• III	101 (57%)
• IV	9 (5%)
Степень дифференцировки опухоли	
• G1	43 (24%)
• G2	78 (44%)
• G3	25 (14%)
• Нет данных	32 (18%)
Количество очагов	
• 1	148 (83%)
• 2	16 (9%)
• 3	9 (5%)
• более 3	5 (3%)
Средний размер максимального очага, мм	57
Размер максимального очага не превышал 50 мм	82 (46%)
Наличие макрососудистой инвазии	12 (7%)
нет данных	25 (14%)
Наличие микрососудистой инвазии	49 (28%)
нет данных	26 (15%)
Наличие капсулы	80 (45%)
нет данных	38 (21%)

этиология, возникновение рецидива, причем вне зависимости от характера (внутрипеченочный рецидив или экстрапеченочное прогрессирование). Влияние различных факторов на БРВ и ОВ представлены в табл. 2 и 3.

Медиана БРВ была меньше у пациентов с несколькими узлами в печени (10,1 против 22,8 мес.), с низкой дифференцировкой ГЦР (13,3 против 23,8 мес.), с исходным уровнем АФП выше 400 нг/мл (9,6 против 22,8 мес.). Однако данные отличия были статистически недостоверны, что связано с недостаточным количеством пациентов с негативными характеристиками.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отбор пациентов на хирургическое лечение в реальной клинической практике отличается от клинических рекомендаций. Помимо очевидных больных с ГЦР в стадии 0 и А по Барселонской системе, на операции попадают больные со стадией В (16%) и даже С (6%). Во многом это связано с ограниченными возможностями интервенционной онкологии и системного лечения в прошлом. В настоящее время доступность рентген-хирургической помощи

● **Таблица 2.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от характеристик гепатоцеллюлярного рака

● **Table 2.** Recurrence-free survival depending on the characteristics of hepatocellular cancer

Показатели	Медиана БРВ, мес. (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	p
Все пациенты	20,6 (16,7–31,5)		
BCLC 0/A	25,6 (18,7–46,8)	0A/B 0,57 (0,33–0,98) 0A/C 0,26 (0,08–0,86) B/C 0,46 (0,13–1,66)	<0,05 <0,05 >0,05
BCLC B	10,1 (5,4–25,0)		
BCLC C	3,3 (2,9–6,4)		
Макрососудистая инвазия есть	7,6 (6,5–17,6)	2,42 (0,97–6,03)	0,004
Макрососудистой инвазии нет	25,0 (17,0–36,6)		
Микрососудистая инвазия есть	13,7 (7,6–20,6)	1,72 (1,08–2,74)	0,009
Микрососудистой инвазии нет	31,5 (19,0–47,9)		
Количество очагов: 1	22,8 (18,0–36,6)	0,64 (0,38–1,11)	0,06
Количество очагов > 1	10,1 (5,2–25,0)		
Размер ≤ 5 см	19,8 (17,0–40,8)	0,99 (0,68–1,45)	0,97
Размер > 5 см	22,4 (13,3–36,6)		
G1-2	23,8 (16,0–36,0)	0,62 (0,34–1,12)	0,06
G3	13,3 (3,5–22,4)		
Вирусная этиология	18,0 (11,1–25,0)	1,63 (1,12–2,38)	0,01
Невирусная этиология	26,6 (18,7–н/д)		
АФП < 400 нг/мл	22,8 (17,6–36,0)	0,75 (0,42–1,34)	0,27
АФП ≥ 400 нг/мл	9,6 (6,5–46,8)		

возросла, и пациенты в стадии BCLC B в первую очередь рассматриваются на трансартериальную химиоэмболизацию [27]. Однако страны Азиатско-Тихоокеанского региона, пользуясь другими системами стадирования, оперируют эту группу пациентов [11–13]. Имеются публикации о преимуществах хирургического подхода у пациентов с ГЦР в стадии BCLC B при правильном отборе пациентов [28].

В нашем исследовании пациенты за пределами BCLC 0 и A имели худшие результаты лечения. У больных со стадией B медиана БРВ составила 10,1 мес., медиана ОВ – 34,2, а у больных со стадией C – 3,3 и 5,2 мес. соответственно (рис. 1 и 2). Современные методы интервенционной онкологии позволяют добиться лучших результатов при промежуточной стадии. Речь идет о медиане ОВ более 36 мес. [29]. При BCLC B, выходящей за рамки критериев Up-to-seven и не подходящей для ТАХЭ, системная терапия также показывает клинические преимущества: комбинация атезолизумаба и бевацизумаба в исследовании REPLACEMENT показывает медиану БРВ 9,1 мес. (95% ДИ 7,1–10,2) при недостигнутой медиане ОВ, частота 12-месячной ОВ – 84,6% (95% ДИ 74,0–91,2) [30]. В субанализе IMbrave150 в подгруппе BCLC B при терапии атезолизумабом и бевацизумабом медиана общей выживаемости составила 25,8 мес. (95% ДИ 23,9–Н/О), при этом медиана выживаемости без прогрессии в этой группе составила 12,6 мес. (95% ДИ 7,1–16,7) [31].

В отношении же распространенной стадии успехи в системном лекарственном лечении позволяют контролировать заболевание на каждой линии в течение 6–7 мес.. При этом медиана ОВ приблизилась к 2 годам. Так, в исследовании HYMALAIA комбинация двух иммунных препаратов дурвалумаба и тремелиумаба показала медиану ОВ 16,4 мес., в исследовании IMbrave150 комбинация таргетного препарата бевацизумаб с ингибитором контрольных точек атезолизумабом продемонстрировала медиану ОВ 19,2 мес., а в группе

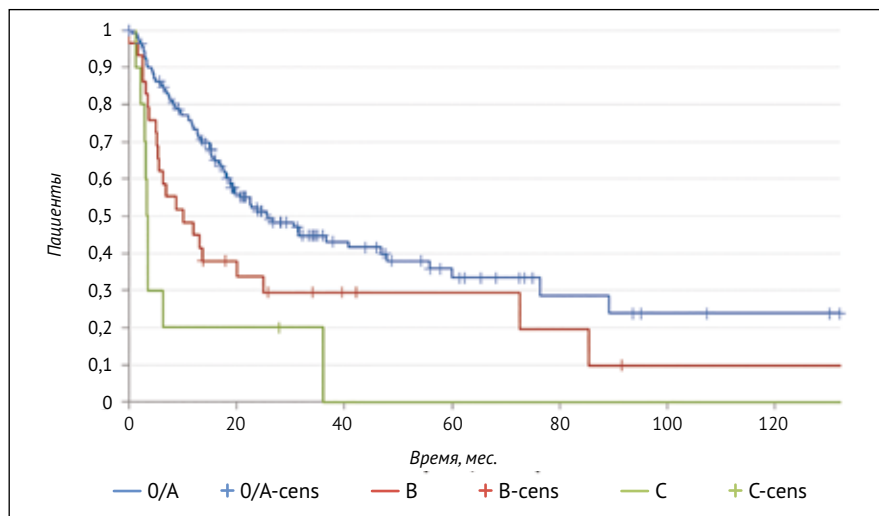
● **Таблица 3.** Общая выживаемость в зависимости от характеристик гепатоцеллюлярного рака

● **Table 3.** Overall survival depending on the characteristics of hepatocellular cancer

Показатели	Медиана ОВ, мес. (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	p
Все пациенты	55,7 (42,4–76,4)		
BCLC 0/A	69,9 (47,8–н/д)	0A/B 0,45 (0,24–0,86) 0A/C 0,15 (0,03–0,66) B/C 0,32 (0,06–1,60)	<0,05 <0,05 >0,05
BCLC B	34,2 (13,7–72,6)		
BCLC C	5,2 (3,3–20,6)		
Без рецидива (БР)	н/д (72,6–н/д)	БР/БР 0,48 (0,27–0,84) БР/ЭР 0,35 (0,19–0,63) БР/ЭР 0,73 (0,38–1,42)	<0,05 <0,05 >0,05
Внутрипеченочный рецидив (БР)	43,3 (29,4–107,3)		
Экстрапеченочный рецидив (ЭР)	38,2 (26,4–45,4)		
Вирусная этиология	42,4 (36,8–76,4)	1,62 (1,02–2,59)	0,04
Невирусная этиология	69,9 (45,4–н/д)		

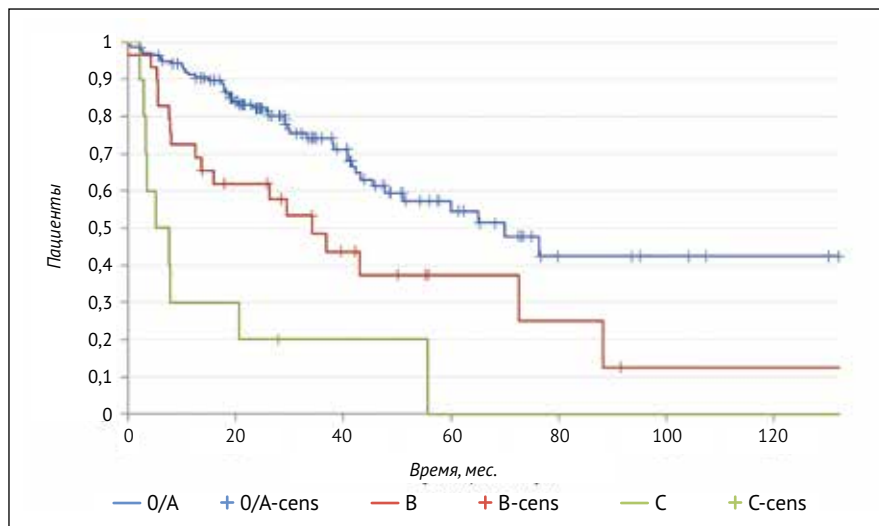
● **Рисунок 1.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии заболевания по Барселонской классификации

● **Figure 1.** Relapse-free survival depending on the stage of the disease according to the Barcelona classification



● **Рисунок 2.** Общая выживаемость в зависимости от стадии заболевания по Барселонской классификации

● **Figure 2.** Overall survival depending on the stage of the disease according to the Barcelona classification



пациентов без факторов повышенного риска плохого прогноза – 22,8 мес. (ОР 0,68; 95% ДИ 0,51–0,91) [32]. Такие данные заставляют задуматься об отборе пациентов на тот или иной вид лечения.

Помимо операций при промежуточной и распространенной стадии, необходимо отметить, что даже в пределах ранних стадий (0 и А) большинство пациентов имели факторы высокого риска рецидива: наибольшая опухоль размером более 5 см, и/или наличие более 3 опухолей, и/или наличие микрососудистой инвазии или незначительной макрососудистой инвазии (Vp1/2), и/или низкой степени дифференцировки (G3–4). Таких пациентов в нашем исследовании было 85 из 139 (61,2%). Добавляя к ним промежуточную и распространенные стадии, мы получаем, что 3 из 4 прооперированных больных нуждаются в дополнительной системной терапии [33].

Многие эксперты отмечают, что в рандомизированных исследованиях по адъювантной терапии не учитывается такой фактор, как уровень АФП, несмотря на его доказанную прогностическую значимость [1, 19, 34]. В проведенном нами исследовании медиана БРВ у пациентов с АФП более 400 нг/мл была 9,6 против 22,8 мес. (ОР 0,75; 95% ДИ 0,42–1,34), что не имело статистической достоверности. Медиана АФП после операции снизилась с 20,37 до 4,27 нг/мл. Оценить АФП после резекции печени удалось только у 113 пациентов, при этом у 33 уровень АФП остался выше нормы, а у 11 человек – выше

100 нг/мл. Медиана БРВ у пациентов с сохраняющимся АФП выше нормы составила 7 мес., а медиана ОВ – 20 мес., что также говорит о негативном влиянии такого фактора, как АФП.

Интересным представляется влияние этиологии на отдаленные результаты хирургического лечения. Вирусная этиология приводила к более ранним рецидивам и сокращала показатели БРВ и ОВ. Полученные данные согласуются с зарубежными исследованиями [14, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены данные самого крупного многоцентрового исследования по хирургическому лечению ГЦР в российской клинической практике. Резекции печени различного объема выполняются в том числе и за рамками клинических рекомендаций. Наибольшее влияние на результаты лечения оказывала стадия заболевания, наличие макро- и микрососудистой инвазии, этиология. 3 из 4 пациентов имели факторы риска возникновения рецидива. Полученные данные говорят о необходимости более тщательного отбора пациентов на хирургическое лечение и внедрения комплексного подхода в лечении данной группы больных.

Поступила / Received 29.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2024
Принята в печать / Accepted 25.09.2024



Список литературы / References

- Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>.
- Kim DY. Changing etiology and epidemiology of hepatocellular carcinoma: Asia and worldwide. *J Liver Cancer*. 2024;24(1):62–70. <https://doi.org/10.17998/jlc.2024.03.13>.
- Younossi ZM, Wong G, Anstee QM, Henry L. The Global Burden of Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):1978–1991. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.015>.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
- Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1157. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08904-3>.
- Allaire M, Bruix J, Korenjak M, Manes S, Maravic Z, Reeves H et al. What to do about hepatocellular carcinoma: Recommendations for health authorities from the International Liver Cancer Association. *JHEP Rep*. 2022;4(12):100578. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.100578>.
- Sandri GBL, Colasanti M, Aldrighetti L, Guglielmi A, Cillo U, Mazzaferro V et al. Is minimally invasive liver surgery a reasonable option in recurrent HCC? A snapshot from the I Go MILS registry. *Updates Surg*. 2022;74(2):799. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01200-6>.
- Zhang JF, Shu ZJ, Xie CY, Li Q, Jin XH, Gu W et al. Prognosis of unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of seven staging systems (TNM, Okuda, BCLC, CLIP, CUP, JIS, CIS) in a Chinese cohort. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e88182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088182>.
- Chen ZH, Hong YF, Lin J, Li X, Wu DH, Wen JY et al. Validation and ranking of seven staging systems of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2017;14(1):705–714. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6222>.
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681–693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
- Chui AMN, Yau TCC, Cheung TT. An overview in management of hepatocellular carcinoma in Hong Kong using the Hong Kong Liver Cancer (HKL) staging system. *Glob Health Med*. 2020;2(5):312–318. <https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01062>.
- Sun HC, Zhou J, Wang Z, Liu X, Xie Q, Jia W et al. Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition). *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2022;11(2):227–252. <https://doi.org/10.21037/hbsn-21-328>.
- Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer*. 2021;10(3):181–223. <https://doi.org/10.1159/000514174>.
- Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N et al. Liver Cancer Study Group of Japan. A comparison of the surgical outcomes among patients with HBV-positive, HCV-positive, and non-B non-C hepatocellular carcinoma: a nationwide study of 11,950 patients. *Ann Surg*. 2015;261(3):513–520. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000821>.
- Krenzien F, Schmelzle M, Struecker B, Raschzok N, Benzing C, Jara M et al. Liver Transplantation and Liver Resection for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(5):840–848. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3690-4>.
- Yang XD, Pan LH, Wang L, Ke Y, Cao J, Yang C et al. Systematic Review of Single Large and/or Multinodular Hepatocellular Carcinoma: Surgical Resection Improves Survival. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(13):5541–5547. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.13.5541>.
- Famularo S, Donadon M, Cipriani F, Fazio F, Ardito F, Iaria M et al. Machine Learning Predictive Model to Guide Treatment Allocation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Surgery. *JAMA Surg*. 2023;158(2):192–202. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.6697>.
- Albaradei S, Thafar M, Alsaedi A, Van Neste C, Gojbori T, Essack M, Gao X. Machine learning and deep learning methods that use omics data for metastasis prediction. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:5008–5018. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.09.001>.
- Machairas N, Tsilimigras DI, Pawlik TM. State-of-the-art surgery for hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(7):2151–2162. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02298-3>.
- Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003;38(2):200–207. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00360-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00360-4).
- Jung SM, Kim JM, Choi GS, Kwon CHD, Yi NJ, Lee KW et al. Characteristics of Early Recurrence After Curative Liver Resection for Solitary Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(2):304–311. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3927-2>.

22. Llovet JM, Pinyol R, Yarchoan M, Singal AG, Marron TU, Schwartz M et al. Adjuvant and neoadjuvant immunotherapies in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(4):294–311. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00868-0>.
23. Qin S, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC et al.; IMBrave050 investigators. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMBrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10415):1835–1847. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01796-8).
24. Бредер ВВ, Базин ИС, Балахнин ПВ, Вишке ЭР, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2-1):494–538. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538>.
Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, Virshke ER, Kosyrev VYu, Ledin EV et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. Practical recommendations RUSSCO, part 1. *Malignant Tumors*. 2023;13(3s2-1):494–538. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538>.
25. Бахтин ВА, Янченко ВА, Кучеров АА. Отдаленные результаты хирургического лечения злокачественных поражений печени, ассоциированных с хроническим вирусным гепатитом и циррозом. *Фундаментальные исследования*. 2012;7(1):30–33. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30032>.
Bakhtin VA, Yanchenko VA, Kucherov AA. Long-term results of surgical treatment of malignant liver lesions associated with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Fundamental Research*. 2012;7(1):30–33. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30032>.
26. Шабунин АВ, Белин ВВ, Греков ДН, Тавобилов ТМ, Дроздов ПА, Лебедев СС и др. Гепатоцеллюлярный рак. Современные тенденции и результаты хирургического лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022;27(3):22–32. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-22-32>.
Shabunin AV, Belin VV, Grekov DN, Tavobilov MM, Drozdov PA, Lebedev SS et al. Hepatocellular cancer. Current trends and the results in surgical treatment. *Annals of HPB Surgery*. 2022;27(3):22–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-3-22-32>.
27. Fite EL, Makary MS. Transarterial Chemoembolization Treatment Paradigms for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. 2024;16(13):2430. <https://doi.org/10.3390/cancers16132430>.
28. Brozzetti S, D'Alterio C, Bini S, Antimi J, Rocco B, Fassari A et al. Surgical Resection Is Superior to TACE in the Treatment of HCC in a Well Selected Cohort of BCLC-B Elderly Patients-A Retrospective Observational Study. *Cancers*. 2022;14(18):4422. <https://doi.org/10.3390/cancers14184422>.
29. Manjunatha N, Ganduri V, Rajasekaran K, Duraiyaran S, Adefuye M. Transarterial Chemoembolization and Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(8):e28439. <https://doi.org/10.7759/cureus.28439>.
30. Ueshima K, Kudo M, Tsuchiya K, Kato N, Yamashita T, Shimose S et al. Primary analysis of a phase II study of atezolizumab plus bevacizumab for TACE-unsuitable patients with tumor burden beyond up-to-seven criteria in intermediate-stage hepatocellular carcinoma: REPLACEMENT study. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):4125. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4125.
31. Kudo M, Finn RS, Galle PR, Zhu AX, Ducreux M, Cheng AL et al. IMBrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study. *Liver Cancer*. 2023;12:238–250. <https://doi.org/10.1159/000528272>.
32. Lazzaro A, Hartshorn KL. A Comprehensive Narrative Review on the History, Current Landscape, and Future Directions of Hepatocellular Carcinoma (HCC) Systemic Therapy. *Cancers*. 2023;15(9):2506. <https://doi.org/10.3390/cancers15092506>.
33. Singal AG, Yarchoan M, Yopp A, Sapisochin G, Pinato DJ, Pillai A. Neoadjuvant and adjuvant systemic therapy in HCC: Current status and the future. *Hepatol Commun*. 2024;8(6):e0430. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000430>.
34. Nevala R, Ruocco R, Criscuolo L, Villani A, Alfano M, Beccia D et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol*. 2023;29(8):1243–1260. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i8.1243>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Петкау

Концепция и дизайн исследования – В.В. Петкау

Написание текста – В.В. Петкау

Сбор и обработка материала – В.В. Петкау, Р.И. Расулов, А.А. Муратов, Г.В. Нурбекян, И.Б. Уваров, А.А. Киришин, Р.В. Орлова, Н.В. Попова, М.С. Диникин, Р.Ю. Хлобыстин, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, О.Г. Орлов

Обзор литературы – В.В. Петкау

Анализ материала – В.В. Петкау

Статистическая обработка – В.В. Петкау

Редактирование – В.В. Петкау

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Петкау, Р.И. Расулов, А.А. Муратов, Г.В. Нурбекян, И.Б. Уваров, А.А. Киришин, Р.В. Орлова, Н.В. Попова, М.С. Диникин, Р.Ю. Хлобыстин, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, О.Г. Орлов

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Petkau

Study concept and design – Vladislav V. Petkau

Text development – Vladislav V. Petkau

Collection and processing of material – Vladislav V. Petkau, Rodion I. Rasulov, Andrey A. Muratov, Gregory V. Nurbekyan, Ivan B. Uvarov, Aleksandr A. Kirshin, Rashida V. Orlova, Natalia V. Popova, Mikhail S. Dinikin, Ruslan Yu. Khlobystin, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Oleg G. Orlov

