



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

медицинский совет

2025 | Том 19 | № 10

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



онкология / онкогематология

научно-практический журнал для врачей • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ONCOLOGY / ONCONEMATOLOGY



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,
Наталия Марченко, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынина

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) 780-54-25
(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 Прессы России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П15802.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и фармацевтических
работников.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без разме-
щения знака информационной продукции.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается в соот-
ветствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтографика»
Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 31 июля 2025 г.

Тираж 7 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита АВС

© Медицинский совет, 2025

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	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2025
№4	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2025
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юрьевна	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2025
№9	«Пульмонология / Аллергология» гл. ред. вып. Адаев Сергей Николаевич	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.07.2025
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна	31.10.2025
№17	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2025
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2025
№20	«Пульмонология / Аллергология» гл. ред. вып. Адаев Сергей Николаевич	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2025
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2025



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.ФС77-30814 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.

According to the recommendations of the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), this industrial and practical periodical can be published and distributed without application of the information product mark.

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 "Fontegrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on

July 31, 2025.

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 (Meditinskiy 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	31.03.2025
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
No.2	Dermatology / Cosmetology	31.03.2025
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
No.3	Neurology / Rheumatology	31.03.2025
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
No.4	Obstetrics and Gynecology	30.04.2025
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
No.5	Polyclinic	30.04.2025
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
No.6	Endocrinology / Cardiology	30.04.2025
	<i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	
	<i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	
No.7	Otorhinolaryngology	30.04.2025
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
No.8	Gastroenterology	31.05.2025
	<i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	
No.9	Pulmonology / Allergology	31.05.2025
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	
No.10	Oncology / Oncohematology	31.07.2025
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	
No.11	Pediatrics	31.07.2025
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
No.12	Neurology / Rheumatology	31.07.2025
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
No.13	Polyclinic	31.08.2025
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
No.14	Dermatology / Cosmetology	30.09.2025
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
No.15	Gastroenterology	30.09.2025
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
No.16	Cardiology / Endocrinology	31.10.2025
	<i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	
	<i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	
No.17	Obstetrics and Gynecology	31.10.2025
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
No.18	Otorhinolaryngology	31.10.2025
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
No.19	Pediatrics	30.11.2025
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
No.20	Pulmonology / Allergology	30.11.2025
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	
No.21	Oncology / Oncohematology	30.11.2025
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	
No.22	Neurology / Rheumatology	30.11.2025
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
No.23	Polyclinic	30.12.2025
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	

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. Владимиরского (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 Российской 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*)

Вялкова 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*)

Еровиченков 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*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

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) (*отоларингология*)

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 Санья (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (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. Владимировского (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*)

Мкртычян 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*)

Николаенко 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*)

Савини Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триест - XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

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

Свечников Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

Семиглазов 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 Российской 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.П., 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*)

Тарашенко 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*)

Ялевов 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 Reumatology (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. Vladimirsy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

VYu. 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. Vizel, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.A. Erochenkov, 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) (*Dermatovenerology*)

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

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. Korsunkiyeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhevskiy 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. Vladimirsy (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. Mizeretskiy, Dr. Sci. (Med.), Veltishev 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. Mikhin, 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. Fassakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and Pharmacy Center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

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

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 7

Колоректальный рак с мутацией BRAF –
новый подход к терапии 10

Иммунотерапия

Ледин Е.В., Столяров В.И., Чуйкова Е.О.

Роль иммунотерапии в лечении опухолей билиарного тракта: обзор современных данных и собственный опыт 20

Денисова Е.С., Лактионов К.К., Кузьмина В.А., Ардзинба М.С., Ардзинба М.С.

Можно ли предсказать полный морфологический ответ на основании данных ПЭТ/КТ у пациентов с резектабельным немелкоклеточным раком легкого после неoadьювантной иммунохимиотерапии? 32

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Забелин В.М., Аюпов Р.Т., Аскаров В.Е., Рахимов Р.Р., Измайлова А.А., Кудлай Д.А.

Эффективность применения комбинированной иммунотерапии у пациентов с генерализованной увеальной меланомой: реальная клиническая практика 40

Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Валишин В.А., Меньшикова И.А., Чалов В.С., Султанбаева Н.И., Галимов Ш.Н. Случай длительной терапии гепатоцеллюлярной карциномы комбинацией «бевасизумаб и атезолизумаб» 49

Таргетная терапия

Попов А.Ю., Байтман Т.П., Симонов А.Д., Макаров В.А., Марков П.В., Горин Д.С., Грицкевич А.А., Кондратьев Е.В., Калинин Д.В., Жуков Н.В.

Клинический случай терапии BRCA1-ассоциированного метастатического рака поджелудочной железы 56

Петрака В.В., Красильникова Н.Е., Бессонова Е.Н., Тарханов А.А. Гепатоцеллюлярный рак невирусной этиологии: от теории к реальной практике 66

Самойленко И.В., Зарецкий А.Р., Прозоренко Е.В., Демидов Л.В. Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK при лечении метастатической меланомы: клинический случай и мини-обзор 74

Гормонотерапия

Королева И.А.

Фулвестрант в терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы 83

Онкогематология

Ломаина Е.Г., Сбитякова Е.И., Сиордия Н.Т., Шналиева Н.А.,

Читанава Т.В., Алексеева Ю.А., Лазорко Н.С., Кулемина О.В.

Эффективность и безопасность ингибитора тирозинкиназы второго поколения бозутиниба в терапии хронического миелоидного лейкоза в хронической фазе 94

Поддерживающая терапия

Королева И.А., Королева А.М.

Комбинация нетупитанта и палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией АС (доксорубицин + циклофосфамид) у пациентов с раком молочной железы 104

Оригинальные исследования

Лактионов К.К., Бредер В.В., Аллахвердиев А.К., Казаков А.М., Горохов А.Е., Кононец П.В., Юдин Д.И., Строяковский Д.Л., Ахмадиярова Я.С., Козлов В.В., Федунь А.М., Ибрагимов Т.Ф., Санникова Т.А., Плохотенко И.В. Отдаленные результаты лечения пациентов российской популяции с I-II стадией немелкоклеточного рака легкого (результаты наблюдательного исследования «КАРЛ-001») 112

Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Меньшикова И.А., Измайлова А.А., Кудлай Д.А., Продеус А.П. Эффективность иммунных препаратов в поддерживающей терапии после радикального химиолучевого лечения рака легкого: результаты реальной клинической практики 120

Студеникина А.А., Рыжикова С.Л., Проскура А.В., Аутеншлюс А.И. Влияние карциноэмбрионального антигена на продукцию цитокинов у пациентов с раком молочной железы 128

Болотин С.Г., Соловьева А.В., Приступа А.С., Сергеева Н.В. Факторы риска летального исхода у пациентов с множественной миеломой 136

Денисова М.Н., Синицына А.А. Доступность инновационных препаратов для терапии рака молочной железы в России 143

Клиническое наблюдение

Корниецкая А.Л., Евдокимова С.Ф., Болотина Л.В. Адьювантная терапия ALK-позитивного рака легких: клинический случай 149

Филиппов И.А., Шведский М.С., Бахова Л.А., Шведская В.А., Бурдукова А.Н., Зиновьева К.М., Федоров Н.М. Клинический случай длительного ответа на терапию распространенного гепатоцеллюлярного рака 154

Кильмяшкина М.Ф., Колобаев И.В., Карагодина Ю.Б., Хомяков В.М., Любченко Л.Н. DPYD-ассоциированная токсичность в терапии рака желудка: клинический случай 158

Криволапова Л.В., Мещерин В.О., Попов С.О., Аверина Н.А. Достижение полного ответа у пациента с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого на химиоиммунотерапии: клинический случай 164

Тонеев Е.А., Чигирёва И.Б., Шагдалеев Р.Ф., Фирстов А.А., Мидленко О.В., Уренева Р.В., Павлов М.О., Мартынова Е.В. Результаты лечения двух пациентов с MALT-лимфомой 170



Content

News, discoveries and events 7

- BRAFV600E-mutant colorectal cancer:
A new approach to therapy 10

Immunotherapy

Ledin E.V., Stolyarov V.I., Chuykova E.O.

- Role of the immunotherapy in the treatment
of biliary tract cancers: Review of current clinical trials
and retrospective analysis 20

Denisova E.S., Laktionov K.K., Kuzmina V.A., Ardzinba M.S., Ardzinba M.S.

- Can the complete pathomorphological response be predicted
based on PET/CT data in patients with resectable non-small
cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy? 32

Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Nasretdinov A.F., Musin Sh.I.,

- Sultanbaeva N.I., Menshikov K.V., Menshikova I.A.,
Izmailov A.A., Kudlay D.A.

Efficacy of immune drugs in maintenance therapy after radical chemoradiation treatment of lung cancer:

- Results of real clinical practice 40

Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Valishin V.A.,

- Menshikova I.A., Chalov V.S., Sultanbaeva N.I., Galimov Sh.N.

- A case of long-term therapy of hepatocellular carcinoma
with atezolizumab and bevacizumab combination 49

Targeted therapy

Popov A.Yu., Baitman T.P., Simonov A.D., Makarov V.A., Markov P.V., Gorin D.S., Gritskevich A.A., Kondratyev E.V.,

- Kalinin D.V., Zhukov N.V.

- Clinical case of therapy for BRCA1-associated metastatic
pancreatic cancer 56

Petkau V.V., Krasilnikova N.E., Bessonova E.N., Tarkhanov A.A.

Hepatocellular carcinoma of non-viral etiology:

- From theory to real practice 66

Samoylenko I.V., Zaretsky A.R., Prozorenko E.V., Demidov L.V.

- Rechallenge with BRAF and MEK inhibitors
in the treatment of metastatic melanoma:

- A case report with a mini-review 74

Hormone therapy

Koroleva I.A.

- Fulvestrant in the treatment of luminal HER-2-negative
metastatic breast cancer 83

Onchematology

Lomaia E.G., Sbityakova E.I., Siordiya N.T., Shnalieva N.A.,

- Chitanava T.V., Alekseeva Yu.A., Lazorko N.S., Kulemina O.V.

- Efficacy and safety of the second-generation tyrosine kinase
inhibitor bosutinib in the treatment of chronic myeloid
leukemia in the chronic phase 94

Supportive therapy

Koroleva I.A., Koroleva A.M.

- Combination of netupitant and palonosetron for the
prevention of nausea and vomiting induced by AC
(doxorubicin + cyclophosphamide) chemotherapy
in patients with breast cancer 104

Original research

Laktionov K.K., Breder V.V., Allahverdiev A.K., Kazakov A.M.,

- Gorokhov A.E., Kononets P.V., Yudin D.I., Stroyakovskiy D.L.,
Akhmadiyarova Ya.S., Kozlov V.V., Fedun A.M., Ibragimov T.F.,
Sannikova T.A., Plokhotenko I.V.

- Remote results of treatment of patients of the Russian
population with stage I-II non-small cell lung cancer
(results of the observational study CARL-001) 112

Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Nasretdinov A.F., Musin Sh.I.,

- Sultanbaeva N.I., Menshikov K.V., Menshikova I.A.,

- Izmailov A.A., Kudlay D.A., Prodeus A.P.
Efficacy of immune drugs in maintenance therapy after
radical chemoradiation treatment of lung cancer:
Results of real clinical practice 120

Studenikina A.A., Ryzhikova S.L., Proskura A.V., Autenshlyus A.I.

- The effect of carcinoembryonic antigen on cytokine
production in breast cancer patients 128

Boletin S.G., Solovieva A.V., Pristupa A.S., Sergeeva N.V.

- Risk factors associated with mortality
in patients with multiple myeloma 136

Denisova M.N., Sinityna A.A.

- Availability of innovative drugs for breast cancer therapy
in Russia 143

Clinical observation

Kornietskaya A.L., Evdokimova S.F., Bolotina L.V.

- ALK-targeted adjuvant treatment in NSCLC: A Case Report 149

Filippov I.A., Shvedsky M.S., Bakhova L.A., Shvedskaya V.A.,

- Burdukova A.N., Zinovieva K.M., Fedorov N.M.
A clinical case of prolonged response to therapy
for advanced hepatocellular carcinoma 154

Kilmyashkina M.F., Kolobaev I.V., Karagodina Yu.B.,

- Khomyakov V.M., Lyubchenko L.N.
DPYD-associated toxicity in gastric cancer therapy:
Clinical case 158

Krivotapova L.V., Meshcherin V.O., Popov S.O., Averina N.A.

- Complete response to chemoimmunotherapy in a patient
with metastatic squamous cell non-small cell lung cancer:
A case report 164

Toneev E.A., Chigireva I.B., Shagdaleev R.F., Firstov A.A.,

- Midlenko O.V., Ureneva R.V., Pavlov M.O., Martynova E.V.
Results of treatment of two patients with malt lymphoma 170



Колоректальный рак с мутацией BRAF – новый подход к терапии

В России, как и во всем мире, постоянно растет заболеваемость рака толстой и прямой кишки (колоректального рака) – одного из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований с высоким риском метастазирования и летального исхода. В стране, несмотря на успехи в диагностике этого заболевания на более ранних стадиях, за последние 10 лет отмечается постоянный рост числа пациентов с раком кишечника на 2% и каждый год регистрируется около 75 000 новых случаев. Более 90% пациентов – люди старше 50 лет, но в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости у более молодых пациентов. Особенно агрессивно колоректальный рак (КРР) протекает при наличии мутаций в гене BRAF.

BRAFV600E-mutant colorectal cancer: A new approach to therapy

The prevalence of colon and rectal cancer (colorectal cancer), one of the most commonly diagnosed malignant neoplasms with a high risk of metastasis and death, has been increasing steadily in Russia and throughout the world. Despite advances in the early diagnosis of the disease, there has been a constant increase in the number of patients with bowel cancer by 2% and about 75,000 new cases reported annually in this country over the past ten years. More than 90% of patients are people aged over 50 years, but recent years have witnessed a steady increase in the incidence of the disease among young patients. BRAF-mutated CRC follows an especially aggressive clinical course.

В связи с этим особое значение приобретает появление в России новых перспективных лекарственных препаратов, имеющих значительный потенциал в борьбе с этим заболеванием. Восьмого февраля 2025 г. в Москве в конференц-зале гостиницы «Арктур Москва Центр» (Вознесенский пер., д. 7) состоялась конференция RUSSCO (с онлайн-трансляцией) «Новая таргетная терапия опухолей

с BRAF-мутацией», в рамках которой на симпозиуме, посвященном колоректальному раку, широко обсуждались новые перспективные методы диагностики и лечения данного заболевания.

Ведущие эксперты по молекулярно-генетическим исследованиям и лекарственной терапии обсудили вопросы современных подходов к диагностике и лечению

пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) с мутацией в гене BRAF, а также нерешенные проблемы в современном здравоохранении и возможности для расширения доступности инновационных лекарственных средств для этой категории больных. На конференции были представлены результаты международных клинических исследований новой таргетной комбинации BRAF-ингибитора и анти-EGFR – энкорафениба и цетуксимаба – у больных мКРР с мутацией BRAF, проведены разборы клинических случаев, рассмотрены возможные пути преодоления резистентности к этой группе препаратов, последующие линии терапии.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МУТАЦИИ BRAF ПРИ МКРР

Заседание открыл **Евгений Наумович Имянитов**, руководитель отдела биологии опухолевого роста лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики в Санкт-Петербургском государственном медицинском педиатрическом университете, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., который сообщил, что частота мутаций в гене BRAF в случае колоректального рака оценивается в мире от 7–8 до 12%, но по абсолютному количеству больных с мутацией BRAF (мутация V600) рак толстой кишки лидирует, учитывая его высокую распространенность. По данным российского многоцентрового исследования (2021 г.), посвященного изучению мКРР с мутацией в гене BRAF, частота встречаемости мутации в гене BRAF в России составляет 5,2%, причем в 97% случаев – в позиции V600E. У 11% пациентов с мКРР с мутацией BRAF также была выявлена микросателлитная нестабильность (MSI), которая наряду с мутациями в гене BRAF также является прогностическим фактором при данном виде рака [1].

Ученый отметил, что диагностика мутации BRAF при мКРР – простой тест, применяемый в онкологии.

Для пациентов с мКРР он является обязательным. При этом тестирование на мутацию BRAF практически всегда выполняется вместе с тестированием на другие значимые мутации при мКРР (KRAS, NRAS, HER2, MSI), поскольку выявление этих онкомаркеров имеет предиктивное значение в контексте назначения лекарственной терапии в определенной последовательности. Кроме того, мКРР отличается высокой молекулярной гетерогенностью и сочетанием нескольких генетических мутаций, которые могут складываться в определенные фенотипы заболевания.

Как отметил профессор Имянитов, согласно действующим клиническим рекомендациям по раку толстого кишечника, одобренным научно-практическим советом Минздрава России [2], на сегодняшний день всем пациентам с мКРР необходимо проводить тестирование на мутацию в генах BRAF, KRAS, NRAS, микросателлитных повторов ДНК (MSI) в ткани опухоли, а также проводить анализ на выявление дефицита белков системы репарации неспаренных оснований (dMMR), поскольку это может повлиять на выбор лекарственной терапии. Аналогичный подход можно увидеть и в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) [3]. В них отмечено, что мутация в гене BRAF является прогностическим и предиктивным онкомаркером и статус мутации в гене BRAF, наряду с мутацией в гене RAS, необходимо определять на момент постановки диагноза. Если мутации в генах BRAF, NRAS, KRAS не были обнаружены методом ПЦР, то рекомендовано проведение тестирования методом секвенирования нового поколения (NGS).

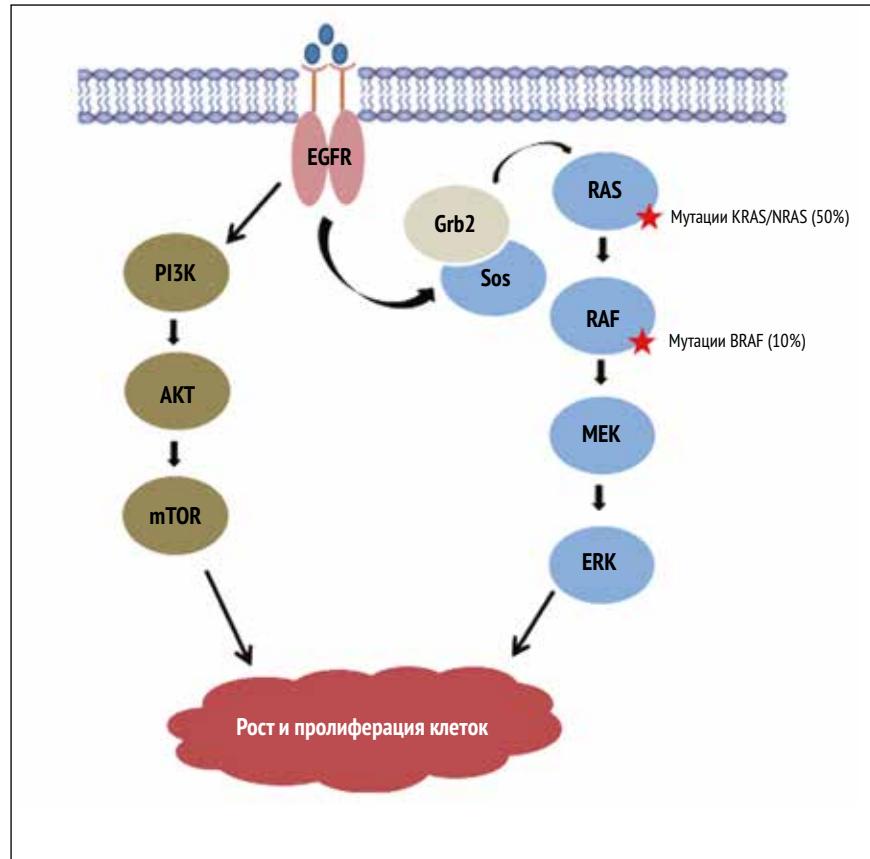
Алексей Александрович Трякин, заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий химиотерапевтическим отделением №2, д.м.н., выступил с докладом, посвященным принятым стандартам лечения и особенностям терапии мКРР с мутацией BRAF на разных стадиях онкологического процесса.



ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПАЦИЕНТОВ С МКПР С МУТАЦИЕЙ BRAF

До появления анти-BRAF-терапии больным КРР с BRAF-мутацией назначали лечение двойной или тройной химиотерапией FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI в комбинации с антиангиогенными препаратами, которое не давало удовлетворительных результатов. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в первой линии терапии даже с применением тройного режима FOLFOXIRI составляла всего лишь около 5 мес., а во второй и третьей линии терапии – только 2 мес. «У половины больных, находящихся на стандартной терапии дуплетами с бевацизумабом, с афлиберцептом либо с рамуцирумабом, заболевание прогрессировало при первой оценке, – подчеркнул до-кладчик. – Эффективность обычной химиотерапии или химиотаргетной терапии была и остается невысокой». По его словам, применение только BRAF-ингибиторов в монотерапии по аналогии с лечением меланомы также не приводило к заметным результатам, что обусловлено дополнительной активацией сигнального пути PI3K-АКТ-mTOR вследствие избыточной экспрессии EGFR. С одной стороны, при блокировании BRAF временно уменьшается активность сигнальной регулируемой киназы (ERK), а с другой – возникающая обратная петля регуляции через путь PI3K-АКТ-mTOR активирует рецептор EGFR.

- **Рисунок 1.** Избыточная экспрессия EGFR и онкогенные сигналы в сигнальных путях MAPK и PI3K-АКТ-mTOR при КРР
- **Figure 1.** EGFR overexpression and oncogenic signals in the MAPK and PI3K-AKT-mTOR signalling pathways in CRC



Но и применение анти-EGFR-моноклональных антител в монотерапии также не дает эффекта у пациентов с мутациями BRAF, поскольку молекула BRAF находится ниже в сигнальном пути, и ее мутация приводит к активации нижележащей молекулы, способствуя росту и пролиферации опухолевой клетки (рис. 1).

«Активация BRAF, как и RAS, обеспечивает резистентность к анти-EGFR-антителам, – подчеркнул он. – Поэтому как при мутации в гене KRAS/NRAS, так и при мутации в гене BRAF никакого смысла в назначении анти-EGFR в монотерапии нет. Если же мы хотим добиться ответа, то нам нужно дать комбинацию BRAF-ингибитора (при мутациях 1-го и 2-го класса) и анти-EGFR-антитела (например, цетуксимаб), которые работают не сами по себе, а только в связке с BRAF-ингибитором». Впервые эта концепция была протестирована в небольшом рандомизированном исследовании SWOG, в котором участвовали больные мКРР с мутацией BRAF. Пациенты получали во второй линии лечения комбинацию цетуксимаба с иринотеканом (на тот момент считали, что мутация BRAF не является негативным предиктором резистентности) либо комбинацию vemurafenib, цетуксимаба и иринотекана. Тройная комбинация показала достоверное улучшение показателей частоты объективного ответа (ЧОО), ВБП и общей выживаемости (ОВ) [4]. Этот метод вошел в клинические рекомендации [2, 3]. Но, как отметил эксперт, если посмотреть на данные реальной практики, то наиболее правильным является применение химиотерапии вместе с бевацизумабом, что не входило в контрольную группу исследования SWOG. Этот метод показал наилучшие показатели ОВ и ВБП, а также то, что применение анти-EGFR-антител несколько ухудшает результаты лечения по сравнению с одной химиотерапией. На сегодня во второй линии лечения могут быть рекомендованы два примерно равнозначных варианта: режим FOLFIRI + афлиберцепт и FOLFIRI + бевацизумаб либо таргетная терапия анти-BRAF + анти-EGFR ± иринотекан. В качестве первой линии терапии в проекте новых клинических рекомендаций RUSSCO рекомендуется применение дуплета (FOLFIRI), триплета (FOLFOXIRI) с бевацизумабом или комбинация ингибитора BRAF, анти-EGFR ± химиотерапия [5]. Что касается возможности дополнительного применения ингибитора MEK, то во второй линии лечения помимо режима, включающего химиотерапию, анти-EGFR- и анти-BRAF, может использоваться схема «химиотерапия + анти-EGFR + анти-BRAF + анти-MEK». Трехкомпонентной комбинации таргетной терапии отдается предпочтение при низком

функциональном статусе пациентов, поражении двух и более органов метастазами, высоком С-реактивном белке (СРБ), т. е. большой опухолевой нагрузке [5].

Между тем больные мКПП с мутацией BRAF V600E не-редко не успевают получить вторую линию терапии вследствие агрессивного течения заболевания. Из всех пациентов с мКПП, согласно исследованию COIN (3-я фаза), только 33% с мКПП с мутацией BRAF получили 2-ю линию терапии по сравнению с пациентами с BRAF дикого типа (51%, $p < 0,05$) [6]. В другом когортном наблюдательном исследовании реальной клинической практики были получены похожие результаты – 26,2% пациентов с мКПП с мутацией BRAF получили 2-ю линию терапии [7]. Согласно наблюдательному исследованию CAPSTAN CRC, только 52,5% пациентов с мутацией BRAF V600E получили 2-ю линию терапии [8]. «Это говорит о том, что акцентировать внимание у этих пациентов надо именно на первой линии лечения», – констатировал эксперт.

«Один из недавних примеров – клиническое исследование (КИ) 2-й фазы ANCHOR, в котором в первой линии лечения применялась, по сути, безхимиотерапевтическая комбинация, включавшая комбинацию BRAF/MEK ингибиторов и цетуксимаб, – сообщил Алексей Трякин. – Медиана PFS (ВБП) составила 5,8 мес., ЧОО – 48% [9], что позволяет сделать вывод о том, что концептуально подход назначения комбинации BRAF/MEK ингибиторы + анти-EGFR работает, и это весьма неплохая комбинация без химиотерапии. КИ различных комбинаций с интеграцией таргетной терапии в 1-й линии показывают обнадеживающие результаты».

Для пациентов с мКПП с мутацией BRAF и фенотипом MSI-h/dMMR в 1-й линии терапии предпочтительно назначать иммунотерапию, поскольку результаты совсем свежего исследования CheckMate 8HW, где примерно 25% составляли пациенты с мутацией BRAF, показывают, что 3-летняя ВБП в группе монотерапии ниволумабом составляет 51%, а в группе комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом – 68%, ЧОО – 58 и 71% соответственно, причем для пациентов с мутацией BRAF ($n = 179$) более предпочтительным является назначение комбинированной иммунотерапии [10].

ТЕРАПИЯ 2-Й ЛИНИИ ПАЦИЕНТОВ С МКПП С МУТАЦИЕЙ BRAF

Лариса Владимировна Болотина, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», д.м.н., сообщила, что КИ, в которых изучались различные режимы цитотоксической терапии либо цитотоксической терапии в сочетании с анти-EGFR-агентами во второй и последующих линиях у пациентов с мутацией в гене BRAF V600E, продемонстрировали крайне низкую эффективность. Медиана общей продолжительности жизни не превышала 6 мес. даже на тех режимах, которые включали анти-EGFR-агент. И, как уже упоминалось, с целью подавления сигнального пути MAPK для больных мКПП с мутацией в гене BRAF необходимо проводить блокирование сразу нескольких таргетных мишней, в частности рецептора EGFR и молекулы BRAF.