Literature review – Vladislav V. Petkau

Material analysis – Vladislav V. Petkau

Statistical processing – Vladislav V. Petkau

Editing – Vladislav V. Petkau

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Petkau, Rodion I. Rasulov, Andrey A. Muratov, Gregory V. Nurbekyan, Ivan B. Uvarov, Aleksandr A. Kirshin, Rashida V. Orlova, Natalia V. Popova, Mikhail S. Dinikin, Ruslan Yu. Khlobystin, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Oleg G. Orlov

Информация об авторах:

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru
Расулов Родион Исмагилович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи, Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; заведующий кафедрой онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 664049, Россия, Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100; <https://orcid.org/0000-0002-3671-1459>; gava2010@yandex.ru

Муратов Андрей Анатольевич, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 (хирургическое), Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; <https://orcid.org/0000-0003-3418-5034>; murat.irk@mail.ru

Нурбекян Григорий Валерьевич, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 (хирургическое), Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; <https://orcid.org/0000-0001-8221-7470>; busiktasya@mail.ru

Уваров Иван Борисович, д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; заведующий онкологическим отделением №3, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; <https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>; uvarovivan@yandex.ru

Кишин Александр Александрович, к.м.н., главный внештатный трансплантолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Казань, Сибирский тракт, д. 29; доцент кафедры хирургических болезней постдипломной подготовки Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; <https://orcid.org/0000-0002-3322-4284>; kirshinalex80@mail.ru

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8А; главный специалист по клинической онкологии, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; orlova_rashida@mail.ru

Попова Наталья Викторовна, врач-онколог, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>; nvpopova@yandex.ru

Динкин Михаил Сергеевич, врач-онколог, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0003-0272-4240>; dinikin20@mail.ru

Хлобыстин Руслан Юрьевич, к.м.н., врач-онколог, Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России; 660037, Россия, Красноярск, ул. Коломенская, д. 26; ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0009-0009-6959-6619>; oncolog_hr@list.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; sova@rambler.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог хирургического отделения №8, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Орлов Олег Григорьевич, к.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии и хирургии, Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; <https://orcid.org/0000-0001-5988-0549>; orl75@mail.ru

Information about the author:

Vladislav V. Petkau, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Rodion I. Rasulov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Regional Oncology Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; Head of the Department of Oncology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 100, Yubileiny Microdistrict, Irkutsk, 664049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3671-1459>; gava2010@yandex.ru

Andrey A. Muratov, Oncologist of the Department of Abdominal Oncology No. 1 (Surgical), Regional Oncology Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3418-5034>; murat.irk@mail.ru

Gregory V. Nurbekyan, Oncologist of the Department of Abdominal Oncology No. 1 (Surgical), Regional Oncology Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8221-7470>; busiktasya@mail.ru

Ivan B. Uvarov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Surgery No. 2, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of the Oncology Department No. 3, Clinical Oncology Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2725-3281>; uvarovivan@yandex.ru

Aleksandr A. Kirshin, Cand. Sci. (Med.), Chief Freelance Transplantologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract, Kazan, 420029, Russia; Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Training, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, 18, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3322-4284>; kirshinalex80@mail.ru

Rashida V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, Faculty of Medicine, St Petersburg State University; 8А, 21-ya Liniya Vasilevskogo Ostrova St., St Petersburg, 199106, Russia; Chief Specialist in Clinical Oncology, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alley, St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; orlova_rashida@mail.ru

Natalia V. Popova, Oncologist, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alley, St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>; nvpopova@yandex.ru

Mikhail S. Dinikin, Oncologist, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alley, St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0272-4240>; dinikin20@mail.ru

Ruslan Yu. Khlobystin, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 26, Kolomenskaya St, Krasnoyarsk, 660037, Russia; Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-6959-6619>; oncolog_hr@list.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; sova@rambler.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Oncologist of the Surgical Department No. 8, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Oleg G. Orlov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Abdominal Oncology and Surgery, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5988-0549>; orl75@mail.ru

Опыт применения периоперационной лекарственной терапии у пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого (результаты наблюдательного исследования «КАРЛ-001»)

К.К. Лактионов^{1,2}, В.В. Бредер¹, А.К. Аллахвердиев³, А.М. Казаков^{1✉}, kazakovich873@gmail.com, А.Е. Горохов¹, Д.И. Юдин¹, Д.Л. Строяковский⁴, Я.С. Ахмадиярова⁴, В.В. Козлов^{5,9}, А.М. Федунь⁵, Т.Ф. Ибрагимов⁶, Т.А. Санникова⁷, И.В. Плохотенко⁸

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

⁴ Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30

⁵ Новосибирский областной онкологический клинический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2

⁶ Подольская городская клиническая больница; 142110, Россия, Московская обл., Подольск, ул. Кирова, д. 38, корп. 18

⁷ Пермская краевая клиническая больница; 614990, Россия, Пермь, ул. Пушкина, д. 85

⁸ Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1

⁹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

Введение. В статье рассмотрены подходы к лечению пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Особое внимание уделяется неоадьювантной и адьювантной лекарственной терапии.

Цель. Оценить эффективность неоадьювантных методов лечения, таких как неоадьювантная химио- и иммунотерапия, и адьювантных подходов к терапии НМРЛ III стадии.

Материалы и методы. Результаты были получены в ходе исследования – клиническая апробация рака легкого («КАРЛ-001»). В исследование было включено 186 нелеченных пациентов с НМРЛ IIIA-IIIC стадии (160 пациентов с IIIA стадией, 25 с IIIB и 1 с IIIC). Включено 108 пациентов с аденокарциномой и 78 с плоскоклеточным раком. Операция с адьювантной полихимиотерапией (аПХТ) была выполнена 118 пациентам, неоадьювантная полихимиотерапия (неоПХТ) с последующей операцией – 49 пациентам, а неоадьювантная иммунотерапия (неоИХТ) – 19 пациентам. Медиана наблюдения составила 40 мес.

Результаты. Применение как адьювантной, так и неоадьювантной химиотерапии продемонстрировало одинаковую эффективность. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) в группах аПХТ и неоПХТ составила 30,4 и 32,6 мес. соответственно (статистически значимо не различались). Общая выживаемость (ОВ) также статистически значимо не различалась. Применение неоИХТ показало лучшие результаты по сравнению с неоПХТ. В группе неоИХТ медиана БРВ достигнута не была, в группе неоПХТ медиана БРВ составила 32,6 мес. ОВ была нумерологически выше в группе неоИХТ по сравнению с неоПХТ – на период наблюдения в 36 мес. составила 78,9 и 59,18% соответственно.

Выводы. Предоперационная и послеоперационная химиотерапия могут рассматриваться как равноценные варианты в лечении пациентов с III стадией НМРЛ. Применение неоИХТ продемонстрировало лучшие результаты по сравнению с неоПХТ. Дальнейшее изучение данных методов лечения позволит более персонализированно подходить к лечению пациентов с НМРЛ III стадии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, неоадьювантная химиотерапия, адьювантная химиотерапия, химиоиммунотерапия, пембролизумаб, прогноз

Благодарности: компания АНО «НООП» является спонсором и координатором данного исследования. Коллектив авторов выражает благодарность компании AstraZeneca.

Для цитирования: Лактионов КК, Бредер ВВ, Аллахвердиев АК, Казаков АМ, Горохов АЕ, Юдин ДИ, Строяковский ДЛ, Ахмадиярова ЯС, Козлов ВВ, Федунь АМ, Ибрагимов ТФ, Санникова ТА, Плохотенко ИВ. Опыт применения периоперационной лекарственной терапии у пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого (результаты наблюдательного исследования «КАРЛ-001»). *Медицинский совет.* 2024;18(21):124–132. <https://doi.org/10.21518/ms2024-507>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with perioperative drug therapy in patients with stage III non-small cell lung cancer (results of the observational study CARL-001)

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Valeriy V. Breder¹, Arif K. Allakhverdiev³, Aleksey M. Kazakov^{1✉}, kazakovich873@gmail.com, Arthur E. Gorokhov¹, Denis I. Yudin¹, Daniil L. Stroyakovskiy⁴, Yana S. Akhmediyarova⁴, Vadim V. Kozlov⁵, Andrey M. Fedun⁵, Timur F. Ibragimov⁶, Tatyana A. Sannikova⁷, Irina V. Plokhotenko⁸

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

⁴ Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Krasnogorsk, Istra, Moscow Region, 143515, Russia

⁵ Novosibirsk Regional Oncology Clinical Dispensary; 2, Plakhotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia

⁶ Podolsk City Clinical Hospital; 38, Bldg. 18, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia

⁷ Perm Krai Clinical Hospital; 85, Pushkin St., Perm, 614990, Russia

⁸ Clinical Oncology Dispensary; 9, Bldg. 1, Zaverityaev St., Omsk, 644013, Russia

⁹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Introduction. The article considers approaches to the treatment of patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). Particular attention is paid to neoadjuvant and adjuvant drug therapy.

Aim. To evaluate the efficacy of neoadjuvant treatments, such as neoadjuvant chemotherapy and immunochemotherapy, and adjuvant approaches to the stage III NSCLC treatment.

Materials and methods. The results were obtained during the study: Clinical Testing of Lung Cancer ("CARL-001"). A total of 186 untreated patients with stage IIIA–IIIC NSCLC (160 patients with stage IIIA, 25 patients with IIIB and 1 with IIIC) were enrolled in the study. The study included 108 patients with adenocarcinoma and 78 with squamous cell carcinoma. 118 patients underwent surgery with adjuvant polychemotherapy (aPCT), 49 patients underwent neoadjuvant polychemotherapy (neoPCT) followed by surgery, and 19 patients had neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy (neoICT). The median follow-up was 40 months.

Results. Both adjuvant and neoadjuvant chemotherapy shared equivalent efficacy. The median relapse-free survival (RFS) in the aPCT and neoPCT groups was 30.4 and 32.6 months, respectively (differences between groups were not statistically significant). There was no significant difference in overall survival (OS) either. The use of neoICT showed better results as compared to neoPCT. The median RFS was not reached in the neoICT group, the median RFS in the neoPCT group was 32.6 months. OS was numerically higher in the neoICT group as compared to the neoPCT group, and accounted for 78.9% and 59.18% over a 36-month follow-up period, respectively.

Conclusions. Preoperative chemotherapy is proven to be equal to the postoperative chemotherapy in the treatment of patients with stage III NSCLC. The use of neoICT demonstrated better results as compared to neoPCT. Further study of these treatments will allow a more personalized approach to the treatment of patients with stage III NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, chemo-immunotherapy, pembrolizumab, prognosis

Acknowledgments: the company Autonomous Non-Profit Organization National Society of Onco-Pulmonologists is the sponsor and coordinator of this study. The authors would like to thank AstraZeneca.

For citation: Laktionov KK, Breder VV, Allakhverdiev AK, Kazakov AM, Gorokhov AE, Yudin DI, Stroyakovskiy DL, Akhmediyarova YaS, Kozlov VV, Fedun AM, Ibragimov TF, Sannikova TA, Plokhotenko IV. Experience with perioperative drug therapy in patients with stage III non-small cell lung cancer (results of the observational study CARL-001). *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(21):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-507>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является чрезвычайно распространенным заболеванием, занимающим первые места по распространенности среди злокачественных новообразований как в России, так и в зарубежных странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак легкого является лидирующей причиной смертности от злокачественных новообразований [1, 2]. Примерно 20–35% случаев впервые выявленного НМРЛ приходится на III стадию заболевания

(IIIA, IIIB, IIIC) [3, 4]. При выявлении НМРЛ III стадии, т. е. местнораспространенного процесса, возможны различные подходы к терапии, различающиеся в основном в зависимости от уточненной III стадии – IIIA, В или С. В случае выявления IIIA стадии с N2-положительным статусом наиболее распространенной тактикой лечения является проведение неoadъювантного системного лечения с последующим проведением оперативного вмешательства. В случае изначальной резектабельности процесса проводится оперативное лечение up-front с последующим проведением адъювантной системной терапии [5, 6].

Оба подхода по результатам достаточно обширных исследований показали практически одинаковую эффективность, демонстрируя отсутствие значимых различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) в зависимости от времени проведения полихимиотерапии – до или после операции у пациентов с операбельным НМРЛ [7, 8]. До относительно недавнего времени системная нео- и адъювантная терапия проводилась только при помощи использования химиотерапевтических препаратов – платинового дублета или иных вариантов. Различные варианты комбинаций химиопрепаратов, использовавшихся в качестве неоадъювантной химиотерапии у пациентов с IIIA стадией НМРЛ, показали весьма неплохие результаты в виде высокой частоты рентгенологических ответов на лечение и высокой частоты выполненных после этого радикальных оперативных вмешательств [9–11].

Результаты данной плеяды исследований стали основанием для включения неоадъювантной химиотерапии в клинические рекомендации по лечению НМРЛ. Аналогичные исследования проводились и в отношении применения адъювантной полихимиотерапии у пациентов, радикально прооперированных по поводу НМРЛ. Крупное исследование LACE показало, что пациенты с I–III стадией заболевания, получавшие химиотерапию, имели более высокий уровень 5-летней выживаемости, чем те, кто находился под наблюдением: 44,5% против 40,4%. Кроме того, пациенты, получавшие химиотерапию, также имели значительно более высокую ВБП, чем те, кто находился под наблюдением (39,4% против 34,3% за пять лет). Преимущество от проведенной адъювантной химиотерапии нарастало по мере роста стадии заболевания [12]. Аналогичные результаты были получены и по результатам других исследований [13].

По мере активного внедрения в клиническую практику ингибиторов контрольных точек иммунитета, которые, применяясь как в монотерапии, так и в комбинации с химиопрепаратами, показали впечатляющие результаты лечения пациентов с диссеминированным НМРЛ без активирующих мутаций. Данные препараты стали использоваться и при нео-, и при адъювантной терапии пациентов с НМРЛ. В качестве примера можно привести рандомизированное исследование III фазы, в котором пациенты с резектабельным НМРЛ IB–IIIA стадии рандомизировались в две группы – неоадъювантная полихимиотерапия платиновым дублетом и аналогичный режим полихимиотерапии с добавлением ниволумаба. После неоадъювантного лечения следовала операция. По результатам исследования оказалось, что медиана ВБП в группе неоадъювантной иммунохимиотерапии составила 31,6 мес., тогда как в группе химиотерапии – 20,8 мес. На период наблюдения в 2 года процент выживших пациентов, получавших неоадъювантную химиоиммунотерапию и химиотерапию, составил 63,8 и 45,3% соответственно. Полный патоморфологический ответ в группе иммунохимиотерапии составил 24,0%, в группе химиотерапии – 2,2% [14].

Полученные результаты наглядно демонстрируют повышение эффективности неоадъювантного лечения при добавлении к нему ингибитора контрольных точек иммунитета.

Аналогичные результаты были достигнуты и при использовании иммунотерапевтических препаратов в адъювантном режиме. В качестве примера можно привести исследование Impower 010, в котором было показано, что добавление атезолизумаба к стандартной адъювантной платиносодержащей терапии после радикального оперативного лечения у пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадии без активирующих мутаций с уровнем PD-L1 выше 1% значительно увеличивало ВБП по сравнению с группой пациентов, получивших только стандартную платиносодержащую терапию. Кроме того, показатели ОВ в группе атезолизумаба с экспрессией PD-L1 50% и более через 36 и 60 мес. составили 82,1 и 76,8% соответственно по сравнению с 78,9 и 67,5% в группе химиотерапии [15].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что добавление ингибиторов контрольных точек иммунитета к нео- или адъювантной терапии повышает эффективность проводимого лечения и улучшает прогноз заболевания [16–20].

Настоящая работа посвящена описанию наблюдательного исследования «КАРЛ-001» с **целью** демонстрации эффективности применения как неоадъювантных подходов к лечению, таких как использование иммунохимиотерапии или только химиотерапии, так и использования адъювантных режимов полихимиотерапии. Период набора пациентов составил 3 года и 10 мес. (01.2020–10.2023 г.). Медиана наблюдения на период завершения сбора информации и ее анализа составила 40 мес. Исследование зарегистрировано на ресурсе ClinicalTrials.gov под номером NCT05157503.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании «Клиническая апробация рака легкого» («КАРЛ-001») принимало участие 27 центров: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, ПЭТ «Технолоджи», Подольская городская клиническая больница, ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Сургутский онкологический центр (БУ «Сургутская окружная клиническая больница»), Городская онкологическая больница №62, ГБУЗ «Научно исследовательский институт «Краевая клиническая больница им. проф. С.В. Очаповского», ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ГУЗ «ОКОД», Ульяновск, Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, ГАУЗ НО НИИКО «НОКОД», Свердловский областной онкологический диспансер, ГБУЗ МО «ПОКБ», ЦАОП МГОБ №62 ДЗМ, ГБУЗ МО «Домодедовская центральная городская больница» (ДЦГБ), ГБУЗ «ПК ПКОВ», Пермь, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, СПбГУЗ «ГКОД», Санкт-Петербург, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, БУЗОО «КОД», Омск, ГБУЗ МО «НФОБ», ГБУЗ РК «КРКОД» им. В.М. Ефетова, ГАУЗ «РКОД Минздрава», Уфа, ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Ярославская областная клиническая онкологическая

больница, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер». Всего в исследование было включено 186 пациентов с установленным диагнозом «немелкоклеточный рак легкого» (табл. 1).

Адьювантную терапию получили 118 пациентов. Характеристика группы представлена в табл. 2.

В группе неоадьювантного лечения было 68 человек. Характеристика группы представлена в табл. 3.

В качестве иммунохимиотерапии использовалась схема «пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин» (6 человек) или «пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин» (13 человек), 3 курса.

В группе неоадьювантной полихимиотерапии было следующее распределение по гистологическим подтипам:

● Таблица 1. Клинико-морфологические данные

● Table 1. Clinical and morphological data

Пол	Женщины (n = 98)	Мужчины (n = 88)	
Возраст	Медиана возраста 56 лет		
Гистологический тип	Аденокарцинома		Плоскоклеточный рак
	108		78
Стадия	IIIA	IIIB	IIIC
	160	25	1
Объем проведенного лечения	неоИХТ + операция	неоПХТ + операция	Операция + адьювантная ПХТ
	19	49	118
Объем операции	Лоб-/билобэктомия		Пулumonэктомия
	159		27

● Таблица 3. Клинико-морфологические данные

● Table 3. Clinical and morphological data

Пол	Женщины (n = 62)		Мужчины (n = 6)	
Возраст	Медиана возраста 54 года			
Гистологический тип	Аденокарцинома		Плоскоклеточный рак	
	27		41	
Стадия	IIIA	IIIB		IIIC
	44	24		0
Схемы лечения	неоПХТ		неоИХТ	
	49		19	
Объем операции	Лоб-/билобэктомия		Пулumonэктомия	
	100		18	
Генетический статус (определен у 22 пациентов с аденокарциномой)	Мутация в гене EGFR		Транслокация ALK	
	2		0	
Статус PD-L1 (определен у 30 человек)	PD-L1 > 50%	PD-L1 1–49%		отрицательный PD-L1
	8	11		11

19 человек (38,7%) – аденокарцинома, 30 человек (61,3%) – плоскоклеточный рак легкого. Распределение по стадиям представлено на рис. 1.

Подавляющему большинству пациентов была выполнена лобэктомия – 45 пациентов (91,8%), пневмонэктомия была выполнена 4 пациентам (8,2%).

В группе неоадьювантной иммунохимиотерапии было следующее распределение по гистологическим подтипам: 8 человек (42,1%) – аденокарцинома, 11 человек (57,9%) – плоскоклеточный рак легкого. Распределение по стадиям представлено на рис. 2.

Большинству пациентов была выполнена лоб-/билобэктомия – 14 пациентов (73,7%), пневмонэктомия была выполнена 5 пациентам (26,3%).