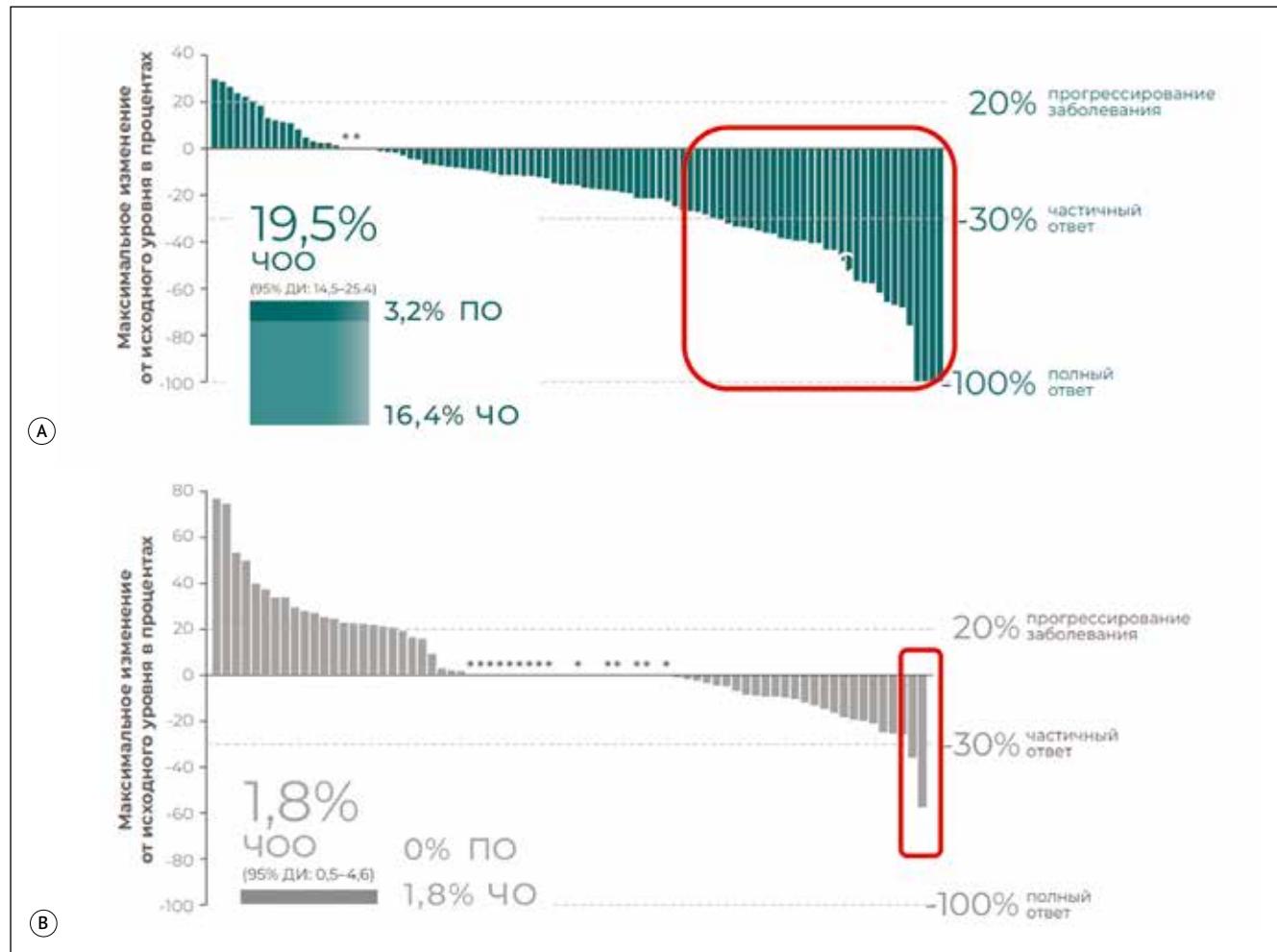
Кроме того, как и в случае с меланомой, имеющей мутацию в гене BRAF, исходная гипотеза о т. н. тройном ингибировании содержала предположение о полезности применения MEK-ингибитора. Предполагалось, что тройная комбинация BRAF/MEK-ингибиторов + анти-EGFR может в значительной мере подавлять сигнальные пути MAPK и PI3K/mTOR и оказывать терапевтический эффект в популяции пациентов с мКПП с мутацией BRAF V600E. Для подтверждения или опровержения данной гипотезы было разработано и проведено КИ третьей фазы BEACON-CRC, которое на сегодняшний день является самым крупным исследованием III фазы для пациентов с мКПП с мутацией в гене BRAF V600E [11]. В протокол было включено 665 пациентов, у которых заболевание прогрессировало после одной или двух линий предшествующей терапии, не включавшей применение ингибиторов BRAF, MEK и анти-EGFR-моноклонального антитела. При этом все больные сохраняли хороший функциональный статус (0 или 1 по шкале ECOG).

В равной пропорции участники исследования были рандомизированы на три группы. Первая группа включала пациентов, которые получали тройную комбинацию: энкорафениб, бинимитинib и цетуксимаб, т. е. они получали BRAF-ингибитор, MEK-ингибитор и анти-EGFR-моноклональное антитело. Второй экспериментальной группе назначали двойную таргетную комбинацию энкорафениба и цетуксимаба. У этих больных исключался MEK-ингибитор из лечебного режима. Группа контроля получала наилучший на тот момент вариант стандартной терапии второй линии – FOLFIRI + цетуксимаб либо комбинацию иринотекана с цетуксимабом. При этом следует отметить, что все группы пациентов были очень хорошо сбалансированы. У половины больных имелись метастатические поражения 3 и более органов, и у 60% из них наблюдалось метастатическое поражение печени. Исходное повышение опухолевых маркеров выше верхней границы нормы (РЭА и CA19,9) отмечалось у 70–80% пациентов. Выбранная в КИ первичная точка заключалась в сравнении тройной комбинации с группой контроля по показателям ОВ и ЧОО. Среди вторичных конечных точек была выбрана ОВ у группы двойной комбинации энкорафениба с цетуксимабом и группы контроля, а также ВБП у всех пациентов, включенных в протокол. Дополнительно оценивалась длительность ответа на терапию и безопасность лечения.

Исследование оказалось результативным, гипотеза была успешно подтверждена. Комбинация энкорафениба и цетуксимаба, как и тройная комбинация энкорафениба, бинимитиниба с цетуксимабом, значимо увеличила ОВ по сравнению с контрольной группой (9,3 мес., 9,3 мес. против 5,9 мес.). Относительное снижение риска смерти составило 39%. ЧОО в группе, получавшей энкорафениб + бинимитиниб + цетуксимаб, была несколько выше, чем в группе «энкорафениб + цетуксимаб», – 27 и 20% соответственно. В контрольной группе этот показатель составил всего 2%. Кроме того, в группе энкорафениба с цетуксимабом у 3% пациентов был зарегистрирован полный ответ на проводимое лечение (рис. 2).

● Рисунок 2. Результаты КИ BEACON. Частота объективного ответа в группе «энкорафениб + цетуксимаб» (A) и в контрольной группе (B)

● Figure 2. Results of BEACON CT. Objective response rates in the encorafenib + cetuximab group (A) and in the control group (B)



ПО – полный отв., ЧО – частичный отв., ЧОО – частота объективного отв., ДИ – доверительный интервал. * С измеряемыми очагами

Медиана ВБП не отличалась в группах, в которых использовалась тройная или двойная комбинация, составив, соответственно, 4,5 и 4,3 мес. Это намного выше, чем в группе контроля, где медиана ВБП достигала только 1,5 мес. Относительное снижение риска прогрессирования в экспериментальных группах составило 55%.

При проведении подгруппового анализа было показано, что тройную комбинацию целесообразно использовать у пациентов с несколько сниженным функциональным статусом, соответствующим ECOG 1, а также при поражении метастазами более чем трех органов. Кроме того, выигрывали от тройной комбинации в сравнении с дуплетом пациенты, у которых исходно наблюдалось повышение уровня С-реактивного белка выше границы нормы. Во всех остальных случаях результаты при применении двойной и тройной комбинации не различались.

В исследовании также было показано, что комбинация энкорафениба и цетуксимаба продемонстрировала более благоприятный профиль безопасности с меньшей частотой отмены терапии по сравнению с контрольной группой (частота отмены терапии составила 9 и 11% соответственно).

«Применение энкорафениба в комбинации с цетуксимабом обеспечило более длительное поддержание качества жизни по сравнению с текущим стандартом лечения у пациентов с мКРР с мутацией BRAF V600E, – подытожил докладчик. – Комбинация энкорафениб + цетуксимаб зарегистрирована в качестве нового стандарта лечения пациентов с мКРР с мутацией BRAF V600E после предшествующей системной терапии. Данная схема лечения рекомендована в клинических руководствах ESMO, NCCN, ASCO, RUSSCO» [3, 5, 12, 13].

Эксперт отдельно остановилась на особой группе больных, у которых опухоль с мутацией в гене BRAF также имеет фенотип MSI. По ее словам, в результате анализа четырех крупных рандомизированных КИ с участием более 3 000 больных было установлено, что признаки MSI определяются приблизительно у 5% пациентов с мКРР. Среди них еще около трети больных могут дополнительно иметь мутацию в гене BRAF. Последние имеющиеся данные говорят о том, что в общей популяции пациентов с мКРР сочетание этих двух особенностей – MSI и мутации BRAF – наблюдается приблизительно в 1–2% случаев. «Стандартом первой линии терапии

для пациентов с наличием MSI, независимо от того, есть у них мутации или ее нет, является иммунотерапия, – констатировал эксперт. – Также хорошо известен тот факт, что у пациентов с MSI, как и у больных с опухолями, которые имеют мутацию в гене BRAF, отмечается низкая эффективность химиотерапевтических режимов». Поэтому для ответа на вопрос, будет ли эффективна комбинация энкорафениба с цетуксимабом после прогрессирования болезни на фоне иммунотерапии у пациентов с мКРР с мутацией BRAF и MSI-h фенотипом, было спланировано и проведено многоцентровое международное ретроспективное исследование, в которое было включено 220 пациентов из 16 центров [14]. Пациентов с мКРР с мутацией BRAF и MSI-h/dMMR было 50, с PMMR/MSS – 170. После прогрессирования обе группы больных получали комбинацию энкорафениб + цетуксимаб ± биниметиниб. Было показано, что применение комбинации энкорафениба с цетуксимабом у больных с опухолями, имеющими одновременно MSI-h/dMMR и мутацию BRAF, во второй и последующих линиях лечения при прогрессировании заболевания на фоне иммунотерапии обеспечило медиану ВБП 5,1 мес. (что оказалось даже выше, чем в КИ BEACON) и медиану ОВ 10,7 мес. ЧОО составила 18%, что близко к показателю ЧОО в КИ BEACON (19,5%). Авторы исследования также отметили, что профиль безопасности комбинации энкорафениба с цетуксимабом был со-поставим с данными, которые были получены в рандомизированном КИ третьей фазы BEACON. Новых сигналов по безопасности получено не было. «Для пациентов, опухоли которых имеют не только BRAF-мутацию, но и MSI, при прогрессировании заболевания на фоне иммунотерапии наилучшим вариантом последующей линии лечения будет комбинация энкорафениба с цетуксимабом», – заключила Лариса Болотина.

ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С МКРР С МУТАЦИЕЙ BRAF

Михаил Юрьевич Федягин, руководитель химиотерапевтической службы ММКЦ «Коммунарка», научный консультант НМХЦ им. Н.И. Пирогова, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», сообщил о рандомизированных КИ, позволивших оценить эффективность первой линии лечения пациентов с мКРР с мутацией в гене BRAF, особо отметив, что полученные в них результаты идентичны тому, что показывает реальная практика. «В реальной жизни, как и в КИ, BRAF-мутированный КРР определяет крайне неблагоприятный прогноз течения болезни, – подчеркнул эксперт. – Что касается его лечения в первой линии, то согласно рекомендациям ESMO у врача есть выбор режима. В случае правосторонней локализации опухоли мы вправе выбирать между двойной химиотерапией (дуплетом) и триплетом с бевацизумабом. В случае левосторонней локализации предлагается дуплет с бевацизумабом. Кстати, российская клиническая практика показала, что в отличие от западной популяции у россиян расположение

опухоли в прямой кишке стоит на втором месте по частоте встречаемости после правосторонней локализации в ободочной кишке. В США и в Западной Европе частота встречаемости BRAF-мутированного рака прямой кишки составляет 1% и менее, в России – порядка 19%».

Михаил Федягин обратил внимание на большой разброс схем лечения больных мКРР с мутацией в гене BRAF в условиях реальной клинической практики в разных странах. Так, например, в Европе назначения при BRAF-мутации варьируются от монотерапии капецитабином до триплетов с таргетной терапией, который назначают только 20% больных. В Великобритании подавляющему количеству больных (82%) назначали дуплет без таргетной терапии, в Испании примерно 37% пациентов получали дуплет. Порядка 7% больных в каждой стране получали монотерапию фторпирамидинами. По словам эксперта, анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что разницы между триплетами и дуплетами даже на большой выборке пациентов с BRAF-мутированным КРР в европейских странах нет. Аналогичные данные были получены и в США. В то же время исследователи занимались поиском факторов, благодаря которым можно определить, какие пациенты лучше отвечают на интенсивное лечение (триплетом). Проведенное учеными наблюдательное исследование показало, что у пациентов, страдающих BRAF-мутированным раком с локализацией первичной опухоли справа, интенсивный режим был предпочтительнее дуплета с бевацизумабом. При левостороннем раке различий выявлено не было. По сути, именно это исследование легло в основу современных рекомендаций ESMO у данной категории пациентов [3]. В исследовании BRACELET, направленном на анализ многоцентрового регистра пациентов с BRAF-мутированным раком толстой кишки, была проанализирована эффективность тройных и двойных комбинаций, чтобы понять, какие группы больных лучше отвечают именно на интенсивное лечение. Выяснилось, что это пациенты мужского пола, которым не проводилась первичная резекция опухоли, имеющие поражение печени метастазами, а также поражение метастазами трех и более органов. То есть речь идет о пациентах с более агрессивным течением болезни, при котором в случае правосторонней локализации опухоли целесообразно применять FOLFOXIRI с бевацизумабом [15]. Но в то же время встал вопрос о необходимости проведения антиангиогенной терапии и использования бевацизумаба. «Мы провели метаанализ четырех рандомизированных КИ (в основном изучалась вторая линия), в которых были представлены подгрупповые анализы в зависимости от мутационного статуса опухоли, – сообщил Михаил Федягин, представив результаты собственного исследования. – Мы выбрали больных с BRAF-мутированным КРР, сравнили действие химиотерапии с химиотерапией с бевацизумабом, с химиотерапией с афлиберцептом и с химиотерапией с рамуцирумабом. Как оказалось, при добавлении к химиотерапии любого из указанных антиангиогенных препаратов улучшаются и показатель ВБП, и ОВ. Анализ данных реальной

клинической практики, проведенный в Испании, также показал четкое увеличение ВБП при проведении химиотерапии с бевацизумабом».

По словам эксперта, если рассматривать исключительно химиотерапию с таргетным воздействием, не принимая во внимание анти-BRAF-агенты, то в классической схеме в комбинации с химиотерапией должен применяться антиангиогенный препарат бевацизумаб.

На вопрос, как работает таргетная терапия при мутации в гене BRAF, ответило исследование BEACON [11]. Было показано, что во второй линии терапии ЧОО при использовании тройной комбинации, включающей BRAF/MEK-ингибиторы и анти-EGFR-антитело, была лишь несколько лучше, чем в случае применения двойной комбинации BRAF-ингибитора с анти-EGFR-антителом. Как отметил Михаил Федянин, во всем мире в реальной клинической практике, наряду с рекомендованной двойной комбинацией, активно используется и тройная таргетная комбинация. В качестве примера эксперт привел результаты проспективного наблюдательного исследования, проведенного в Японии. В данной работе врачи сами выбирали, что они назначат – двойную или тройную комбинацию. Исследователи сразу отметили дисбаланс по исходным характеристикам пациентов в группах и то, что тройную комбинацию врачи выбирали при большем распространении болезни и худшем функциональном статусе пациента. Поэтому исследователи провели анализ после нормализации групп по характеристикам, сделав т. н. псевдорандомизацию, т. е. создав искусственную популяцию, в которой группы не различались по плохим и хорошим прогностическим факторам. Полученные результаты указали на некоторые преимущества тройной комбинации. Так, например, медиана времени до прогрессирования у триплета составила 5,3 мес. (дуплета – 4,2 мес.), медиана общей продолжительности жизни – 13,2 мес. (дуплета – 9,6 мес.). Что касается ЧОО, то значимых различий показано не было: 34,4 % при использовании триплета и 41,7% – дуплета [16]. Аналогичные данные были получены и в многоцентровых исследованиях AGEO и CONFIDENCE, где изучали применение комбинаций энкорафениб + цетуксимаб и энкорафениб + цетуксимаб + биниметиниб в реальной практике у пациентов с мКРР и мутацией BRAF [17, 18].

Эксперт также остановился на вопросе переносимости режима комбинированной таргетной терапии. В ходе анализа выяснилось, что нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени в КИ BEACON встречались чаще, чем, например, в наблюдательных исследованиях реальной клинической практики. К примеру, частота артрита 3–4-й степени в наблюдательных исследованиях была в 2–3 раза ниже, чем в рандомизированном КИ BEACON. Такое расхождение в т. ч. могло быть связано с отсутствием сообщений о нежелательных реакциях.

Другой важный аспект – продолжительность лечения пациентов при прогрессировании на анти-BRAF и анти-EGFR-терапии. По словам Михаила Федянина, реальная клиническая практика в Европе показала, что около 40% больных после проведения второй линии терапии

(энкорафениб + цетуксимаб) продолжают получать лечение. Следующую линию получают только 18%.

Отдельное внимание эксперт уделил результатам собственного многоцентрового наблюдательного исследования (неопубликованные данные), в котором не только оценивали эффективность препаратов для дальнейшего лечения больных с BRAF-мутированным колоректальным раком после прогрессирования на таргетной терапии, но и сравнили применение комбинации анти-BRAF и анти-EGFR во второй-третьей линии с использованием иринотекана и анти-EGFR-терапии.

«Мы выяснили, что различий в показателях ВБП и ОВ не было, – сообщил эксперт. – Это означает, что после применения ингибитора BRAF в дальнейшем можно спокойно переходить на иринотекан».

Подытоживая все сказанное, Михаил Федянин отметил, что в первой линии терапии колоректального рака с мутацией в гене BRAF возможно рассматривать комбинацию антиангиогенной терапии с режимами FOLFOX или FOLFOXIRI. Причем последний применяется при необходимости достижения быстрого объективного ответа при большой опухолевой нагрузке. В первой линии наиболее эффективной опцией в будущем видится сочетание ингибиторов BRAF с анти-EGFR-антителами и химиотерапией. Применение энкорафениба с анти-EGFR-антителами во второй и в последующих линиях реальной клинической практики показывает хорошую эффективность и переносимость, аналогичные представленному в регистрационном исследовании BEACON. Если болезнь прогрессирует, а пациент до этого получал таргетную терапию, в 3-й линии оптимально назначение химиотерапевтических дуплетов с антиангиогенной терапией.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МКРР С МУТАЦИЕЙ BRAF

В свою очередь, Елизавета Максимовна Полянская, научный сотрудник химиотерапевтического отделения №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», к.м.н., поделилась опытом применения таргетной терапии, включающей энкорафениб и цетуксимаб, в лечении трех пациентов с мКРР с мутацией в гене BRAF.

В качестве иллюстрации ниже представлен один из клинических случаев.

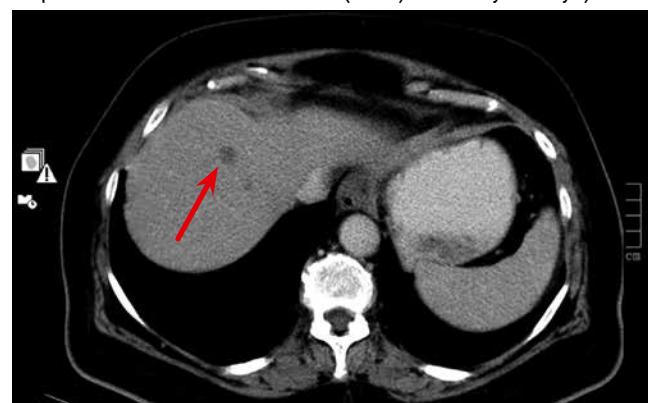
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина 69 лет без онкологически отягощенного семейного анамнеза и вредных привычек. Среди сопутствующих заболеваний – сахарный диабет 2-го типа (СД2), хроническая сердечная недостаточность первого функционального класса на фоне ишемической болезни сердца, гипертоническая болезнь второй стадии, начальная катаракта. На момент начала лечения ECOG-статус 1, уровень в сыворотке крови РЭА составил 13,9 нг/мл.

В апреле 2017 г. у пациентки был диагностирован рак восходящего отдела ободочной кишки cTxNxM1, стадия IV,

● **Рисунок 3.** КТ брюшной полости пациентки в августе 2017 г. после прогрессирования на 1-й линии терапии, режим Т1, аксиальная проекция. Множественные гиподенсивные очаги в печени: S4 – 1 × 1 см, S5 – 6,7 × 6,1 см (метастазы) (фото из личного архива к.м.н. Е.М. Полянской)

● **Figure 3.** Axial T1 patient's abdomen CT (August 2017): after progression on first line therapy Multiple focal hypodense hepatic lesions: S4 – 1 × 1 cm, S5 – 6.7 × 6.1 cm (metastases) (photo from the personal archive of Cand. Sci. (Med.) E.M. Polyanskaya)



● **Рисунок 4.** КТ брюшной полости пациентки после назначения комбинации «энкорафениб + цетуксимаб» во второй линии терапии, режим Т1, аксиальная проекция. Динамика множественных гиподенсивных очагов в печени: S4 рост с 1 до 2,2 см, S5 – 5,3 × 4,4 см без динамики (фото из личного архива к.м.н. Е.М. Полянской)

● **Figure 4.** Axial T1 patient's abdomen CT: after administration of encorafenib + cetuximab in the second line therapy. Changes in multiple focal hypodense hepatic lesions: S4 growth from 1 to 2.2 cm, S5 – 5.3 × 4.4 cm without changes (photo from the personal archive of Cand. Sci. (Med.) E.M. Polyanskaya)



(A) Сентябрь 2017 г.



(B) Февраль 2017 г.



(C) Апрель 2018 г.

с метастазами в печени (размеры контрольных очагов S4 0,6 см, S5 5,3 x 4,4 см). Первичная опухоль не была удалена. Гистологический тип опухоли: умеренно дифференцированная аденокарцинома. При молекулярно-генетическом тестировании выявлена мутация в 15-м экзоне гена BRAF типа V600E, KRASwt, NRASwt, MSS.

С июня по август 2017 г. больной провели 4 курса химиотерапии 1-й линии по схеме FOLFOXIRI. На первом контроле было выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения количества и размера метастазов в печени (S4 с 0,6 до 1 см, S5 с 5,3 x 4,4 до 6,7 x 6,1 см) (рис. 3).

В сентябре 2017 г. пациентке было предложено участие в КИ BEACON. После подписания информированного согласия она была randomизирована в группу, которая получала в качестве второй линии терапии комбинацию BRAF-ингибитора и анти-EGFR-антитела (энкорафениб и цетуксимаб). С сентября 2017 г. по апрель 2018 г. пациентке было проведено 8 курсов лечения по данной схеме суммарной продолжительностью 7 мес. Максимальным ответом на терапию была стабилизация опухолевого роста (незначительный рост очагов на 0,3 см). Во время лечения у пациентки сохранялся удовлетворительный функциональный статус ECOG 1. Из нежелательных явлений, связанных с лечением, отмечалась кожная сыпь второй степени и сухость слизистых, не требовавшие коррекции доз препаратов.

В апреле 2018 г. при проведении второго контрольного обследования по данным КТ в динамике было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления новых очагов в печени.

В течение месяца после окончания 2-й линии лечения самочувствие пациентки прогрессивно ухудшилось, и в мае 2018 г. (спустя 12 мес. от начала лечения) она умерла от прогрессирования заболевания, не успев начать третью линию терапии (рис. 4).

«Мы все понимаем, что метастатический рак толстой кишки с мутацией в гене BRAF характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, –

отметила Елизавета Полянская. – Учитывая, что меньше половины больных начинают 2-ю линию лечения, поскольку многие не доживают до нее, таргетная терапия, по-видимому, должна быть назначена в 1-й линии. На данный момент энкорафениб в комбинации с цетуксимабом – это единственная зарегистрированная таргетная терапия для пациентов с мутацией в гене BRAF V600E, которые уже получили системное лечение».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимо своевременно выявлять больных с мКРР с мутацией BRAF для выработки оптимальной стратегии терапии и начала лечения таргетными препаратами. Поскольку правильная и своевременная диагностика мутации BRAF определяет успешность лечения и продолжительность выживаемости пациентов, врачам необходимо знать преимущества и недостатки каждого из применяемых молекулярно-генетических методов тестирования для возможного подбора тактики ведения пациента в каждом конкретном случае. С учетом профиля эффективности и спектра токсичности существующих в настоящее время комбинированных схем лечения мКРР с мутацией BRAF во 2-й линии терапии, включающих дуплет или триплет из химиопрепаратов и анти-EGFR или антиангиогенные агенты, с целью улучшения исходов лечения и качества жизни пациентов в арсенале онкологов обязательно должна быть комбинация BRAF-ингибитора – энкорафениба и анти-EGFR – цетуксимаба. Энкорафениб является самым сильным BRAF-ингибитором из зарегистрированных. Комбинация энкорафениб + цетуксимаб продемонстрировала клиническую пользу, управляемый профиль токсичности и поддержание качества жизни не только в КИ, но и в реальной клинической практике у больных с мКРР с мутацией BRAF V600E.



Подготовила Ирина Широкова, «Ремедиум»

Список литературы / References

- Федянин МЮ, Эльснукаева ХМ, Демидова ИА, Стroyаковский ДЛ, Шельгин ЮА, Цуканов АС и др. Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2021;14(5):52–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63>. Fedyanin MY, Ehlsnukaeva KM, Demidova IA, Stroyakovskiy DL, Shelygin YA, Tsukanov AS et al. Incidence and prognostic factors in patients (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Meditinskij Sovet*. 2021;14(5):52–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63>.
- Федянин МЮ, Мамедли ЗЗ, Гордеев СС, Ачкасов СИ, Болотина ЛВ, Гладков ОА и др. *Злокачественное новообразование ободочной кишки: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/12/1281_kr22C18C19MZ.pdf
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, Seligmann J et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10–32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
- Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, Lenz HJ, Magliocco AM, Maru D et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol*. 2021;39(4):285–294. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01994>.
- Федянин МЮ, Гладков ОА, Гордеев СС, Каракун АМ, Козлов НА, Мамедли ЗЗ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2-1):263–322. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1-1-14>. Fedyanin MYU, Gladkov OA, Gordeev SS, Karachun AM, Kozlov NA, Mamedli ZZ et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. RUSSCO practical recommendations, part 1.1. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2-1):263–322. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1-1-14>.
- Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, Richman SD, Elliott F, Brown S et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol*. 2017;28(3):562–568. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw645>.
- Chu JE, Johnson B, Kugathasan L, Morris VK, Raghav K, Swanson L et al. Population-based Screening for BRAFV600E in Metastatic Colorectal Cancer Reveals Increased Prevalence and Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(17):4599–4605. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1024>.
- Martinelli E, Cremolini C, Mazzard T, Vidal J, Virchow I, Tougeron D et al. Real-world first-line treatment of patients with BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer: the CAPSTAN CRC study. *ESMO Open*. 2022;7(6):100603. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100603>.

9. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, Yoshino T, Grothey A, Maiello E et al. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase II Study of Encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(14):2628–2637. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01693>.
10. Andre T, Lenz H, Elez E, Jensen L. First results of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs NIVO monotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) from CheckMate 8HW. *J Clin Onc.* 2025;43(4s). https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_supplLBA143.
11. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):273–284. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network Version 3. 2024. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>.
13. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cerck A, Cho M et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):678–700. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01690>.
14. Ambrosini M, Tougeron D, Modest D, Guimbaud R, Kopetz S, Decraecker M et al. BRAF + EGFR +/- MEK inhibitors after immune checkpoint inhibitors in BRAF V600E mutated and deficient mismatch repair or microsatellite instability high metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2024;210:114290. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114290>
15. Shimozaki K, Hirata K, Sato T, Nakamura M, Kato K, Hirano H et al. WJOG13219G: The Efficacy and Safety of FOLFOXIRI or Doublet plus Anti-VEGF Therapy in Previously Untreated BRAF^{V600E} Mutant Metastatic Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Registry-Based Study (BRACELET Study). *Clin Colorectal Cancer.* 2022;21(4):339–346. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.08.002>.
16. Sunakawa Yu, Inoue E, Kotani D, Denda T, Inagaki C, Kashiwada T et al. Encorafenib and cetuximab with/without binimetinib therapies for patients with BRAF-mutated metastatic colorectal cancer with prognostic factors: The BEETS trial (JACCRO CC-18). *JCO.* 2025;43:164–164. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl164.
17. Gallois C, Bergen ES, Auclin É, Pernot S, Higué J, Trouilloud I et al. Efficacy and safety of the combination of encorafenib/cetuximab with or without binimetinib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: an AGEO real-world multicenter study. *ESMO Open.* 2024;9(9):103696. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103696>.
18. Montes AF, Ros J, Graña B, García-Alfonso P, Brozos E, Melian M et al. Effectiveness and safety of encorafenib-cetuximab in BRAF^{V600E} metastatic colorectal cancer: Confidence study. *J Clin Oncol.* 2023;41(4 Suppl):126–126. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl126.

Роль иммунотерапии в лечении опухолей билиарного тракта: обзор современных данных и собственный опыт

Е.В. Ледин¹, <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>, ledin@inbox.ru

В.И. Столяров¹, <https://orcid.org/0000-0003-1032-3818>, vladimir_stolyarov1@mail.ru

Е.О. Чуйкова², <https://orcid.org/0000-0003-3200-6426>, e.chujkova@inbox.ru

¹ Клиническая больница МЕДСИ; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Опухоли билиарного тракта (ОБТ) представляют собой агрессивные злокачественные новообразования с ограниченными терапевтическими возможностями и низкой общей выживаемостью. В последние годы внедрение иммунотерапии изменило парадигму лечения ОБТ, особенно в сочетании с химиотерапией. В настоящей работе приводится подробный анализ современных данных, а также оценивается эффективность химиоиммунотерапии у пациентов с нерезекtableйной и/или метастатической холангикарциномой в условиях реальной клинической практики.

Цель. Оценить клинические исходы применения комбинированной химиоиммунотерапии (GemCis + дурвалумаб/пембролизумаб) у пациентов с ОБТ в российской практике, включая показатели общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты объективного ответа (ЧОО) и токсичности.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 23 пациента с подтвержденной холангикарциномой, получившие лечение в трех центрах АО «ГК «МЕДСИ» с 2020 по 2024 г. Основной режим терапии включал гемцитабин, цисплатин и ингибитор PD-1/PD-L1 с последующей поддерживающей иммунотерапией. Оценка эффективности проводилась по критериям RECIST v1.1, статистический анализ выполнялся методом Каплана – Мейера.

Результаты. Медиана ВБП составила 8,0 мес. (95% ДИ: 6,6–9,3), медиана ОВ – 14,0 мес. (95% ДИ: 8,4–19,5). ЧОО составила 25% (5 частичных ответов, полные ответы отсутствовали), частота контроля заболевания – 68,5%. Осложнения 3–4-й степени зарегистрированы у 39% пациентов, включая гематологическую токсичность и редкие иммunoопосредованные реакции.

Выводы. Результаты настоящего анализа подтверждают эффективность химиоиммунотерапии в реальной клинической практике и коррелируют с данными крупных международных исследований. Включение ингибиторов PD-1/PD-L1 в схему первой линии терапии ОБТ демонстрирует клинически значимое улучшение показателей выживаемости и контроля заболевания, особенно у пациентов с благоприятным ответом на терапию.

Ключевые слова: холангикарцинома, пембролизумаб, дурвалумаб, химиоиммунотерапия, ингибитор PD-1, ингибитор PD-L1, гемцитабин, цисплатин, рак желчных путей

Для цитирования: Ледин ЕВ, Столяров ВИ, Чуйкова ЕО. Роль иммунотерапии в лечении опухолей билиарного тракта: обзор современных данных и собственный опыт. *Медицинский совет*. 2025;19(10):20–30. <https://doi.org/10.21518/ms2025-194>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of the immunotherapy in the treatment of biliary tract cancers: Review of current clinical trials and retrospective analysis

Evgeniy V. Ledin¹, <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>, ledin@inbox.ru

Vladimir I. Stolyarov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1032-3818>, vladimir_stolyarov1@mail.ru

Elizaveta O. Chuykova³, <https://orcid.org/0000-0003-3200-6426>, e.chujkova@inbox.ru

¹ MEDSI Clinical Hospital; 5, Bldg. 4, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia

² State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Biliary tract cancers (BTC) are aggressive malignancies with limited therapeutic options and poor overall survival. In recent years, the introduction of immunotherapy has shifted the treatment paradigm for BTC, particularly in combination with chemotherapy. This study presents a detailed analysis of current clinical data and evaluates the efficacy of chemoimmunotherapy in patients with unresectable and/or metastatic cholangiocarcinoma in routine clinical practice.

Aim. To assess the clinical outcomes of combined chemoimmunotherapy (GemCis + durvalumab/pembrolizumab) in patients with BTC in Russian clinical settings, including overall survival (OS), progression-free survival (PFS), objective response rate (ORR), and toxicity profiles.

Materials and methods. This retrospective analysis included 23 patients with histologically confirmed cholangiocarcinoma treated between 2020 and 2024 at three centers of JSC “MEDSI Group”. The standard treatment regimen consisted of gemcitabine, cisplatin, and a PD-1/PD-L1 inhibitor followed by maintenance immunotherapy. Treatment efficacy was evaluated according to RECIST v1.1 criteria, and survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method.

Results. The median PFS was 8.0 months (95% CI: 6.6–9.3), and the median OS was 14.0 months (95% CI: 8.4–19.5). The ORR was 25%, with five partial responses and no complete responses; the disease control rate was 68.5%. Grade 3–4 adverse events occurred in 39% of patients, including hematologic toxicity and rare immune-related adverse events.

Conclusion. The findings of this analysis support the real-world efficacy of chemoimmunotherapy and are consistent with data from large international trials. Incorporation of PD-1/PD-L1 inhibitors into first-line treatment regimens for BTC provides a clinically meaningful improvement in survival outcomes and disease control, particularly among patients demonstrating favorable responses to therapy.

Keywords: cholangiocarcinoma, pembrolizumab, durvalumab, chemoimmunotherapy, PD-1 inhibitor, PD-L1 inhibitor, gemcitabine, cisplatin, biliary tract cancer

For citation: Ledin EV, Stolyarov VI, Chuykova EO. Role of the immunotherapy in the treatment of biliary tract cancers: Review of current clinical trials and retrospective analysis. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(10):20–30. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21518/ms2025-194>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аденокарцинома желчевыводящих путей, или опухоль билиарного тракта (ОБТ), – это группа агрессивных опухолей с неблагоприятным прогнозом, которая происходит из эпителия желчных протоков. Данные опухоли плохо поддаются диагностике на ранних этапах развития, поэтому на момент постановки диагноза около 60% пациентов не способны перенести специфическую противоопухолевую терапию и получают только симптоматическое лечение [1]. Классические ОБТ имеют анатомическую классификацию и делятся на внутрипеченочные и внепеченочные, которые, в свою очередь, подразделяются на опухоли ворот печени (Клацкина), опухоли внепеченочных желчных путей и опухоли желчного пузыря.

Радикальное хирургическое лечение ОБТ возможно только в 10–30% случаев заболевания [2, 3]. В случае неректабельной/метастатической формы заболевания 5-летняя выживаемость в среднем не превышает 2–7% [4, 5].

Несменяемым стандартом терапии первой линии распространенных ОБТ с 2010 г. является цитостатический дуплет – комбинация гемцитабина и цисплатина (GemCis), при применении которого, по данным исследования ABC-02, продемонстрирована медиана выживаемости 11,7 мес. в сравнении с 8,1 мес. при монотерапии гемцитабином [6]. Впервые существенно обновить парадигму лечения аденокарцином желчного тракта в первой линии лечения стало возможным благодаря добавлению иммунотерапии к цитостатической терапии. Результаты исследований TOPAZ-1 [7] и KEYNOTE-966 [8] показали улучшение медианы общей выживаемости при добавлении к GemCis ингибитора PD-L1 дурвалумаба и ингибитора PD-1 пембролизумаба соответственно.

Иммуногенность и характеристика микроокружения опухолей билиарного тракта

В эпоху иммунотерапии, основываясь на характеристиках опухолевого микроокружения и степени его инфильтрации иммунными клетками, принято подразделять опухолевые процессы на иммунологически «горячие»

и «холодные» [9]. Можно выделить следующие важные характеристики микроокружения аденокарциномы желчных путей: данная форма рака ассоциируется выраженной десмопластической стромой, а клеточная среда обогащена опухоль-ассоциированными фибробластами, макрофагами и Т-регуляторными лимфоцитами. Перечисленные клетки в совокупности создают иммunoупрессивную среду, а также в силу своего влияния на микроокружение обуславливают условия для раннего метастазирования холангикарциномы [10, 11]. В свою очередь, такие клетки иммунного ответа, как CD-8-цитотоксические лимфоциты и NK-клетки, отвечающие за противоопухолевый иммунный ответ, слабо инфильтрируют опухолевую ткань [12]. В совокупности данные факторы обуславливают биологию холангикарциномы как иммунологически «холодной» опухоли.

Однако в настоящий момент накоплены данные, что трансформация опухоли в иммунологически «горячую» возможна. Одной из таких стратегий является проведение одномоментной химиоиммунотерапии, которая позволяет преодолеть первичную иммунологическую резистентность опухоли [13]. Лизис клеток, обусловленный цитотоксическим эффектом химиотерапии, сопровождается высвобождением опухолевых неоантителенов, что позволяет повысить степень инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами и повысить эффективность применения иммunoонкологических препаратов [14]. Также дополнительно были получены данные на популяции клеток холангикарциномы, что гемцитабин потенцирует эффект цитотоксических Т-лимфоцитов, а применение комбинированной схемы GemCis может приводить к повышению иммуногенности ряда опухолей [15, 16].

Исследовательской группой M.A. Martin-Serrano et al. была разработана новая иммунологическая классификация холангикарциномы. Так, с помощью виртуальной деконволюции транскриптомных данных более чем 900 образцов было предложено несколько классов, основанных на характеристиках микроокружения. Данная классификация выделяет пять типов холангикарциномы, все они делятся на «воспалительные» (35%) и «невоспалительные» (65%). «Воспалительные», в свою очередь, подразделяются на «классические иммунные» (10%), которые характеризуются высоким

содержанием CD8+ Т-клеток и гамма-дельта Т-клеток, а также на «имеющие воспалительную строму» (25%), в которых наблюдалось обилие десмопластических реакций с депозитами внеклеточного матрикса. «Невоспалительные» включают «пустынный» класс (20%), который характеризуется самой низкой иммунной инфильтрацией с большим количеством регуляторных Т-клеток; класс «печеночно-стemsовых клеток» (35%), обогащенный «M2-подобными» макрофагами, с наличием мутаций в IDH1/2 и BAP1, а также фузиями FGFR2. Еще один класс – «классический опухолевый» (10%), характеризуется наличием избыточного количества мутаций, активирующих клеточный цикл. Характеристики разных классов микроокружения суммированы на рис. 1 [17].

Предложенная классификация дает представление о рациональной разработке новых терапевтических стратегий, направленных как на клетки опухоли, так и на опухолевое микроокружение. Авторами сделан вывод, что пациенты классического иммунного класса могут иметь повышенную чувствительность к терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, в то время как пациенты с воспалительной стромой могут иметь перспективу применения ингибиторов иммунных контрольных точек в комбинации с таргетными препаратами. Для проведения успешной иммунотерапии у пациентов с невоспалительными классами потребуется комбинированная химиоиммунотерапия, которая позволит преодолеть первичную иммунорезистентность опухоли [17].

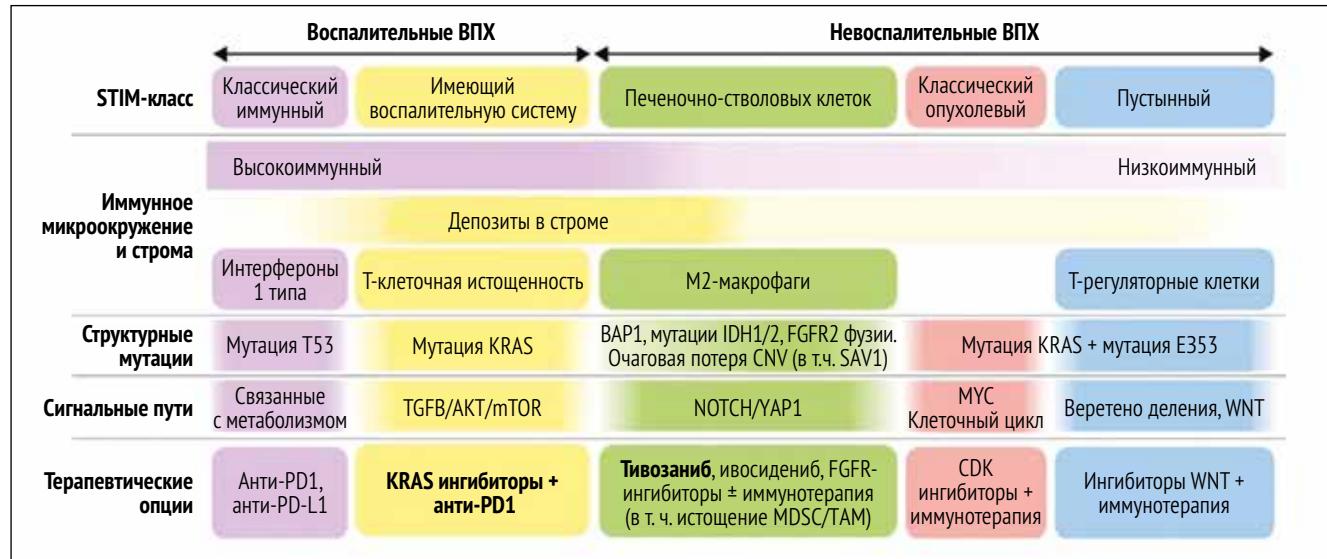
ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ИММУНОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Моноиммунотерапия анти-PD-1-/анти-PD-L1-ингибиторами

Эффективность моноиммунотерапии анти-PD-1-/анти-PD-L1-ингибиторов оценивалась в нескольких исследованиях I/II фазы (табл. 1).

● **Рисунок 1.** Классификация опухолевого микроокружения холангiocеллюлярной аденокарциномы с точки зрения иммуногенности (адаптировано из [17])

● **Figure 1.** Classification of the tumour microenvironment of cholangiocellular adenocarcinoma in terms of immunogenicity (adapted from [17])



Примечание. Представлены основные иммунные, стромальные и опухолевые характеристики пяти классов STIM. Терапевтические опции (нижняя строка) рекомендуются на основании данных, представленных в данном исследовании (выделены жирным шрифтом), или молекулярных и иммунных характеристик каждого класса. ВПХ – внутрипеченочная холангiocеллюлярная аденокарцинома, STIM – строма, опухоль, иммунное микроокружение.

В исследование I фазы KEYNOTE-028 были включены 23 пациента с предлечебной ОБТ. В данной работе оценивалась эффективность и безопасность пембролизумаба в терапии рефрактерных солидных опухолей с экспрессией PD-L1-клетками опухоли > 1%. Среди ОБТ частота объективного ответа (ЧОО) составила 13%, а частота контроля заболевания (ЧКЗ) – 26% [18].

В исследовании II фазы KEYNOTE-158 с дизайном «корзины» исследовалась эффективность пембролизумаба в различных опухолях в независимости от биомаркера. В популяции из 104 пациентов с предлечебными ОБТ, ЧОО составила 5,8%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 2,0 мес. Также исследовалась когорта пациентов с наличием MSI-H-/dMMR-статуса, в которую было включено 22 пациента. Достигнута ЧОО в 40,9% (2 полных ответа, 7 частичных ответов), медиана продолжительности ответа при медиане наблюдения – 13,4 мес. (диапазон 0,4–34,2 мес.) достигнута не была. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,2 мес., медиана общей выживаемости – 24,3 мес. [19]. Стоит отметить, что dMMR-/MSI-H-статус в опухолях желчных путей встречается сравнительно редко – менее чем в 5% случаев [20, 21].

Позже был выполнен post-hoc-анализ объединенных когорт KEYNOTE-028/KEYNOTE-158 с анализом влияния опухолевой мутационной нагрузки (TMB) на эффективность терапии пембролизумабом. В подгруппе пациентов с TMB > 10 мут/мб ЧОО составила 29%, в сравнении с 6% при TMB < 10 мут/мб [22].

Монотерапия ниволумабом также исследовалась среди пациентов с предлечебными ОБТ (n = 54) в исследовании II фазы. Получена ЧОО в 11%, ЧКЗ – 50%. Медианы БРВ и ОВ составили 3,6 и 14,2 мес. соответственно [23].

Комбинированная иммунотерапия анти-PD-1/PD-L1 + анти-CTLA-4

Исследование II фазы типа «корзины» CA 209-538 исследовало комбинированную иммунотерапию при редких химиорезистентных опухолях, в т. ч. в него была включена когорта из 39 пациентов с предлечеными ОБТ. Использовалась комбинация анти-PD-1-ингибитора ниволумаба в дозе 3 мг/кг и анти-CTLA-4-ингибитора ипилимумаба в дозе 1 мг/кг в объеме 4 курсов, с циклом в 21 день с последующей поддерживающей терапией ниволумабом 3 мг/кг каждые 2 нед. ЧОО составила 24%, ЧКЗ – 45%, мВБП – 2,9 мес., мОВ – 5,7 мес. [24].

В исследовании I фазы, проведенном на азиатской популяции, исследовалась моноиммунотерапия анти-PD-1-ингибитором дурвалумабом в дозировке 10 мг/кг, цикл 2 нед. (n = 42) и комбинированная иммунотерапия дурвалумабом 20 мг/кг + ингибитор CTLA-4 тремелимумаб 1 мг/кг, цикл 4 нед. (n = 65). У 5% пациентов отмечен частичный ответ в группе дурвалумаба и у 11% – в группе комбинации. Медианы общей выживаемости составили 8,1 и 10,1 мес. соответственно [25].

Комбинация иммунотерапии анти-PD-1/PD-L1 с таргетной терапией/ингибиторами тирозинкиназ

Комбинация мультитирозинкиназного ингибитора ленватиниба (12 мг/сут) и анти-PD-L1-ингибитора пембролизумаба 200 мг раз в 21 день у пациентов с предлечеными ОБТ (2-я и более линия) впервые была исследована в китайском исследовании II фазы (n = 32). Были получены данные о достижении ЧОО в 25%, ЧКЗ – 78,1%, мВБП – 4,9 мес., мОВ – 11,0 мес. Нежелательные явления (НЯ) 3-й степени были зафиксированы у 59% пациентов [26].

Также получены результаты применения данной схемы в когорте пациентов с ОБТ (n = 31) из исследования LEAP-005. В отличие от китайского исследования все пациенты получали эту схему во второй линии терапии, и доза ленватиниба была больше – 20 мг/сут. ЧОО составила 10%, ЧКЗ – 68%, медиана продолжительности ответа – 5,3 мес., мВБП – 6,1 мес., мОВ – 8,6 мес. НЯ 3–4-й степени зафиксированы у 48% пациентов [27]. Полученные удовлетворительные результаты позволили исследователям расширить когорту пациентов до 100 человек, результаты ожидаются.

В исследование типа «корзина» I/II фазы REGOMUNE, в котором исследовалась комбинация регорafeniba 160 мг/сут 1–21 день, цикл 28 дней, и анти PD-L1-ингибитора авелумаба 10 мг/кг, цикл 14 дней, вошла когорта пациентов с предлеченным холангiocеллюлярным раком (n = 34). ЧОО составила 13,8%, ЧКЗ – 51,7%, мВБП – 2,5 мес., мОВ – 11,9 мес. Модификация дозы или отмена лечения из-за НЯ потребовалась у 85% пациентов [28].

В другом исследовании II фазы научная группа M. Yarchoan et al. изучали моноиммунотерапию анти-PD-1-ингибитором атезолизумабом и комбинацию атезолизумаба и МЕК-ингибитора кобиметиниба у пациентов с предлеченной холангiocарциномой. В группе моноиммунотерапии атезолизумабом (n = 39) ЧОО составила 3,3%, ЧКЗ – 33%, мВБП – 1,8 мес.; в рукаве

комбинированной терапии (n = 38) ЧОО составила 2,8%, ЧКЗ – 45%, мВБП – 3,6 мес. [29].

Известны промежуточные результаты исследования II фазы по изучению комбинации пембролизумаба и олапарика у пациентов с предлечеными ОБП. Набор в исследование пока не завершен, однако уже опубликованы результаты применения данной комбинации у 12 пациентов, среди которых у одного получен частичный ответ (~50%), 4 пациента – со стабилизацией заболевания и 7 случаев – прогрессирования заболевания. Исследование продолжается [30].

Исследования I-II фазы комбинации иммунотерапии анти-PD-1-/PD-L1-ингибиторами и химиотерапии

В июне 2022 г. опубликованы результаты одноцентрового рандомизированного исследования II фазы D-Y. Oh et al., проходившего в Сеульском национальном университете госпитале, в котором исследовалось добавление дурвалумаба (Д) + тремелимумаба (Т) к дуплету GemCis в первой линии терапии ОБТ. Одной из гипотез исследования являлась способность химиотерапии индуцировать иммунный ответ. Исходя из этого, первой группе пациентов стартовый курс терапии проводился только цитостатическим блоком GemCis, а комбинация «Д + Т» добавлялась ко второму и последующим курсам GemCis (n = 30); во второй группе терапия «GemCis + Д» проводилась с первого курса (n = 47); третьей группе с первого курса проводилась терапия «GemCis + Д + Т» (n = 47). Были получены следующие результаты: в первой группе ЧОО составила 50%, мВБП – 12,8 мес., мОВ – 15,0 мес., во второй группе ЧОО – 72%, мВБП – 11,8 мес., мОВ – 18,1 мес., и в третьей группе ЧОО 70%, мВБП 12,3 и мОВ 20,7 мес. [31].

Комбинация химиоиммунотерапии «GemCis + ниволумаб» использовалась в 1-й линии терапии в японском исследовании I-й фазы M. Ueno et al., в которое было включено 39 пациентов. Получена ЧОО в 36,7%, мВБП – 4,2 мес., мОВ – 15,4 мес. [32].

Анти-PD-1-ингибитор торипалимаб в комбинации с цисплатином и таблетированным фторпиримидином S-1 изучался в китайском исследовании II фазы W. Li et al., комбинация продемонстрировала ЧОО в 27,1%, мВБП – 7,0 мес., мОВ – 16,0 мес. [33].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование IMBrave151 было посвящено изучению комбинации «GemCis + атезолизумаб + бевацизумаб» по сравнению с комбинацией «GemCis + атезолизумаб + плацебо», n = 162. Первичной конечной точкой исследования была выбрана выживаемость без прогрессирования. Формально исследование оказалось позитивным, однако найденная разница признана авторами клинически малозначительной. Медиана ВБП в группе «атезолизумаб + бевацизумаб» составила 8,3 мес., в группе «атезолизумаб + плацебо» – 7,9 мес., OR – 0,67 [95% ДИ: 0,46–0,95]. Медианы ОВ составили 14,9 мес. и 14,6 мес. соответственно, OR – 0,97 [95% ДИ: 0,64–1,47]. ЧОО также не была улучшена при добавлении бевацизумаба и составила 26,6% и 26,5% соответственно. Однако длительность

объективных ответов в группе бевацизумаба была больше, процент сохранения объективного ответа через 1 год составил 47,8% в группе бевацизумаба и 9,6% – в группе плацебо, медианы длительности объективного ответа 10,3 против 6,2, ОР – 0,32 [95% ДИ: 0,13–0,75]. При сравнении длительности, достигнутых стабилизацией опухолевого заболевания, отличий в группах найдено не было – ОР 0,95 [95% ДИ: 0,59–1,53]. Частота НЯ 3–4-й степени составила 74% в обеих группах. По результатам подгруппового анализа высокая частота экспрессии гена VEGFA была связана с улучшением ВБП, ОР – 0,44 [95% ДИ: 0,23–0,83] [34].

Исследования III фазы комбинации иммунотерапии анти-PD-1-/PD-L1-ингибиторами и химиотерапии

TOPAZ-1 – первое мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по исследованию комбинированной химиоиммунотерапии 1-й линии с платиновым дуплетом и PD-L1-ингибитором дурвалумабом в лечении неоперабельного (13,9%) или метастатического (86%) рака желчевыводящих путей. В исследование включено 684 пациента, из них большая часть (55,9%) страдала внутрипеченочной холангiocарциномой, 19,1% – внепеченочными опухолями и 25% – раком желчного пузыря. Рандомизация в группах «GemCis + дурвалумаб» и «GemCis + плацебо» производилась в соотношении 1:1. В качестве первичной конечной точки исследования была избрана ОВ, вторичными конечными точками – ВБП, ЧОО, продолжительность ответа (ПО) и эффективность в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. По данным последнего обновления анализа выживаемости, представленном на конгрессе ESMO в сентябре 2022 г., по достижении медианы наблюдения 23,4 мес. и 22,4 мес. в группах дурвалумаба и плацебо медианы выживаемости составили 12,9 мес. и 11,3 мес. соответственно (ОР 0,76 [0,64–0,91]). Явное изменение кривых выживаемости наблюдалось после 6 мес. терапии. Данные 12, 18, 24-месячной выживаемости в группах дурвалумаба и плацебо составили 54,1%, 48%, 35,1% и 25,6%, 24,9%, 10,4% соответственно. Медиана ВБП в группе дурвалумаба составила 7,2 мес., в группе плацебо – 5,7 мес. Применение химиоиммунотерапии позволило повысить ЧОО до 26,7% в сравнении с 18,7% в группе плацебо. Медианы продолжительности ответа оказались равными 6,4 мес. и 6,2 мес., однако в группе дурвалумаба отмечено большее количество продолжительных ответов, сохранившихся более 12 мес. – 26,1% против 15,0% в группе плацебо. По данным поданилиза общей выживаемости, глубина объективного ответа является хорошим предиктивным маркером. Среди пациентов, достигших ПО/ЧО, медианы выживаемости составили 19,5 мес. и 15,7 мес., при стабилизации заболевания 13,6 мес. и 11,5 мес., при прогрессировании 5,7 мес. и 6,7 мес. в группах дурвалумаба и плацебо соответственно. Экспрессия PD-L1 TAP ≥ 1 в первоначальной публикации оказалась на границе влияния на общую выживаемость (ОР 0,79 (0,61–1,00), однако в обновленном анализе оказалась значимое влияние на общую выживаемость – ОР 0,75 (0,60–0,93) [35].

KEYNOTE-966 – хронологически второе исследование III фазы по применению комбинированной химиоиммунотерапии при лечении ОБП. В данной работе исследовалось добавление анти-PD-1-ингибитора пембролизумаба к схеме GemCis в сравнении с плацебо в терапии 1-й линии нерезектабельной (11%) или метастатической (89%) внутрипеченочной холангiocарциномы (60%), внепеченочной холангiocарциномы (18%) или холангiocарциномы желчного пузыря (22%). Первичной конечной точкой исследования являлась ОВ, вторичными конечными точками были избраны ВБП, ЧОО и продолжительность ответа. Исследование достигло своей первичной точки – исследуемая комбинация «GemCis + пембролизумаб» продемонстрировала медиану общей выживаемости 12,7 мес. (95% ДИ: 11,5–13,6) в сравнении с 10,9 мес. (95% ДИ: 9,9–11,6), ОР = 0,83 (95% ДИ: 0,72–0,95), $p = 0,0034$. Частота объективного ответа в группах иммунотерапии и плацебо оказалась одинаковой – 29%, медиана достижения ответа также была равной 2,8 мес., однако в группе иммунотерапии медиана продолжительности ответа оказалась выше и составила 9,7 мес., в сравнении с 6,9 мес. в группе плацебо. Сохранение ответа более 12 мес. зафиксировано у 41% (95% ДИ: 30–51) пациентов в группе иммунотерапии и у 28% (95% ДИ: 19–39) – в группе плацебо. Уровень экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1 , так же как и в первоначальном анализе TOPAZ-1, оказался на границе влияния на общую выживаемость – ОР 0,85 (0,72–1,00) [8].

При сравнении исследований TOPAZ-1 и KEYNOTE-966 необходимо отметить, что исследуемые группы пациентов были сопоставимы по таким ключевым параметрам, как анатомическое расположение опухоли, клинический сценарий (нерезектабельные/метастатические ОБП), медиана возраста, ECOG-статус, расовая принадлежность (1:1 азиатская и неазиатская популяции) и уровень экспрессии PD-L1 (ТАР ≥ 1 = 58% и CPS ≥ 1 = 68% соответственно). Ключевые результаты в виде выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в двух исследованиях также являются сопоставимыми. Из важных отличий можно выделить более высокую ЧОО в группе «GemCis + плацебо» в KEYNOTE – 966, а также большую долю пациентов с устойчивым ответом более 12 мес. в группе иммунотерапии (26% против 41% соответственно) (табл. 2). Возможно, большая частота продолжительных ответов в KEYNOTE-966 была достигнута из-за применения поддерживающей терапии гемцитабином вместе с поддерживающей иммунотерапией.

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ В 1-Й ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

Цель работы – оценить данные реальной практики применения комбинированной химиоиммунотерапии в лечении опухолей билиарного тракта в отношении таких параметров, как выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, частота объективного ответа, токсичность лечения.

● **Таблица 1.** Исследования, посвященные разным модальностям иммунотерапии в лечении холангiocарциномы
 ● **Table 1.** Studies devoted to different immunotherapy modalities in the treatment of cholangiocarcinoma

Исследование	Фаза	n	Линия терапии	Схема	ORR, %	мВБП, мес.	мOB, мес.
Моноиммунотерапия анти PD-1/PD-L1							
KEYNOTE-028 [18]	1	23	2 и более	Пембролизумаб	13	1,8	5,7
KEYNOTE-158 [19]	2	104	2 и более	Пембролизумаб	5,8	2,0	7,4
KEYNOTE-158 (MSI-H/dMMR) [20]	2	22	2	Пембролизумаб	40,9	4,2	24,3
NCT02829918 [21]	2	54	2 и более	Ниволумаб	11	4,0	14,2
NCT01938612 [22]	1	42	2 и более	Дурвалумаб	4,7	1,5	8,1
NCT03201458 [23]	2	39	2-3	Атезолизумаб	3,3	1,8	-
Комбинация «анти-PD-1/PD-L1 + анти-CTLA-4»							
CA209-538 [24]	2	39	2 и более	Ниволумаб + ипилимумаб	24	2,9	5,7
NCT01938612 [25]	1	65	2 и более	Дурвалумаб + тремелимумаб	10,7	1,6	10,1
Иммунотерапия анти-PD-1/PD-L1 + таргетная терапия/ингибиторы тирозинкиназы							
NCT03895970 [26]	2	32	2 и более	Пембролизумаб + ленватиниб	25	4,9	11,0
LEAP-005 [27]	2	31	2	Пембролизумаб + ленватиниб	10	6,1	8,6
REGOMUNE [28]	1/2	29	2 и более	Регографениб + авелумаб	13,8	2,5	11,9
NCT03201458 [29]	2	38	2-3	Атезолизумаб + кобиметиниб	3,2	3,7	-
NCT04306367 [30]	2	12	2 и более	Пембролизумаб + олапарив	8,3	-	-
Химиоиммунотерапия							
NCT03046862 [31]	1	45	1	GemCis + дурвалумаб	73,4	11,0	18,1
NCT03046862 [31]	1	46	1	GemCis + дурвалумаб + тремелимумаб	73,3	11,9	20,7
JapiCCTI-153098 [32]	1	39	1	GemCis + ниволумаб	36,7	4,2	15,4
NCT03796429 [33]	2	50	1	Цисплатин + S-1 + торипалимаб	27,1	7,0	16,0
IMBrave151 [34]	2	162	1	GemCis + атезолизумаб + бевасизумаб	26,6	8,3	14,9
TOPAZ-1 [35]	3	341	1	GemCis + дурвалумаб	27	7,2	12,8
KEYNOTE-966 [8]	3	533	1	GemCis + пембролизумаб	29	6,5	12,7

● **Таблица 2.** Сравнение ключевых показателей в исследованиях TOPAZ-1 и KEYNOTE-966
 ● **Table 2.** Comparison of key estimands in TOPAZ-1 and KEYNOTE-966 trials

Показатель	GemCis + плацебо (TOPAZ)	GemCis + дурвалумаб	GemCis + пембролизумаб	GemCis + плацебо (KN-966)
ЧОО	18,7%	27%	29%	29%
HR OS в сравнении с плацебо		0,8 (mOS 12,8)	0,83 (mOS 12,7)	
HR PFS в сравнении с плацебо		0,75 (mPFS 7,2)	0,86 (mPFS 6,5)	
Медиана продолжительности ответа	6,2 мес.	6,4 мес.	9,7 мес.	6,9 мес.
Доля пациентов с сохраняющимся ответом:				
более 3 мес.	89%	89%	93%	91%
более 6 мес.	54,2%	59%	67%	56%
более 12 мес.	15,0%	26%	41%	28%
Медиана до достижения ответа	2,7 мес.	1,6 мес.	2,8 мес.	2,8 мес.
Доля пациентов с PD-L1 ≥1% в исследуемой группе		TAP ≥1% – 58%	CPS ≥1% – 68%	
Возможность поддержки гемцитабином		нет	да	

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данный ретроспективный анализ включены пациенты с нерезектабельной и/или метастатической гистологически подтвержденной холангиокарциномой, получившие лечение в АО «ГК «МЕДСИ».

Применялся следующий протокол лечения: гемцитабин 750–1250 мг/м² в/в в 1-й, 8-й день, цисплатин 25 мг/м² в/в в 1-й, 8-й день, дурвалумаб 1500 мг или пембролизумаб 200 мг в/в в 1-й день, цикл 21 день в объеме 6–8 курсов. После окончания цитостатического этапа лечения осуществлялся переход на поддерживающую иммунотерапию дурвалумабом 1500 мг в/в цикл 28 дней или пембролизумабом 200 мг в/в цикл 21 день. Лечение проводилось до прогрессирования и/или непереносимой токсичности. Контрольное обследование в виде компьютерной томографии трех зон и/или магнитно-резонансной томографии брюшной полости проводилось каждые 2–3 мес. или в случае клинических проявлений прогрессирования заболевания. У всех пациентов перед началом лечения оценивался ECOG-статус, адекватность печеночной, почечной функции, полный клинический анализ крови, профиль гормонов щитовидной железы, коагулограмма.

Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. Оценка выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости производилась с момента начала терапии по схеме «GemCis + дурвалумаб/пембролизумаб». В качестве события для оценки выживаемости без прогрессирования учитывалось рентгенологически подтвержденное прогрессирование заболевания, для общей выживаемости – смерть от любых причин.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С сентября 2020 г. по октябрь 2024 г. в 3 центрах АО «ГК «МЕДСИ» 23 пациента с нерезектабельной/метастатической холангиокарциномой получали терапию по схеме «GemCis + дурвалумаб (60%) / пембролизумаб (40%)». У 20 (87%) пациентов терапия проводилась в 1-й линии терапии, у 3 (13%) – реиндукция платинового дуплета с добавлением иммунотерапии. На момент среза данных (октябрь 2024 г.) 12 пациентов (52%) умерли. Клинико-демографические характеристики пациентов приведены в табл. 3.

Медиана ВБП составила 8,0 мес. (95% ДИ: 6,6–9,3 мес.) (рис. 2). Медиана ОВ составила 14,0 мес. (95% ДИ:

8,4–19,5 мес.) (рис. 3). ЧОО составила 25%, у 5 пациентов зафиксирован частичный ответ, полных ответов не наблюдалось. У 10 (43,5%) пациентов отмечена стабилизация заболевания, у 6 (26,1%) – прогрессирование заболевания, у 2 (9%) пациентов объективный ответ отследить не удалось. Показатель частоты контроля заболевания составил 68,5%. В зависимости от анатомического расположения опухоли были получены следующие объективные ответы: при внутрипеченочных холангиокарциномах (n = 16 (70%)): С3 – 10 (62%), ЧО – 3 (18%), ПЗ – 3 (18%); при внепеченочных ОБП (n = 4 (17%)): 1 ЧО (25%), 2 ПЗ (50%), 1 неизвестно (25%); при опухолях желчного пузыря (n = 3 (13%)): 1 ЧО (33%), 1 ПЗ (33%), 1 неизвестно (33%). Среднее количество проведенных курсов химиоиммунотерапии составило 6 (1–8). Четырнадцать пациентов (61%) завершили цитостатический этап лечения, среднее количество курсов осуществленной комбинированной химиоиммунотерапии составило 6 (1–8). Количество пациентов, перешедших на поддерживающую иммунотерапию, составило 9 человек (39%).

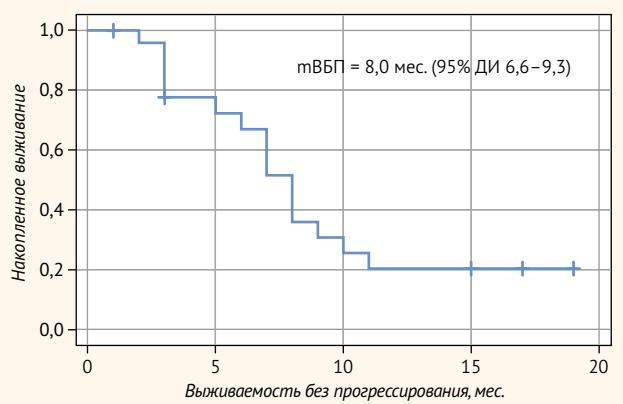
Осложнения лечения 3–4-й степени были зафиксированы у 9 пациентов (39%), которые преимущественно были связаны с гематологической токсичностью цитостатического компонента терапии. У одного пациента было зафиксировано развитие аутоиммунного гепатита Grade 3, гипотиреоза Grade 3 и нефрита Grade 3 на фоне проведения поддерживающей иммунотерапии.

● **Таблица 3.** Клинико-демографические характеристики пациентов

● **Table 3.** Clinical and demographic characteristics of patients

Характеристика	Показатель
Возраст, средний (пределы)	58 (31–77)
Мужской пол	11 (48%)
Женский пол	12 (52%)
Клинический сценарий	
• Метастатический процесс	17 (74%)
• Местнораспространенный нерезектабельный процесс	6 (26%)
Хирургическое лечение по поводу локализованного заболевания	5 (22%)
ECOG-статус	
• ECOG 0	5 (22%)
• ECOG 1	13 (56,5%)
• ECOG 2	1 (4%)
• ECOG 3	4 (17%)
Анатомическая локализация	
• Внутрипеченочная	16 (70%)
• Внепеченочная	4 (17%)
• Желчный пузырь	3 (13%)
Инвазия крупных печеночных сосудов на момент постановки диагноза	5 (22%)
Механическая желтуха в дебюте	5 (22%)
Наличие вирусного гепатита	3 (13%)
Наличие цирроза печени	2 (9%)

● Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования
● Figure 2. Progression-free survival



ОБСУЖДЕНИЕ

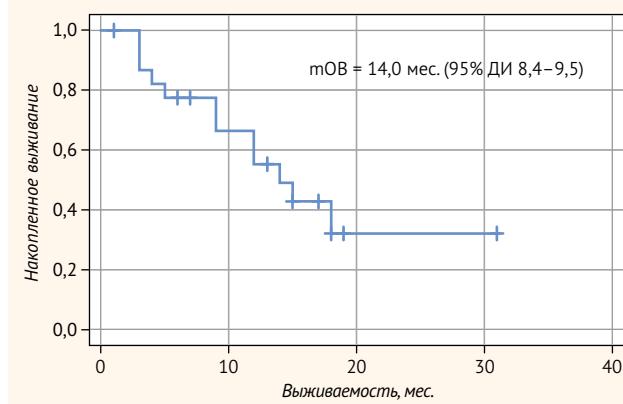
К нашему сведению, это первый анализ данных реальной практики по применению схемы GemCis в комбинации с иммуноонкологическими препаратами в терапии первой линии метастатических/нерезектабельных ОБТ, проведенный в РФ. Полученные результаты полностью соотносятся с данными регистрационных исследований III фазы TOPAZ-1 и KEYNOTE-966. Положительные результаты данных работ установили комбинацию цитостатиков гемцитабина и цисплатина с дурвалумабом или пембролизумабом как новый стандарт лечения, впервые продемонстрировав медиану общей выживаемости в исследовании III фазы более 12 мес. Стоит отметить, что ОБТ характеризуются крайне негативным прогнозом, и переход порога медианы выживаемости в 1 год является большим достижением.

Известно, что в реальной практике пациенты с ОБТ на момент начала лечения часто имеют скомпрометированный функциональный статус как вследствие прямого влияния опухоли, так и вследствие сопутствующих заболеваний в отличие от пациентов, которых обычно отбирают для участия в крупных исследованиях. В нашей работе 56% пациентов имели ECOG 1 статус, 21% – ECOG 2–3. Поэтому полученные результаты нашей работы представляют ценность и подтверждают положительный вклад иммунотерапии в прогноз столь тяжелой группы пациентов.

M. Rimini et al. также опубликовали результаты реальной практики применения схемы «GemCis + дурвалумаб» в терапии метастатических ОБТ в Италии. В ретроспективный анализ было включено 145 пациентов из 17 центров, проходивших лечение с февраля по ноябрь 2022 г. Достигнуты мВБП 8,9 мес., мОВ – 12,9 мес., ЧОО – 34,5% (ПО 4,8%, ЧО 29,6%), ЧКЗ – 87,6%. В целом полученные результаты соотносятся как с данными TOPAZ-1, так и с нашими данными [36].

На ASCO GI 2023 был представлен поданализ долгожителей из TOPAZ-1. Под определение «долгожителя» попадали пациенты, остававшиеся живыми более чем 18 мес. после рандомизации. В группе дурвалумаба таких пациентов оказалось 88 (25%), в группе плацебо – 65

● Рисунок 3. Общая выживаемость
● Figure 3. Overall survival



(18%). Было отмечено, что пациенты с рецидивом заболевания чаще оказывались долгожителями в отличие от *de novo* метастатического заболевания независимо от группы лечения. В остальном исследователям не удалось выделить другие определенные клинико-демографические параметры, присущие долгожителям, в сравнении с общей популяцией исследования. Большая доля долгожителей в группе дурвалумаба объясняется непосредственно вкладом иммунотерапии в первую линии лечения. Среди долгожителей 58% и 81,5% пациентов получили следующую линию терапии в группах дурвалумаба и плацебо соответственно. В группе плацебо 18,5% пациентов в дальнейшем получили иммунотерапию во второй и последующих линиях терапии, в группе дурвалумаба – только 3,4% [37].

В нашей работе присутствует 6 долгожителей с общей выживаемостью большей или равной 18 мес., из них 2 (33%) имели нерезектабельное заболевание, 4 (66%) – изначально метастатическое заболевание. У половины из долгожителей был зафиксирован частичный ответ, у половины наблюдалась стабилизация заболевания. В среднем данным пациентам было проведено 6 курсов терапии (3–8).

В общей популяции пациентов из нашего анализа также в среднем было проведено 6 курсов цитостатической терапии. Возможно, можно сделать осторожный вывод, что не всегда есть необходимость доводить лечение до 8 курсов, особенно если лечение сопряжено с выраженным НЯ.

Четырнадцать пациентов (61%) получили терапию 2-й линии, из них цитотоксическую терапию получили 11 (78,5%) пациентов (6 – FOLFIRI, 2 – реиндукция GemCis, 2 – FOLFOX, 1 – наб-паклитаксел), двое (14%) получили таргетную терапию (футибатиниб и ивосидениб) и один пациент получил иммунотерапию ниволумабом в сочетании с криоабляцией очагов печени в клинике за рубежом. Несмотря на имеющиеся данные об эффективности схемы FOLFOX в сравнении с симптоматическим лечением во второй линии лечения, по данным исследования ABC-06 [38], часто выбор в пользу схемы FOLFIRI был обусловлен уже имеющейся полинейропатией у пациентов после терапии цисплатином [39].

На настоящий момент известно, что в ОБТ часто могут встречаться молекулярно-генетические альтерации. По данным литературы, при внутрипеченочной холангикарциноме таргетируемые молекулярно-генетические альтерации можно найти в 40% случаев [40]. Среди проанализированных пациентов только у 8 (35%) было выполнено расширенное молекулярно-генетическое исследование, у 4 (50%) были найдены таргетируемые мутации (3 IDH1, 1 FGFR).

Два пациента с метастатической внутрипеченочной холангикарциномой получали лечение на фоне имеющегося цирроза печени. В первом случае цирроз печени был ассоциирован с вирусом гепатита С, степень цирроза по Чайлд – Пью – А. На момент начала противоопухолевой терапии ДНК вируса не определялась согласно ПЦР-исследованию, ранее была проведена стандартная противовирусная терапия. Пациенту было проведено две линии терапии – GemOx в объеме шести курсов с августа по ноябрь 2022 г. с эффектом стабилизации в течение 6 мес. После прогрессирования заболевания, в феврале 2023 г., было принято решение провести реиндукцию платинового дуплета по схеме GemCis с добавлением дурвалумаба также в объеме шести курсов, с февраля по июнь 2023 г., с лучшим эффектом в виде стабилизации заболевания в течение 4 мес. Лечение пациент переносил удовлетворительно, из значимых НЯ фиксировалась тромбоцитопения Grade 3, по поводу которой проводились редукции доз цитостатиков совместно с терапией элтромбопагом. Помимо системного лечения, пациенту проводились множественные сеансы стереотаксической лучевой терапии на костные очаги с анальгезирующей целью. На фоне роста опухолевых узлов в печени у пациента развилась портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, опухолевый тромбоз воротной вены.

Во втором случае цирроз печени был ассоциирован с вирусом гепатита В, степень цирроза по Чайлд – Пью – А. С марта по июль 2022 г. было проведено 6 курсов терапии по схеме GemOx. После прогрессирования заболевания, в марте 2023 г., было принято решение о реиндукции дуплета по схеме GemCis с добавлением дурвалумаба, проведено 8 курсов терапии по октябрь 2023 г. с последующим переходом на поддерживающую иммунотерапию. Лечение пациент переносил удовлетворительно, из значимых НЯ фиксировалась тромбоцитопения Grade 2. После прогрессирования в марте 2024 г. в клинике по месту жительства было принято решение о повторной реиндукции терапии GemCis с последующей дезактивацией до гемцитабина. Пациент умер в октябре 2024 г. из-за кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Таким образом, исходя из нашего опыта, компенсированный цирроз печени не должен быть препятствием в проведении противоопухолевой терапии при ОБТ. Однако с прогрессированием заболевания и уменьшением объема функциональной ткани печени из-за роста опухолевых очагов проявления портальной гипертензии могут нести грозные проявления и иметь основную опасность для жизни пациента.

Также отдельно стоит выделить случай с олигометастатическим течением заболевания и успешным применением нескольких локальных методов лечения. В марте 2022 г. у пациентки Н. была обнаружена внутрипеченочная холангикарцинома с несколькими резектабельными билобарными узлами без вовлечения печеночных сосудов и метастатическим поражением передней брюшной стенки. Первым этапом с целью верификации диагноза выполнено иссечение образования передней брюшной стенки, затем выполнена билобарная мультисегментарная резекция печени S2, S3, S5, S7 с последующей условно адьювантной терапией по схеме GemCis в объеме 6 курсов по октябрь 2022 г. Прогрессирование заболевания зафиксировано в июне 2023 г. в виде очагов в S4, S5 правого легкого и в S3, S5, S8 – левого легкого, все очаги менее 1 см, в брюшной полости, по данным МРТ, без опухолевых признаков. При ретроспективном сравнении некоторые из очагов уже присутствовали на момент постановки диагноза размерами менее 2,5 мм. В торакальном центре по месту жительства была выполнена видеоторакоскопическая атипичная резекция очагов правого легкого в июле 2023 г., верифицировано прогрессирование холангикарциномы. С июля по ноябрь 2023 г. проведено 5 циклов терапии первой линии по схеме «GemCis + дурвалумаб». По данным контрольного обследования, очаги в левом легком уменьшились, продемонстрировав частичный ответ, в правом легком и брюшной полости – без признаков прогрессирования. С декабря по январь проведен 6–7 курс терапии, после этого в январе выполнена торакотомия слева, метастазэктомия. По данным гистологического исследования, опухолевые очаги холангикарциномы на 80% состояли из фиброзной ткани. Пациентка переведена на поддерживающую иммунотерапию. В июне 2024 г. выявлено появление новых очагов в S1/2, S8 левого легкого, по поводу которых была проведена стереотаксическая радиохирургия. В настоящий момент пациентка продолжает получать поддерживающую иммунотерапию. Таким образом, пациентка с 4-й стадией внутрипеченочной холангикарциномы жива в течение 30 мес. и продолжает получать лечение 1-й линии терапии.

ВЫВОДЫ

Аденокарцинома желчевыводящих путей – это относительно редко встречающаяся опухоль, которая имеет неблагоприятный прогноз. Внедрение иммунотерапии в первую линию лечения впервые за последние десять лет позволило улучшить результаты лечения метастатической/нерезектабельной холангикарциномы. В общей популяции пациентов вклад иммунотерапии может казаться небольшим, однако у отдельных отвечающих пациентов иммунотерапия позволяет надежно закрепить результат цитостатического компонента лечения и значительно продлить период контроля заболевания и общую выживаемость.

Поступила / Received 15.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2025

Принята в печать / Accepted 17.03.2025

Список литературы / References

- Neuzillet C, Emery C, Teissier C, Boué S, Lièvre A. Patient healthcare trajectories of intrahepatic cholangiocarcinoma in France: A nationwide retrospective analysis. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;15:100324. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100324>.
- Neumann UP, Schmeding M. Role of surgery in cholangiocarcinoma: From resection to transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(2):295–308. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.02.007>.
- Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvís M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019;39(Suppl. 1):98–107. <https://doi.org/10.1111/liv.14086>.
- Ali H, Tedder B, Waqar SH, Mohamed R, Cate EL, Ali E. Changing incidence and survival of intrahepatic cholangiocarcinoma based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (2000–2017). *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2022;26(3):235–243. <https://doi.org/10.14701/ahbps.21-1733>.
- Banales JM, Marin JJJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(9):557–588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273–1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>.
- Oh DY, Ruth He A, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid.* 2022;1(8):EVIDoa2200015. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>.
- Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10391):1853–1865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4).
- Liu YT, Sun ZJ. Turning cold tumors into hot tumors by improving T-cell infiltration. *Theranostics.* 2021;11(11):5365–5386. <https://doi.org/10.7150/thno.58390>.
- Fabris L, Perugorria MJ, Mertens J, Björkström NK, Cramer T, Lleo A et al. The tumour microenvironment and immune milieu of cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019;39(S1):63–78. <https://doi.org/10.1111/liv.14098>.
- Chuaysri C, Thuwajit P, Paupairoj A, Chau-In S, Suthiphongchai T, Thuwajit C. Alpha-smooth muscle actin-positive fibroblasts promote biliary cell proliferation and correlate with poor survival in cholangiocarcinoma. *Oncol Rep.* 2009;21(4):957–969. https://doi.org/10.3892/or_00000309.
- Louillard E, Conboy CB, Gores GJ, Rizvi S. Immunobiology of cholangiocarcinoma. *JHEP Rep.* 2019;1(4):297–311. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.06.003>.
- Zhang J, Huang D, Saw PE, Song E. Turning cold tumors hot: from molecular mechanisms to clinical applications. *Trends Immunol.* 2022;43(7):523–545. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.04.010>.
- Galluzzi L, Humeau J, Buqué A, Zitzvogel L, Kroemer G. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(12):725–741. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0413-z>.
- Sawasdee N, Thepmalee C, Sujijitjoon J, Yongpitakwattana P, Junking M, Poungvarin N et al. Gemcitabine enhances cytotoxic activity of effector T-lymphocytes against chemo-resistant cholangiocarcinoma cells. *Int Immunopharmacol.* 2020;78:106006. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106006>.
- Liu WM, Fowler DW, Smith P, Dagleish AG. Pre-treatment with chemotherapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses. *Br J Cancer.* 2010;102(1):115–123. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605465>.
- Martin-Serrano MA, Kepcs B, Torres-Martin M, Bramel ER, Haber PK, Merritt E et al. Novel microenvironment-based classification of intrahepatic cholangiocarcinoma with therapeutic implications. *Gut.* 2023;72(4):736–748. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326514>.
- Ahn S, Lee JC, Shin DW, Kim J, Hwang JH. High PD-L1 expression is associated with therapeutic response to pembrolizumab in patients with advanced biliary tract cancer. *Sci Rep.* 2020;10(1):12348. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69366-4>.
- Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409–413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>.
- Merters J, Lamarca A. Integrating cytotoxic, targeted and immune therapies for cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2023;78(3):652–657. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.005>.
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353–1365. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9).
- Kim RD, Chung V, Alese OB, El-Rayes BF, Li D, Al-Toubah TE et al. A Phase 2 Multi-institutional Study of Nivolumab for Patients With Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):888–894. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0930>.
- Klein O, Kee D, Nagrial A, Markman B, Underhill C, Michael M et al. Evaluation of Combination Nivolumab and Ipilimumab Immunotherapy in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1405–1409. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2814>.
- Ioka T, Ueno M, Oh D-Y, Fujiwara Y, Chen J-S, Dokic Y et al. Evaluation of safety and tolerability of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with biliary tract cancer (BTC). *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl. 4):387–387. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.387.
- Lin J, Yang X, Long J, Zhao S, Mao J, Wang D et al. Pembrolizumab combined with lenvatinib as non-first-line therapy in patients with refractory biliary tract carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(4):414–424. <https://doi.org/10.21037/hbsn-20-338>.
- Villanueva L, Lwin Z, Chung HC, Gomez-Roca C, Longo F, Yanez E et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated biliary tract cancers in the multicohort phase II LEAP-005 study. *J Clin Oncol.* 2021;39:321–321. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.321.
- Cousin S, Bellera C, Guegan J, Valentini T, Bahleda R, Metges J et al. Regomune: A phase II study of regorafenib + avelumab in solid tumors – Results of the biliary tract cancer (BTC) cohort. *J Clin Oncol.* 2024. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4096.
- Yarchoan M, Cope L, Ruggieri AN, Anders RA, Noonan AM, Goff LW et al. Multicenter randomized phase II trial of atezolizumab with or without cobimetinib in biliary tract cancers. *J Clin Invest.* 2021;131(24):e152670. <https://doi.org/10.1172/JCI152670>.
- Yin Ch, Armstrong SA, Agarwal S, Wang H, Noel MS, Weinberg BA et al. Phase II study of combination pembrolizumab and olaparib in patients with advanced cholangiocarcinoma: Interim results. *J Clin Oncol.* 2022;40:452–452. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.452.
- Oh DY, Lee KH, Lee DW, Yoon J, Kim TY, Bang JH et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(6):e5. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00115-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00115-2).
- Ueno M, Ikeda M, Morizane C, Kobayashi S, Ohno I, Kondo S et al. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(8):611–621. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30086-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30086-X).
- Li W, Yu Y, Xu X, Guo X, Wang Y, Li Q et al. Toripalimab with chemotherapy as first-line treatment for advanced biliary tract tumors: Update analytic results of an open-label phase II clinical study (JS001-ZS-BC001). *J Clin Oncol.* 2021;39:e16170–e16170. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_supple16170.
- Macarulla T, Ren Z, Chon HJ, Park JO, Kim JW, Pressiani T et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Advanced Biliary Tract Cancer: Clinical and Biomarker Data From the Randomized Phase II IMbrave151 Trial. *J Clin Oncol.* 2025;43(5):545–557. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00337>.
- Oh D-Y, He AR, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A et al. Corrigendum to 78P Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Ann Oncol.* 2023;34(7):633. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.001>.
- Rimini M, Fornaro L, Lonardi S, Niger M, Lavacchi D, Pressiani T et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An early exploratory analysis of real-world data. *Liver Int.* 2023;43(8):1803–1812. <https://doi.org/10.1111/liv.15641>.
- Bouattour M, Valle JW, Vogel A, Kim JW, Kitano M. Characterization of long-term survivors in the TOPAZ-1 study of durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 4):531–531. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.531.
- Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):690–701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9).
- Nichetti F, Rizzato M, Bensi M, Salani F, Franzia A, Piva V et al. P-275 FOLFOX versus FOLFIRI as second-line treatment after cisplatin-gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancers. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl. 1):S113. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.331>.
- Vogel A, Saborowski A. Current and Future Systemic Therapies in Biliary Tract Cancer. *Visc Med.* 2021;37(1):32–38. <https://doi.org/10.1159/000513969>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Ледин, В.И. Столяров
Концепция и дизайн исследования – Е.В. Ледин, В.И. Столяров
Написание текста – Е.В. Ледин, В.И. Столяров, Е.О. Чуйкова
Сбор и обработка материала – Е.В. Ледин, В.И. Столяров
Обзор литературы – Е.В. Ледин, В.И. Столяров, Е.О. Чуйкова
Анализ материала – Е.В. Ледин, В.И. Столяров, Е.О. Чуйкова
Статистическая обработка – В.И. Столяров
Редактирование – Е.В. Ледин
Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Ледин

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov
Study concept and design – Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov
Text development – Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov, Elizaveta O. Chuykova
Collection and processing of material – Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov
Literature review – Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov, Elizaveta O. Chuykova
Material analysis – Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov, Elizaveta O. Chuykova
Statistical processing – Vladimir I. Stolyarov
Editing – Evgeniy V. Ledin
Approval of the final version of the article – Evgeniy V. Ledin

Информация об авторах:

Ледин Евгений Витальевич, к.м.н., руководитель центра химиотерапии, заведующий отделением химиотерапии, врач-химиотерапевт, онколог, Клиническая больница МЕДСИ; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4; ledin@inbox.ru
Столяров Владимир Игоревич, врач-химиотерапевт, онколог, Клиническая больница МЕДСИ; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4; vladimir_stolyarov1@mail.ru
Чуйкова Елизавета Олеговна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e.chujkova@inbox.ru

Information about the authors:

Evgeniy V. Ledin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Center, Head of the Chemotherapy Department, Medical Oncologist, MEDSI Clinical Hospital №2; 5, Bldg. 4, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; ledin@inbox.ru
Vladimir I. Stolyarov, Medical Oncologist, MEDSI Clinical Hospital №2; 5, Bldg. 4, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; vladimir_stolyarov1@mail.ru
Elizaveta O. Chuykova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e.chujkova@inbox.ru

Можно ли предсказать полный морфологический ответ на основании данных ПЭТ/КТ у пациентов с резектабельным немелкоклеточным раком легкого после неоадъювантной иммунохимиотерапии?