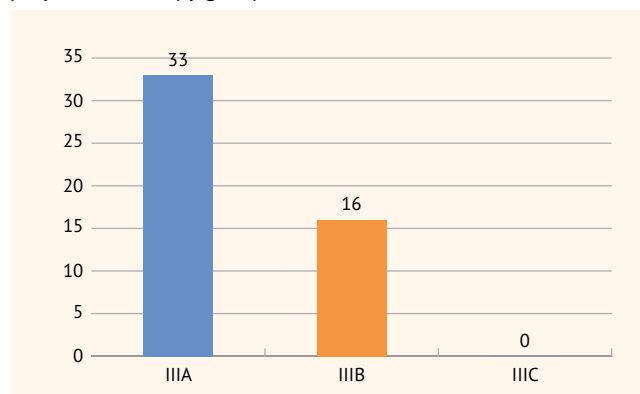
● Таблица 2. Клинико-морфологические данные

● Table 2. Clinical and morphological data

Пол	Женщины (n = 36)		Мужчины (n = 82)	
Возраст	Медиана возраста 59 лет			
Гистологический тип	Аденокарцинома		Плоскоклеточный рак	
	82		36	
Стадия	IIIA	IIIB	IIIC	
	113	4	1	
Схемы лечения	гемцитабин + цисплатин	паклитаксел + карбоплатин	пеметрексед + цисплатин	
	17	81	20	
Объем операции	Лоб-/билобэктомия		Пулumonэктомия	
	100		18	
Генетический статус (определен у 60 пациентов с аденокарциномой)	Мутация в гене EGFR		Транслокация ALK	
	4		2	
Статус PD-L1 (определен у 59 человек)	PD-L1 > 50%	PD-L1 1–49%	отрицательный PD-L1	
	12	16	31	

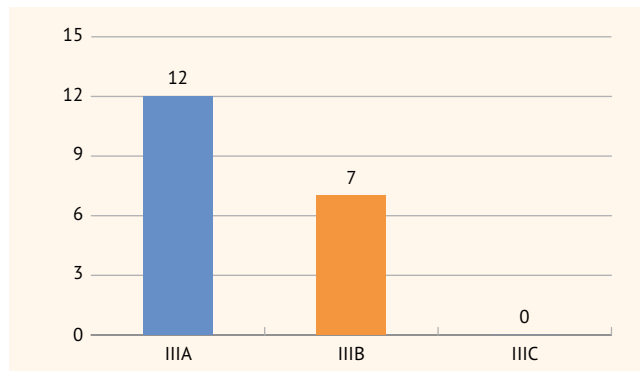
● Рисунок 1. Распределение пациентов по стадиям в группе неоадьювантной полихимиотерапии

● Figure 1. Distribution of patients by stages in the neoadjuvant polychemotherapy group



● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по стадиям в группе неoadъювантной иммунохимиотерапии

● **Figure 2.** Distribution of patients by stages in the neoadjuvant immunochemotherapy group



У 30 (44,1%) пациентов, входивших в группу неoadъювантной терапии, также был определен статус PD-L1. В группе неoadъювантной полихимиотерапии (16 пациентов) распределение было следующим: PD-L1 > 50% был выявлен у 25% пациентов, PD-L1 1–49% – у 31,25% пациентов и отрицательный PD-L1-статус – у 43,75% пациентов. Аналогичные показатели (14 пациентов) в группе неoadъювантной иммунохимиотерапии составили 28,6% пациентов (PD-L1 50% и более), 42,9% (PD-L1 1–49%), 28,6% (PD-L1 отрицательный).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами было проведено сравнение эффективности неoadъювантной системной терапии между двумя группами пациентов: неoadъювантной полихимиотерапии и неoadъювантной химиоиммунотерапии. Период наблюдения составил 3 года. В группе неoadъювантной химиотерапии медиана безрецидивной выживаемости составила 32,6 мес., тогда как в группе химиоиммунотерапии данный показатель достигнут не был. Более детальная оценка безрецидивной выживаемости в двух группах пациентов представлена на *рис. 3*.

Как видно, безрецидивная выживаемость в группе химиоиммунотерапии была статистически значимо выше по сравнению с группой полихимиотерапии, что соответствует общемировым данным (*рис. 3*). Несмотря на то что количество пациентов в двух представленных группах было неравно (в группе неoadъювантной полихимиотерапии было 49 человек, а в группе химиоиммунотерапии – 19), распределение по стадиям было практически одинаковым. В группе неoadъювантной полихимиотерапии было 68% пациентов с IIIA стадией и 32% с IIIB, в то время как в группе химиоиммунотерапии распределение было следующим: 64% пациентов с IIIA стадией и 36% с IIIB. Распределение по уровню экспрессии PD-L1 в обеих группах было следующим: гиперэкспрессия PD-L1 > 50% (25 и 28,6%), PD-L1 1–49% (31,25 и 42,9%) и отрицательный PD-L1-статус (43,75 и 28,6%) в группах полихимиотерапии и иммунохимиотерапии соответственно.

Вышеописанные данные говорят о том, что группы были в целом схожи по клинико-морфологическим

параметрам, что также подтверждает полученные результаты и преимущество неoadъювантной химиоиммунотерапии над полихимиотерапией. Также в обеих группах подавляющему числу пациентов была проведена лобэктомия – 91,8% в группе полихимиотерапии и 73,7% в группе химиоиммунотерапии. Общая выживаемость обеих групп пациентов представлена на *рис. 4*.

Как видно, общая выживаемость была нумерологически выше в группе химиоиммунотерапии, хотя медианы общей выживаемости в обеих группах на период наблюдения в 3 года достигнуты не были (*рис. 4*).

Анализ результатов лечения в группе пациентов, получивших адъювантную терапию, позволил оценить показатели безрецидивной и общей выживаемости, которые представлены на *рис. 5*.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что показатели выживаемости больше напоминают аналогичные показатели в группе неoadъювантной полихимиотерапии. Сравнение безрецидивной и общей выживаемости в группах пациентов с неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапией представлено на *рис. 6, 7*.

Как видно из представленных данных, различий получено не было. Подавляющее большинство пациентов в группе адъювантной полихимиотерапии имели IIIA стадию – 96,6% по сравнению с 67,3% в группе неoadъювантной полихимиотерапии. Тем не менее медиана БРВ в группе адъювантной терапии составила 30,4 мес., что практически повторяет аналогичный показатель в группе неoadъювантного лечения – 32,6 мес.

Анализ общей выживаемости установил идентичность показателей трехлетней общей выживаемости независимо от варианта периперационной химиотерапии. В двух группах сравнения медиана общей выживаемости не была достигнута.

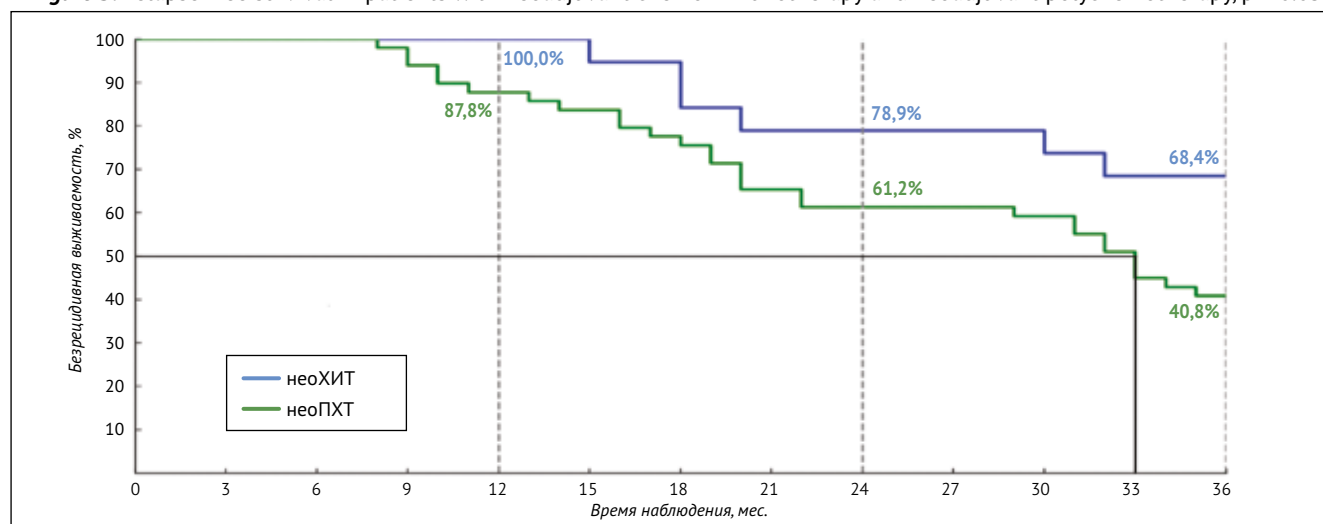
ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в данной работе результаты по эффективности и сравнению различных вариантов неoadъювантной терапии при НМРЛ повторяют общемировые данные. Результаты говорят о превосходящей эффективности неoadъювантной химиоиммунотерапии, о чем свидетельствует увеличение медианы безрецидивной выживаемости и значительная тенденция к увеличению общей выживаемости по сравнению с неoadъювантной химиотерапией. Сравнение эффективности двух вариантов периперационной лекарственной терапии: неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии – показало, что их эффективность равноценна, что также коррелирует с результатами крупных зарубежных исследований.

Исходя из полученных результатов, наилучшим вариантом ведения пациентов с НМРЛ III стадии в случае потенциально резектабельного процесса и операбельного статуса пациента является проведение неoadъювантной химиоиммунотерапии с последующим проведением оперативного лечения в необходимом объеме. Такой метод комбинированного лечения позволяет достичь наилучших отдаленных результатов. Тем не менее следует учесть, что

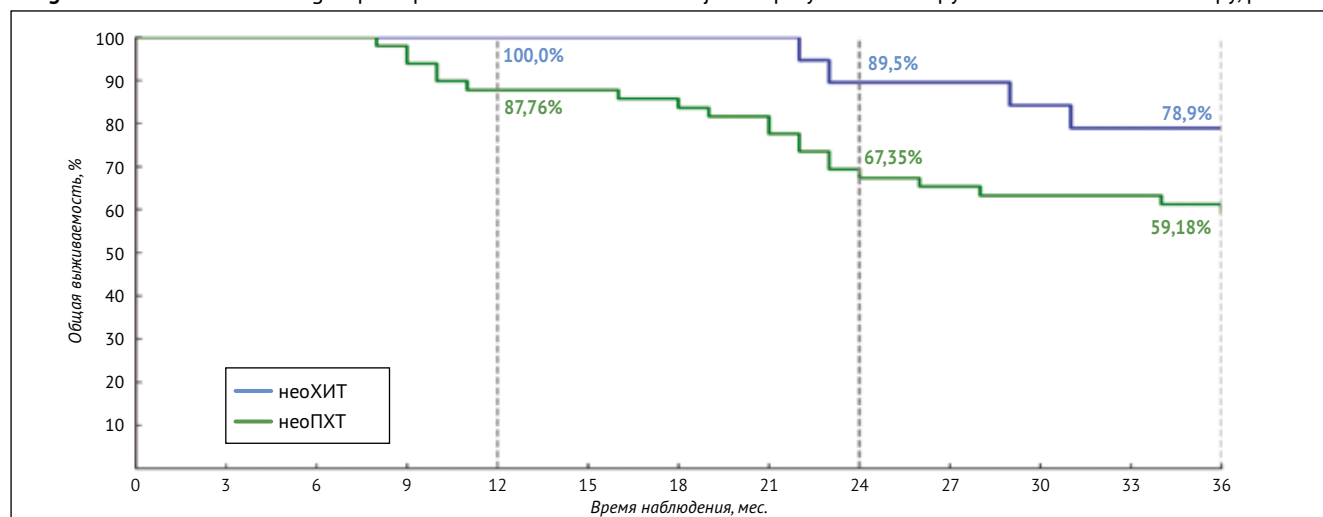
● **Рисунок 3.** Безрецидивная выживаемость у пациентов с неoadъювантной химиоиммунотерапией и неoadъювантной полихимиотерапией, $p = 0,05$

● **Figure 3.** Relapse-free survival in patients with neoadjuvant chemoimmunotherapy and neoadjuvant polychemotherapy, $p = 0.05$



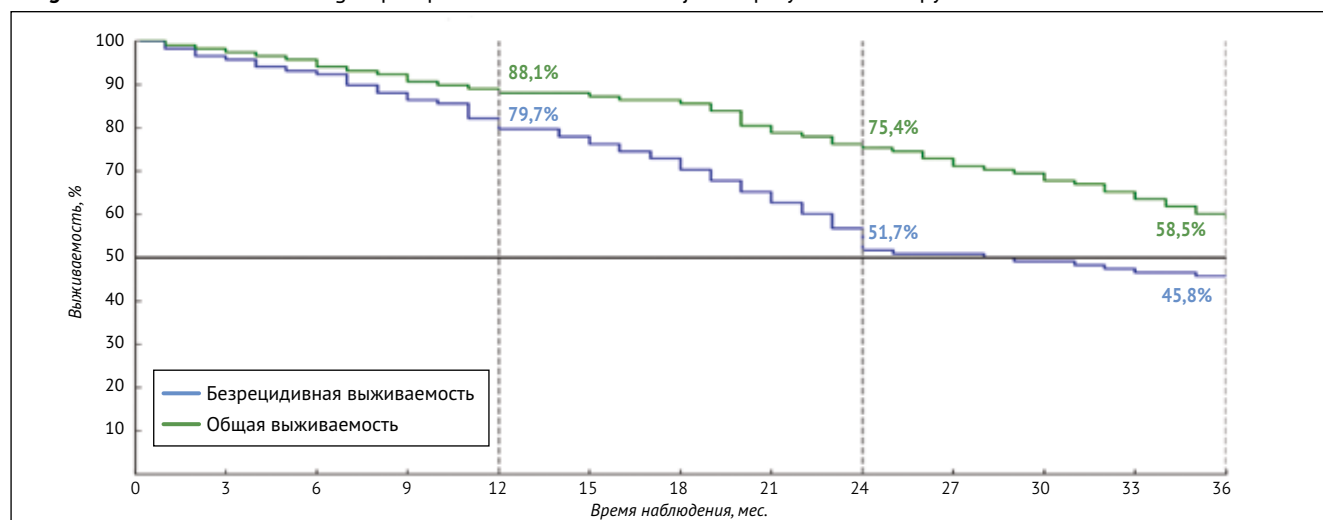
● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в группах пациентов, получивших неoadъювантную полихимиотерапию и химиоиммунотерапию, $p = 0,16$

● **Figure 4.** Overall survival in groups of patients who received neoadjuvant polychemotherapy and chemoimmunotherapy, $p = 0.16$



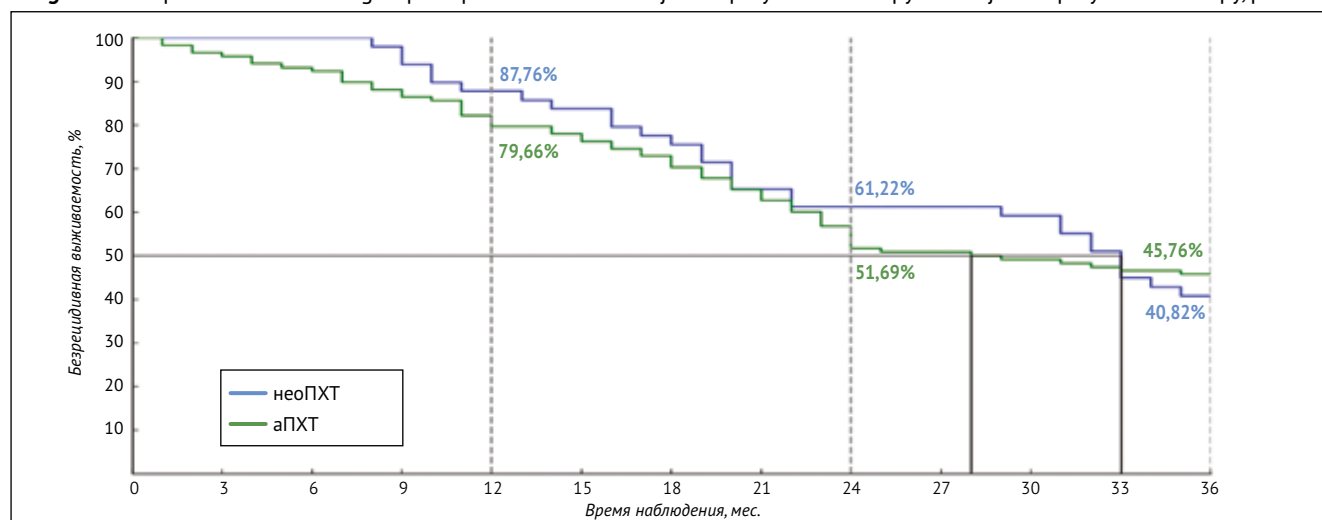
● **Рисунок 5.** Показатели выживаемости в группе пациентов, получивших адъювантную полихимиотерапию

● **Figure 5.** Survival rates in the group of patients who received adjuvant polychemotherapy



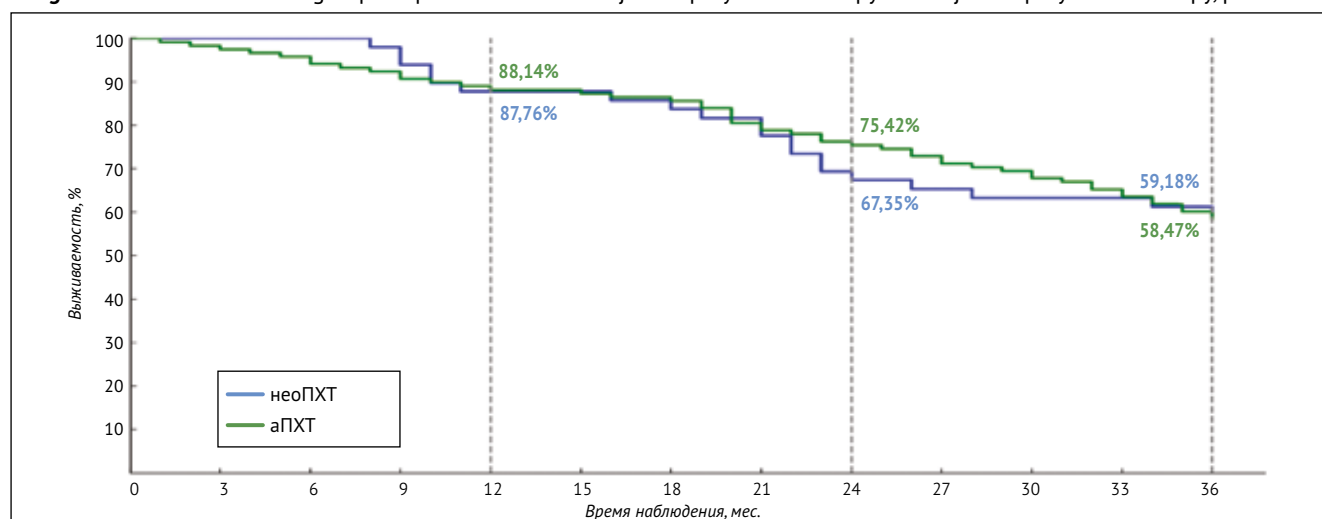
● **Рисунок 6.** Безрецидивная выживаемость в группах пациентов с неoadъювантной полихимиотерапией и адъювантной полихимиотерапией, $p = 0,81$

● **Figure 6.** Relapse-free survival in groups of patients with neoadjuvant polychemotherapy and adjuvant polychemotherapy, $p = 0.81$



● **Рисунок 7.** Общая выживаемость в группах пациентов с неoadъювантной полихимиотерапией и адъювантной полихимиотерапией, $p = 0,97$

● **Figure 7.** Overall survival in groups of patients with neoadjuvant polychemotherapy and adjuvant polychemotherapy, $p = 0.97$



настоящее исследование не обладает данными по эффективности адъювантной химиоиммунотерапии. В случае невозможности осуществления по тем или иным причинам неoadъювантной химиоиммунотерапии проведение неoadъювантной или адъювантной полихимиотерапии является равноценной опцией с точки зрения влияния на отдаленные результаты. В таком случае решение должно быть принято на основании изначального статуса резектабельности и операбельности.

ВЫВОДЫ

Лекарственная терапия НМРЛ развивается чрезвычайно активно, о чем свидетельствует постепенное начало применения препаратов, в данном случае ингибиторов контрольных точек иммунитета, в неoadъювантном и адъювантном режимах терапии, хотя изначально данные препараты применялись у пациентов с диссеминированным

заболеванием во второй и последующих линиях лечения. Данное «перемещение» препаратов из конечного в начальное применение говорит об их высокой эффективности и о бурном развитии лекарственного лечения НМРЛ в целом. Дальнейшее изучение реального опыта практического применения различных видов периоперационного лекарственного лечения сделает терапию НМРЛ еще более прецизионной и эффективной. Кроме того, перспективным выглядит исследование по сравнению эффективности адъювантной химиотерапии и химиоиммунотерапии в реальной клинической практике, поскольку, по данным крупных международных исследований, адъювантная терапия с добавлением иммунопрепаратов показала свое преимущество над адъювантной терапией химиопрепаратами.