Е.С. Денисова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>, denielena95@yandex.ru

К.К. Лактионов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

В.А. Кузьмина¹, <https://orcid.org/0000-0003-0181-2919>, emerallld@yandex.ru

М.С. Ардзинба^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

М.С. Ардзинба⁴, <https://orcid.org/0000-0002-8371-3617>, ardzinba.milada@mail.ru

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

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

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

Резюме

Введение. Прогнозирование полного морфологического ответа (ПМО) после неоадъювантной иммунохимиотерапии (ИХТ) при резектабельном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) имеет важное клиническое значение для планирования дальнейшего лечения. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), рассматривается как потенциальный инструмент для этой оценки, однако ее диагностическая точность остается предметом обсуждения.

Цель. Оценить достоверность ПЭТ/КТ в предсказании ПМО у пациентов с резектабельным НМРЛ после неоадъювантной ИХТ.

Материалы и методы. В рамках исследования 40 пациентам с резектабельным НМРЛ II–IIIB стадии заболевания с 2020 по 2022 г. была проведена неоадъювантная терапия ингибиторами PD-1 (пембролизумаб) в комбинации с химиотерапией. Впоследствии всем пациентам с потенциально резектабельными опухолями, оцененными после 3-го курса неоадъювантной терапии в соответствии с критериями RECIST 1.1, PERCIST, была выполнена радикальная операция. Опухолевые образцы, подвергшиеся резекции, в дальнейшем оценивались морфологически для определения ответа на неоадъювантную терапию.

Результаты. Наилучший ответ при оценке динамики опухолевого процесса в соответствии с критериями RECIST 1.1 и PERCIST в виде полной регрессии опухоли достигнут у 3 пациентов (7,5%). Частичный ответ зафиксирован у 27 больных (67,5%). Стабилизация опухолевого процесса – у 10 больных (25%). Прогрессирование основного заболевания не зафиксировано ни у одного из пациентов. Таким образом, объективный ответ достигнут у 30 пациентов (75%). В то же время ПМО при исследовании послеоперационного материала зарегистрирован в 50% случаев. Полученные данные о полном клиническом ответе опухоли на лечение по результатам ПЭТ/КТ всего тела и частота достижения ПМО совпали только в 10% случаев, что свидетельствует о невысокой точности ПЭТ/КТ всего тела в предсказании ПМО.

Выводы. На основании полученных данных использование ПЭТ/КТ всего тела для предсказания ПМО у больных резектабельным раком легкого после неоадъювантного лечения ингибиторами PD-1 в комбинации с химиотерапией представляется нецелесообразным.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, неоадъювантная терапия, иммунотерапия, ранняя стадия НМРЛ, ингибиторы контрольных точек, клиническое исследование, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Денисова ЕС, Лактионов КК, Кузьмина ВА, Ардзинба МС, Ардзинба МС. Можно ли предсказать полный морфологический ответ на основании данных ПЭТ/КТ у пациентов с резектабельным немелкоклеточным раком легкого после неоадъювантной иммунохимиотерапии? *Медицинский совет*. 2025;19(10):32–38.
<https://doi.org/10.21518/ms2025-200>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Can the complete pathomorphological response be predicted based on PET/CT data in patients with resectable non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy?

Elena S. Denisova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>, denielena95@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Valeriya A. Kuzmina¹, <https://orcid.org/0000-0003-0181-2919>, emerallld@yandex.ru

Merab S. Ardzinba^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

Milada S. Ardzinba⁴, <https://orcid.org/0000-0002-8371-3617>, ardzinba.milada@mail.ru

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

² Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

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

Abstract

Introduction. Predicting complete pathological response (pCR) after neoadjuvant chemo-immunotherapy (CIT) in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) is clinically important, but the diagnostic accuracy of positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) for this purpose remains uncertain.

Aim. To evaluate whether PET/CT can reliably predict pCR in patients with resectable NSCLC following neoadjuvant CIT.

Materials and methods. 40 patients with resectable NSCLC stage II-IIIB were treated with neoadjuvant CIT. All patients were recruited for radical surgery for potentially resectable tumors, assessed after neoadjuvant therapy according to RECIST 1.1, PERCIST criteria. The resected tumor samples were morphologically evaluated to determine the response to neoadjuvant therapy.

Results. The best response, evaluated by the dynamics of the tumor process according to RECIST 1.1 and PERCIST criteria, in the form of complete tumor regression was achieved in 3 patients (7.5%). A partial response was achieved in 27 patients (67.5%). Stabilization of the tumor process occurred in 10 patients (25%). Thus, an objective response was achieved in 30 patients (75%) and a pCR in the examination of postoperative material was registered in 50% of cases. The obtained data on the complete clinical response of the tumor to treatment based on PET/CT results and the frequency of achieving a pCR coincided in only 10% of cases, indicating a low accuracy of PET/CT in predicting the pCR to treatment.

Conclusions. This study showed that the use of whole-body PET/CT to predict pCR in patients with resectable lung cancer after neoadjuvant CIT appears to be impractical.

Keywords: non-small cell lung cancer, neoadjuvant therapy, immunotherapy, early stage NSCLC, checkpoint inhibitors, clinical trials, PET/CT

For citation: Denisova ES, Laktionov KK, Kuzmina VA, Ardzinba MS, Ardzinba MS. Can the complete pathomorphological response be predicted based on PET/CT data in patients with resectable non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemotherapy? *Meditinskij Sovet*. 2025;19(10):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-200>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80–85% всех случаев рака легкого и является основной причиной смерти в мире среди онкологических заболеваний [1].

PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), привнесший значительные изменения в парадигму лечения пациентов с распространенным НМРЛ [2]. На сегодняшний день ингибиторы контрольных точек иммунитета одобрены в качестве препаратов первой и второй линии терапии распространенного НМРЛ без активирующих мутаций. Их применение привело к увеличению общей выживаемости (ОВ) по сравнению со стандартной химиотерапией [3–6]. При этом для пациентов с диагнозом НМРЛ I, II и в некоторых случаях III стадий оптимальным вариантом лечения считается хирургическое вмешательство [7].

Неоадьювантная терапия, определяемая как системное противоопухолевое лечение, проводимое до операции, является общепринятой практикой лечения НМРЛ [8]. В нескольких клинических исследованиях сообщалось об эффективности и безопасности неоадьювантной иммunoтерапии [9–13] или иммунохимиотерапии (ИХТ) [14–21] при НМРЛ I–III стадий.

Морфологический ответ, включая большой морфологический ответ (определенный как ≤10% оставшихся жизнеспособных опухолевых клеток при послеоперационном гистологическом исследовании) и полный морфологический ответ (ПМО, определяемый как регрессия опухоли без остаточной опухоли при гистологическом исследовании), в настоящее время используется в качестве суррогатной конечной точки для прогнозирования выживаемости в клинических исследованиях, изучающих неоадьювантную терапию [22].

Так, по данным метаанализа, включившего в себя 8 рандомизированных исследований, 39 проспективных нерандомизированных исследований и 19 ретроспективных исследований, средняя частота достижения ПМО после неоадьювантной иммунотерапии или ИХТ при НМРЛ составляет 28,1% [23].

Тем не менее характер ответа опухолей на иммунотерапию может отличаться по сравнению с традиционной химиотерапией или таргетной терапией, а клиническая оценка ответа может быть рентгенологически сложной. Однако точная оценка ответа на неоадьювантную терапию является важным фактором для принятия решения о дальнейшей тактике лечения пациентов с НМРЛ [24].

Существует несколько систем оценки ответа: критерии оценки ответа солидных опухолей (RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); критерии оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию (irRECIST, Immune-Related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); критерии для стандартизации оценки ответа в клинических исследованиях иммунотерапии (iRECIST); критерии ответа с использованием позитронной эмиссионной компьютерной томографии при солидных опухолях (PERCIST, Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors); PERCIST, модифицированный под иммунотерапию (imPERCIST, Immune Adaptive Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors), и др. Однако прогностическая ценность этих систем оценки ответа на неоадьювантную терапию остается неясной [25].

Цель – оценить достоверность позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в предсказании ПМО у пациентов с резектабельным НМРЛ после неоадьювантной ИХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе изучены клинические и морфологические характеристики у 40 больных резектабельным НМРЛ, получавших комбинацию химиотерапии с ингибиторами PD-1 (пембролизумаб) в качестве неоадьювантной терапии.

В данном исследовании были изучены данные 40 пациентов с резектабельным НМРЛ, которым проведено радикальное хирургическое вмешательство после неоадьювантной иммунотерапии. Оценка ответа проводилась с использованием критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1), критериев ответа с использованием позитронной эмиссионной компьютерной томографии при солидных опухолях (PERCIST). Одной из целей данного исследования была оценка прогностической ценности системы RECIST у данных пациентов.

Нами были проанализированы клинические данные пациентов с резектабельным НМРЛ, которые проходили лечение в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2020 по 2022 г. До включения в программу все пациенты подписывали информированное согласие на основе ознакомления. Критерии включения были следующими: возраст не менее 18 лет; стадия заболевания IIA-IIIB до начала противоопухолевого лечения согласно восьмому изданию Международной TNM-классификации

злокачественных опухолей (2017 г.); отсутствие предшествующего противоопухолевого лечения; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–1. Определение стадии опухолевого процесса проводилось с использованием компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии головного мозга и/или ПЭТ/КТ всего тела. Критериями исключения были иммунодефицит, продолжающаяся системная иммуносупрессивная терапия, активное аутоиммунное или инфекционное заболевание. В процессе лечения использовались стандартные химиотерапевтические схемы, применяемые в качестве неоадьювантной терапии рака легкого с добавлением пембролизума в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед.

После 3-го курса системного противоопухолевого лечения всем пациентам проводилась ПЭТ/КТ всего тела. Результаты исследования оценивались в соответствии с критериями RECIST 1.1.

Клиническая оценка эффекта неоадьювантной системной терапии проводилась согласно следующим категориям ответа опухоли на лечение:

- полная регрессия (ПР) – полное исчезновение первичной опухоли в легком и уменьшение короткой оси любого пораженного лимфоузла (таргетного или нетаргетного) <10 мм;
- частичная регрессия (ЧР) – уменьшение размеров опухолевых очагов на 30% и более по сравнению с исходным размером;
- стабилизация – отсутствие частичного регресса или прогрессирования заболевания;
- прогрессирование заболевания – увеличение размеров опухоли на 20% и более или появление хотя бы одного нового очага.

Также была выполнена оценка полного метаболического ответа по критериям PERCIST (PET Response Criteria in Solid Tumors) – стандартизованный подход к оценке метаболического ответа опухоли на лечение с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. Для оценки по данным критериям используется метаболически активный очаг (SULpeak, Standardized Uptake Value normalized for Lean Body Mass) – это средний SUV в пределах небольшого объема (обычно сфера 1 см³) в наиболее активной части опухоли.

Категории ответа опухоли на лечение (по сравнению с исходным SULpeak):

- полный метаболический ответ (CMR, Complete Metabolic Response) – исчезновение всех метаболически активных очагов (SULpeak ≤ фон печени или ≤ медиастинума);
- частичный метаболический ответ (PMR, Partial Metabolic Response) – снижение SULpeak на ≥30% и абсолютное снижение на ≥0,8;
- метаболическая стабилизация заболевания (SMD, Stable Metabolic Disease) – изменения SULpeak, которые не соответствуют ни PMR, ни PMD;
- метаболическое прогрессирование заболевания (PMD, Progressive Metabolic Disease) – увеличение SULpeak на ≥30% и абсолютное увеличение на ≥0,8 либо появление новых метаболически активных очагов.

Объективный ответ включал в себя ПР и ЧР. После проведения неоадьювантной ИХТ пациентам при отсутствии

противопоказаний была выполнена радикальная операция на основании следующих критериев: ЧР или ПР с возможностью радикальной резекции (т. е. без признаков инвазии опухоли в любой крупный сосуд или диафрагму, сердце, трахею или карину). Первичными конечными точками в исследовании были большой патоморфологический ответ и полный патоморфологический ответ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для клинической оценки ответа опухоли на проведенную неoadъювантную терапию ингибиторами PD-1 (пембролизумабом) в комбинации с химиотерапией применялись радиологические критерии RECIST 1.1.

Наилучший ответ в виде ПР опухоли достигнут у 3 пациентов (7,5%). ЧР зафиксирована у 27 больных (67,5%). Стабилизация опухолевого процесса – у 10 больных (25%), среди них положительная динамика отмечена у 7 пациентов (17,5%), у 3 больных (7,5%) – отрицательная динамика в рамках стабилизации. Прогрессирование основного заболевания не зафиксировано ни у одного из пациентов в основной группе. Таким образом, объективный ответ достигнут у 30 пациентов (75%). Распределение пациентов в зависимости от степени достигнутого клинического ответа опухоли представлено в *табл. 1*.

В дальнейшем клиническая оценка ответа на лечение по радиологическим критериям RECIST 1.1 сравнивалась с достигнутой степенью лечебного патоморфоза опухоли (*рис. 1*).

Результаты сопоставления клинической оценки ответа опухоли на проведенную неoadъювантную ИХТ в соответствии с критериями RECIST 1.1 после 3-го курса терапии по данным ПЭТ/КТ с достигнутым лечебным патоморфозом опухоли показаны в *табл. 2*.

Как видно из представленных данных, ПР опухоли по данным ПЭТ/КТ всего тела после 3-го курса неoadъювантной ИХТ, отмеченная у 3 пациентов, соответствовала

Таблица 1. Клиническая оценка ответа опухоли на проведенную неoadъювантную терапию ингибиторами PD-1 в комбинации с химиотерапией в соответствии с критериями RECIST 1.1

Table 1. Clinical evaluation of the tumour response to the neoadjuvant PD-1 inhibitors plus chemotherapy according to the RECIST 1.1 criteria

Эффект	ПЭТ/КТ всего тела. Оценка эффекта после 3 курсов	
	абс.	%
Полная регрессия	3	7,5
Частичная регрессия	27	67,5
Стабилизация (положительная динамика)	7	17,5
Стабилизация (отрицательная динамика)	3	7,5
Прогрессирование	-	-
Всего	40	100
Объективный ответ	30	75

полному лечебному патоморфозу у 2 больных (совпадение 66,7%) и 2-й степени патоморфоза у 1 пациента.

ЧР по данным ПЭТ/КТ всего тела отмечена у 27 пациентов, из них 4-я степень патоморфоза установлена в 14 наблюдениях (51,8%).

Из 10 пациентов со стабилизацией опухолевого процесса по данным ПЭТ/КТ всего тела после 3-го курса неoadъювантной ИХТ у 4 (40%) достигнут ПМО, еще у 2 пациентов зафиксирована 3-я степень лечебного патоморфоза. Полученные результаты отражены на *рис. 2*.

Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от достигнутого лечебного патоморфоза опухоли по Г.А. Лавниковой на фоне терапии ингибитором PD-1 в комбинации с химиотерапией [26]

Figure 1. Distribution of patients according to the achieved therapeutic tumour pathomorphosis assessed using the G.A. Lavnikova scale during PD-1 inhibitor therapy plus chemotherapy [26]

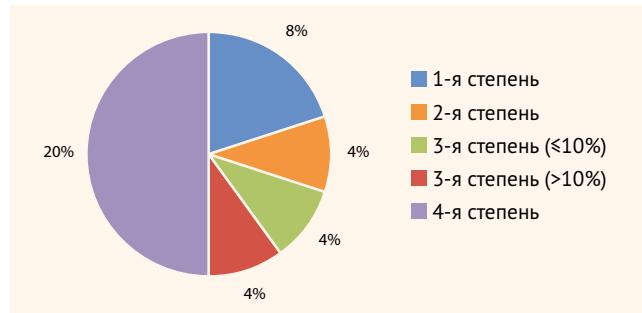


Таблица 2. Сопоставление достигнутого лечебного патоморфоза опухоли и клинической оценки ответа опухоли на проведенную неoadъювантную в соответствии с критериями RECIST 1.1 после 3-го курса терапии по данным ПЭТ/КТ

Table 2. Comparison of the achieved therapeutic tumour pathomorphosis and the clinical evaluation of the tumour response to the neoadjuvant therapy according to the RECIST 1.1 criteria after the 3rd cycle of therapy based on PET/CT findings

Эффект	ПЭТ/КТ (оценка эффекта после 3 курсов)	Степень патоморфоза опухоли*	Морфологическая оценка операционного материала
	N (%)		N (%)
Полный ответ	3 (7,5)	2-я	1 (2,5)
		4-я	2 (5,0)
Частичный ответ	27 (67,5)	1-я	4 (10)
		2-я	2 (5,0)
		3-я	7 (17,5)
		4-я	14 (35,0)
Стабилизация (положительная динамика)	7 (17,5)	1-я	2 (5,0)
		3-я	1 (2,5)
		4-я	4 (10)
Стабилизация (отрицательная динамика)	3 (7,5)	1-я	1 (2,5)
		2-я	1 (2,5)
		3-я	1 (2,5)

Примечание. * – по Г.А. Лавниковой [26].

- Рисунок 2.** Сопоставление (%) достигнутого полного лечебного патоморфоза опухоли с оценкой ответа RECIST 1.1 (по данным ПЭТ/КТ)
- Figure 2.** Comparison (%) of the achieved complete therapeutic tumour pathomorphosis and the response evaluation according to the RECIST 1.1 criteria (based on PET/CT findings)

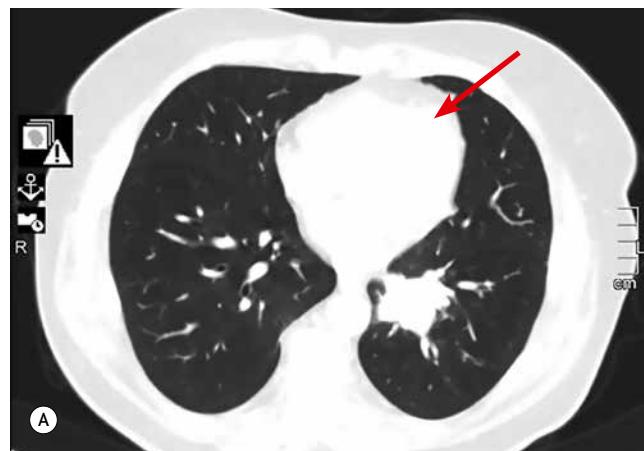


Полный метаболический ответ по критериям PERCIST после 3-го курса неоадьювантной ИХТ был также отмечен только у 3 пациентов и совпал с критериями RECIST 1.1.

Суммируя полученные данные, можно говорить об отсутствии корреляции результатов оценки достижения ПМО с использованием ПЭТ/КТ. Так, из 20 случаев зарегистрированного ПМО только в 10% случаев это подтвердилось ПЭТ, у 14 (70%) пациентов зарегистрирована ЧР, у 4 (20%) – стабилизация опухолевого процесса.

В качестве примера приводим один из клинических случаев в данном исследовании. Пациентка 75 лет с установленным диагнозом НМРЛ T2aN1M0, IIБ стадия. По данным предоперационного морфологического исследования зарегистрирована аденокарцинома, драйверных мутаций не выявлено. Проведено 3 курса неоадьювантной ИХТ, лечение перенесла удовлетворительно. По данным клинической оценки эффекта после 3 курсов ИХТ, представленным на рис. 3, отмечена разнонаправленная динамика в виде уменьшения метаболической активности и размеров очага прикорневых отделов нижней доли левого легкого

- Рисунок 3.** Клиническая оценка по критериям RECIST 1.1 на фоне терапии ингибиторами PD-1 в комбинации с химиотерапией
- Figure 3.** Clinical evaluation according to the RECIST 1.1 criteria during PD-1 inhibitor therapy plus chemotherapy



А – до лечения; В – после 3 курсов терапии.

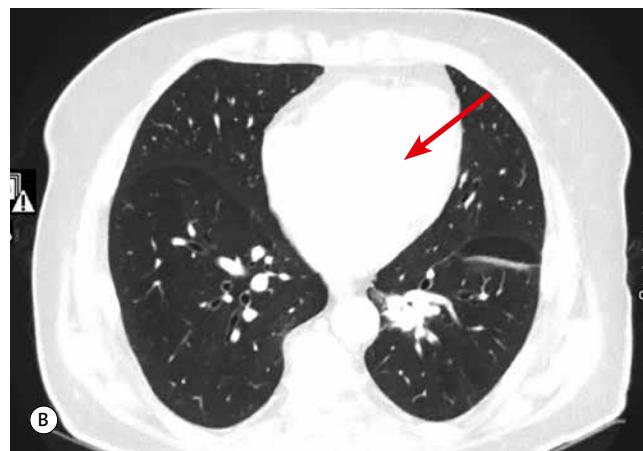
и умеренного увеличения метаболической активности ранее отмеченных внутригрудных лимфатических узлов без изменения их размеров. При этом по результатам послеоперационного гистологического исследования опухоли достигнут полный патоморфологический ответ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подчеркивают актуальность и сложность оценки эффективности неоадьювантной ИХТ у пациентов с резектируемым НМРЛ, особенно в аспекте прогнозирования ПМО на основании данных ПЭТ/КТ. Несмотря на высокий уровень объективного ответа по критериям RECIST 1.1 (75%), установлена низкая прогностическая ценность как анатомических, так и метаболических критериев (PERCIST) в определении истинного ПМО, что требует пересмотра роли визуализирующих методов в клинической практике.

Одним из ключевых наблюдений является отсутствие прямой корреляции между клиническим ответом, оцениваемым по данным ПЭТ/КТ, и достигнутым морфологическим эффектом. Так, из 20 случаев ПМО только у 2 (10%) пациентов была зарегистрирована ПР по ПЭТ/КТ. У подавляющего большинства больных с подтвержденным гистологически ПМО по данным визуализации сохранялась ЧР (70%) или стабилизация заболевания (20%). Эти данные указывают на ограниченную способность ПЭТ/КТ точно предсказать полную элиминацию опухолевых клеток, особенно в условиях иммуноопосредованного ответа.

Возможные причины такого расхождения связаны с особенностями действия иммунотерапии. В отличие от таргетной или химиотерапии, ингибиторы контрольных точек иммунитета часто вызывают воспалительные изменения в опухоли и окружающих тканях, сопровождающиеся инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами, а также активацией клеточного иммунного ответа. Эти процессы могут приводить к ложноположительному накоплению 18F-ФДГ на ПЭТ/КТ, даже при отсутствии жизнеспособных опухолевых клеток. Следовательно, высокая метаболическая активность, регистрируемая ПЭТ, может отражать



не активность самой опухоли, а лишь воспалительный ответ на лечение.

Кроме того, у ряда пациентов со стабилизацией по данному ПЭТ/КТ достигнут ПМО, что говорит о возможности «отложенного» эффекта терапии или недооценке уменьшения опухолевой массы без явных визуальных признаков регресса. Этот феномен ставит под сомнение эффективность существующих визуализирующих шкал, ориентированных преимущественно на анатомические изменения (RECIST) или метаболическую активность (PERCIST), в качестве универсальных инструментов оценки ответа на ИХТ.

Клинический случай, приведенный в исследовании, наглядно иллюстрирует описанные выше тенденции. Несмотря на отсутствие полной метаболической ремиссии по ПЭТ/КТ, гистологически был достигнут полный патоморфологический ответ. Это подчеркивает необходимость осторожного подхода к трактовке визуализационных данных, особенно при принятии решений о дальнейшем лечении или изменении тактики.

Таким образом, результаты настоящей работы подтверждают, что существующие системы оценки клинического ответа, включая RECIST и PERCIST, имеют ограниченную прогностическую ценность в контексте ИХТ при резектабельном НМРЛ. В условиях внедрения новых терапевтических стратегий требуется разработка более

точных и специфичных методов оценки, учитывающих иммунологические особенности микроокружения опухоли (TME, Tumor Microenvironment) и реакцию на лечение. Перспективными направлениями могут стать интеграция морфологических, молекулярных и иммунологических маркеров, а также применение искусственного интеллекта для комплексного анализа данных визуализации.

ВЫВОДЫ

Анализ данных использования ПЭТ/КТ всего тела для предсказания полного лечебного патоморфоза в соответствии с критериями RECIST 1.1 у больных резектабельным раком легкого после неоадьювантного лечения ингибиторами PD-1 в комбинации с химиотерапией свидетельствует о неэффективности данной методики в прогнозировании непосредственной результативности лечения.

Также интересным представляется вопрос о корректности рентгенологического обследования в оценке эффекта иммунотерапии при лечении больных диссеминированным НМРЛ без морфологического подтверждения, что может стать темой для дальнейших исследований.