Поступила / Received 09.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 31.10.2024
Принята в печать / Accepted 07.11.2024

Список литературы / References

1. Thandra K, Barsouk A, Saginala K, Aluru J, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol*. 2021;25(1):45–52. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.103829>.
2. Kratzer T, Bandi P, Freedman N, Smith R, Travis W, Jemal A, Siegel R. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer*. 2024;130(8):1330–1348. <https://doi.org/10.1002/cncr.35128>.
3. Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-González M, Rodríguez-Martínez Á, Giraldo-Osorio A, Varela-Lema L et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(1):506–518. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.40>.
4. Verfaillie S, Lambrecht M, Berkovic P, Dooms C, Nackaerts K, Van de Velde AS et al. Treatment of unresectable stage III NSCLC: Real world cohort study and literature review. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;36:100727. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100727>.
5. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3):41–59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
6. Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Demidova IA, Dengina NV et al. Practice guidelines for drug therapy of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors*. 2022;12(3):41–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
7. Van Schil PE, Berzenji L, Yogeswaran SK, Hendriks JM, Lauwers P. Surgical Management of Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:249. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00249>.
8. Wu Y, Yang X, Zhong W, Wu Y, Yang X, Zhong W et al. Multi-centre randomized controlled study comparing adjuvant vs neo-adjuvant chemotherapy with docetaxel plus carboplatin in resectable stage IB to IIIA NSCLC: final results of CSLC0501. *Ann Oncol*. 2016;27(6 Suppl.):VI407. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw381.01>.
9. McElroy P, Lim E. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. *J Thorac Dis*. 2014;6(2 Suppl.):S224–S227. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.26>.
10. De Marinis F, Gebbia V, De Petris L. Neoadjuvant chemotherapy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(4 Suppl.):iv116–iv122. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi920>.
11. Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. *J Thorac Oncol*. 2010;5(4):510–516. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181cd3345>.
12. Christopoulos P. The emerging perioperative treatment paradigm for non-small cell lung cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2024;13(1):12. <https://doi.org/10.21037/cco-23-137>.
13. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J; International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351–360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031644>.
14. Pirker R. Adjuvant Chemotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *Tanaffos*. 2012;11(1):12–17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4153177>.
15. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM et al.; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>.
16. Felip E, Altorki N, Vallieres E, Vynnychenko I, Akopov A, Martinez-Marti A et al. IMpower010: overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs best supportive care in resected NSCLC. In: *2022 World Conference on Lung Cancer, August 6–9, 2022, Vienna, Austria*. 2022. 12 p.
17. Zhang B, Xiao H, Pu X, Zhou C, Yang D, Li X et al. A real-world comparison between neoadjuvant chemoimmunotherapy and chemotherapy alone for resectable non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2023;12(1):274–286. <https://doi.org/10.1002/cam4.4889>.
18. John AO, Ramnath N. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Therapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: The Changing Landscape Due to Immunotherapy. *Oncologist*. 2023;28(9):752–764. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad125>.
19. Lee KY, Hsu CX. Adjuvant chemotherapy or immunotherapy for completely resected stage IB non-small cell lung cancer: still a grey zone? *Transl Lung Cancer Res*. 2023;12(3):647–648. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-897>.
20. Tang WF, Ye HY, Tang X, Su JW, Xu KM, Zhong WZ, Liang Y. Adjuvant immunotherapy in early-stage resectable non-small cell lung cancer: A new milestone. *Front Oncol*. 2023;13:1063183. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1063183>.
21. Fergadis E, Heitmann A, Tsaras T, Hardavella G. Adjuvant immunotherapy and targeted therapy in early and locally advanced resectable lung cancer: expanding treatment tentacles? *Breathe*. 2024;20(2):240035. <https://doi.org/10.1183/20734735.0035-2024>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Казаков

Концепция и дизайн исследования – К.К. Лактионов, А.М. Казаков

Написание текста – А.М. Казаков

Сбор и обработка материала – А.К. Аллахвердиев, Д.Л. Строяковский, Я.С. Ахмадиярова, В.В. Козлов, А.М. Федун, Т.Ф. Ибрагимов, Т.А. Санникова, И.В. Плехотенко

Обзор литературы – А.К. Аллахвердиев

Анализ материала – В.В. Бредер, А.М. Казаков, А.Е. Горохов, Д.И. Юдин, Д.Л. Строяковский, Я.С. Ахмадиярова, В.В. Козлов, А.М. Федун, Т.Ф. Ибрагимов, Т.А. Санникова, И.В. Плехотенко

Статистическая обработка – А.Е. Горохов

Редактирование – В.В. Бредер, Д.И. Юдин

Утверждение окончательного варианта статьи – К.К. Лактионов

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksey M. Kazakov

Study concept and design – Konstantin K. Laktionov, Aleksey M. Kazakov

Text development – Aleksey M. Kazakov

Collection and processing of material – Arif K. Allakhverdiev, Daniil L. Stroyakovskiy, Yana S. Akhmediyarova, Vadim V. Kozlov, Andrey M. Fedun, Timur F. Ibragimov, Tatyana A. Sannikova, Irina V. Plokhotenko

Literature review – Arif K. Allakhverdiev

Material analysis – Valeriy V. Breder, Aleksey M. Kazakov, Denis I. Yudin, Daniil L. Stroyakovskiy, Yana S. Akhmediyarova, Vadim V. Kozlov, Andrey M. Fedun, Timur F. Ibragimov, Tatyana A. Sannikova, Irina V. Plokhotenko

Statistical processing – Arthur E. Gorokhov

Editing – Valeriy V. Breder, Denis I. Yudin

Approval of the final version of the article – Konstantin K. Laktionov

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., первый заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredner@yandex.ru

Аллахвердиев Ариф Керимович, д.м.н., заведующий отделением отдела торакоабдоминальной хирургии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; A.allakhverdiev@mknc.ru

Казаков Алексей Михайлович, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>; kazakovich873@gmail.com

Горохов Артур Евгеньевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>; arthur@gorokhov.me

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30; <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>; gob62@zdrav.mos.ru

Ахмадиярова Яна Сергеевна, врач-онколог химиотерапевтического отделения, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Россия, Московская обл., Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30; gob62@zdrav.mos.ru

Козлов Вадим Викторович, д.м.н., заведующий отделением №3, Новосибирский областной онкологический клинический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2; доцент кафедры онкологии, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>; Vadimkozlov80@mail.ru

Федунь Андрей Миронович, к.м.н., врач-онколог, Новосибирский областной онкологический клинический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2; nood_nn@mail.52gov.ru

Ибрагимов Тимур Фаритович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением торакоабдоминальной онкологии, Подольская городская клиническая больница; 142110, Россия, Московская обл., Подольск, ул. Кирова, д. 38, корп. 18; <https://orcid.org/0000-0001-9809-1120>; lpu.zdrav.mosreg.ru

Санникова Татьяна Александровна, врач-онколог, заведующая отделением амбулаторной химиотерапии, Пермская краевая клиническая больница; 614990, Россия, Пермь, ул. Пушкина, д. 85; pkod@list.ru

Плохотенко Ирина Валерьевна, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1; omonkol_mail@minzdrav.omskportal.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredner@yandex.ru

Arif K. Allakhverdiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; A.allakhverdiev@mknc.ru

Aleksey M. Kazakov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>; kazakovich873@gmail.com

Arthur E. Gorokhov, Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Drug Treatment Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>; arthur@gorokhov.me

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Drug Treatment Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Daniil L. Stroyakovskiy, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Krasnogorsk, Istra, Moscow Region, 143515, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>; gob62@zdrav.mos.ru

Yana S. Akhmediyarova, Oncologist of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Krasnogorsk, Istra, Moscow Region, 143515, Russia; gob62@zdrav.mos.ru

Vadim V. Kozlov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department No. 3 of the State Budgetary Healthcare Institution, Novosibirsk Regional Oncology Clinical Dispensary; 2, Plakhotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia; Associate Professor of the Oncology Department, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>; Vadimkozlov80@mail.ru

Andrey M. Fedun, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution, Novosibirsk Regional Oncology Clinical Dispensary; 2, Plakhotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia; nood_nn@mail.52gov.ru

Timur F. Ibragimov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department of Thoracoabdominal Oncology, Podolsk City Clinical Hospital; 38, Bldg. 18, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9809-1120>; lpu.zdrav.mosreg.ru

Tatyana A. Sannikova, Oncologist, Head of the Outpatient Chemotherapy Department, Perm Krai Clinical Hospital; 85, Pushkin St., Perm, 614990, Russia; pkod@list.ru

Irina V. Plohotenko, Oncologist, Clinical Oncology Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia; omonkol_mail@minzdrav.omskportal.ru

Оценка региональных факторов риска рака легкого

С.В. Капралов, <https://orcid.org/0000-0001-5859-7928>, sergejkapralov@yandex.ru

С.В. Кустодов , <https://orcid.org/0000-0003-3329-4220>, skustodov@yandex.ru

О.М. Конопацкова, <https://orcid.org/0000-0003-2123-4730>, o.konopatskova@mail.ru

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Резюме

Введение. Рак легкого в течение длительного периода времени остается одной из главных причин смертности. Существующие методы скрининга неоднозначны. Наличие пациентов, имеющих метастатическую стадию рака легкого, обосновывает создание оптимальной программы для более точного формирования групп риска. Представляет интерес определение интенсивности влияния на уровень заболеваемости с точки зрения не только уточнения параметров загрязнения городской среды, но и подробного анализа других факторов на региональном уровне.

Цель. Выявить основные потенциальные факторы риска у пациентов г. Саратова с поставленным диагнозом рака легкого, учитывая эколого-географические особенности места их проживания для дальнейшего создания модели активного поиска заболевания по группам риска.

Материалы и методы. Изучен комплекс факторов, влияющих на развитие рака легкого среди населения г. Саратова. Проанализирована группа из 1 049 больных. Определено распределение пациентов по урболандшафтным участкам города в зависимости от воздействия определенных неблагоприятных экологических факторов. Для детализации остальных факторов в основную группу вошли 200 пациентов с указанным диагнозом, которые проходили амбулаторное и стационарное лечение в онкологических учреждениях. Все данные собирались при помощи официальных статистических документов и медицинской информационной системы.

Результаты. При проведении подгруппового анализа по параметрам (пол, возраст, локализация и клиническая форма онкопроцесса, стадия заболевания, отношение пациента к курению, индекс массы тела, профессиональные вредности, наличие онкопатологии в анамнезе у пациента и его родственников, наличие хронического заболевания легких) были выделены основные закономерности и особенности в зависимости от гистологического варианта. Учитывая сложность взаимодействия факторов риска в развитии рака легкого, становится необходимым проведение дальнейших исследований для формирования модели-анкеты риска рака легкого на основе многофакторного анализа.

Выводы. Формирование более прецизионной группы риска позволит повысить процент выявляемости ранних стадий рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, скрининг, факторы внешней среды, медико-географическое картографирование, многофакторный анализ

Благодарности: авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории урбоэкологии географического факультета Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского.

Для цитирования: Капралов СВ, Кустодов СВ, Конопацкова ОМ. Возможности оценки региональных факторов риска рака легкого. *Медицинский совет*. 2024;18(21):134–139. <https://doi.org/10.21518/ms2024-528>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of regional lung cancer risk factors

Sergey V. Kapralov, <https://orcid.org/0000-0001-5859-7928>, sergejkapralov@yandex.ru

Sergey V. Kustodov , <https://orcid.org/0000-0003-3329-4220>, skustodov@yandex.ru

Olga M. Konopatskova, <https://orcid.org/0000-0003-2123-4730>, o.konopatskova@mail.ru

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Introduction. Lung cancer remains one of the main causes of death for a long period of time. The existing screening methods are ambiguous. The presence of patients with metastatic stage of lung cancer justifies the creation of an optimal program for more accurate formation of risk groups. It is of interest to determine the intensity of the impact on the incidence rate from the point of view of both clarifying the parameters of urban pollution, but also a detailed analysis of other factors at the regional level.

Aim. To identify the main potential risk factors in Saratov patients diagnosed with lung cancer, taking into account the ecological and geographical features of their place of residence in order to further create a model of active disease search by risk groups.

Materials and methods. The complex of factors influencing the development of lung cancer among the population of Saratov has been studied. A group of 1049 patients was analyzed. The distribution of patients across urban landscape areas of the city has been determined depending on the impact of certain adverse environmental factors. To detail the remaining factors, the main group included 200 patients with the specified diagnosis who underwent outpatient and inpatient treatment in oncological institutions. All data was collected using official statistical documents and a medical information system.

Results. When conducting a subgroup analysis by parameters (gender, age, localization and clinical form of the cancer process, stage of the disease, the patient's attitude to smoking, body mass index, occupational hazards, the presence of oncopathology

in the history of the patient and his relatives, the presence of chronic lung disease), the main patterns and features were identified depending on the histological variant. Given the complexity of the interaction of risk factors in the development of lung cancer, it becomes necessary to conduct further research to form a model questionnaire for lung cancer risk based on multifactorial analysis.

Conclusion. The formation of a more precise risk group will increase the percentage of detection of early stages of lung cancer.

Keywords: lung cancer, screening, environmental factors, medical and geographical mapping, multifactorial analysis

Acknowledgments. The authors wish to express their appreciation and thanks to the team of the Urban Ecology Research Laboratory, Faculty of Geography, N.G. Chernyshevsky Saratov State University.

For citation: Kapralov SV, Kustodov SV, Konopatskova OM. The possibilities of assessing regional risk factors for lung cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):134–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-528>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается одной из ведущих патологий в структуре онкологических заболеваний. За период с 2012 по 2022 г. в РФ распространенность новообразований трахеи, бронхов и легкого (С 33, 34) увеличилась с 86,6 до 96,3 на 100 000 населения. Индекс накопления – с 2,5 до 3,1. При этом практически не увеличивается число активно выявленных случаев (20,2–22% соответственно) и не снижается число пациентов, находящихся в III–IV стадии, – 70,1%, стабильно и в 2012 г., и в 2022 г. Примерно такая же динамика и по показателям одногодичной летальности: 52,4–44,8% соответственно [1]. В Саратовской области данная патология также входит в число ведущих. Заболеваемость в 2015 г. составляла 44,6, а в 2023 г. – 45,3 на 100 000 населения. Пациенты в метастатической стадии, соответственно, были констатированы в 43,1–36,7%. Эти цифры показывают необходимость и целесообразность разработки способов ранней диагностики рака легкого, тем более что им болеет вполне трудоспособная часть населения, а это является социальной проблемой.

В настоящее время существующие методики скрининга рака легкого неоднозначны и разнообразны. К ним можно отнести низкодозную компьютерную томографию (НДКТ), комплексное бронхоскопическое исследование (бронхоальвеолярный лаваж, эндобронхиальную ультразвуковую биопсию и brush-биопсию). Цитологическое исследование мокроты также является одним из методов диагностики рака легкого, однако оно эффективно только при наличии распадающейся опухоли, чаще – при центральном раке [2–5]. Поскольку основное правило скрининговых программ то, что они должны быть приемлемы для массового использования, экономически дешевыми и безопасны для населения¹, то подобные методы экономически дороги и их проведение невозможно среди большой массы людей. Кроме того, как показывают статистические данные, их применение не снижает смертность от рака легкого. В последнее время стали появляться работы, посвященные изучению качества вдыхаемого воздуха с учетом количественной оценки концентрации вредных веществ. Авторы полагают, что подобный анализ может стать также методом раннего выявления заболевания [6–8]. В последние годы большую популярность набирает такой метод скрининга

рака легкого, как НДКТ, которая проводится определенной выбранной группе риска, а критериями для включения являются возраст старше 55 лет, стаж курения 30 пачка/лет и более [9, 10]. Эффективность данного метода исследуется в нескольких центрах России (Москва, Ханты-Мансийск, Красноярский край и Тюменская, Самарская области). По итогам первого года скрининга в Москве среди 4 762 человек было верифицировано 84 злокачественных новообразования легкого, из них 40,3% на I и II стадии. Несмотря на повышенный процент активного выявления рака легкого, метод имеет свои недостатки: отсутствие единой информационной скрининговой системы, необходимость большого количества оборудования и медицинского персонала для масштабирования проекта на всю территорию страны. Исследователи считают, что помимо технического и программного совершенствования данного метода необходимо проводить дальнейший анализ для расширения перечней критериев включения в группу риска с целью повышения выявляемости рака легкого на ранних стадиях [11, 12].

В целом используемые в настоящее время методы диагностики рака легкого в ранней стадии недостаточно эффективны. Это приводит к выявлению болезни на более поздней стадии. Вне зависимости от метода скрининга актуальным остается вопрос о формировании более прецизионной группы риска рака легкого. В связи с этим разработка практичной и более точной модели формирования группы риска является важной задачей.

Цель исследования: для формирования модели активного поиска рака легкого по группам риска, используя географические особенности распространения, выявить основные региональные факторы риска у пациентов на примере г. Саратова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При помощи геоинформационной системы была создана специальная карта города, состоящая из слоев, отражающих инженерно-техническую (тип жилой застройки, состояние зеленых насаждений, локализация источников экологического риска и т. д.), природно-ландшафтную (рельеф местности, загрязнение воды, воздуха, почвы и т. д.) и демопопуляционную информацию (количество жителей, плотность населения, возрастной и половой состав). Карта города была поделена на урболандшафтные участки (УЛУ). УЛУ – это отдельные территории города,

¹ Chronic Diseases and Health Promotion World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/cancer/detection/en>.

расположенные в похожих природно-ландшафтных условиях и относительно однородные по характеру жилой застройки. Каждый пациент был нанесен на такую комплексную карту по месту своего проживания. По итогам медико-географического картографирования были выделены УЛУ с наибольшим распространением рака легкого. Этот раздел работы выполнен совместно с лабораторией урбоэкологии географического факультета Саратовского национального исследовательского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского. Медико-географическое картографирование выполнялось в автоматизированном режиме в рамках создаваемой МедГИС-Саратов.

За период 2020–2023 гг. рак легкого был диагностирован у 1 049 жителей г. Саратова. По первичным данным раком легкого ($n = 1\,049$, генеральная совокупность) была доступна следующая информация: пол, возраст, стадия и локализация онкологического процесса (согласно классификации МКБ-10). Случайным образом были отобраны 200 пациентов (выборочная совокупность), которые обращались за медицинской помощью в онкологические учреждения. При помощи медицинской информационной системы были анализированы амбулаторные приемы и истории болезни с целью анализа следующих показателей: пола, возраста, локализации и клинической формы онкологического процесса, стадии заболевания, гистологического варианта, отношения пациента к курению, индекса массы тела (ИМТ), профессиональных вредностей, наличия онкологического заболевания в анамнезе у пациента и его родственников и хронического заболевания легких.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Microsoft Office Excel, 2020. Оценивались основные показатели вариационного ряда: средняя арифметическая (M), медиана (Me), доверительный интервал. Для определения достоверности соответствия выборочной совокупности к генеральной по некоторым показателям рассчитывался критерий одной пропорции. С целью сравнения частоты встречаемости качественных показателей в подгруппах использовался критерий χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного картографического анализа были выделены УЛУ с более высоким уровнем заболеваемости раком легкого по сравнению с другими территориями. К указанным участкам отнесли центральную часть города; участки Ленинского района, располагающиеся в западной части города (поселок Елшанка, Молодежный квартал); Соколовогорский поселок; участки в прибрежных зонах Заводского района, располагающиеся в юго-западной части города.

При анализе факторов риска выборочной группы пациентов ($n = 200$) с выставленным диагнозом рака легкого за период 2020–2023 гг. были установлены следующие особенности и закономерности. При распределении пациентов по полу было отмечено, что чаще всего рак легкого был зарегистрирован у мужчин – 153 (76,5%), что статистически соответствует процентному соотношению в генеральной популяции пациентов – 71,9% (различий не установлено,

$p = 0,147$). Возраст пациентов варьировал от 36 до 86 лет. Средний возраст составлял $63,5 \pm 0,4$ года. При распределении пациентов по группам было выявлено, что основная часть пациентов ($n = 98$) приходилась на возраст 60–70 лет (49%), что статистически соответствует процентному соотношению в генеральной популяции пациентов – 44% (различий не установлено, $p = 0,179$). На возраст до 50 лет приходилось 10 пациентов (5%), 50–60 лет – 47 (23,5%), 70–80 лет – 43 (21,5%), старше 80 лет – два пациента (1%).

Чаще всего рак легкого локализовался в правом легком – 107 (53,5%) больных. Из анатомических областей: в верхней доле – у 66 (33%), в нижней доле – у 32 (16%), в главном бронхе – у 20 (10%), в средней доле – у 17 (8,5%) пациентов. Поражения, выходящие за пределы и затрагивающие несколько вышеуказанных частей легкого, встречались у 63 человек (31,5%), причем несколько чаще в подгруппе мелкоклеточного рака – 13 (42%) ($p = 0,25$) пациентов. По клинической форме преобладали периферические варианты рака легкого – у 110 (55%) человек. При распределении пациентов по стадиям на момент постановки диагноза отмечена неблагоприятная тенденция, т. к. заболевание чаще всего встречалось на поздних стадиях: I стадия – у 31 (15,5%), II – 42 (21%), III – 63 (31,5%), IV – 64 (32%) пациентов. Соотношение I – II стадий к III–IV составляло 1:1,7 (36,5% к 63,5%).

По гистологическому варианту преобладали: плоскоклеточный рак – у 79 (39,5%), аденокарцинома – у 70 (35%) и мелкоклеточный рак – у 31 (15,5%) пациента. Остальные варианты (типичный и атипичный карциноиды, крупноклеточный рак, недифференцированный рак, неустановленный гистотип) встречались в единичных и парных случаях. При проведении подгруппового анализа были отмечены особенности каждого гистотипа. В подгруппе аденокарциномы легкого выявлено статистически достоверное снижение доли мужчин (на 28%) – 44 (63%) человека по сравнению с больными плоскоклеточным раком – 72 (91%) пациента (95% ДИ от 15 до 41%, $p = 0,000078$). У пациентов с мелкоклеточным раком выявлено статистически достоверное снижение (на 47%) доли мужчин – 5 (16%) по сравнению с больными аденокарциномой – 44 (63%) человека (95% ДИ от 30 до 64%, $p = 0,000038$). Возрастные отличия не прослеживались, однако мелкоклеточный рак имел тенденцию к поражению лиц более молодого возраста – до 50 лет по сравнению с другими гистологическими вариантами, которые диагностированы у четырех больных (12,9%) ($p = 0,125$). Отмечались значительные различия между гистологическим вариантом и клинической формой. Так, при плоскоклеточном раке преобладали центральные формы – у 54 (68%) человек, тогда как периферические формы при аденокарциноме констатированы у 60 (86%) пациентов. Таким образом, результаты, полученные при анализе, показывают, что периферические формы статистически достоверно встречаются чаще при аденокарциноме по сравнению с плоскоклеточным раком – на 54% (95% ДИ от 41 до 67%, $p < 0,01$). Соотношение ранних и поздних стадий у пациентов с раком легкого составляло 1:1,7 (36,5:63,5%), такое же соотношение наблюдалось и в группе плоскоклеточного рака – 1:1,7 (37:63%). У больных, имеющих такой гистотип,

как аденокарцинома, отмечена тенденция к выявлению заболевания на более ранних стадиях по сравнению с плоскоклеточным раком – соотношение 1:1,2 (45,7:54,3%) ($p = 0,343$), в то время как мелкоклеточный рак статистически достоверно диагностировался на более поздних стадиях – 1:5,2 (16,1:83,9%) ($p = 0,008$).

При оценке анамнеза жизни было выявлено, что 106 человек (53%) являлись курильщиками. По данным Росстата, в России курят около 20,3% человек (2021 г.), по данным ВОЗ (2022 г.) – 27,2%². В нашей выборке у пациентов с раком легкого доля курильщиков намного выше, чем в общей популяции ($p < 0,01$). Значительное число людей, прибегающих к курению, имели индекс курильщика более 30 пачка/лет – 84 (79%), что делает данный фактор наиболее значимым. При анализе частоты встречаемости фактора курения при каждом гистологическом варианте, полученном в выборочной популяции ($n = 200$), установлено, что он был у 106 человек (53%): в подгруппе с плоскоклеточным гистотипом курящих людей было 53 человека (67%) ($p = 0,04$), а с мелкоклеточным – 21 (68%) ($p = 0,17$ в силу небольшого числа пациентов с мелкоклеточным раком), тогда как при аденокарциноме – 25 (36%) ($p = 0,01$).

При распределении пациентов по ИМТ было отмечено, что чаще больные обладали нормальной массой тела (18,5–25 кг/м²) – 78 (39%) человек; избыточная масса тела (25–30 кг/м²) отмечена у 66 (33%) и ожирение I степени (30–35 кг/м²) – у 32 (16%) человек. С отягощенной онкологической наследственностью было 32 пациента (16%); в меньшей степени она была определена в подгруппе плоскоклеточного рака – у 8 человек (10%). Первичная множественность опухолей отмечена у 33 (16,5%) пациентов. Контакт с профессиональными вредностями в течение жизни отметили 17 (8,5%) человек. У 138 (69%) больных не было выставленного диагноза хронического заболевания легких, однако при дообследовании во время проведения бронхоскопии отмечались воспалительные и атрофические изменения эпителия бронхов. Чаще всего у пациентов была хроническая обструктивная болезнь легких – у 35 (17,5%) человек, хронический бронхит – у 20 (10%), перенесенный туберкулез – у 3 (1,5%) пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неоднородность распространения рака легкого по УЛУ г. Саратова подтверждает тот факт, что экологические факторы играют весомую роль в его канцерогенезе (особенности природного ландшафта, скопление промышленных предприятий). Ранее в литературе была показана зависимость расположения предприятий с выбросом органотропных канцерогенных веществ и заболеваемостью раком легкого [13, 14]. Также важным экологическим фактором, который может повышать риск возникновения рака легкого, является неправильное содержание макро- и микроэлементов в окружающей среде [15, 16]. В нашем исследовании распределение пациентов соответствует неблагоприятной экологической обстановке указанных участков. Центральная

часть города имеет свои особенности природного ландшафта (располагается во впадине), что приводит к повышенному уровню загрязнения атмосферного воздуха, подтвержденному экспериментальными исследованиями [17]. Повышенный уровень загрязнения отмечается и на территориях, имеющих интенсивный транспортный грузовой поток (Волжский район – поселок Соколовогорский) [17]. При сопоставлении инженерно-технической и онкологической информации на карте отмечается совпадение неблагоприятных по заболеваемости участков Ленинского и Заводского районов с большим количеством расположенных на них промышленных предприятий.

Основные факторы риска (пол, возраст и т. д.) и особенности патологии (локализация, клиническая форма), выявленные в общей популяции больных раком легкого, соответствуют данным других исследований [18, 19]. Однако подгрупповой анализ гистотипов показывает, что рак легкого – это не одно заболевание, а комплексная нозология, включающая в себя различные варианты опухолей со своими особенностями возникновения и поведения, отмеченные в нашем исследовании. Плоскоклеточный рак является, наверное, типичным представителем рака легкого, основными отличительными факторами риска которого были отмечены мужской пол и курение (выше 30 пачка/лет). Его возникновение как экзогенно обусловленной опухоли в большей степени зависит от воздействия внешних факторов, и поэтому данный гистотип значительно чаще возникает в центральных отделах легкого, где наблюдается основной контакт вредных веществ и эпителия бронхиального дерева. Аденокарцинома в меньшей степени зависит от факторов мужского пола и курения, является эндогенно обусловленной опухолью, возникновение которой больше было связано с гормональными изменениями и наследственной предрасположенностью [20]. Вероятность возникновения данного гистотипа значительно выше в периферических отделах, где площадь эпителия бронхов значительно больше, чем в центральных. Мелкоклеточный рак всегда описывался как наиболее агрессивный вариант рака легкого [21–23]. В нашем исследовании мы также отметили, что мелкоклеточный рак диагностировался значительно чаще на поздних стадиях, затрагивая несколько анатомических областей. Достаточно большое количество курильщиков говорит о важности данного фактора, однако, несмотря на то что курильщиками в основном являются мужчины, мелкоклеточный рак встречался преимущественно у женщин. Согласно крупному популяционному исследованию в Нидерландах, относительный риск, связанный с постоянным курением, выше у женщин, чем у мужчин [24]. То есть при одинаковом воздействии табака женщины имеют более высокий риск развития мелкоклеточного рака, чем мужчины, и в более молодом возрасте риск выше. Наряду с этим, исследователи говорят о повышении количества случаев курения у женщин в современное время, что приводит к повышению преобладания женского пола в структуре заболеваемости мелкоклеточным раком [24, 25].

В литературе описано несколько вариантов создания моделей формирования групп риска развития рака

² WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Use 2000–2030. World Health Organization, 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088283>.

легкого, некоторые из которых находятся на стадии разработки [26, 27]. Примечательна индивидуальная карта онкорисков трахеи, бронхов, легкого, созданная исследователями [28], однако данная модель включает в себя большое количество факторов (более 18), причем многие из них являются трудоемкими для врачей первичного звена (генетические мутации, онкомаркеры, нарушения гомеостаза и т. д.), что делает данную модель наиболее ценной в научной среде, нежели в практическом здравоохранении.

Учитывая особенности эпидемиологии и биологии каждого гистотипа, мы приходим к выводу, что модель прогнозирования возникновения рака легкого не может представлять собой простой список факторов риска. Каждый фактор привносит свой удельный вклад в развитие заболевания, причем наличие одного фактора (например, курение), может усиливать воздействие другого (женский пол), что также необходимо учитывать и оценивать комплексно при помощи многофакторного анализа. Поскольку существующие модели прогнозирования онкологических заболеваний практически не учитывают региональные

особенности и место проживания, происходит потеря достаточно важных средовых факторов, которые могут оказывать значительное влияние на способы скрининга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения значимости каждого из региональных факторов с целью создания практической модели формирования группы риска рака легкого на основе специальных анкет, которые возможно было бы использовать в поликлинических учреждениях для решения вопроса о дальнейшем диагностическом маршруте пациента. Применение в ранней диагностике экологических сведений и основанное на их оценке целенаправленное обследование могут быть достаточно перспективными в поиске вариантов скрининга рака легкого.



Поступила / Received 13.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2024

Принята в печать / Accepted 12.11.2024

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf.
- Родионов ЕО, Тузиков СА, Миллер СВ. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(4):112–122. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122>.
- Rodionov EO, Tuzikov SA, Miller SV. Methods of early diagnosis of lung cancer (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(4):112–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122>.
- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395–409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>.
- Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest*. 2012;142(2):385–393. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1764>.
- Струнина АА, Соколов ДВ, Соколов ВВ. Современные подходы к диагностике предопухолевой патологии и раннего рака легкого. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;3(3):27–32. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20183227-32>.
- Strunina AA, Sokolov DV, Sokolov VV. Modern approaches to the diagnosis of precancerous pathology and early lung cancer. *Piragov Russian Journal of Surgery*. 2018;3(3):27–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20183227-32>.
- Ганеев АА, Губаль АР, Лукьянов ВД, Арсеньев АИ, Барчук АА, Джагапанян ИЭ и др. Анализ выдыхаемого воздуха как способ диагностики рака легких на ранних стадиях: возможности и проблемы. *Успехи химии*. 2018;87(9):904–921. <https://doi.org/10.1070/rcr4831>.
- Ganeev AA, Gubal AR, Lukyanov GN, Arsenyev AI, Barchuk AA, Jagatspanyan IE et al. Analysis of exhaled air for early-stage diagnosis of lung cancer: opportunities and challenges. *Russian Chemical Reviews*. 2018;87(9):904–921. (In Russ.) <https://doi.org/10.1070/rcr4831>.
- Гашимова ЭМ, Темердашев АЗ, Порханов ВА, Поляков ИС, Перунов ДВ, Осипова АК и др. Оценка возможности дифференцирования гистологического типа и локализации опухоли у пациентов с раком легких по составу выдыхаемого воздуха. *Журнал аналитической химии*. 2021;76(8):723–729. <https://doi.org/10.31857/S0044450221080053>.
- Hashimova EM, Temerdashev AZ, Porkhanov VA, Polyakov IS, Perunov DV, Osipova AK et al. Evaluation of the possibility of differentiation of histological type and localization of tumors in patients with lung cancer by the composition of inhaled air. *Journal of Analytical Chemistry*. 2021;76(8):723–729. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0044450221080053>.
- Marzorati D, Mainardi L, Sedda G, Gasparri R, Spaggiari L, Cerveri P. A review of exhaled breath: a key role in lung cancer diagnosis. *J Breath Res*. 2019;13(3):034001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ab0684>.
- Гомболовский ВА, Чернина ВЮ, Блохин ИА, Николаев АЕ, Барчук АА, Морозов СП. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):61–70. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70>.
- Gomboleviskiy VA, Chernina VYu, Blokhin IA, Nikolaev AE, Barchuk AA, Morozov SP. Main achievements of low-dose computed tomography in lung cancer screening. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):61–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70>.
- Сафонцев ИП. Экономическое обоснование скрининга рака легкого с использованием низкодозовой компьютерной томографии. *Злокачественные опухоли*. 2017;7(3):89–90. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ymswscs>.
- Safontsev IP. Economic justification of lung cancer screening using low-dose computed tomography. *Malignant Tumors*. 2017;7(3):89–90. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ymswscs>.
- Манжуров ИЛ, Лежнин ВЛ. Многофакторная оценка влияния окружающей среды на развитие онкологических заболеваний. *Экология человека*. 2015;22(1):3–9. <https://doi.org/10.17816/humeco17163>.
- Manzhurov IL, Lezhnin VL. The multifactorial assessment of carcinogenic effects of environmental factors. *Human Ecology*. 2015;22(1):3–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/humeco17163>.
- Морозов СП, Гомболовский ВА, Владимировский АВ, Лайпан АШ, Кононец ПВ, Древал П.А. Результаты первого года скрининга рака легкого с помощью низкодозной компьютерной томографии в Москве. *Вопросы онкологии*. 2019;65(2):224–233. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-224-233>.
- Morozov SP, Gomboleviskiy VA, Vladimirovskiy AV, Laipin AS, Kononets PV, Dreval PA. Results of the first year of lung cancer screening using low-dose computed tomography in Moscow. *Voprosy Onkologii*. 2019;65(2):224–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-224-233>.
- Максимов ГГ, Азнабаева ЮГ, Кириллова ЭВ, Липатов ОН, Муфазалов ФФ. Связь заболеваемости раком легкого с выбросами в атмосферу канцерогенов с преимущественным поражением органов дыхания. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(1):40–44. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901140>.
- Maksimov GG, Aznabaeva YuG, Kirillova EV, Lipatov ON, Mufazalov FF. The association between the incidence of lung cancer and atmospheric carcinogens predominantly affecting the respiratory organs. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(1):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901140>.
- Колпакова АФ, Шарипов РН, Волкова ОА, Колпаков ФА. Загрязнение атмосферного воздуха взвешенными веществами как фактор риска рака легких. *Пульмонология*. 2019;29(4):477–485. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-477-485>.
- Kolpakova AF, Sharipov RN, Volkova OA, Kolpakov FA. Particle pollution as a risk factor for lung carcinoma. *Pulmonologiya*. 2019;29(4):477–485. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-4-477-485>.
- Тхакур БК. Комплексное обоснование причинно-следственных связей рака легкого с эколого-биогеохимическими факторами. *Вестник Чувашского университета*. 2010;3(3):166–171. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnoe-obosnovanie-prichinno-sledstvennyh-svyazey-raka-legkogo-s-ekologo-biogeohimicheskimi-faktorami>.
- Thakur BK. Complex substantiation of cause-and-effect relationships of lung cancer with ecological and biogeochemical factors. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta*. 2010;3(3):166–171. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnoe-obosnovanie-prichinno-sledstvennyh-svyazey-raka-legkogo-s-ekologo-biogeohimicheskimi-faktorami>.
- Huang HH, Huang JY, Lung CC, Wu CL, Ho CC, Sun YH et al. Cell-type specificity of lung cancer associated with low-dose soil heavy metal contami-

- nation in Taiwan: an ecological study. *BMC Public Health*. 2013;13:330. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-330>.
17. Конопацкова ОМ, Макаров ВЗ, Суrowцева ОВ, Чумаченко АН, Чумаченко НА. Геоэкологическая обстановка в Саратове и ее возможное влияние на онкологическую заболеваемость населения. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Науки о Земле*. 2014;14(2):5–10. <https://doi.org/10.18500/1819-7663-2014-14-2-5-10>.
Konopatskova OM, Makarov VZ, Survtseva OV, Chumachenko AN, Chumachenko NA. Geoeological Situation in Saratov and its Possible Impact on Cancer Incidence Population. *Izvestiya of Saratov University. Earth Sciences*. 2014;14(2):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.18500/1819-7663-2014-14-2-5-10>.
 18. Сафонцев ИП, Зуков РА, Модестов АА, Слепов ЕВ, Сон ИМ, Ларичева ИВ. Роль скрининга в управлении эпидемиологией рака легкого в Красноярском крае. *Вопросы онкологии*. 2017;63(3):385–393. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-3-385-393>.
Safontsev IP, Zukov RA, Modestov AA, Slepov EV, Son IM, Laricheva IV. The role of screening in the management of lung cancer epidemiology in the Krasnoyarsk Territory. *Voprosy Onkologii*. 2017;63(3):385–393. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-3-385-393>.
 19. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):494–503. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.06.011>.
 20. Давыдов МИ, Ганцев ШХ. *Онкология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 920 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970456163.html>.
 21. Проневич АВ, Ковальчук ПН. Агрессивное течение рака бронхов. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;(3):119–122. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-3-18>.
Pronevich AV, Kovalchuk PN. Aggressive course of bronchial cancer. *Health and Ecology Issues*. 2020;(3):119–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-3-18>.
 22. Cortinovis DL, Morabito A. Editorial: Small cell lung cancer: New drugs and strategies. *Front Med*. 2023;10:1140642. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1140642>.
 23. Бахмутский НГ, Порханов ВА, Бодня ВН, Ширяев РП. Мелкоклеточный рак легкого. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(4):6–13. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13>.
Bakhmutsky NG, Porkhanov VA, Bodnya VN, Shiryayev RP. Small-cell lung cancer. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(4):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13>.
 24. Dumoulin DW, Aarts MJ, De Ruyscher D, Aerts JGIV, Dingemans AC. Trends in the epidemiology of small-cell lung cancer: a Dutch nationwide population-based study over 1989–2020. *Eur J Cancer*. 2023;191:112985. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.112985>.
 25. Суховская ОА, Лаврова ОВ, Шаповалова ЕА, Петрова МА, Колпинская НД, Куликов ВД. Социальные аспекты табакокурения женщин. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;60(2):115–120. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnye-aspekty-tabakokureniya-zhenschin>.
Sukhovskaya OA, Lavrova OV, Shapovalova EA, Petrova MA, Karpinskaya N, Kulikov V. Social aspects of a tobacco smoking of women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2011;60(2):115–120. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialnye-aspekty-tabakokureniya-zhenschin>.
 26. Малашенко ВН, Ширяев НП, Костыгова НА, Ежова ЕА. Оценка эффективности автоматизированного метода выявления групп повышенного риска развития рака легких на доврачебном этапе скрининга. В: *Актуальные вопросы медицинской науки: сборник тезисов 75-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 120-летию санитарно-эпидемиологической службы города Ярославля*. Ярославль, 06–10 декабря 2021 г. Ярославль: Аверс Плюс; 2021. С. 129–130. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zmatmtn>.
 27. Березняк НВ, Малашенко ВН. Оценка скрининга рака легкого первичным онкологическим звеном Ярославской области. Пути решения проблем. В: *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: XII областной фестиваль «Молодые ученые – развитию Ивановской области»: межрегиональная научная конференция студентов и молодых ученых с международным участием*. Иваново, 11–15 апреля 2016 г. Иваново; 2016. С. 374–376. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vyzecn>.
 28. Лазарев АФ. *Способ отбора пациентов в группу риска рака легкого*. Патент RU 2644703 C1, 13.02.2018. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_0002644703_20180213_C1_RU.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.В. Капралов**
 Концепция и дизайн исследования – **С.В. Капралов**
 Написание текста – **О.М. Конопацкова, С.В. Кустодов**
 Сбор и обработка материала – **С.В. Кустодов**
 Обзор литературы – **О.М. Конопацкова, С.В. Кустодов**
 Анализ материала – **С.В. Капралов, С.В. Кустодов**
 Статистическая обработка – **С.В. Кустодов**
 Редактирование – **О.М. Конопацкова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **С.В. Капралов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey V. Kapralov**
 Study concept and design – **Sergey V. Kapralov**
 Text development – **Olga M. Konopatskova, Sergey V. Kustodov**
 Collection and processing of material – **Sergey V. Kustodov**
 Literature review – **Olga M. Konopatskova, Sergey V. Kustodov**
 Material analysis – **Sergey V. Kapralov, Sergey V. Kustodov**
 Statistical processing – **Sergey V. Kustodov**
 Editing – **Olga M. Konopatskova**
 Approval of the final version of the article – **Sergey V. Kapralov**

Информация об авторах:

Капралов Сергей Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; sergejkapralov@yandex.ru
Кустодов Сергей Владимирович, врач-ординатор кафедры факультетской хирургии и онкологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; skustodov@yandex.ru
Конопацкова Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; o.konopatskova@mail.ru

Information about the authors:

Sergey V. Kapralov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; sergejkapralov@yandex.ru
Sergey V. Kustodov, Resident Physician of the Department of Faculty Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; skustodov@yandex.ru
Olga M. Konopatskova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Faculty Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; o.konopatskova@mail.ru

Клинический пример эффективности ингибитора антиPD-1 (пролголимаб) при лечении метастатической меланомы

П.В. Голубев^{1✉}, golubev194@gmail.com, Т.И. Дешкина², Л.В. Болотина², Е.С. Кузьмина¹, С.А. Голубева², И.А. Покатаев¹, В.Н. Галкин¹

¹ Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

² Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Меланома кожи является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований. До недавнего времени развитие метастатической болезни при меланоме ассоциировалось с крайне негативным прогнозом: медиана общей выживаемости для данной категории пациентов составляла не более 7–8 мес. Благодаря совершенствованию лечебных подходов удалось добиться значимого увеличения продолжительности жизни больных нерезектабельным и метастатическим процессом. В настоящее время для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы кожи доступно несколько вариантов таргетной и иммунотерапии. Данные лечебные подходы основательно заняли лидирующее место в повседневной клинической практике и позволили изменить естественную историю этого заболевания: на сегодняшний день около 30–60% больных могут пережить 5 и более лет. В нашей стране зарегистрировано 3 ингибитора контрольных точек иммунного ответа, относящихся к блокаторам PD-1-рецептора: пембролизумаб, ниволумаб и препарат российского производства пролголимаб. В данной статье мы приводим описание клинического случая эффективного лечения пациента генерализованной меланомой кожи с использованием отечественного препарата пролголимаб. Также в статье представлено краткое описание основных исследований, посвященных отечественным иммунотерапевтическим молекулам, и их не прямое сравнение с зарубежными аналогами.