Поступила / Received 21.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2025
Принята в печать / Accepted 07.05.2025



Список литературы / References

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
- Holt GE, Podack ER, Raez LE. Immunotherapy as a strategy for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Therapy*. 2011;8(1):43–54. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3042692/>.
- Mencoboni M, Ceppi M, Bruzzone M, Taveggia P, Cavo A, Scordamaglia F et al. Effectiveness and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Non Small-Cell Lung Cancer in Real-World: Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2021;13(6):1388. <https://doi.org/10.3390/cancers13061388>.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
- Rittmeyer A, Barles F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018–2028. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>.
- Jiang J, Wang Y, Gao Y, Sugimura H, Minervini F, Uchino J et al. Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(2):277–294. <https://doi.org/10.21037/tlcr-22-75>.
- Blumenthal GM, Bunn PA, Jr Chafit JE, McCoach CE, Perez EA, Scagliotti GV et al. Current Status and Future Perspectives on Neoadjuvant Therapy in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1818–1831. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.09.017>.
- Forde PM, Chafft JE, Smith KN, Agnostonou V, Cottrell TR, Hellmann MD et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1976–1986. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716078>.
- Carbone D, Lee J, Kris M, Wistuba I, Kwiatkowski D, Owen D et al. Clinical/Biomarker Data for Neoadjuvant Atezolizumab in Resectable Stage IB-IIIB NSCLC: Primary Analysis in the LCMC3 Study. *J Thorac Oncol*. 2021;16(3):S115–S116. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.294>.
- Gao S, Li N, Gao S, Xue Q, Ying J, Wang S et al. Neoadjuvant PD-1 inhibitor (Sintilimab) in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):816–826. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.01.017>.
- Eichhorn F, Klotz LV, Kriegsmann M, Bischoff H, Schneider MA, Muley T et al. Neoadjuvant anti-programmed death-1 immunotherapy by pembrolizumab in resectable non-small cell lung cancer: First clinical experience. *Lung Cancer*. 2021;153:150–157. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.01.018>.
- Bott MJ, Yang SC, Park BJ, Adusumilli PS, Rusch VW, Isbell JM et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158(1):269–276. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.124>.
- Cascone T, William WN, Jr Weissferdt A, Leung CH, Lin HY, Pataer A et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med*. 2021;27(3):504–514. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01224-2>.
- Shu CA, Gainor JF, Awad MM, Chiuzan C, Grigg CM, Pabani A et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet. Oncol*. 2020;21(6):786–795. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30140-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30140-6).
- Shen D, Wang J, Wu J, Chen S, Li J, Liu J et al. Neoadjuvant pembrolizumab with chemotherapy for the treatment of stage IIB-IIIB resectable lung squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis*. 2021;13(3):1760–1768. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-103>.
- Wang J, Li J, Cai L, Chen S, Jiang Y. The safety and efficacy of neoadjuvant programmed death 1 inhibitor therapy with surgical resection in stage IIIA non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 2021;9(6):486. <https://doi.org/10.21037/atm-21-670>.
- Duan H, Wang T, Luo Z, Tong L, Dong X, Zhang Y et al. Neoadjuvant programmed cell death protein 1 inhibitors combined with chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer: an open-label, multicenter, single-arm study. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(2):1020–1028. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-130>.
- Tfayli A, Al Assaad M, Fakhri G, Akel R, Atwi H, Ghanem H et al. Neoadjuvant chemotherapy and Avelumab in early stage resectable nonsmall cell lung cancer. *Cancer Med*. 2020;9(2):8406–8411. <https://doi.org/10.1002/cam4.3456>.
- Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>.
- Rothschild SI, Zippelius A, Eboulet EI, Savic Prince S, Betticher D, Bettini A et al. Durvalumab in Addition to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Stage IIIA(N2) Non-Small-Cell Lung Cancer-A Multicenter Single-Arm Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(26):2872–2880. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00276>.
- Ren S, Xu A, Lin Y, Camidge DR, Di Maio M, Califano R et al. A narrative review of primary research endpoints of neoadjuvant therapy for lung can-

- cer: past, present and future. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(7):3264–3275. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-259>.
23. Wu Y, Verma V, Gay CM, Chen Y, Liang F, Lin Q et al. Neoadjuvant immunotherapy for advanced, resectable non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2023;129(13):1969–1985. <https://doi.org/10.1002/cncr.34755>.
 24. Xu Y, Ma D, Qin Y, Li S, Li J, Jiang Y et al. Is response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) effective in patient selection for radical resection after neoadjuvant immunotherapy with advanced NSCLC? *Thorac Cancer.* 2023;14(17):1635–1639. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14909>.
 25. Tazdait M, Mezquita L, Lahmar J, Ferrara R, Bidault F, Ammari S et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria. *Eur J Cancer.* 2018;88:38–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.017>.
 26. Лавникова Г. *Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли.* М.: Методические рекомендации; 1979. 13 с.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.С. Денисова, К.К. Лактионов, М.С. Ардзинба

Концепция и дизайн исследования – К.К. Лактионов, Е.С. Денисова, М.С. Ардзинба

Написание текста – Е.С. Денисова, К.К. Лактионов, В.А. Кузьмина, М.С. Ардзинба, М.С. Ардзинба

Сбор и обработка материала – Е.С. Денисова, В.А. Кузьмина, М.С. Ардзинба, М.С. Ардзинба

Обзор литературы – Е.С. Денисова, В.А. Кузьмина, М.С. Ардзинба, М.С. Ардзинба

Анализ материала – Е.С. Денисова, В.А. Кузьмина, К.К. Лактионов

Статистическая обработка – Е.С. Денисова, В.А. Кузьмина

Редактирование – Е.С. Денисова, К.К. Лактионов

Утверждение окончательного варианта статьи – К.К. Лактионов

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena S. Denisova, Konstantin K. Laktionov, Merab S. Ardzinba

Study concept and design – Konstantin K. Laktionov, Elena S. Denisova, Merab S. Ardzinba

Text development – Elena S. Denisova, Konstantin K. Laktionov, Valeriya A. Kuzmina, Merab S. Ardzinba, Milada S. Ardzinba

Collection and processing of material – Elena S. Denisova, Valeriya A. Kuzmina, Merab S. Ardzinba, Milada S. Ardzinba

Literature review – Elena S. Denisova, Valeriya A. Kuzmina, Merab S. Ardzinba, Milada S. Ardzinba

Material analysis – Elena S. Denisova, Valeriya A. Kuzmina, Konstantin K. Laktionov

Statistical processing – Elena S. Denisova, Valeriya A. Kuzmina

Editing – Elena S. Denisova, Konstantin K. Laktionov

Approval of the final version of the article – Konstantin K. Laktionov

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:

Денисова Елена Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; denielena95@yandex.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

Кузьмина Валерия Александровна, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; emerallld@yandex.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; merabii@mail.ru

Ардзинба Милада Сергеевна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ardzinba.milada@mail.ru

Information about the authors:

Elena S. Denisova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency; 8, Orehovsky Boulevard, Moscow, 115682, Russia; Postgraduate Student of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; denielena95@yandex.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

Valeriya A. Kuzmina, Postgraduate Student of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; emerallld@yandex.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; merabii@mail.ru

Milada S. Ardzinba, Resident, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ardzinba.milada@mail.ru

Эффективность применения комбинированной иммунотерапии у пациентов с генерализованнойuveальной меланомой: реальная клиническая практика

А.В. Султанбаев^{1,2,3✉}, rkodrb@yandex.ru, И.А. Тузанкина^{4,5}, А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, К.В. Меньшиков^{1,2,3}, Ш.И. Мусин¹, В.М. Забелин⁶, Р.Т. Аюпов¹, В.Е. Аскаров¹, Р.Р. Рахимов¹, А.А. Измайлова¹, Д.А. Кудлай^{2,7,8}

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

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

³ Республиканский медико-генетический центр; 450076, Россия, Уфа, ул. Гафури, д. 74

⁴ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

⁵ Областная детская клиническая больница; 620085, Россия, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁷ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁸ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Увеальная меланома относится к редким злокачественным новообразованиям, формирующемся из меланоцитов сосудистой оболочки глазного яблока. В структуре внутриглазных злокачественных новообразований она занимает лидирующую позицию.

Цель. Проанализировать данные реальной клинической практики по использованию ниволумаба в комбинации с ипилимумабом для лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Материалы и методы. Пятнадцать больных с метастатической увеальной меланомой получали терапию препаратами ниволумаб и ипилимумаб. Медиана возраста пациентов составила 53 года, минимальный возраст – 24 года, а максимальный – 71 год. В анализ включены 9 (60%) мужчин и 6 (40%) женщин. Оценка функционального состояния показала, что 4 (26,7%) пациента имели ECOG 0 баллов, 6 (40%) – ECOG 1 и 5 (33,3%) – ECOG 2.

Результаты. Медиана безрецидивной выживаемости после энуклеации глаза составила 61 мес. Объективный ответ на иммунотерапии достигнут у 33,3% пациентов, а частота контроля заболевания составила 86,6%. Однако 4 (26,6%) пациента прекратили терапию из-за гепатотоксичности. В ходе исследования отмечено, что медиана общей выживаемости от начала терапии ниволумабом в комбинации с ипилимумабом достигает 8 мес. Установлено, что функциональный статус пациентов и ответ на терапию являются важными предикторами выживаемости, где у пациентов с лучшими показателями продолжительность жизни значительно выше. Таким образом, пациенты с ECOG 0 показывают медиану общей выживаемости в 18 мес.

Выводы. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа остаются основным методом лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой. Комбинированная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом может рассматриваться как возможный вариант терапии данной категории пациентов в условиях ограниченных терапевтических возможностей.

Ключевые слова: иммунотерапия, увеальная меланома, ниволумаб, ипилимумаб, тубертафусп

Для цитирования: Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Меньшиков КВ, Мусин ШИ, Забелин ВМ, Аюпов РТ, Аскаров ВЕ, Рахимов РР, Измайлова АА, Кудлай ДА. Эффективность применения комбинированной иммунотерапии у пациентов с генерализованной увеальной меланомой: реальная клиническая практика. *Медицинский совет*. 2025;19(10):40–48. <https://doi.org/10.21518/ms2025-255>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of combination immunotherapy in patients with generalized uveal melanoma: real clinical practice

Alexander V. Sultanbaev^{1,2,3✉}, rkodrb@yandex.ru, Irina A. Tuzankina^{4,5}, Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹,

Konstantin V. Menshikov^{1,2,3}, Shamil I. Musin¹, Vadim M. Zabelin⁶, Rustam T. Ayupov¹, Vadim E. Askarov¹, Radmir R. Rakhimov¹,

Adel A. Izmailov¹, Dmitry A. Kudlay^{2,7,8},

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

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

³ Republican Medical and Genetic Center; 74, Gafuri St., Ufa, 450076, Russia

⁴ Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomaiskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia

⁵ Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620085, Russia

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁷ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁸ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. Uveal melanoma is a rare malignant neoplasm that develops from melanocytes of the choroid of the eyeball. It occupies a leading position in the structure of intraocular malignant neoplasms.

Aim. To analyze real-world clinical practice data on the use of nivolumab in combination with ipilimumab to treat patients with metastatic uveal melanoma.

Materials and methods. Fifteen patients with metastatic uveal melanoma received therapy with nivolumab and ipilimumab. The median age of patients was 53 years, the minimum age was 24 years, and the maximum was 71 years. The analysis included 9 (60%) men and 6 (40%) women. Evaluation of the functional status showed that 4 (26.7%) patients had ECOG 0 points, 6 (40%) – ECOG 1 and 5 (33.3%) – ECOG 2.

Results. The median relapse-free survival after enucleation of the eye was 61 months. Objective response to immunotherapy was achieved in 33.3% of patients, and the disease control rate was 86.6%. However, 4 (26.6%) patients discontinued therapy due to hepatotoxicity. The study noted that the median overall survival from the start of therapy with nivolumab in combination with ipilimumab reaches 8 months. It was found that the functional status of patients and the response to therapy are important predictors of survival, where patients with better indicators have a significantly higher life expectancy. Thus, patients with ECOG 0 show a median overall survival of 18 months.

Conclusion. Immune checkpoint inhibitors remain the mainstay of treatment for patients with metastatic uveal melanoma. Combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab can be considered as a possible treatment option for this category of patients in conditions of limited therapeutic options.

Keywords: immunotherapy, uveal melanoma, nivolumab, ipilimumab, tebentafusp

For citation: Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Nasretdinov AF, Sultanbaeva NI, Menshikov KV, Musin Shl, Zabelin VM, Ayupov RT, Askarov VE, Rakhimov RR, Izmailov AA, Kudlay DA. Efficacy of combination immunotherapy in patients with generalized uveal melanoma: real clinical practice. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(10):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-255>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Увеальная меланома (УМ) относится к редким подтипам меланомы, формирующейся из меланоцитов сосудистой оболочки глазного яблока. В структуре внутриглазных злокачественных новообразований она занимает лидирующую позицию, и на нее приходится 95–97% всех глазных меланом. УМ характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [1].

Локализация и распространенность УМ определяется на основании клинических данных, инструментальных методов и морфологического исследования [2]. Выбор тактики лечения и исход заболевания определяются локализацией и распространенностью процесса.

Одним из предикторов, влияющих на выживаемость, является локализация первичной опухоли: в радужной оболочке она обнаруживается на ранней стадии и чаще всего имеет более благоприятные исходы, в то время как повреждения цилиарного тела отличаются агрессивным течением и ранним метастазированием [3]. Известно, что выявление злокачественных новообразований на начальных стадиях заболевания позволяет использовать радикальные методы лечения. Так, на ранних стадиях УМ успешно применяются локальные методы: энуклеация, брахитерапия, протонно-лучевая терапия [4]. Однако почти в половине случаев наблюдается генерализация процесса, а метастазы чаще всего определяются в печени, легких и коже [5, 6]. При этом варианты эффективной

лекарственной терапии для генерализованной УМ практически отсутствуют [7, 8].

В настоящее время в лечении метастатической УМ активно применяются такие препараты, как пембролизумаб и ниволумаб [9, 10]. S.Y. Tacar et al. в многоцентровом ретроспективном исследовании продемонстрировали, что терапия метастатической УМ ниволумабом позволяет добиться частоты объективного ответа (ЧОО) в 18%, медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 5,8 мес. (95% ДИ: 0,03–11,57 мес.), а медианы общей выживаемости (ОВ) – 10,5 мес. (95% ДИ: 3,87–14,14 мес.) [11]. Также отмечено влияние соматического статуса пациентов на прогноз заболевания. S.Y. Tacar et al. выделили группу пациентов с ECOG 0 баллов, у которых, по сравнению с пациентами с худшим функциональным статусом, наблюдаются более высокие ВБП и ОВ [11].

Ограниченнная эффективность иммунотерапии при УМ можно объяснить меньшей мутационной нагрузкой (TMB) и меньшей экспрессией PD-L1 [12, 13]. Если для меланомы кожи медиана TMB составляет 9,4 (6–14,6) мутаций/Мб (мегабайт), то для увеальной меланомы TMB – 2,8 (1,6–4) мутаций/Мб [13], что отражает низкую вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета даже при применении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ).

Поиск более эффективных опций терапии УВ привел к разработке иммуномодулирующих препаратов с отличным от ИКТ механизмом [14, 15]. Тебентафусп относится

к иммуноонкологическим препаратам с двойной специфичностью, который состоит из Т-клеточного рецептора, соединенного с анти-CD3 иммуноэффекторным доменом. Т-клеточный рецептор данного моноклонального антитела специчен к меланома-ассоциированному антигену (гликопротеину-100). Данные исследования демонстрируют, что тебентафусп воздействует на специфический комплекс HLA-A*02:01/gp100, активируя как эффекторные Т-клетки CD4+/CD8+, так и Т-клетки памяти, которые в последующем вызывают гибель опухолевых клеток [16].

К сожалению, и этот вариант терапии имеет ограничения, т. к. в 10–30% случаев гликопротеин-100 (gp100) не экспрессируется, что приводит к неудаче в лечении заболевания [8, 17–19]. Для группы пациентов с отсутствием вероятности формирования комплементарного взаимодействия тебентафуспа с gp100 остается надежда на эффект от ИКТ. Применение ИКТ дает преимущество в улучшении вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета [20, 21].

Проведенные исследования демонстрируют, что моно-терапия пембролизумабом, ипилимумабом или дакарбазином уступает по эффективности препаратуре тебентафусп, показавшему в клинических испытаниях медиану ОВ 21,6 мес. [22, 23]. Действительно, в контрольной группе пациентов медиана ОВ была значительно ниже и составила 16,9 мес. [22]. У пациентов, получающих терапию препаратом тебентафусп, преимущество в ВБП было незначительное и составило 0,5 мес. с медианой 3,4 мес., в контрольной группе медиана ВБП – 2,9 мес. [22].

Однако тебентафусп остается малодоступной опцией в России, поэтому оптимальным подходом к лечению УМ до настоящего времени является комбинация анти-PD- и анти-CTLA-4-агентов [24–26]. У пациентов с метастатической УМ исследование II фазы препаратов ниволумаб и ипилимумаб показало удовлетворительные результаты по выживаемости: медиана ВБП – 5,5 мес. (95% ДИ: от 3,4 до 9,5 мес.); медиана ОВ – 19,1 мес. (95% ДИ: 9,6 мес. до NR) [25].

Изучение эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии УМ в рамках рутинной клинической практики весьма актуально ввиду более сложной популяции больных как по соматическому статусу, так и по локализации метастазов. Именно это и послужило основанием для проведения данного анализа.

Цель исследования – проанализировать данные реальной клинической практики по использованию ниволумаба в комбинации с ипилимумабом для лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ результатов лечения 15 пациентов с метастатической УМ. Пациенты получали комбинированную иммунотерапию препаратами ниволумаб и ипилимумаб. Ниволумаб назначали в дозе 1 мг/кг, а ипилимумаб – в дозе 3 мг/кг в течение четырех циклов с последующей поддерживающей терапией ниволумабом в дозе 240 мг. Медиана возраста пациентов составила 53 года, минимальный возраст – 24 года,

а максимальный – 71 год. Исследуемую группу составили 9 (60%) мужчин и 6 (40%) женщин.

У 13 (86,6%) пациентов диагноз установлен на начальной стадии, у двух пациентов диагностирована впервые выявленная генерализованная УМ.

В первой линии комбинацию ниволумаба с ипилимумабом получали 12 пациентов. Одной пациентке после терапии препаратом тебентафусп (киммтрак) в течение 17 мес. во второй линии назначена иммунотерапия; лечение прекращено в связи с гепатотоксичностью 3-й степени. Другой пациентке после прогрессии через 5 мес. терапии пембролизумабом назначен ниволумаб в комбинации с ипилимумабом. Еще одной пациентке после прогрессии УМ на фоне 7 мес. терапии пембролизумабом также назначена двойная иммунотерапия.

Перед началом лечения пациенты проходили весь перечень обследований, которые позволили оценить распространность опухоли. В результате у 13 (86,6%) пациентов выявлены метастазы в печени, у 11 (73,3%) – диагностированы метастазы в лимфоузлах, у 7 (46,7%) – определены метастазы в костях, метастазы в легких обнаружены у 7 (46,7%) пациентов.

На момент проведения анализа (1 мая 2025 г.) один (6,6%) пациент оставался жив, у 14 (93,4%) – зарегистрирован летальный исход. При оценке функционального состояния по шкале, разработанной Восточной кооперативной группой исследования рака, определен ECOG 0 баллов – у 4 (26,7%) пациентов; ECOG 1 – у 6 (40%); ECOG 2 – у 5 (33,3%) пациентов.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы StatTech v. 4.8.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тринадцати пациентам после определения УМ выполнена энуклеация глаза; при генерализации процесса назначена системная терапия. Кривая Каплана – Мейера безрецидивной выживаемости у пациентов с УМ представлена на *рис. 1*.

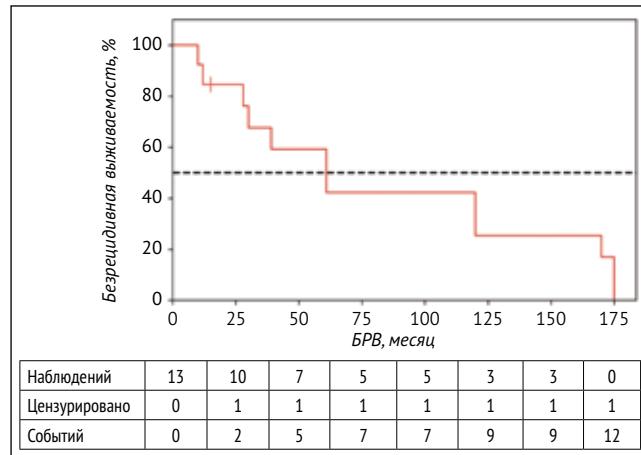
Медиана БРВ составила 61,0 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 28,0–170,0 мес.). Самый ранний рецидив после энуклеации глаза зарегистрирован на 10-м мес., а самый поздний – на 175-м мес.

По поводу генерализованной УМ пациентам назначалась системная терапия. В ходе лечения частота объективного ответа достигнута у 5 (33,3%) пациентов. Частота контроля над заболеванием составила 86,6%: частичный ответ – 5 (33,3%); стабилизация заболевания – 8 (53,3%). У 2 (13,4%) пациентов зарегистрирована прогрессия заболевания.

Нежелательные явления 1–2-й степени выявлены у всех (100%) пациентов: гепатотоксичность – 6 (40,0%) пациентов; гипотиреоз – 4 (26,7%) пациента; слабость – 10 (66,6%) пациентов. У 1 (6,6%) пациента на фоне терапии впервые зарегистрирована гипертоническая болезнь.

У 4 (26,6%) пациентов лечение прекращено из-за гепатотоксичности 3–4-й степени, 10 пациентов завершили лечение после регистрации прогрессии заболевания.

- **Рисунок 1.** Безрецидивная выживаемость у пациентов с увеальной меланомой
- **Figure 1.** Relapse-free survival in patients with uveal melanoma



После развития токсичности дальнейшее противоопухолевое лечение пациенты не получали. Один пациент на момент анализа продолжает терапию ниволумабом и ипилимумабом.

Кривая Каплана – Мейера выживаемости без прогрессирования представлена на *рис. 2*.

Анализ показал, что медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,0 мес. (95% ДИ: 5,0–13,0 мес.).

Отмечено, что у пациентов, получающих терапию во второй линии, показатель ВБП значительно хуже (*рис. 3*).

Медиана ВБП при назначении комбинированной иммунотерапии в 1-й линии составила 12,0 мес. (95% ДИ: 5,0–13,0 мес.), а во 2-й линии – 5,0 мес. (95% ДИ: 5,0–7,0 мес.).

После прогрессии заболевания на терапии ниволумабом в комбинации с ипилимумабом 7 (46,5%) пациентов получили 2-ю линию терапии: 5 пациентов переведены на темозоломид; 2 пациента – на дакарбазин. В 3-й линии после прогрессии на темозоломиде лечение продолжили 4 (26,6%) пациента: 3 пациентам назначена терапия паклитакселом в комбинации с карбоплатином, 1 пациенту – дакарбазин.

Был проведен анализ общей выживаемости в общей популяции больных (*рис. 4*).

Медиана общей выживаемости составила 8,0 мес. (95% ДИ: 6,0–15,0 мес.).

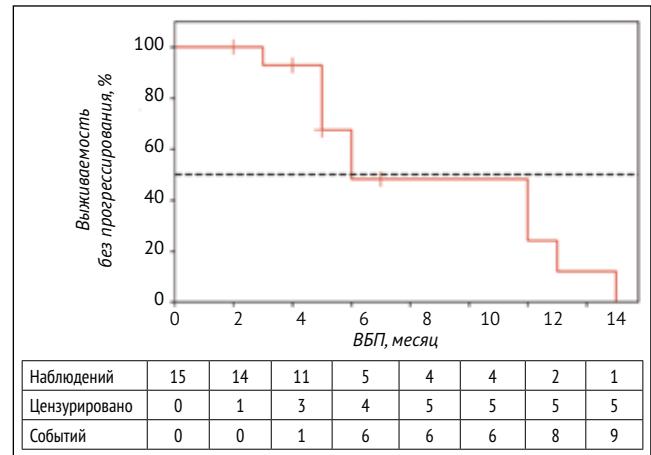
У 4 (26,6%) пациентов, прекративших лечение из-за токсичности, наблюдалось более раннее прогрессирование, кривая Каплана – Мейера по общей выживаемости представлена на *рис. 5*.

Анализ показал, что медиана общей выживаемости в группе пациентов, прекративших лечение из-за токсичности, составила 4,0 мес. (95% ДИ: 2,0–7,0 мес.).

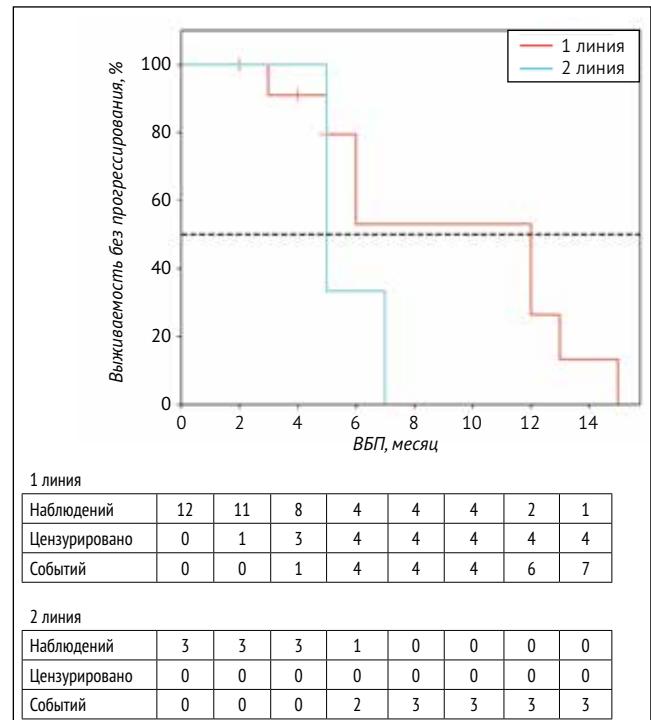
Во время многофакторного анализа отмечено, что еще одним из показателей, влияющих на общую выживаемость, является объективный ответ на проводимую терапию (*рис. 6*).

Отмечено, что медиана ОВ при стабилизации заболевания составила 8,0 мес. (95% ДИ: 6,0–9,0 мес.), в группе пациентов с частичным ответом – 17,0 мес. (95% ДИ:

- **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в общей группе пациентов
- **Figure 2.** Progression-free survival in the overall group of patients



- **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии
- **Figure 3.** Progression-free survival according to the therapy line

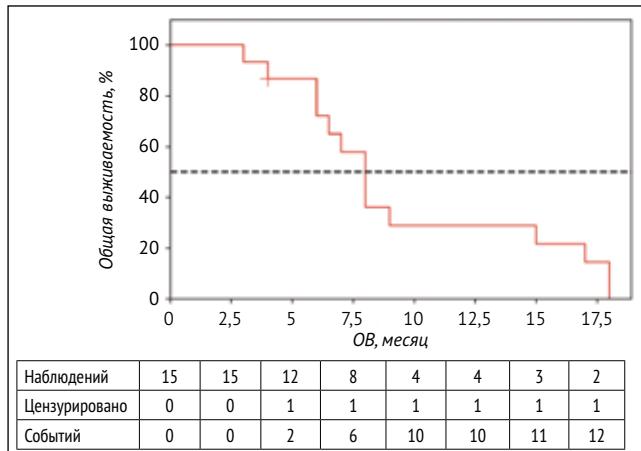


8,0–18,0 мес.), в группе с прогрессией заболевания – 3,0 мес. (95% ДИ: 3,0–4,0 мес.).