Ключевые слова: меланома, иммунотерапия, клинический случай, пролголимаб, ниволумаб, пембролизумаб, метастатическая меланома, таргетная терапия

Для цитирования: Голубев ПВ, Дешкина ТИ, Болотина ЛВ, Кузьмина ЕС, Голубева СА, Покатаев ИА, Галкин ВН.

Клинический пример эффективности ингибитора антиPD-1 (пролголимаб) при лечении метастатической меланомы.

Медицинский совет. 2024;18(21):140–145. <https://doi.org/10.21518/ms2024-515>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of the effectiveness of the anti PD-1 inhibitor (prolgolimab) in the treatment of metastatic melanoma.

Pavel V. Golubev^{1✉}, golubev194@gmail.com, Tatiana I. Deshkina², Larisa V. Bolotina², Evgeniya S. Kuzmina¹, Sofia A. Golubeva², Ilya A. Pokataev¹, Vsevolod N. Galkin¹

¹ Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia

² Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Melanoma of the skin is one of the most aggressive cancers. Until recently, metastatic melanoma was associated with an extremely negative prognosis: the median overall survival for this category of patients was no more than 7–8 months. Thanks to the improvement of therapeutic approaches, it was possible to achieve a significant increase in the life expectancy of patients with an unresectable and metastatic process. Currently, several targeted and immunotherapy options are available for the treatment of metastatic or unresectable skin melanoma. These therapeutic approaches have thoroughly taken a leading place in everyday clinical practice and have made it possible to change the natural history of this disease: today about 30–60% of patients can survive 5 years or more. There are 3 immune response checkpoint inhibitors related to PD-1 receptor blockers registered in our country: pembrolizumab, nivolumab and the Russian-made prolgolimab. In this article, we describe a clinical case of effective treatment of a patient with generalized melanoma of the skin using the domestic drug prolgolimab. The article also provides a brief description of the main studies on domestic immunotherapy molecules and their indirect comparison with foreign analogues.

Keywords: melanoma, immunotherapy, clinical case, prolgolimab, nivolumab, pembrolizumab, metastatic melanoma, target therapy

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость меланомой кожи, в целом как практически и всех онкологических заболеваний, неуклонно увеличивается. Согласно отечественным данным, в 2022 г. в нашей стране выявлено около 12 тыс. новых случаев меланомы кожи, при этом доля больных с III–IV стадией опухолевого процесса составляет более 19%. При достаточно высокой степени запущенности летальность в течение 1 года от момента постановки диагноза составляет около 7,5%, что значительно ниже по сравнению с опухолями других локализаций (поджелудочная железа – 63,9%; пищевод – 51,5%; желудок – 42,9% и др.), что, в частности, объясняется эффективностью проводимого противоопухолевого лечения [1].

До недавнего времени развитие метастатической болезни при меланоме ассоциировалось с крайне негативным прогнозом: медиана общей выживаемости для данной категории пациентов составляла не более 7–8 мес. И только активное внедрение современных вариантов таргетной и иммунотерапии в широкую клиническую практику позволило изменить естественную историю этого заболевания: на сегодняшний день около 30–60% больных могут пережить 5 и более лет [2–6].

В настоящее время в нашей стране для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы кожи зарегистрировано 3 ингибитора контрольных точек иммунного ответа, относящихся к блокаторам PD-1-рецептора: пембролизумаб, ниволумаб и препарат российского производства пролголимаб [2, 6–11].

Отечественный препарат получил регистрацию в 2020 г. и с тех пор активно используется на территории нашей страны. В данной статье мы приводим описание клинического случая эффективного лечения пациента с генерализованной меланомой кожи с использованием отечественного препарата пролголимаб.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П. 64 лет, в январе 2021 г. отметил появление образования в аксиллярной области слева (конгломерат лимфатических узлов). Обратился к врачу по месту жительства, выполнена биопсия. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение – картина соответствует эпителиоцелочной беспиговой меланоме. Пациент самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена. Стекла и блоки пересмотрены, диагноз подтвержден. Выполнено молекулярно-генетическое исследование: мутации в гене BRAF не выявлено. При МРТ головного мозга – данных за метастатическое поражение не получено. С целью комплексной диагностики пациенту выполнена

ПЭТ-КТ, по данным которой выявлены множественные метаболитически активные лимфатические узлы в надключичных и аксиллярных областях с обеих сторон, внутрибрюшные лимфоузлы и в области подколенной ямки справа, наибольшие из которых: подмышечные лимфоузлы слева до 89 мм SUVmax 66,28; по переднему краю печени до 16 мм SUVmax 70,46. Также обнаружены очаги гиперметаболизма ФДГ в печени: в IV сегменте до 21 x 13 мм SUVmax 19,23; в V сегменте до 18 x 13 мм SUVmax 27,95; VI сегменте до 7 x 6 мм SUVmax 5,72. Кроме этого, отмечалось метаболитически активное образование размерами 18 x 17 мм SUVmax 90,9 в области тела полового члена слева и образование до 12 мм SUVmax 68,24 в области грушевидной мышцы слева, а также выявлено метастатическое поражение костей скелета (рисунки А и С).

Учитывая распространенность опухолевого процесса, результаты молекулярно-генетического исследования, пациенту с марта 2021 г. начато проведение иммунотерапии по схеме: пролголимаб 1 мг/кг, цикл 14 дней.

Уже при первом же контрольном обследовании (ПЭТ-КТ), проведенном в июле 2021 г., отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров и снижения накопления РФП в ранее выявляемых лимфоузлах (подмышечные лимфоузлы слева до 20 мм SUVmax 1,8, надключичные лимфоузлы с обеих сторон) и нивелирование остальных групп лимфоузлов (надключичные с обеих сторон, внутрибрюшные лимфоузлы, лимфоузлы в подколенной ямке справа). Ранее выявляемые множественные метаболитически активные узловатые образования в подкожно-жировой клетчатке и в мягких тканях не визуализируются, зафиксировано нивелирование метаболитизма в теле правой подвздошной кости (рисунки В и D).

Пациенту продолжена иммунотерапия в прежнем режиме. Суммарно с марта 2021 г. до мая 2022 г. проведено 26 курсов ИТ: пролголимаб 1 мг/кг, цикл 14 дней с дальнейшим нарастанием положительной динамики по всем очагам. Однако, по данным ПЭТ-КТ, через 14 мес. лечения, в мае 2022 г., зафиксирована разнонаправленная динамика в виде уменьшения размера и метаболитической активности аксиллярного лимфоузла слева до 14 мм SUVmax 2,5 и появления нового очага гиперфиксации в еще одном нижнем аксиллярном лимфоузле слева SUVmax 4,08 размером до 7 мм (ранее до 3 мм без накопления РФП).

Учитывая начальную распространенность опухолевого процесса, а также неубедительные признаки прогрессирования заболевания и известные особенности ответа на иммунотерапию, пациенту было продолжено ранее начатое лечение.

По данным ПЭТ-КТ от 08.2022 г., отмечалось дальнейшее увеличение ранее выявленного нижнего аксиллярного лимфоузла слева с 7 до 20 мм с сопутствующим

- **Рисунок.** Первый контроль по ПЭТ-КТ на фоне лечения пролголимабом
 ● **Figure.** First control using PET-CT during treatment with prolgolimab



A, C – ПЭТ-КТ-картина на старте лечения (03.2021 г.); B, D – ПЭТ-КТ-картина после 3 мес. ИТ пролголимабом (07.2021 г.)

повышением SUVmax с 4,08 до 10,33. В остальном без признаков прогрессирования.

Учитывая отсутствие системного прогрессирования опухолевого процесса, рост единичного подмышечного лимфатического узла, с целью локального контроля пациенту в октябре 2022 г. проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область лимфоузлов левой подмышечной области: РОД 4 Гр, СОД до 32 Гр, после завершения которой продолжена проводимая ранее лекарственная противоопухолевая терапия.

По данным ПЭТ-КТ от декабря 2022 г., установлена положительная динамика в виде уменьшения размеров и активности целевого нижнего аксиллярного лимфоузла слева. Лечение продолжено. По данным ПЭТ-КТ от 05.2023 г. (суммарно 50 курсов ИТ пролголимабом), сохраняется единичный аксиллярный лимфоузел до 12 мм с SUVmax до 0,97 (ранее до 2,11). Данных за прогрессирование заболевания не получено. Лечение продолжено.

По данным контрольного ПЭТ-КТ-исследования от 11.2023 г. (суммарно 63 курса ИТ пролголимабом), сохраняется картина низкого метаболизма в увеличенном

подмышечном лимфоузле слева, данных за прогрессирование не получено. Клиническая ситуация была обсуждена на онкологическом консилиуме – учитывая отсутствие признаков прогрессирования по данным ПЭТ/КТ, общую длительность иммунотерапии более двух лет, рекомендовано строгое динамическое наблюдение.

С ноября 2023 г. пациент находится под строгим динамическим наблюдением. По данным контрольной ПЭТ-КТ от 03.2024 г., признаков прогрессирования заболевания не отмечено, сохраняется единичный подмышечный лимфоузел слева с низкой метаболической активностью. Динамическое наблюдение продолжено. Также стоит отметить, что за все время лечения с использованием пролголимаба (2 года и 8 мес., 63 курса ИТ) у пациента не было отмечено ни одного нежелательного явления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Еще несколько лет назад диагноз метастатической меланомы звучал как приговор. Мировое онкологическое сообщество применяло в своей лечебной практике только стандартные цитостатики, которые, наряду с низкой эффективностью в отношении меланомы, обладают и выраженной токсичностью. Данная ситуация кардинально изменилась после открытия новых классов противоопухо-

левых препаратов, таких как ингибиторы BRAF/MEK, которые применяются при наличии активирующей мутации BRAF и моноклональных антител, проявляющих эффективность независимо от данного генетического нарушения. Использование препаратов указанных классов позволило добиться значительного увеличения продолжительности жизни пациентов при приемлемом профиле токсичности лечения [3–6, 12].

До 2021 г. в РФ широко использовались молекулы иностранных фармацевтических компаний из группы моноклональных антител (пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб). Представление результатов исследования MIRACULUM на XXIV Российском онкологическом конгрессе и дальнейшая регистрация Министерством здравоохранения РФ отечественного антиPD-1-ингибитора пролголимаба позволили внедрить в повседневную практику новый противоопухолевый агент оригинальной структуры. Отличительной особенностью пролголимаба является наличие в Fc-фрагменте мутации LALA (Leu234Ala/Leu235Ala), которая минимизирует эффекторные свойства антитела и предохраняет

PD-1-экспрессирующие Т-лимфоциты от разрушения другими иммунокомпетентными клетками [7, 8, 13–15].

После начала активного использования пролголимаба в нашей стране стартовало наблюдательное проспективное исследование FORA, целью которого явилось оценить безопасность и эффективность использования отечественной иммунотерапевтической молекулы в условиях реальной клинической практики. В период с октября 2020 г. по октябрь 2022 г. в исследование было включено 700 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. По данным последней информации, опубликованной в конце 2022 г., объективный ответ (ОО) у пациентов, получающих пролголимаб в качестве 1-й линии, составил 48,3%, стабилизация заболевания была отмечена у 30,4% и прогрессирование зарегистрировано у 21,3% больных. Статистически значимой разницы в достижении ОО между пациентами с наличием и отсутствием мутации в гене BRAF отмечено не было. Частота нежелательных явлений 3–4-й степени по СТС-АЕ 5.0, связанных с лечением, составила 2%, в то время как 1–2-й степени – 12%. В настоящее время продолжается наблюдение за пациентами, которое продлится до 2025 г. Конечно, мы с нетерпением ждем окончательных результатов, поскольку данные, полученные в результате исследований реальной клинической практики, являются наиболее убедительными для работы каждого практикующего врача [16].

И конечно, еще одна отечественная публикация, которую стоит осветить, это результаты клинического исследования II фазы OVERTON, опубликованные в конце 2023 г. Целью данной работы являлось изучение эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии «нурулимаб + пролголимаб» с дальнейшим продолжением введений пролголимаба в сравнении с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии у больных с нерезектабельной меланомой. Нурулимаб – это еще одно оригинальное отечественное моноклональное антитело, направленное против рецептора CTLA-4. Стоит отметить, что отечественная комбинация антиCTLA-4- и антиPD-1-ингибиторов выпускается в одном флаконе (в отличие от зарубежных аналогов), что существенно облегчает использование комбинированной иммунотерапии для практикующих врачей-онкологов. Всего в исследование было включено 117 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, которые ранее не получали системного лекарственного лечения. Пациенты были рандомизированы 1:1 в две группы (1-я группа получала комбинированную терапию нурулимаб (1 мг/кг) и пролголимаб (3 мг/кг) один раз в 3 нед. в течение первых 4 курсов, а пациенты 2-й группы – монотерапию препаратом пролголимаб в дозе 3 мг/кг один раз в 3 нед. также в течение первых

4 курсов). Начиная с 5-й инфузии все больные получали пролголимаб в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе комбинированной ИТ составила 12,2 мес., в то время как в группе монотерапии пролголимабом данный показатель составил 2,8 мес. ВБП к двум годам достигла 41% в группе, получавшей нурулимаб + пролголимаб, и 25,4% – в группе, получавшей монотерапию пролголимабом. В обеих группах отмечена удовлетворительная переносимость лечения. Тем не менее иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались значительно чаще в группе комбинированной ИТ по сравнению с больными, получавшими монотерапию (15,5 и 1,7% соответственно). Авторами сделан вывод о том, что комбинированная иммунотерапия антиCTLA-4 (нурулимаб) и антиPD-1 (пролголимаб) может занять важную нишу в терапии пациентов с нерезектабельной меланомой кожи. Однако для подтверждения полученных данных необходимо дождаться результатов исследования III фазы BCD-217-2 OCTAVA [17, 18].

Кроме этого, особого внимания заслуживает сравнительная эффективность и безопасность различных антиPD-1-ингибиторов. На сегодняшний день нам доступны данные непрямого сравнения согласно результатам регистрационных исследований для пролголимаба (исследование MIRACULUM), пембролизумаба (KEYNOTE-006) и ниволумаба (ChekMate 067). Частота объективного ответа в исследовании пролголимаба составила 49%, в исследовании пембролизумаба – 40% и ниволумаба – 45%, а показатель 3-летней ОВ – 55, 51 и 52% соответственно. Частота развития нежелательных реакций тяжелых степеней при непрямом сравнении оказалась ниже в группе отечественного препарата и составила 12,7%, в то время как для зарубежных препаратов данный показатель достигал 20% и более [6, 9, 10, 13, 19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеприведенные исследования демонстрируют высокую эффективность отечественных препаратов при удовлетворительной переносимости. Приведенный нами клинический случай является примером высокой эффективности моноиммунотерапии с достижением «практически полного ответа» и отсутствием развития нежелательных явлений. Кроме этого, методы локального контроля на фоне продолжающегося лечения являются допустимой и эффективной лечебной опцией в случае олигопрогрессирования меланомы.



Поступила / Received 28.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2024

Принята в печать / Accepted 07.11.2024

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 254 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-eLversiya_compressed.pdf.
- Проценко СА, Имянитов ЕН, Малыгин АЮ, Орлов ДО, Семенова АИ, Латипова ДХ и др. Опыт применения пролголимаба в реальной клинической практике. *Фарматека*. 2021;28(7):51–55. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.51-55>.
- Protsenko SA, Imyanitov EN, Malygin AYU, Yurlov DO, Semenova AI, Latipova DKH et al. Experience of using prolgolimab in real clinical practice. *Farmateka*. 2021;28(7):51–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.51-55>.
- Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis

- of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33–44. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.016>.
4. Robert C, Karaszewski B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30–39. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412690>.
 5. Curti BD, Faries MB. Recent Advances in the Treatment of Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2229–2240. <https://doi.org/10.1056/nejmra2034861>.
 6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–1546. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910836>.
 7. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–1356. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709684>.
 8. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908–918. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00083-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00083-2).
 9. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320–330. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412082>.
 10. Carlino MS, Long GV, Schadendorf D, Robert C, Ribas A, Richtig E et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 2018;101:236–243. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.034>.
 11. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1239–1251. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30388-2).
 12. Строяковский ДЛ, Абдулова НХ, Демидов ЛВ, Жукова НВ, Новик АВ, Орлова КВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):287–306. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306>.
 13. Stroyakovskiy DL, Abduloeva NKH, Demidov LV, Zhukova NV, Novik AV, Orlova KV et al. Practical recommendations for drug treatment of skin melanoma. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-1):287–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306>.
 14. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, Protchenko S, Semiglazova T, Odintsova S et al. Novel PD-1 inhibitor prolglolimb: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>.
 15. Beers SA, Glennie MJ, White AL. Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood*. 2016;127(9):1097–1101. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-625343>.
 16. Тюляндин СА, Федянин МЮ, Семиглазова ТЮ, Моисеенко ВМ, Одинцова СВ, Алексеев БЯ и др. BCD-100 - первый российский препарат из класса ингибиторов PD-1. *Современная онкология*. 2017;19(3):5–12. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27133>.
 17. Tyulyandin SA, Fedyanin MY, Semiglazova TY, Moiseenko VM, Odintsova SV, Alekseev BY et al. BCD-100 - first russian PD-1 inhibitor. *Journal of Modern Oncology*. 2017;19(3):5–12. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27133>.
 18. Орлова КВ, Федянин МЮ, Симаненков КЭ, Дергунев АС, Гольдшмидт ПР, Сайдудлаева АФ и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORTECA Real practice Assessment». *Современная онкология*. 2022;24(4):413–425. <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.4.202035>.
 19. Orlova KV, Fedyanin MY, Simanenkova KE, Dergunov AS, Goldshmidt PR, Saydullaeva AF et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolglolimb in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORTECA Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):413–425. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2022.4.202035>.
 20. Willmore ZN, Coumbe BGT, Crescioli S, Reci S, Gupta A, Harris RJ et al. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J Immunol*. 2021;51(3):544–556. <https://doi.org/10.1002/eji.202048747>.
 21. Самойленко ИВ, Демидов ЛВ, Моисеенко ФВ, Дворкин МВ, Демидова СА, Проценко СА и др. Эффективность и безопасность препарата нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: финальные результаты фазы II клинического исследования OBERTON. *Современная онкология*. 2023;25(3):313–324. <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.3.202463>.
 22. Samoylenko IV, Demidov LV, Moiseenko FV, Dvorkin MV, Demidova SA, Protchenko SA et al. Efficacy and safety of nurulimab+prolgolimb with continued prolglolimb therapy compared to prolglolimb alone as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OBERTON clinical study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):313–324. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.3.202463>.
 23. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867–875. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01998>.
 24. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853–1862. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31601-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31601-x).

Вклад авторов:

Концепция статьи – П.В. Голубев, Т.И. Дешкина

Концепция и дизайн исследования – П.В. Голубев, Л.В. Болотина, В.Н. Галкин

Написание текста – П.В. Голубев, С.А. Голубева

Сбор и обработка материала – П.В. Голубев, С.А. Голубева

Обзор литературы – С.А. Голубева, Т.И. Дешкина

Анализ материала – П.В. Голубев, Е.С. Кузьмина, И.А. Покатаев

Статистическая обработка – Е.С. Кузьмина

Редактирование – Л.В. Болотина, И.А. Покатаев

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Болотина, И.А. Покатаев, В.Н. Галкин

Contribution of authors:

Concept of the article – Pavel V. Golubev, Tatiana I. Deshkina

Study concept and design – Pavel V. Golubev, Larisa V. Bolotina, Vsevolod N. Galkin

Text development – Pavel V. Golubev, Sofia A. Golubeva

Collection and processing of material – Pavel V. Golubev, Sofia A. Golubeva

Literature review – Sofia A. Golubeva, Tatiana I. Deshkina

Material analysis – Pavel V. Golubev, Evgeniya S. Kuzmina, Ilya A. Pokataev

Statistical processing – Evgeniya S. Kuzmina

Editing – Larisa V. Bolotina, Ilya A. Pokataev

Approval of the final version of the article – Larisa V. Bolotina, Ilya A. Pokataev, Vsevolod N. Galkin

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Голубев Павел Вячеславович, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения №2 Онкологического центра №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3532-6476>; golubev194@gmail.com

Дешкина Татьяна Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Кузьмина Евгения Сергеевна, заведующая химиотерапевтическим отделением №2 Онкологического центра №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>; kuz011@mail.ru

Голубева Софья Артемовна, врач-онколог отделения комбинированных методов лечения №1, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-0633-1738>; golu-sofya@yandex.ru

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; ipokataev@gmail.com

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; galkinvn2@zdrav.mos.ru

Information about authors:

Pavel V. Golubev, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department No. 2, Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3532-6476>; golubev194@gmail.com

Tatiana I. Deshkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor RAS, Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Evgeniya S. Kuzmina, Head of Chemotherapy Department No. 2 Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>; kuz011@mail.ru

Sofia A. Golubeva, Oncologist, Department of Combined Treatment Methods No. 1, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0633-1738>; golu-sofya@yandex.ru

Ilya A. Pokataev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Treatment Service of Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; ipokataev@gmail.com

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; galkinvn2@zdrav.mos.ru

Немелкоклеточный рак легкого с мутацией в гене *MET*: клинический случай лечения *MET*-ингибитором капматинибом

К.В. Меньшиков^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, А.В. Султанбаев^{1,2}, Ш.И. Мусин², В.С. Чалов³, И.А. Меньшикова¹, А.Ф. Насретдинов², Н.И. Султанбаева², Ш.Н. Галимов¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

³ Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450054, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, корп. 2

Резюме

Ген *MET* кодирует клеточный рецептор, обладающий тирозинкиназной активностью и участвующий в процессах эмбрионального развития, органогенеза и заживления ран. При некоторых злокачественных новообразованиях, включая немелкоклеточный рак легкого, отмечается гиперэкспрессия гена *MET*. Капматиниб является селективным *MET*-ингибитором Ib-типа. В исследование GEOMETRY-mono 1 был включен 151 пациент с делецией в 14-м экзоне гена *MET*. Для пациентов во второй линии терапии ЧОО составила 51%, медиана ВБП – 6,9 мес. Мы приводим клинический случай лечения НМРЛ у предлеченной пациентки в возрасте 50 лет с делецией в 14-м экзоне гена *MET*. Мутация в гене *MET* выявлена при секвенировании нового поколения. Исходно пациентка обратилась на метастатической стадии заболевания, перенесла хирургический компонент лечения по поводу осложнения рака легкого. В первой линии получила платиносодержащий режим химиотерапии, при прогрессировании рассмотрена таргетная терапия. В настоящее время выживаемость без прогрессирования составляет 9 мес. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность таргетной терапии капматинибом у предлеченной пациентки с распространенным НМРЛ с делецией в 14-м экзоне гена *MET*. Необходимость тестирования пациентов с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого на редкие мутации, такие как *MET*, *RET*, очевидна.

Ключевые слова: немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого, *MET*, капматиниб, мутация, химиотерапия, платиносодержащий режим, прогрессирование, таргетная терапия

Для цитирования: Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Чалов ВС, Меньшикова ИА, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Галимов ШН. Немелкоклеточный рак легкого с мутацией в гене *MET*: клинический случай лечения *MET*-ингибитором капматинибом. *Медицинский совет*. 2024;18(21):146–152. <https://doi.org/10.21518/ms2024-545>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-small cell lung cancer with *MET* mutation: A clinical case of treatment with *MET* inhibitor capmatinib

Konstantin V. Menshikov^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, Alexander V. Sultanbaev^{1,2}, Shamil I. Musin², Vitaliy S. Chalov³, Irina A. Menshikova¹, Ainur F. Nasretdinov², Nadezda I. Sultanbaeva², Shamil N. Galimov¹

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

³ PET-Technology Nuclear Medicine Centre; 58/2, Richard Sorge St., Ufa, 450054, Russia

Abstract

The *MET* gene encodes cell surface receptors that have tyrosine kinase activity and mediates embryonic development, organogenesis, and wound healing. Overexpression of *MET* is observed in some human cancers, including non-small cell lung cancer. Capmatinib is a selective type Ib inhibitor of *MET*. A total of 151 patients with *MET* exon 14 skipping mutations were enrolled in the GEOMETRY-mono 1 study. ORR achieved was 51% in patients receiving second-line chemotherapy, the median PFS was 6.9 months. We present a clinical case of NSCLC treatment in a pretreated patient aged 50 years with *MET* exon 14 skipping mutations. The *MET* mutation was detected by next-generation sequencing. Initially, the patient presented with metastatic disease, underwent surgical treatment due to lung cancer complications. She received a platinum-containing chemotherapy regimen as the first-line therapy, and in case of progression, targeted therapy was considered. Currently, progression-free survival is 9 months. This clinical observation shows the efficacy of targeted capmatinib therapy in a pretreated patient with advanced NSCLC and *MET* exon 14 skipping mutations. Testing of patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer for rare mutations such as *MET*, *RET* is clearly needed.

Keywords: non-squamous non-small cell lung cancer, *MET*, capmatinib, mutation, chemotherapy, platinum-containing regimen, progression, targeted therapy

For citation: Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, Chalov VS, Menshikova IA, Nasretudinov AF, Sultanbaeva NI, Galimov SHN. Non-small cell lung cancer with *MET* mutation: A clinical case of treatment with *MET* inhibitor capmatinib. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(21):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-545>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

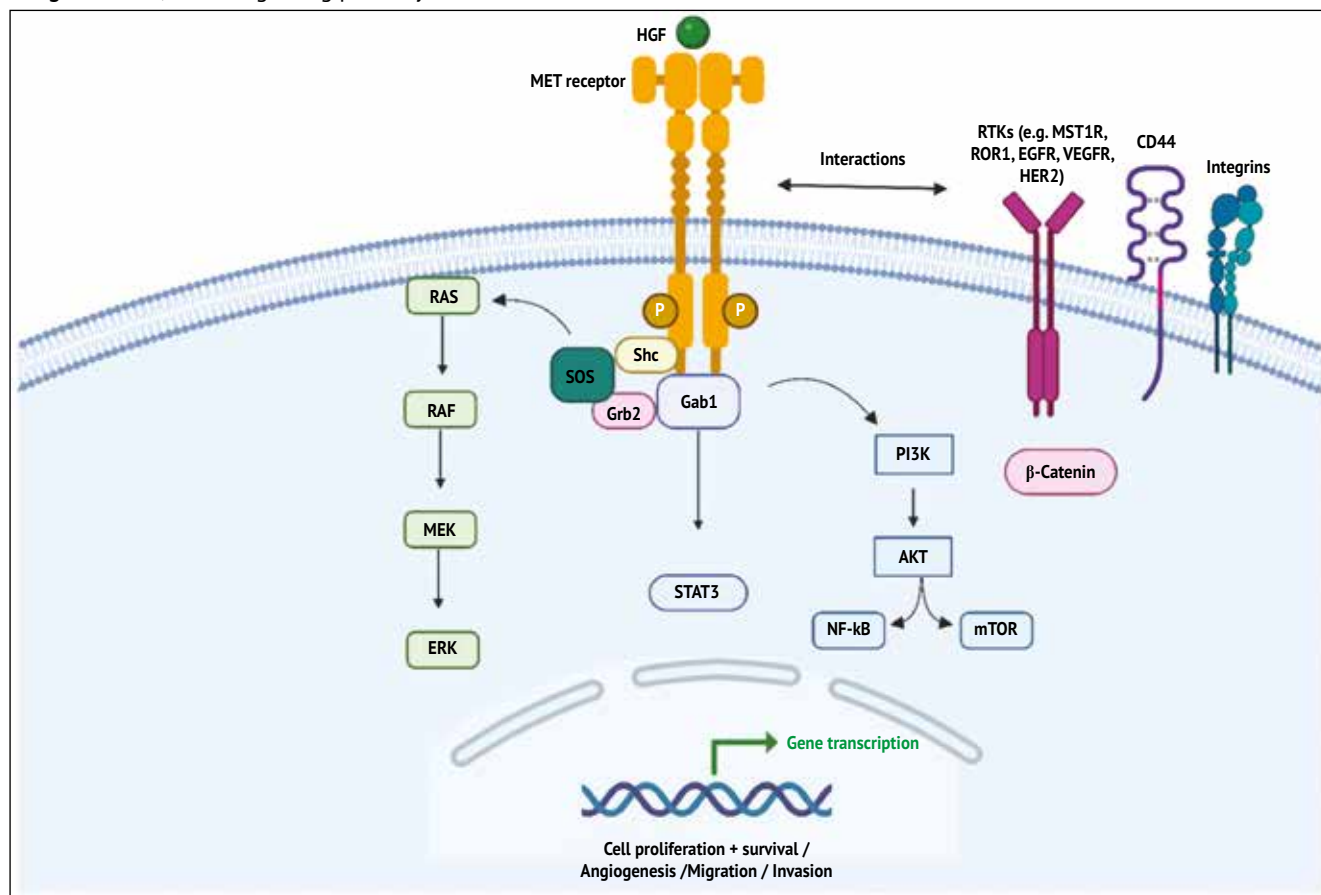
ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является ведущей причиной смерти от рака как в России, так и во всем мире. У большинства пациентов болезнь выявляется на поздней стадии, когда возможности локальных методов лечения ограничены, а системная химиотерапия не дает выраженного долгосрочного эффекта [1]. Поиск драйверных мутаций и назначение таргетной терапии позволяют улучшить результаты лечения распространенного НМРЛ. Одной из мишеней для таргетной терапии является мутация в гене *MET*. Ген *MET*, ответственный за экспрессию *c-MET*, находится в 7-й хромосоме, локусе 7q21-q31. Он отвечает за важнейшие клеточные процессы: деление и морфогенез. В период эмбрионального развития ген *MET*

экспрессируется во всех клетках организма и играет ключевую роль в процессах гаструляции, ангиогенеза, развития мышечной и нервной ткани. Лигандом к рецептору *MET* служит цитокин – фактор роста гепатоцитов (Hepatocyte growth factor, HGF). *HGF* вырабатывается фибробластами, нейтрофилами и макрофагами, но изначально был идентифицирован как митоген для гепатоцитов. Важно, что *c-MET* может взаимодействовать с другими лигандами или клеточными рецепторами, такими как гомолог *MET* *RON* (также известный как *MST1R*), *ROR1*, *CD44*, интегрины и *CD151*, усложняя сигнальный путь (*рис. 1*) [1–9].

MET экспрессируется в нормальных эпителиальных клетках, и наблюдается гиперэкспрессия при некоторых злокачественных новообразованиях, включая НМРЛ [10–12]. Мутации в гене *MET* также встречаются при

● **Рисунок 1.** Сигнальный путь *HGF/c-MET*
● **Figure 1.** *HGF/c-MET* signaling pathway



MET – мезенхимально-эпителиальный переход; HGF – фактор роста гепатоцитов; RAS – белки вируса саркомы крыс; BRAF – серин/треонин-протеинкиназа B-Raf (гомолог В вирусного онкогена саркомы мышей v-Raf); MEK – митоген-активируемая протеинкиназа; ERK – внеклеточные сигнально регулируемые киназы; SOS – белок Son of sevenless (также называемый фактором обмена гуаниновых нуклеотидов); Shc – белок, содержащий домен Src Homology 2 (адаптерный белок); Grb2 – белок, связанный с рецептором фактора роста 2; Gab1 – белок, связывающий GRB2 1; STAT3 – трансдуктор сигнала и активатор транскрипции 3; PIK3 – фосфатидилинозитол-3-киназа; AKT – протеинкиназа В (также называемая PKB); NF-kB – ядерный фактор каппа-легкой цепи-энхансер активированных В-клеток; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих; RTKs – пути рецепторной тирозинкиназы; MST1R – рецептор стимулятора макрофагов протеина 1; ROR1 – рецептор тирозинкиназы – подобный орфанному рецептору 1; EGFR – эпидермальный фактор роста; VEGFR – фактор роста эндотелия сосудов; HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2

папиллярном почечноклеточном раке (1–4%), амплификации в гене *MET* – при раке желудка, меланоме [13–17]. Фактор роста гепатоцитов и гиперэкспрессия *MET* изучены в четырех ретроспективных исследованиях, па данным которых были получены следующие результаты: более агрессивное течение НМРЛ, худшие показатели общей выживаемости (ОВ) [18–21].

G. Frampton et al. проанализировали биоптаты опухолей у 38 028 пациентов и обнаружили 221 (0,6%) случай с мутацией в 14-м экзоне *MET*: 3,0% при аденокарциноме легкого и 2,3% при других морфологических вариантах рака легкого [22]. М. Awad et al. опубликовали в 2016 г. первое ретроспективное исследование пациентов с мутацией в 14-м экзоне гена *MET* при НМРЛ [23]. Из 993 пациентов с непиллоидным НМРЛ они выявили 28 (3%) пациентов с мутацией в 14-м экзоне гена *MET*. В большинстве случаев морфологически была аденокарцинома, в 14% из них была плеоморфная карцинома легкого [24].

Важной проблемой является диагностика мутаций в 14-м экзоне гена *MET* из-за их относительной редкости и сложности, поскольку не все из них приводят к делеции 14-го экзона. Секвенирование нового поколения (NGS) является наилучшим выбором в качестве платформы для тестирования, поскольку оно имеет преимущество обнаружения других онкогенных драйверов одновременно с использованием одного теста, проведенного на одном образце.

Капматиниб – низкомолекулярный ингибитор, обладающий высоким уровнем аффинитета в отношении *MET*-рецептора. Доклинические данные показали, что капматиниб активен в моделях злокачественных новообразований с *MET*-мутацией как *in vitro*, так и *in vivo* [25, 26].

В исследовании I фазы, где изучался капматиниб, приняли участие 55 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене *MET*. Были получены многообещающие результаты по ЧОО. В исследование II фазы GEOMETRY-моно 1 было включено 364 пациента с НМРЛ с *MET*-мутацией, получавших лечение капматинибом и распределенных в несколько групп в зависимости от вариантов изменения гена *MET* и предшествующей терапии [27]. Был включен 151 пациент с делецией в 14-м экзоне гена *MET* [28, 29]. Среди 69 пациентов, ранее получавших терапию, ЧОО составила 41%, медиана ВБП – 5,4 мес. Для пациентов во второй линии терапии ЧОО составила 51%, медиана ВБП – 6,9 мес. Важно отметить, что среди 28 пациентов, не получавших ранее терапии, ЧОО составила 68%, медиана ВБП – 12,4 мес., а ОВ – 20,8 мес. [30]. Ограниченная эффективность наблюдалась у ранее лечившихся пациентов с *MET*-амплификацией, у которых число копий гена составляло менее 10 (объективный ответ у 7–12% пациентов).

Эффективность капматиниба дополнительно подтверждена в исследовании реальной клинической практики RECAP. В нем оценивались больные НМРЛ с пропуском 14-го экзона гена *MET*, получавшие капматиниб в рамках программы раннего доступа в период с марта 2019 г. по декабрь 2021 г. Средний возраст составил 77 лет (диапазон 48–91), 56% были женщинами, 86% имели IV стадию заболевания, а у 27% пациентов были метастазы в головном мозге. У всех ЧОО составила 58% (95% ДИ, 47–69),

тогда как у непредлеченных пациентов она составила 68% (95% ДИ, 50–82), а у пациентов, получавших ранее терапию, – 50% (95% ДИ, 35–65) [1, 31].

Ниже мы приводим клиническое наблюдение лечения пациентки с немелкоклеточным непиллоидным раком легкого с делецией в 14-м экзоне гена *MET*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г. на момент установления диагноза в возрасте 50 лет. В июне 2023 г. обратилась в РКОД с жалобами на боли в грудной клетке, сухой кашель. Статус по ECOG составлял 1 балл. По данным КТ ОГК от 22.06.2023 г.: в S6/3 нижней доли левого легкого определяется объемное образование с бугристыми контурами, неоднородной солидной структуры, плотностью +21 + 46Hu, размерами 55 x 46 x 72 мм. В правой боковой массе тела Th12 позвонка определяется литический участок неправильной формы с неровными контурами, с замещением мягкотканым компонентом, истончением и прерывистостью кортикальной пластины, размерами 25 x 18 x 17 мм.

По данным бронхоскопии, опухолевого роста не выявлено. С целью верификации диагноза 06.07.2023 г. произведена трансторакальная пункция под КТ-контролем. В последующем отмечено формирование абсцесса в зоне проведения пункции. С учетом наличия некупирующегося консервативными мероприятиями абсцесса 28.07.2023 г. произведена циторедуктивная нижняя лобэктомия слева с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, санация, дренирование левой плевральной полости. Послеоперационная морфология и иммуногистохимия – картина наиболее соответствует плеоморфной карциноме легкого с долей аденокарциномы около 50%, плоскоклеточной карциномы около 20%, веретеноклеточного и гигантоклеточного компонента около 30%.

29.08.2023 г. в условиях нейрохирургического отделения произведена вертебропластика Th12 под лучевым контролем.

С 04.09.2023 г. по 17.11.2023 г. проведено 4 курса химиотерапии в режиме пеметрексед, карбоплатин, а также ингибиторы остеолитической активности – золедроновая кислота. В связи с нарастанием болевого синдрома 04.10.2023 г. произведена радиочастотная абляция периферических нервов, вегетативных ганглиев L4-L5, L5-S1. На момент окончания химиотерапии первой линии у пациентки выраженный болевой синдром, требующий обезболивания морфином по 2 мл 4 раза в сутки, нижний парапарез за счет стеноза позвоночного канала и патологического перелома тела позвонка Th12. Статус по ECOG 3 балла. Во время проведения химиотерапии отмечены следующие нежелательные явления – нейтропения III ст., лейкопения III ст., анемия II ст.

По данным КТ от 13.12.2023 г., зарегистрирована прогрессия заболевания. В задних отделах верхней доли левого легкого парамедиастинально определяется патологическая зона с нечеткими, неровными контурами, мягкотканой структуры, размерами около 39 x 26 x 50 мм, с краевой деструкцией заднего отрезка

6-го ребра слева. Также выявлено наличие остеолитических метастазов в Th3-, в Th12-позвонках, осложненных патологическим переломом и клиновидной деформацией Th12, с деформацией дурального мешка. Вздутие кортикальной пластины головки 11-го ребра справа.

20.12.2023 г. пациентка повторно оперирована – ламинэктомия Th12, удаление метастатической опухоли. В последующем у пациентки сохранялся выраженный болевой синдром и нижний парализ.

В январе 2024 г. получен результат молекулярно-генетического тестирования. В биоптате опухоли выявлена делеция в 14-м экзоне гена *MET*. Проведено ПЭТ КТ 08.02.2024 г. Выявлено наличие пневмогидроторакса слева, по плевре слева множественные метаболически активные мягкотканые сливные очаги с прорастанием в межпозвоночные пространства, в окружающие мягкие ткани, в позвоночный канал, частичной деструкцией прилежащих костных структур общими размерами до 36 x 48 x 97 мм, SUVmax 19,32 (рис. 2).

Статус по ECOG 3–4 балла, болевой синдром, купирующийся морфином по 2 мл каждые 6 ч, нижний парализ. В клинических анализах анемия I ст., по данным ЭхоКГ, ФВЛЖ 61%.

С учетом выявленной делеции в 14-м экзоне гена *MET*, наличия метастатического НМРЛ решено начать таргетную

терапию препаратом капматиниб. С 02.03.2024 г. пациентка начала терапию капматинибом по 200 мг два раза в сутки.