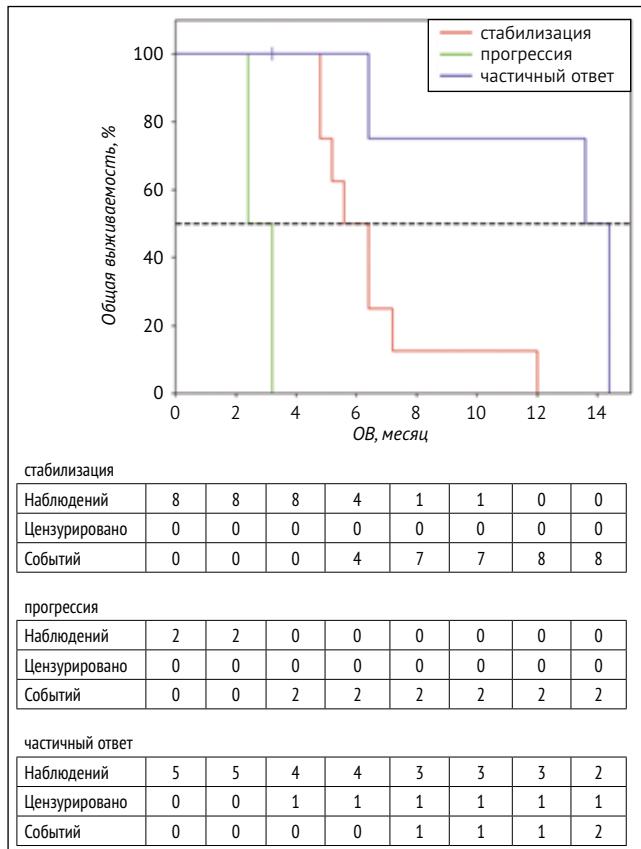
Достоверно значимое влияние на общую выживаемостьоказал функциональный статус пациентов. Анализ показал, что медиана ОВ в группе пациентов с ECOG 0 баллов составила 18,00 мес. (95% ДИ: 15,00–18,00 мес.), в группе с ECOG 1 баллом – 8,00 мес. (95% ДИ: 6,50–17,00 мес.), в группе с ECOG 2 баллом – 6,00 мес. (95% ДИ: 3,00–8,00 мес.). Кривая общей выживаемости, в зависимости от ECOG, представлена на *рис. 7*.

Известно, что на общую выживаемость пациентов с момента морфологической верификации диагноза

- **Рисунок 4.** Общая выживаемость в общей популяции пациентов с увеальной меланомой
- **Figure 4.** Overall survival in the overall population of patients with uveal melanoma



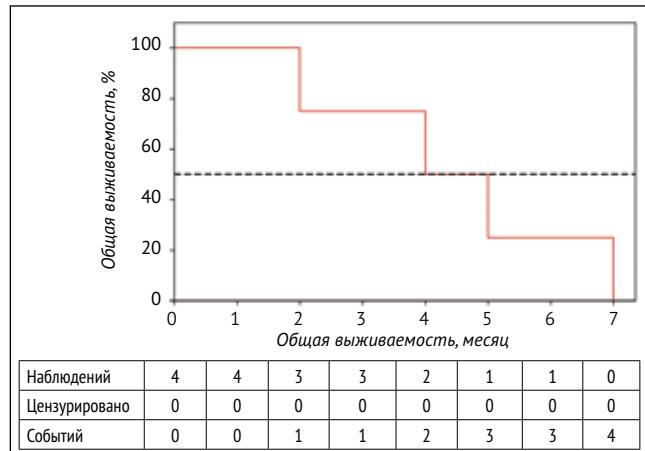
- **Рисунок 6.** Общая выживаемость в зависимости от ответа на терапию
- **Figure 6.** Analysis of overall survival according to hepatocellular carcinoma characteristics



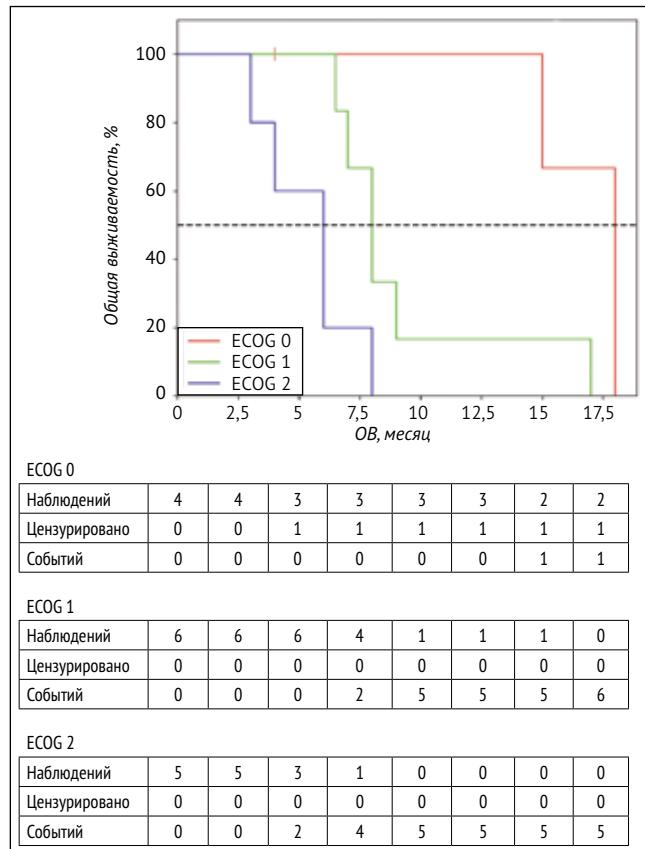
влияет распространенность УМ. Кривая Каплана – Мейера по общей выживаемости у пациентов с момента постановки диагноза и энуклеации глаза представлена на рис. 8.

Медиана общей выживаемости после энуклеации глаза – 66,0 мес. (95% ДИ: 25,00–192,00 мес.). При этом смерть пациентов регистрировалась во временном интервале от 16 мес. до 194 мес. после установки диагноза.

- **Рисунок 5.** Общая выживаемость в группе пациентов, прекративших лечение из-за токсичности препаратов
- **Figure 5.** Overall survival in the group of patients who discontinued treatment due to toxicity



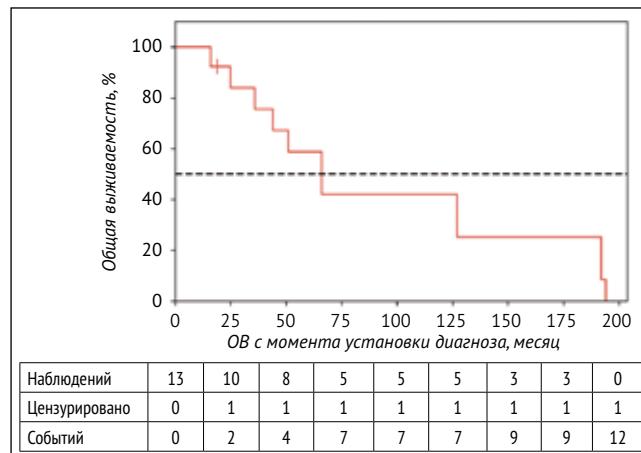
- **Рисунок 7.** Общая выживаемость в зависимости от общесоматического статуса, определяемого по критериям ECOG
- **Figure 7.** Overall survival according to the general somatic status based on ECOG criteria



ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подтверждают, что использование комбинированной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ниволумаб + ипилимумаб) у пациентов с увеальной меланомой сопровождается умеренной эффективностью и высоким уровнем токсичности. Медиана безрецидивной выживаемости

● **Рисунок 8.** Общая выживаемость пациентов после энуклеации глаза
Figure 8. Overall survival of patients after enucleation of the eye



составила 61 мес., что отражает относительно благоприятное течение заболевания после первичного хирургического лечения УМ. Однако на фоне метастатического процесса медиана ВБП составила только 6 мес., а медиана общей выживаемости – 8 мес., что подчеркивает агрессивное течение заболевания после генерализации процесса. При увеальной меланоме, в сравнении с меланомой кожи, при применении иммунотерапии результаты значительно хуже, что можно объяснить низкой мутационной нагрузкой [27]. Однако в проведенных ранее исследованиях результаты отличаются друг от друга. Так, в исследовании M.S. Pelster et al. медиана ВБП составила 5,5 мес., что согласуется с нашими данными ВБП в 6 мес., однако выживаемость без прогрессирования оставалась на уровне 19,1 мес., тогда как в нашем исследовании медиана опустилась крайне низко – на уровень 8 мес. В исследовании H. Salaün et al. медиана ВБП достигала 12,6 мес., а медиана ОВ на 37-й (9,25 мес.) нед. – 81%. Можно сказать, что здесь прослеживается влияние определенных факторов на исходы лечения. Так, пациенты, получавшие терапию в первой линии, в нашем исследовании имели преимущество в ВБП 12 мес., медиана ОВ для пациентов с ECOG 0 достигла 18 мес., практически сравнившись с результатами, представленными выше [10, 25]. Зависимость уровня ответа на выживаемость вполне очевидна, и заключается она в ухудшении показателей ОВ при низком уровне противоопухолевого ответа, то есть при отсутствии регресса опухолевых масс на фоне терапии. В нашем исследовании пациенты, у которых наблюдался частичный ответ, имели медиану ОВ в 17 мес., в то время как при прогрессировании заболевания медиана ОВ не превышала 3 мес. У большинства пациентов в нашем исследовании были диагностированы метастазы в печени (13/15), что, скорее всего, повлияло на исходы терапии как фактор неблагоприятного прогноза.

Мы наблюдали нежелательные явления 3–4-й степени, приведшие к завершению терапии в 26,6% случаев. В работе M.S. Pelster et al. 29% пациентов выбыли по

причине НЯ 3–4-й степени; в других исследованиях частота серьезных нежелательных явлений варьировалась от 14,9 до 57,7% [10, 25].

Развитие тяжелой токсичности (гепатотоксичности 3–4-й степени) у 26,6% пациентов и высокая частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений свидетельствуют о том, что при проведении комбинированной терапии специфический иммунитет формируется не только к увеальной меланоме, но и к собственным тканям, вызывая аутоиммунный процесс. Полученные данные также демонстрируют у пациентов, прекративших лечение досрочно, медиану общей выживаемости в 4 мес. Эти факты подчеркивают важность не только контроля над опухолевым процессом, но и эффективного управления токсичностью терапии. Лучшие результаты по ВБП и ОВ у пациентов с функциональным статусом по ECOG 0 баллов подтверждают данные, опубликованные ранее [11].

В нашем исследовании у одного из пациентов при применении в 1-й линии тебентафуспа выживаемость без прогрессирования в течении 17 мес. была обусловлена взаимодействием препарата с устойчивым антигеном меланомы. Тебентафусп в нашем анализе и в клиническом исследовании [23] хоть и показал хороший результат по общей выживаемости, но ВБП в 3,1 мес. [22] не производит должного впечатления и показывает, что на назначенную терапию быстро формируется резистентность, а на общую выживаемость повлияли последующие линии терапии после прогрессирования.

В настоящее время не установлено четких механизмов резистентности. Принято считать, что часть опухолей являются «холодными», что обусловлено наличием иммуносупрессивного микроокружения, анатомических барьеров или молекулярных особенностей опухоли [8]. Применение тебентафуспа и других блокаторов gp100 является возможным вариантом преодоления этой резистентности [9]. Опираясь на новые данные, можно говорить о том, что оценка иммунодефицита по уровню TREC (T-рецепторное эксцизионное кольцо) и KREC (каппа-делеционное рекомбинационное эксцизионное кольцо) в качестве прогностического фактора исхода болезни также является перспективным направлением [20, 21, 27].

Медиана общей выживаемости после энуклеации глаза составила 66 мес., что подтверждает необходимость ранней диагностики и агрессивного локального лечения увеальной меланомы с целью улучшения долгосрочных онкологических результатов.

Таким образом, несмотря на определенные успехи комбинированной иммунотерапии, увеальная меланома остается заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом на стадии метастазирования, требующим дальнейших исследований новых терапевтических стратегий.

ВЫВОДЫ

Оптимальным вариантом противоопухолевой терапии увеальной меланомы, несмотря на относительно скромные результаты клинических исследований, остается терапия комбинацией «ниниволумаб + ипилимумаб».

При этом наилучших результатов можно добиться при применении комбинации в первой линии у пациентов с ECOG 0–1, не имеющих метастазов в печени. Новый препарат тебентафусп несколько улучшил статистические показатели выживаемости пациентов, однако этот вариант лечения недоступен в России. Именно поэтому в качестве первой линии рекомендуется комбинация

ингибиторов PD-L1 и CTLA4, которая не только обладает противоопухолевой активностью по отношению к уvealной меланоме, но также и ожидаемым спектром токсических явлений.



Поступила / Received 04.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2025

Принята в печать / Accepted 19.06.2025

Список литературы / References

- Wespiser M, Neidhardt E, Negrier S. Uveal melanoma: In the era of new treatments. *Cancer Treat Rev.* 2023;119:102599. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102599>.
- Rusňák Š, Hecová L, Kasl Z, Sobotová M, Hauer L. Uveal Melanoma Biopsy. A Review. *Cesk Slov Oftalmol.* 2020;76(6):247–252. <https://doi.org/10.31348/2020/9>.
- Bai H, Bosch JJ, Heindl LM. Current management of uveal melanoma: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2023;51(5):484–494. <https://doi.org/10.1111/ceo.14214>.
- Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0158-0>.
- Cunha Rola A, Taktak A, Eleuteri A, Kalirai H, Heimann H, Hussain R et al. Multicenter External Validation of the Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online: An OOG Collaborative Study. *Cancers.* 2020;12(2):477. <https://doi.org/10.3390/cancers12020477>.
- Robinson H, Eleuteri A, Sacco JJ, Hussain R, Heimann H, Taktak AFG et al. Sensitivity and Specificity of Different Prognostic Systems in Guiding Surveillance for Metastases in Uveal Melanoma. *Cancers.* 2023;15(9):2610. <https://doi.org/10.3390/cancers15092610>.
- Yamada K, Takeuchi M, Fukumoto T, Suzuki M, Kato A, Mizuki Y et al. Immune checkpoint inhibitors for metastatic uveal melanoma: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):7887. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55675-5>.
- Wang J, Li Z, Yin H. The Future of Checkpoint Inhibitors in Uveal Melanoma: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther.* 2024;13(5):1103–1123. <https://doi.org/10.1007/s40123-024-00913-2>.
- Piulats JM, Watkins C, Costa-García M, Del Carpio L, Piperno-Neumann S, Rutkowski P et al. Overall survival from tebentafusp versus nivolumab plus ipilimumab in first-line metastatic uveal melanoma: a propensity score-weighted analysis. *Ann Oncol.* 2024;35(3):317–326. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.013>.
- Salaün H, de Koning L, Saint-Ghislain M, Servois V, Ramtohl T, Garcia A et al. Nivolumab plus ipilimumab in metastatic uveal melanoma: a real-life, retrospective cohort of 47 patients. *Oncioimmunology.* 2022;11(1):2116845. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2116845>.
- Tacar SY, Selcukbircik F, Yilmaz M, Erturk K, Murat Sarici A, Gulturk I et al. Nivolumab for metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *Melanoma Res.* 2021;31(5):449–455. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000744>.
- Szeligo BM, Ivey AD, Boone BA. Poor Response to Checkpoint Immunotherapy in Uveal Melanoma Highlights the Persistent Need for Innovative Regional Therapy Approaches to Manage Liver Metastases. *Cancers.* 2021;13(14):3426. <https://doi.org/10.3390/cancers13143426>.
- Hilke FI, Sinnberg T, Gschwind A, Niessner H, Demidov G, Amaral T et al. Distinct Mutation Patterns Reveal Melanoma Subtypes and Influence Immunotherapy Response in Advanced Melanoma Patients. *Cancers.* 2020;12(9):2359. <https://doi.org/10.3390/cancers12092359>.
- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1196–1206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103485>.
- Chen LN, Carvajal RD. Tebentafusp for the treatment of HLA-A*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(10):1017–1027. <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2124971>.
- Wang Z, Xie Y, Wang JQ, Cheng Y, Fleishman J, Chen ZS, Chen Y. Tebentafusp: a novel drug for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Drugs Today.* 2023;59(3):179–193. <https://doi.org/10.1358/dot.2023.59.3.3542417>.
- Mann JE, Hasson N, Su DG, Adeniran AJ, Smalley KSM, Djureinovic D et al. GP100 expression is variable in intensity in melanoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2024;73(10):191. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03776-5>.
- Dillman RO. An update on the relevance of vaccine research for the treatment of metastatic melanoma. *Melanoma Manag.* 2017;4(4):203–215. <https://doi.org/10.2217/mmt-2017-0021>.
- Martinez-Perez D, Viñal D, Solares I, Espinosa E, Feliu J. Gp-100 as a Novel Therapeutic Target in Uveal Melanoma. *Cancers.* 2021;13(23):5968. <https://doi.org/10.3390/cancers13235968>.
- Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Мусин ШИ, Колядина ИВ, Меньшиков КВ, Султанбаев МВ и др. Специфический противоопухолевый иммунитет и механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2024;13(6):70–77. <https://doi.org/10.17116/onkolog20241306170>.
- Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Мусин ШИ, Колядина ИВ, Меньшиков КВ, Султанбаев МВ и др. Specific antitumour immunity and mechanisms of tumour escape from immunological surveillance. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2024;13(6):70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20241306170>.
- Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ и др. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. *Вопросы онкологии.* 2024;70(3):433–439. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439>. Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Nasretdinov AF, Sultanbaeva NI, Musin Shl, Menshikov KV et al. Mechanisms of formation of specific antitumor immunity and resistance to immune checkpoint inhibitors. *Voprosy Onkologii.* 2024;70(3):433–439. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439>.
- Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ и др. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. *Вопросы онкологии.* 2024;70(3):433–439. Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Nasretdinov AF, Sultanbaeva NI, Musin Shl, Menshikov KV et al. Mechanisms of formation of specific antitumor immunity and resistance to immune checkpoint inhibitors. *Voprosy Onkologii.* 2024;70(3):433–439. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439>.
- Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain JF, Schlaak M, Butler MO et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2256–2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304753>.
- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1196–1206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103485>.
- Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):586–598. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550>.
- Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):599–607. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605>.
- Minor DR, Kim KB, Tong RT, Wu MC, Kashani-Sabet M, Orloff M et al. A Pilot Study of Hepatic Irradiation with Yttrium-90 Microspheres Followed by Immunotherapy with Ipilimumab and Nivolumab for Metastatic Uveal Melanoma. *Cancer Biother Radiopharm.* 2022;37(1):11–16. <https://doi.org/10.1089/cbr.2021.0366>.
- Султанбаев АВ. Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета в лечении меланомы: достижения и препятствия. *Креативная хирургия и онкология.* 2025;15(1):57–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-1-57-65>. Sultanbaev AV. Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma Treatment: Advances and Obstacles. *Creative Surgery and Oncology.* 2025;15(1):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-1-57-65>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев

Концепция и дизайн исследования – А.В. Султанбаев, И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай

Написание текста – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева

Сбор и обработка материала – А.В. Султанбаев

Обзор литературы – А.В. Султанбаев

Анализ материала – А.В. Султанбаев, И.А. Тузанкина

Статистическая обработка – А.В. Султанбаев

Редактирование – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, Р.Р. Рахимов, Р.Т. Аюпов,

А.А. Измайлов, В.М. Забелин, В.Е. Аскаров, И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков,

А.А. Измайлов, Р.Т. Аюпов, В.М. Забелин, В.Е. Аскаров, И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Sultanbaev

Study concept and design – Alexander V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Dmitry A. Kudlay

Text development – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva

Collection and processing of material – Alexander V. Sultanbaev

Literature review – Alexander V. Sultanbaev

Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina

Statistical processing – Alexander V. Sultanbaev

Editing – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Radimir R. Rakhimov,

Rustem T. Ayupov, Adel A. Izmailov, Vadim M. Zabelin, Vadim E. Askarov, Irina A. Tuzankina, Dmitry A. Kudlay

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva,

Konstantin V. Menshikov, Adel A. Izmailov, Rustem T. Ayupov, Vadim M. Zabelin, Vadim E. Askarov, Irina A. Tuzankina, Dmitry A. Kudlay

Информация об авторах:

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; врач-онколог, Республиканский медико-генетический центр; 450076, Россия, Уфа, ул. Гафури, д. 74; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Тузанкина Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106; главный детский иммунолог Министерства здравоохранения Свердловской области; врач аллерголог-иммунолог, Областная детская клиническая больница; 620085, Россия, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32; <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>

Насретдинов Айнур 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>; rkodrb@yandex.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отделения химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; врач-онколог, Республиканский медико-генетический центр; 450076, Россия, Уфа, ул. Гафури, д. 74; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, 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, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Рахимов Радмир Радимович, к.м.н., врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>; radmir-rr@mail.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

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>; zabelinvn@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

Аскаров Вадим Евгеньевич, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; ufa.askarov@gmail.com

Кудлай Дмитрий Анатольевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры патологической физиологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; d624254@gmail.com

Information about the authors:

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; Oncologist, Republican Medical and Genetic Center; 74, Gafuri St., Ufa, 450076, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Irina A. Tuzankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher at the Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomaiskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia; Chief Pediatric Immunologist Sverdlovsk Region; Allergologist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620085, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>

Ainur F. Nasretdinov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, 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>; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), 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, 450008, Russia; Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Oncologist, Republican Medical and Genetic Center; 74, Gafuri St., Ufa, 450076, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, 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, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.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

Radmir R. Rakhimov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>; radmir-rr@mail.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

Dmitry A. Kudlay, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology at the Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; d624254@gmail.com

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

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

Случай длительной терапии гепатоцеллюлярной карциномы комбинацией «бевацизумаб и атезолизумаб»

К.В. Меньшиков^{1,2}✉, kmenshikov80@bk.ru, А.В. Султанбаев^{1,2}, Ш.И. Мусин², В.А. Валишин², И.А. Меньшикова¹, В.С. Чалов³, 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»; 450008, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2

Резюме

Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием печени, на долю которого приходится более 90% случаев. До внедрения таргетной терапии опций в лечении нерезектабельной ГЦК практически не было. В настоящее время сорафениб и ленватиниб зарегистрированы в качестве первой линии терапии нерезектабельного ГЦК. Внедрение в практику комбинации атезолизумаба и бевацизумаба значительно улучшило результаты лечения ГЦК. В исследовании IMbrave 150 медиана ОВ составила 19,2 мес. в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 13,4 мес. в группе сорафениба. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,9 и 4,3 соответственно. В приведенном клиническом наблюдении описан случай лечения пациента с нерезектабельной ГЦК, большой опухолевой нагрузкой и тромбозом ветви воротной ветви. В первой линии терапии мы рассмотрели комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба. Получен быстрый ответ на проводимую терапию, зарегистрирован полный ответ после 42 мес. терапии комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба. Отмечено минимальное количество нежелательных явлений, удовлетворительная переносимость. В настоящее время пациент продолжает терапию данной комбинацией. В настоящее время все большее количество пациентов получают терапию атезолизумабом и бевацизумабом длительное время. Накапливается опыт в реальной клинической практике наблюдения за пациентами, длительно получающими комбинацию иммуноонкологического и таргетного препаратов.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, атезолизумаб, бевацизумаб, полный ответ, длительная терапия

Для цитирования: Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Валишин ВА, Меньшикова ИА, Чалов ВС, Султанбаева НИ, Галимов ШН. Случай длительной терапии гепатоцеллюлярной карциномы комбинацией «бевацизумаб и атезолизумаб». *Медицинский совет*. 2025;19(10):49–54. <https://doi.org/10.21518/ms2025-256>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case of long-term therapy of hepatocellular carcinoma with atezolizumab and bevacizumab combination

Konstantin V. Menshikov^{1,2}✉, kmenshikov80@bk.ru, Alexander V. Sultanbaev^{1,2}, Shamil I. Musin², Vadim A. Valishin², Irina A. Men'shikova¹, Vitaliy S. Chalov³, 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, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most common primary malignant neoplasm of the liver, accounting for more than 90% of cases. Before the introduction of targeted therapy, there were virtually no options for the treatment of unresectable HCC. Currently, sorafenib and lenvatinib are registered as first-line therapy for unresectable HCC. The introduction of the combination of atezolizumab and bevacizumab has significantly improved the results of HCC treatment. In the IMbrave 150 study, the median OS was 19.2 months in the atezolizumab and bevacizumab group and 13.4 months in the sorafenib group. The median progression-free survival was 6.9 and 4.3, respectively. The presented clinical observation describes a case of treatment of a patient with unresectable HCC, a large tumor burden and portal vein thrombosis. In the first line of therapy, we considered the combination of atezolizumab and bevacizumab. A rapid response to the therapy was obtained, a complete response was registered after 42 months of therapy with a combination of atezolizumab and bevacizumab. A minimum number of adverse events and satisfactory tolerability were noted. Currently, the patient continues therapy with this combination. Currently, an increasing number of patients receive therapy with atezolizumab and bevacizumab for a long time. Experience is accumulating in real clinical practice of monitoring patients who have been receiving a combination of immunooncologic and targeted drugs for a long time.

Keywords: hepatocellular carcinoma, atezolizumab, bevacizumab, complete response, long-term therapy

For citation: Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin Shl, Valishin VA, Men'shikova IA, Chalov VS, Sultanbaeva NI, Galimov ShN. A case of long-term therapy of hepatocellular carcinoma with atezolizumab and bevacizumab combination. *Meditinskij Sovet.* 2025;19(10):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-256>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием печени, на долю которого приходится более 90% случаев. Во всем мире это третья по значимости причина смерти от рака с относительной 5-летней выживаемостью около 18% [1]. По последним данным, с 2025 г. ежегодно раком печени будет страдать более 1 млн человек [2, 3]. Исторически сложилось так, что большинство пациентов с ГЦК имеют в анамнезе хроническое заболевание печени, вызванное вирусом гепатита В или С, а также злоупотреблением алкоголя [2, 4]. Частота ГЦК варьируется в зависимости от географического региона и этнической принадлежности. ГЦК является новообразованием, вызванным множеством факторов; около 80–90% случаев развиваются у пациентов с циррозом, что ограничивает терапевтические возможности из-за соматического статуса пациентов. Возможности скрининговых программ, передовые диагностические инструменты и методы лечения ГЦК были разработаны за последнее десятилетие, но, к сожалению, такие показатели, как общая выживаемость (ОВ), остаются неудовлетворительными при запущенной стадии или неоперабельной ГЦК [5].

До внедрения таргетной терапии опций в лечении нерезекtableйной ГЦК практически не было. Внедрение сорафениба в качестве стандартного лечения прогрессирующей ГЦК основано на результатах двух рандомизированных исследований III фазы: рандомизированного исследования оценки эффективности сорафениба при распространенной ГЦК (SHARP) и азиатско-тихоокеанского исследования [6, 7]. Результаты, полученные в клиническом исследовании, подтверждены клиническими наблюдениями в реальной практике [8]. Вторым препаратом для терапии распространенной ГЦК в первой линии был зарегистрирован ленватиниб. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, мишенью которого являются рецепторы VEGF 1, 2 и 3, рецепторы FGF 1, 2, 3 и 4, PDGFR- α , RET и c-KIT. 22 сентября 2017 г. препарат зарегистрирован FDA в качестве 1-й линии лечения распространенной ГЦК по результатам опубликованных исследований III фазы. REFLECT – это открытые исследования фазы III по оценке не меньшей эффективности и безопасности ленватиниба по сравнению с сорафенибом в качестве системной терапии первой линии у пациентов с ГЦК [9–11]. Эффективность ленватиниба также подтверждена данными реальной клинической практики [12]. Также проводились исследования

другого мультикиназного ингибитора регорafenеба, но в качестве второй линии терапии после прогрессирования на сорафенибе [13].