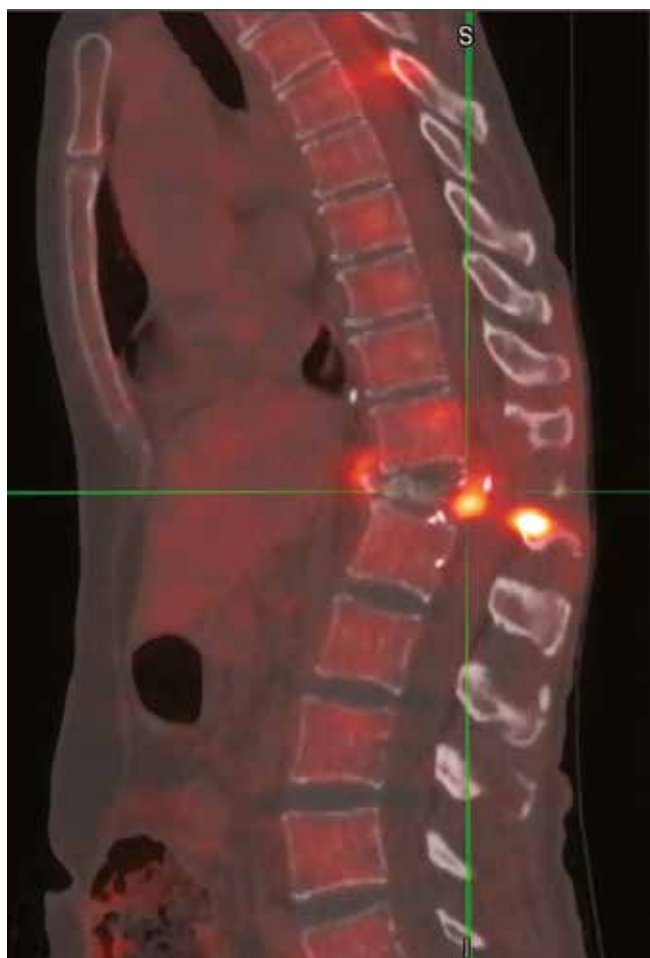
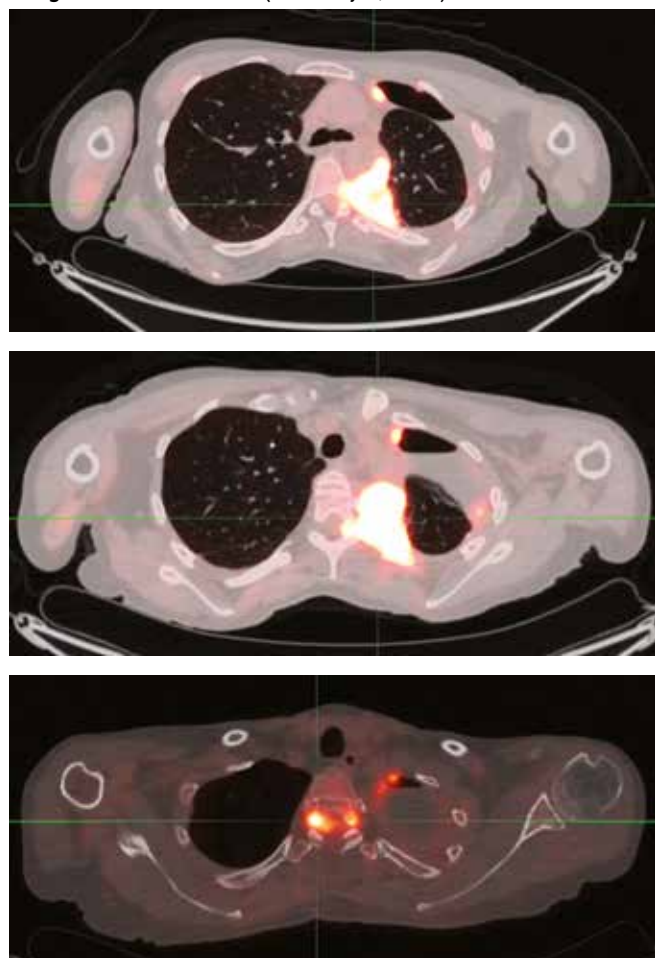
Из нежелательных явлений следует отметить развитие через восемь недель терапии отеков нижних конечностей. Степень тяжести расценена как 3-я, т. к. разница в окружности конечностей составила более 30% и были ограничения в повседневной деятельности. Прием капматиниба был прекращен на две недели, пациентка начала прием тиазидных диуретиков в терапевтической дозе. После двухнедельного перерыва отеки разрешились, пациентка возобновила прием капматиниба в дозе 150 мг два раза в сутки. В последующем отмечались отеки нижних конечностей, но степень выраженности не превышала первую.

На контрольном исследовании – КТ ОГК, ОБП от 14.05.2024 г. (после трех месяцев терапии) отмечена положительная динамика, уменьшение размеров очагов более чем на 30%. Таким образом, констатирован частичный ответ (рис. 3).

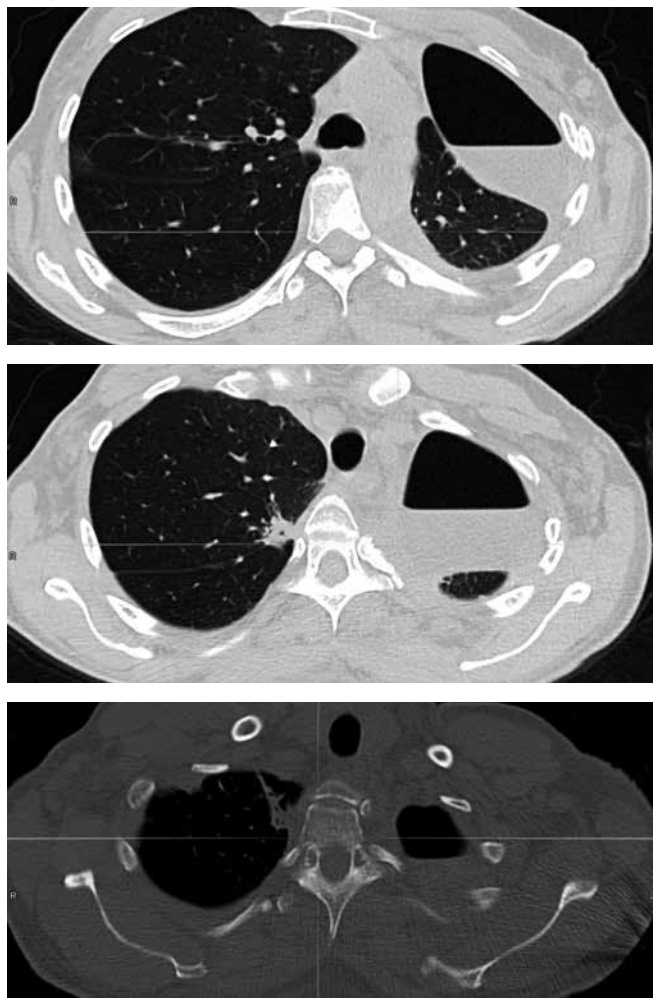
В настоящее время пациентка продолжает терапию капматинибом в дозе 300 мг/сут. Следует отметить уменьшение выраженности болевого синдрома на таргетной терапии селективным ингибитором тирозинкиназы *MET*, снижение потребности в наркотических анальгетиках. Выживаемость без прогрессирования в настоящее время составила 9 мес.

● Рисунок 2. ПЭТ КТ от 08.02.2024 г.

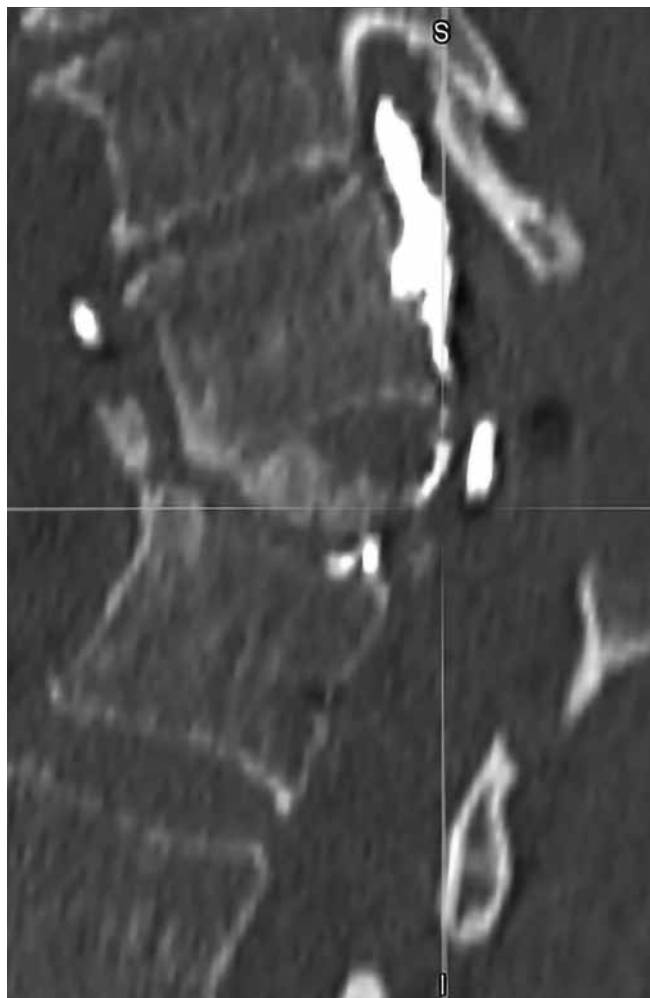
● Figure 2. PET-CT scans (February 8, 2024)



● **Рисунок 3.** Контрольное КТ ОГК, ОБП от 14.05.2024 г.
 ● **Figure 3.** Check-up chest, abdomen CT scans (May 14, 2024)



Уменьшение размеров очагов более 30%. Частичный ответ



ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентке с делецией в 14-м экзоне гена *MET* начата терапия капматинибом, в т. ч. и на основании данных исследования GEOMETRY-mono 1. В данное исследование включались пациенты с наличием делеции в 14-м экзоне гена *MET* и получавшие ранее терапию, что соответствовало профилю пациентки [32]. Результаты, полученные для этой когорты, продемонстрированы следующие: ВБП составила 5,4 мес., ЧОО – 41%, полных ответов не было зарегистрировано, в 78% случаев достигнут контроль за заболеванием [32]. В исследовании реальной клинической практики RECAP у предлеченных пациентов ЧОО составила 50% [1]. Из альтернативной таргетной терапии доступен кризотиниб. В исследовании PROFILE-1001 из 18 пациентов с НМРЛ с мутациями в 14-м экзоне гена *MET*, получавших кризотиниб, у 8 пациентов был получен объективный ответ (44%; 95% ДИ 22–69%). Кризотиниб не зарегистрирован на территории РФ для лечения НМРЛ с мутацией в гене *MET*. В итальянском многоцентровом исследовании II фазы METROS для пациентов с *MET*⁺ или *ROS1*⁺ НМРЛ было включено 10 пациентов с делецией в 14-м экзоне гена *MET* [33]. ЧОО составила 27%,

медиана ВБП – 4,4 мес., а ОВ – 5,4 мес., что свидетельствовало о низкой клинической эффективности кризотиниба у пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией в гене *MET*. Однако кризотиниб не зарегистрирован для лечения таких пациентов с распространенным раком легкого с мутацией в гене *MET*. Было зарегистрировано два полных ответа [33].

С учетом наличия у пациентки явлений компрессии спинного мозга и неврологической симптоматики важным аспектом являлось достижение объективного ответа. Капматиниб обеспечивал ЧОО у 41% пациентов по результатам регистрационного исследования Geometry mono-1 [32].

Нежелательное явление – отеки нижних конечностей – соответствовало профилю безопасности капматиниба. В исследовании GEOMETRY-mono 1 наиболее частыми нежелательными явлениями были периферические отеки, тошнота и рвота, а нежелательные явления 3-й или 4-й степени были зарегистрированы у 67% пациентов [32]. Периферические отеки отмечались у 54% пациентов, причем в 14% случаях 3–4-й степени. Данное нежелательное явление было ожидаемым и купировано, в т. ч. и кратковременной отменой терапии с последующей редукцией дозы капматиниба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность таргетной терапии капматинибом у предлеченной пациентки с распространенным НМРЛ с делецией в 14-м экзоне гена *MET*. Необходимость тестирования пациентов с распространенным

неплюскоклеточным немелкоклеточным раком легкого на редкие мутации, такие как *MET*, *RET*, очевидна. Безопасность и эффективность капматиниба подтверждается реальной клинической практикой.



Поступила / Received 07.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.11.2024
Принята в печать / Accepted 15.11.2024

Список литературы / References

1. Смолин СА, Жукова ЛГ, Смолин АВ, Бубенко ДН, Гречухина КС. Клиническое значение альтераций *MET* при НМРЛ и современные возможности лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3):37–48. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-48>.
Smolin SA, Zhukova LG, Smolin AV, Bubenko DN, Grechukhina KS. Clinical significance of *MET* alterations in non-small cell lung cancer and currently available therapies. *Malignant Tumours*. 2023;13(3):37–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-48>.
2. Gherardi E, Sandin S, Petoukhov MV, Finch J, Youles ME, Ofverstedt LG et al. Structural basis of hepatocyte growth factor/scatter factor and *MET* signalling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(11):4046–4051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509040103>.
3. Yu Y, Zhou J, Li X, Goto K, Min X, Nishino K et al. Gumarontinib in patients with non-small-cell lung cancer harbouring *MET* exon 14 skipping mutations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 1b/2 trial. *EClinical Medicine*. 2023;59:101952. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101952>.
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339–357. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>.
5. Ye X, Weinberg RA. Epithelial-Mesenchymal Plasticity: A Central Regulator of Cancer Progression. *Trends Cell Biol*. 2015;25(11):675–686. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.012>.
6. Recondo G, Che J, Jänne PA, Awad MM. Targeting *MET* Dysregulation in Cancer. *Cancer Discov*. 2020;10(7):922–934. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1446>.
7. Stoker M, Gherardi E, Perryman M, Gray J. Scatter factor is a fibroblast-derived modulator of epithelial cell mobility. *Nature*. 1987;327(6119):239–242. <https://doi.org/10.1038/327239a0>.
8. Spitaleri G, Trillo Aliaga P, Attili I, Del Signore E, Corvaja C, Corti C et al. *MET* in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Cross 'a Long and Winding Road' Looking for a Target. *Cancers*. 2023;15(19):4779. <https://doi.org/10.3390/cancers15194779>.
9. Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the *MET* oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(6):341–358. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0002-y>.
10. Ljubimova IY, Petrovic LM, Wilson SE, Geller SA, Demetriou AA. Expression of HGF, its receptor c-met, c-myc, and albumin in cirrhotic and neoplastic human liver tissue. *J Histochem Cytochem*. 1997;45(1):79–87. <https://doi.org/10.1177/002215549704500111>.
11. Olivero M, Rizzo M, Madeddu R, Casadio C, Pennacchietti S, Nicotra MR et al. Overexpression and activation of hepatocyte growth factor/scatter factor in human non-small-cell lung carcinomas. *Br J Cancer*. 1996;74(12):1862–1868. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.646>.
12. Rygaard K, Nakamura T, Spang-Thomsen M. Expression of the proto-oncogenes c-met and c-kit and their ligands, hepatocyte growth factor/scatter factor and stem cell factor, in SCLC cell lines and xenografts. *Br J Cancer*. 1993;67(1):37–46. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.7>.
13. Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L. Drug development of *MET* inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(6):504–516. <https://doi.org/10.1038/nrd2530>.
14. Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, Vande Woude G. Targeting *MET* in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(2):89–103. <https://doi.org/10.1038/nrc3205>.
15. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;545:175–180. <https://doi.org/10.1038/nature22071>.
16. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, Song Y, Dias-Santagata D, Lifshits E et al. Pre-existence and clonal selection of *MET* amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell*. 2010;17(1):77–88. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.11.022>.
17. Kwak EL, Ahnronian LG, Siravegna G, Mussolin B, Borger DR, Godfrey JT et al. Molecular Heterogeneity and Receptor Coamplification Drive Resistance to Targeted Therapy in *MET*-Amplified Esophagogastric Cancer. *Cancer Discov*. 2015;5(12):1271–1281. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0748>.
18. Ichimura E, Maeshima A, Nakajima T, Nakamura T. Expression of c-met/HGF receptor in human non-small cell lung carcinomas in vitro and in vivo and its prognostic significance. *Jpn J Cancer Res*. 1996;87(10):1063–1069. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1996.tb03111.x>.
19. Fernandes M, Hoggard B, Jamme P, Paget S, Truong MJ, Grégoire V et al. *MET* exon 14 skipping mutation is a hepatocyte growth factor (HGF)-dependent oncogenic driver in vitro and in humanised HGF knock-in mice. *Mol Oncol*. 2023;17(11):2257–2274. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13397>.
20. Masuya D, Huang C, Liu D, Nakashima T, Kameyama K, Haba R et al. The tumour-stromal interaction between intratumoral c-met and stromal hepatocyte growth factor associated with tumour growth and prognosis in non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer*. 2004;90(8):1555–1562. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601718>.
21. Beau-Faller M, Ruppert AM, Voegeli AC, Neuville A, Meyer N, Guerin E et al. *MET* gene copy number in non-small cell lung cancer: molecular analysis in a targeted tyrosine kinase inhibitor naïve cohort. *J Thorac Oncol*. 2008;3(4):331–339. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318168d9d4>.
22. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM et al. Activation of *MET* via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to *MET* inhibitors. *Cancer Discov*. 2015;5(8):850–859. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0285>.
23. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P et al. *MET* Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent *MET* Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):721–730. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4600>.
24. Spigel DR, Edelman MJ, O'Byrne K, Paz-Ares L, Mocci S, Phan S et al. Results From the Phase III Randomized Trial of Onartuzumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib in Previously Treated Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: *METLung*. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):412–420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2160>.
25. Scagliotti G, von Pawel J, Novello S, Ramlaoui R, Favaretto A, Barlesi F et al. Phase III Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tivantinib (ARQ 197) Plus Erlotinib Versus Erlotinib Alone in Previously Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2667–2674. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.7317>.
26. Liu X, Wang Q, Yang G, Marando C, Koblish HK, Hall LM et al. A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-MET-dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with EGFR and HER-3. *Clin Cancer Res*. 2011;17(2):7127–7138. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1157>.
27. Baltschukat S, Engstler BS, Huang A, Hao HX, Tam A, Wang HQ et al. Capmatinib (INC280) Is Active Against Models of Non-Small Cell Lung Cancer and Other Cancer Types with Defined Mechanisms of *MET* Activation. *Clin Cancer Res*. 2019;25(10):3164–3175. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2814>.
28. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM et al.; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in *MET* Exon 14-Mutated or *MET*-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(10):944–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787>.
29. Wolf J, Garon EB, Groen HJM, Tan DS-W, Robeva A, Le Mouhaer S et al. Capmatinib in *MET* exon 14-mutated, advanced NSCLC: Updated results from the GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 15):9020. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9020.
30. Heist RS, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM et al. Capmatinib (INC280) in *MET*Δex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase 2 GEOMETRY mono-1 study. *Neuro Oncol*. 2019;21(Suppl. 6):vi56. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz175.223>.
31. Illini O, Fabikan H, Swalduz A, Vikström A, Krenbek D, Schumacher M et al. Real-world experience with capmatinib in *MET* exon 14-mutated non-small cell lung cancer (RECAP): a retrospective analysis from an early access program. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221103206. <https://doi.org/10.1177/17588359221103206>.
32. Heist R, Vansteenkiste J, Smit E, Groen H, Garon E, Hida T et al. MO01.21 Phase 2 GEOMETRY Mono-1 Study: Capmatinib in Patients with *MET*Δex14-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer who Received Prior Immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(Suppl. 1):24–25. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.069>.
33. Landi L, Chiari R, Tiseo M, D'Inca F, Dazzi C, Chella A et al. Crizotinib in *MET*-Deregulated or *ROS1*-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res*. 2019;25(24):7312–7319. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0994>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – Ш.Н. Галимов*Написание текста* – К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев*Сбор и обработка материала* – В.С. Чалов, Ш.И. Мусин*Обзор литературы* – А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева*Анализ материала* – И.А. Меньшикова, Ш.И. Мусин*Редактирование* – А.В. Султанбаев*Утверждение окончательного варианта статьи* – Н.И. Султанбаева**Contribution of authors:***Concept of the article* – Shamil N. Galimov*Text development* – Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev*Collection and processing of material* – Shamil I. Musin, Vitaliy S. Chalov*Literature review* – Ainur F. Nasretudinov, Nadezda I. Sultanbaeva*Material analysis* – Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin*Editing* – Alexander V. Sultanbaev*Approval of the final version of the article* – Nadezda I. Sultanbaeva**Информация об авторах:**

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и клинической морфологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением опухолей «голова – шея», Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Чалов Виталий Сергеевич, заведующий отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт, Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450054, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Насретдинов Айнура Фанутович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Галимов Шамиль Нариманович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>

Information about the authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Clinical Morphological Sciences, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Head & Neck Surgery Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Vitaliy S. Chalov, Head of the Department of Radiotherapy, Radiotherapist, PET-Technology Nuclear Medicine Centre; 58/2, Richard Sorge St., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Ainur F. Nasretudinov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Shamil N. Galimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>