Внедрение в практику комбинации атезолизумаба и бевацизумаба значительно улучшило результаты лечения ГЦК. В исследовании III фазы IMbrave 150 комбинация атезолизумаба и бевацизумаба сравнивалась с сорафенибом у пациентов с местнораспространенной метастатической или неоперабельной ГЦК. Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело против PD-L1. Он предотвращает взаимодействие между ингибирующими молекулами иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1. Помимо индуцирования ангиогенеза в опухоли, VEGF также опосредует иммуносупрессию в микроокружении опухоли, стимулируя иммуносупрессивные клетки, такие как Treg (регуляторные Т-клетки), MDSC (клетка-супрессор миелоидного происхождения) и ТАМ (опухоль-ассоциированные макрофаги) при подавлении антигенпрезентирующих клеток. Бевацизумаб – это моноклональное антитело против VEGF, которое меняет ангиогенный и иммунодепрессивный эффекты в микроокружении опухоли [8]. С 15 марта 2018 г. по 30 января 2019 г. 501 пациент был рандомизирован в группы атезолизумаба и бевацизумаба ($n = 336$) или сорафениба ($n = 165$). 31 августа 2020 г. после среднего периода наблюдения в 15,6 (диапазон 0–28,6) мес. медиана ОВ составила 19,2 мес. (95% ДИ 17,0–23,7) в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 13,4 мес. (95% ДИ 11,4–16,9) в группе сорафениба (коэффициент риска [HR] 0,66; 95% ДИ 0,52–0,85; описательный $p < 0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 6,9 (95% ДИ 5,7–8,6) и 4,3 (95% ДИ 4,0–5,6) мес. в соответствующих группах лечения (HR 0,65; 95% ДИ 0,53–0,81; описательное $p < 0,001$). Нежелательные явления 3–4-й степени, связанные с лечением, наблюдались у 143 (43%) из 329 и 72 (46%) из 156 пациентов, а нежелательные явления 5-й степени, связанные с лечением, наблюдались у 6 (2%) и 1 (<1%) пациентов соответственно [14].

С момента регистрации комбинации атезолизумаба и бевацизумаба для нерезекtableйной или метастатической ГЦК большая когорта пациентов получала данную терапию достаточно длительное время. Опубликованы результаты корейского исследования, где изучались характеристики пациентов, получавших комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба более года. В ретроспективное исследование были включены пациенты с нерезекtableйной ГЦК в Южной Корее в период с мая 2020 г. по апрель 2022 г. Критериями исключения были следующие: вторая и последующие линии терапии атезолизумабом

и бевацизумабом, отсутствие таргетных очагов по критериям RECIST 1.1, класс C по Чайлд – Пью или стадия A по Барселонской системе стадирования (BCLC). Пациенты разделены на две группы: группа длительной терапии (≥ 1 года) и группа краткосрочного лечения (< 1 года) [15].

В группе длительного периода терапии у большего количества пациентов внутрипеченочная опухолевая нагрузка составляла $< 25\%$ объема паренхимы органа по сравнению с группой краткосрочного лечения (73,9% против 46,9%, $p = 0,002$). Опухолевый тромбоз воротной вены встречался реже в группе длительной терапии (29,0% против 46,3%, $p = 0,013$). Кроме того, у большего количества пациентов статус ECOG был равен 0 (63,8% против 32,8%, $p < 0,001$), чаще отмечался класс А по Чайлд – Пью (66,7% против 46,3%, $p = 0,006$) или ALBI I степени (68,1% против 44,6%, $p = 0,002$), чем в группе краткосрочного лечения. Другие исходные характеристики, включая известные прогностические факторы [16–19], такие как С-реактивный белок, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов, не продемонстрировали существенных различий между группами длительного и краткосрочного лечения.

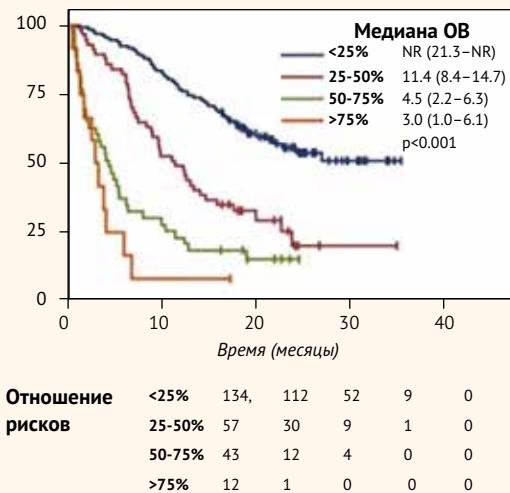
На момент окончания сбора данных 10 мая 2023 г. медиана продолжительности наблюдения составила 15,5 мес. В целом медиана ВБП и ОВ составила 6,9 мес. (95% ДИ от 4,4 до 8,6) и 15,8 мес. (95% ДИ от 12,5 до 19,9) соответственно. ЧОО составила 32,1% (79/246). Рассматривая результаты выживаемости в зависимости от продолжительности лечения, группа длительного лечения продемонстрировала лучшие показатели ВБП (25,0 против 3,5 мес., $p < 0,001$) и ОВ (не достигнуто против 9,8 мес., $p < 0,001$), чем группа краткосрочного лечения. ЧОО была значительно выше в группе длительного лечения, чем в группе краткосрочного лечения (75,4% против 15,3%, $p < 0,001$) [15].

Интересным представляется зависимость показателей ЧОО, ВБП от опухолевой нагрузки. ВБП значительно различалась в зависимости от внутрипеченочной опухолевой нагрузки. Медиана ВБП у пациентов с нагрузкой $< 25\%$, 25–50%, 50–75% и $> 75\%$ составила 11,3, 4,0, 3,5 и 1,5 мес. соответственно ($p < 0,001$). Данные по ОВ продемонстрировали схожую картину. Медиана ОВ у пациентов с нагрузкой $< 25\%$ не была достигнута, в группе 25–50% 11,1 мес., в группе 50–75% 4,5 мес. и в группе $> 75\%$ 3,0 мес. соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1). Впоследствии была изучена ЧОО в зависимости от внутрипеченочной опухолевой нагрузки. ЧОО снижалась по мере увеличения внутрипеченочной опухолевой нагрузки ($p = 0,002$). ЧОО у пациентов с опухолевой нагрузкой $< 25\%$, 25–50%, 50–75% и $> 75\%$ составили 41,1, 26,3, 18,6 и 8,3% соответственно. Полный ответ был достигнут у 7,5% (10/134) и 1,8% (1/57) пациентов с опухолевой нагрузкой $< 25\%$ и 25–50% соответственно. Однако случаев полного ответа не наблюдалось у пациентов с опухолевой нагрузкой 50–75% и $> 75\%$ [15].

Вызывает интерес частота нежелательных явлений (НЯ) при длительном применении атезолизума и бевацизумаба. Такие НЯ, как нарушения со стороны щитовидной железы (10,2% против 31,9%, $p < 0,001$), кожная

● **Рисунок 1.** Результаты ОВ в зависимости от внутрипеченочной опухолевой нагрузки

● **Figure 1.** OS results depending on intrahepatic tumor load



токсичность (14,7% против 29,0%, $p = 0,010$) и артрит (1,7% против 7,2%, $p = 0,041$), возникали чаще в группе длительной терапии. Более того, частота НЯ, связанных с бевацизумабом, таких как артериальная гипертония (22,6% против 44,9%, $p = 0,001$) и протеинурия (38,4% против 69,6%, $p < 0,001$), также была выше в группе длительного лечения. Не отмечено случаев отмены атезолизума вследствие НЯ, но 34 пациента (13,8%) прекратили терапию бевацизумабом. Частота отмены бевацизумаба была выше в группе длительной терапии (8,5% против 27,5%, $p < 0,001$) [15].

Таким образом, в настоящее время накоплен некоторый опыт в длительном применении комбинации атезолизума и бевацизумаба при нерезекtableльном ГЦК. Ниже мы приводим клиническое наблюдение пациента с нерезекtableльной ГЦК.

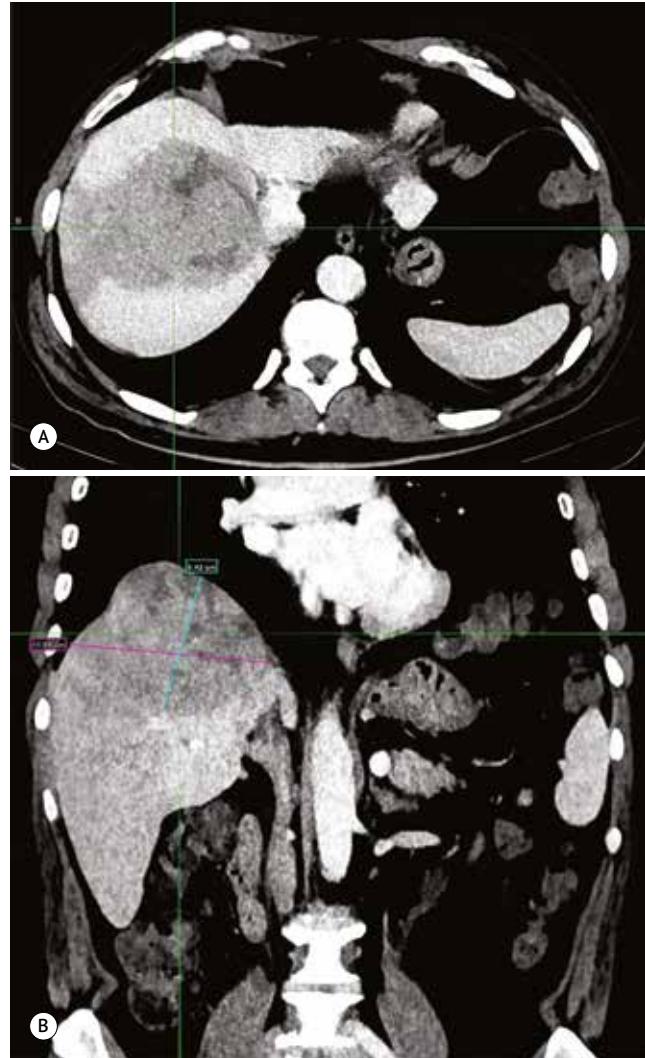
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ц. 1958 г.р. болен с 2021 г. Поводом для обращения в Республиканский клинический онкологический диспансер послужило выявленное по данным КТ объемное образование печени. По данным КТ, в S8 печени объемное округлое образование округлой формы с нечеткими, неровными контурами, размером 87 x 98 мм, плотностью +26...+44 ед. Н. Данные КТ представлены на рис. 2 (A, B). Выявлен также тромбоз правой ветви воротной вены и ишемия S5-сегмента. Уровень АФП на момент обращения составил 1 764,2 МЕ/мл. В анамнезе вирусный гепатит С, противовирусной терапии не получал.

С целью верификации диагноза 07.09.2021 г. произведена диагностическая лапароскопия, атипичная резекция печени. Морфологически – гепатоцеллюлярный рак.

Установлен диагноз «Гепатоцеллюлярный рак, стадия С по BCLC, класс А по Чайлд – Пью, ALBI I степени». Уровень АЛТ и АСТ в пределах нормы, общий билирубин 19,34 мкмоль/л.

- **Рисунок 2.** КТ до начала терапии. В S8 печени объемное округлое образование округлой формы с нечеткими, неровными контурами, размером 87 x 98 мм
- **Figure 2.** CT scan before initiation of therapy. A rounded mass 87 x 98 mm in diameter with uneven or jagged edges is identified in the liver (S8).



A – аксиальный скан КТ, опухоль в S8; B – фронтальный скан КТ, опухоль в S8

Проведено ФГДС, признаков расширения вен пищевода не выявлено. Из сопутствующей патологии следует отметить артериальную гипертензию, язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии рубцовой деформации.

С 20 сентября 2021 г. пациенту начата терапия в режиме «атезолизумаб 1200 мг, бевацизумаб 15 мг/кг». Первая оценка эффективности проведена после 4 курсов терапии в данном режиме. Проведена контрольная КТ от 06.12.2021 г., где было отмечено наличие в S8 опухоли практически с теми же размерами, что и до начала терапии, – 94 x 78 x 93 мм, но структура изменилась. Структура опухоли стала неоднородной, кистозно-солидной, плотностью +14...+42 ед. Н., со слабым накоплением контрастного вещества.

С учетом полученного результата пациент продолжил терапию в прежнем режиме. Всего проведено 63 курса терапии в режиме «атезолизумаб, бевацизумаб».

- **Рисунок 3.** Компьютерная томограмма от 12.02.2025 г.: пациент получил 60 курсов терапии атезолизумабом, бевацизумабом
- **Figure 3.** CT scan dated February 12, 2025: the patient received 60 cycles of atezolizumab plus bevacizumab therapy



A – аксиальный скан КТ, опухоль в S8; B – фронтальный скан КТ, опухоль в S8

Контрольная КТ от 12.02.2025 г.: в S8 правой доли печени сохраняется гиподенсивное образование с четкими контурами, размерами 62 x 67 x 64 мм, несколько неоднородной структуры, плотностью +37...+46 Ни, контрастное вещество не накапливает. Данные КТ представлены на рис. 3 (A, Б). За время терапии пациент дважды перенес COVID19-ассоциированную пневмонию, тайминг противоопухолевой лекарственной терапии нарушался до трех недель. Биохимические показатели в пределах референсных значений за все время терапии. Уровень АФП нормализовался в течение полугода терапии.

Из нежелательных явлений отмечался гипотериоз I ст., субклинический, вероятно иммуноопосредованный, купирован приемом L-тироксина, эпизоды артериальной гипертензии, связанные с бевацизумабом. Гипертензия купирована антигипертензивной терапией, доза бевацизумаба не редуцировалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможности комбинации атезолизумаба и бевацизумаба при нерезектабельной ГЦК, выживаемость без прогрессирования составила 42 мес. на настоящий момент. В регистрационном исследовании III фазы IMbrave150 были получены следующие результаты: медиана ОВ в группе комбинации атезолизумаба и бевацизумаба составила 19,2 мес. (95% ДИ 17,0–23,7). Показатели выживаемости через 12 и 18 мес., соответственно, составили 214 (67%) и 164 (52%) пациентов в группе атезолизумаба и бевацизумаба [14]. Медиана ВБП по RECIST 1.1 составила 6,9 мес. (95% ДИ 5,7–8,6) в группе атезолизумаба и бевацизумаба, в группе сорафениба – 4,3 мес. (95% ДИ 4,0–5,6) [14].

Следует отметить, по данным контрольной КТ, в настоящее время зарегистрирован полный ответ. Опухоль в S8 представляет собой гиподенсивное образование с четкими контурами, размерами 62 × 67 × 64 мм, неоднородной структуры, без накопления контрастного вещества. В исследовании IMbrave150 подтвержденные объективные ответы наблюдались у 97 из 326 пациентов (30%; 95% ДИ 25–35) в группе атезолизумаба и бевацизумаба против 18 из 159 пациентов (11%; 95% ДИ 7–17) в группе сорафениба. У 25 пациентов (8%) в группе атезолизумаба и бевацизумаба был зарегистрирован полный ответ, тогда как в группе сорафениба только 1 (<1%) [14].

У пациента отмечена достаточно большая опухолевая нагрузка, поражение 2–50% паренхимы печени. Медиана ВБП в исследовании, приведенном выше для пациентов с нагрузкой 25–50%, составила 4,0, мес. [15]. В данном клиническом случае отмечена ВБП в течение 42 мес. Таким образом, опухолевая нагрузка не всегда коррелирует с более длительной ВБП. Вероятно, стоит учитывать другие факторы, включая функциональное состояние печени, наличие опухолевого тромба в воротной вене. Вовлечение воротной вены считается одним из самых серьезных осложнений ГЦК. Опухолевый тромб воротной вены связан с агрессивной биологией опухоли, высокой опухолевой нагрузкой, высокими уровнями сывороточных маркеров (АФП), нарушением функции печени [20].

Также обращают на себя внимание нежелательные явления при длительной терапии атезолизумабом и бевацизумабом. В группе длительного лечения иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны щитовидной железы (10,2% против 31,9%, $p < 0,001$), дерматологическая токсичность (14,7% против 29,0%, $p = 0,010$) и артрит (1,7% против 7,2%, $p = 0,041$) возникали чаще в группе длительной терапии [15]. В приведенном клиническом наблюдении отмечен иммуноопосредованный гипотиреоз, вероятно связанный с атезолизумабом, и артериальная гипертензия, связанная с бевацизумабом. Данные нежелательные явления не потребовали отмены терапии. В регистрационном исследовании IMbrave150 нежелательные явления по всем причинам любой степени тяжести встречались у 322 (98%) в группе атезолизумаба плюс бевацизумаба и 154 (99%) из 156 пациентов в группе сорафениба. Нежелательные явления 3-й или 4-й степени тяжести отмечены у 207 (63%) пациентов в группе атезолизумаба и бевацизумаба. Серьезные нежелательные явления отмечены у 160 (49%) пациентов на комбинированной терапии [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается рост заболеваемости ГЦК. К сожалению, большая часть пациентов могут рассчитывать только на системную терапию ввиду распространенности опухолевого процесса. До внедрения таргетной терапии опций в лечении нерезектабельной ГЦК практически не было. В настоящее время сорафениб и ленватиниб зарегистрированы в качестве первой линии терапии нерезектабельного ГЦК. Внедрение в практику комбинации атезолизумаба и бевацизумаба значительно улучшило результаты лечения ГЦК. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует длительный ответ на терапию атезолизумабом и бевацизумабом у пациента с нерезектабельной ГЦК с наличием тромбоза ветви воротной вены и большой опухолевой нагрузкой.

Поступила / Received 03.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.06.2025

Принята в печать / Accepted 09.06.2025



Список литературы / References

1. 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>.
2. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadori A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(10):589–604. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. 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>.
4. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2022;400(10360):1345–1362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4).
5. Серебренников ГА, Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Султанбаева НИ и др. Атезолизумаб и бевацизумаб у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике. *Креативная хирургия и онкология.* 2023;13(2):131–142. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-131-142>.
Serebrennikov GA, Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin Shl, Menshikova IA, Sultanbaeva NI et al. Atezolizumab and bevacizumab in therapy for patients with hepatocellular carcinoma in real clinical practice. *Creative Surgery and Oncology.* 2023;13(2):131–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-2-131-142>.
6. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CI, Qin S, Kim JS et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7).
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
8. Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Абдеев РР, Султанбаева НИ и др. Иммунотерапия распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет.* 2022;16(9):31–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>. Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin Shl, Menshikova IA, Abdeev RR, Sultanbaeva NI et al. Immunotherapy of advanced hepatocellular carcinoma: case report and literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>.
9. Kudo M, Finn RS, Qin S, Haas KH, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 noninferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).

10. Matsui J, Yamamoto Y, Funahashi Y, Tsuruoka A, Watanabe T, Wakabayashi T et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer.* 2008;122(3):664–671. <https://doi.org/10.1002/ijc.23131>.
11. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67(1):358–380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
12. Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Ахметгареева КТ, Липатов ДО. Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака ленватинибом. Клинический случай и обзор литературы. *Современная онкология.* 2021;23(1):156–161. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200785>.
13. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
14. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862–875. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>.
15. Kim Y, Kim JS, Kang B, Kim I, Kim H, Lee WS et al. Distinct Characteristics and Changes in Liver Function of Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab Plus Bevacizumab for More Than 1 Year. *Cancer Res Treat.* 2024;56(4):1231–1239. <https://doi.org/10.4143/crt.2024.237>.
16. Zheng Z, Zhou L, Gao S, Yang Z, Yao J, Zheng S. Prognostic role of C-reactive protein in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Med Sci.* 2013;10:65364. <https://doi.org/10.7150/ijms.6050>.
17. Cheon J, Yoo C, Hong JY, Kim HS, Lee DW, Lee MA et al. Efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab in Korean patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2022;42:674–681. <https://doi.org/10.1111/liv.15102>.
18. Li DZ, Guo J, Song QK, Hu XI, Bao XL, Lu J. Prognostic prediction of the platelet-to-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2022;11:4037–4050. <https://doi.org/10.21037/tcr-22-1197>.
19. Zhang D, Liu Z, Yin X, Qi X, Lu B, Liu Y et al. Prognostic value of PIVKA-II in hepatocellular carcinoma patients receiving curative ablation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 2018;33:266–274. <https://doi.org/10.1177/1724600818760234>.
20. Khan AR, Wei X, Xu X. Portal Vein Thrombosis and Hepatocellular Carcinoma – The Changing Tides. *J Hepatocell Carcinoma.* 2021;8:1089–1115. <https://doi.org/10.2147/JHC.S318070>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.В. Меньшиков, В.С. Чалов
Написание текста – Ш.И. Мусин, В.А. Валишин
Сбор и обработка материала – Н.И. Султанбаева
Обзор литературы – И.А. Меньшикова
Анализ материала – А.В. Султанбаев, Ш.Н. Галимов
Редактирование – В.С. Чалов
Утверждение окончательного варианта статьи – Ш.Н. Галимов

Contribution of authors:

Concept of the article – Konstantin V. Menshikov, Vitaliy S. Chalov
Text development – Shamil I. Musin, Vadim A. Valishin
Collection and processing of material – Nadezda I. Sultanbaeva
Literature review – Irina A. Men'shikova
Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Shamil N. Galimov
Editing – Vitaliy S. Chalov
Approval of the final version of the article – Shamil N. Galimov

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
Валишин Вадим Аликович, врач-онколог хирургического отделения №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0009-0008-4620-120X>
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
Чалов Виталий Сергеевич, заведующий отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт, Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450008, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.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 with Courses in Oncology and Pathological Anatomy, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Oncologist of the Department of Chemotherapy, 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 Surgical Department of Head and Neck Tumors, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru
Vadim A. Valishin, Oncologist, Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4620-120X>
Irina A. Men'shikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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
Vitaliy S. Chalov, Head of the Radiotherapy Department, Radiotherapist, PET-Technology Nuclear Medicine Centre; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru
Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist, 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>

Клинический случай терапии BRCA 1-ассоциированного метастатического рака поджелудочной железы

А.Ю. Попов¹, Т.П. Байтман^{1,2}, bit.t@mail.ru, А.Д. Симонов¹, В.А. Макаров¹, П.В. Марков¹, Д.С. Горин³, А.А. Грицкевич^{1,2}, Е.В. Кондратьев¹, Д.В. Калинин¹, Н.В. Жуков⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Резюме

Представлено клиническое наблюдение пациентки с BRCA1-ассоциированным метастатическим раком поджелудочной железы (мРПЖ), получавшей первую линию химиотерапии (ХТ) mFOLFIRINOX с последующим переходом на поддерживающую терапию олапаривом (300 мг 2 раза в сутки). На фоне лечения достигнута значимая регрессия опухоли и метастазов в печени, нормализация уровня CA-19-9 (с 952 до 7 Ед/мл). Пациентка была условно радикально оперирована в объеме удаления первичной опухоли, продолжена терапия олапаривом. Клинический случай иллюстрирует эффективность таргетной терапии PARP-ингибиторами у пациентов с BRCA1/2-мутациями и подчеркивает важность генетического тестирования при РПЖ и дает повод задуматься о месте ингибиторов PARP в адъювантной терапии. В настоящее время олапарив является стандартом поддерживающей терапии для пациентов с гBRCA-мутированным (включая BRCA1) мРПЖ, достигших контроля заболевания на первой линии ХТ платиной. Отдаленные результаты обнадеживают, демонстрируя потенциал для длительного контроля заболевания у значительной части пациентов. Данные по ответу на терапию и выживаемости свидетельствуют о значительном расхождении в эффективности лечения пациентов с наличием или отсутствием мутаций. Так, медиана общей выживаемости (ОВ) при BRCA-положительном мРПЖ без терапии составляет 8–12 мес. (что сопоставимо со спорадическим мРПЖ), а с ХТ (FOLFIRINOX/гемцитабин + цисплатин) достигает 18–22 мес. Поддерживающая терапия олапаривом после лечения препаратами платины повышает выживаемость без прогрессирования (ВБП): 7,4 мес. против 3,8 мес. без терапии. Это свидетельствует о высокой значимости тестирования на BRCA1/2 при РПЖ. Вопрос о хирургическом лечении больных мРПЖ, давших положительный ответ на терапию, остается крайне дискутируемым и требует дальнейшего изучения. Данных по адъювантному (после радикальной операции) режиму терапии пока недостаточно, однако ведутся исследования (APOLLO, NCT04858334).

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, BRCA1-ассоциированная метастатическая adenокарцинома поджелудочной железы, PARP-ингибиторы, олапарив

Для цитирования: Попов АЮ, Байтман ТП, Симонов АД, Макаров ВА, Марков ПВ, Горин ДС, Грицкевич АА, Кондратьев ЕВ, Калинин ДВ, Жуков НВ. Клинический случай терапии BRCA1-ассоциированного метастатического рака поджелудочной железы. *Медицинский совет.* 2025;19(10):56–64. <https://doi.org/10.21518/ms2025-297>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of therapy for BRCA 1-associated metastatic pancreatic cancer

Anatoly Yu. Popov¹, Tatiana P. Baitman^{1,2}, bit.t@mail.ru, Anton D. Simonov¹, Vladislav A. Makarov¹, Pavel V. Markov¹, David S. Gorin³, Alexander A. Gritskovich^{1,2}, Evgeny V. Kondratyev¹, Dmitry V. Kalinin¹, Nikolay V. Zhukov⁴

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ City Clinical Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia

⁴ National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article presents a clinical case of a patient with BRCA1-associated metastatic pancreatic cancer (mPC) who received first-line chemotherapy with mFOLFIRINOX followed by a transition to maintenance therapy with olaparib (300 mg 2 times a day). During the treatment, significant regression of the tumor and liver metastases, normalization of the CA-19-9 level (from 952 to 7 U/ml) were achieved. The patient underwent conditional radical surgery to remove the primary tumor, and olaparib

therapy was continued. The clinical case illustrates the effectiveness of targeted therapy with PARP inhibitors in patients with BRCA1/2 mutations and emphasizes the importance of genetic testing in PCa and gives reason to think about the place of PARP inhibitors in adjuvant therapy. Nowadays olaparib is the standard of care for patients with gBRCA-mutated (including BRCA1) mPCa who have achieved disease control on first-line platinum-based chemotherapy. Long-term results are encouraging, demonstrating the potential for long-term disease control in a significant proportion of patients. Data on response to therapy and survival indicate a significant discrepancy in the effectiveness of treatment for patients with or without mutations. Thus, the median overall survival (OS) in BRCA-positive mPC without therapy is 8–12 months (which is comparable to sporadic mPC), and with chemotherapy (FOLFIRINOX/gemcitabine + cisplatin) it reaches 18–22 months. Maintenance therapy with olaparib after treatment with platinum drugs increases progression-free survival (PFS): 7.4 months versus 3.8 months without therapy. This indicates the high significance of BRCA1/2 testing in PC. The issue of surgical treatment of patients with mPCa who have responded positively to therapy remains highly controversial and requires further study. There is insufficient data on the adjuvant (after radical surgery) therapy regimen, but studies are underway (APOLLO, NCT04858334).

Keywords: pancreatic cancer, BRCA1-associated metastatic pancreatic adenocarcinoma, PARP inhibitors, olaparib

For citation: Popov AYu, Baitman TP, Simonov AD, Makarov VA, Markov PV, Gorin DS, Gritskevich AA, Kondratyev EV, Kalinin DV, Zhukov NV. Clinical case of therapy for BRCA1-associated metastatic pancreatic cancer. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(10):56–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-297>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) отличается неблагоприятным прогнозом. Около 80% пациентов на момент постановки диагноза неоперабельны, поскольку заболевание носит местнораспространенный или метастатический характер [1].

Статистические показатели по мРПЖ BRCA-ассоциированному в России, США и Европе достаточно схожи (табл. 1, 2). Общая частота встречаемости BRCA1/2-мутаций среди больных РПЖ не так велика и составляет около 4–8% всех случаев РПЖ, включая соматические и герминальные мутации [2, 3]. Из них на долю BRCA2 приходится до 60–70% (наиболее частый вид мутаций в наследственном РПЖ), BRCA1 – более редкий вид мутаций и составляет 20–30% [2, 4]. Прочие мутации, такие как PALB2, ATM и другие гены дефицита гомологичной рекомбинации (HRD), еще более редки [5].

Терапия ингибиторами PARP, в частности олапаривом, представляет собой значительный прорыв в лечении мРПЖ у пациентов с мутациями в генах BRCA1 или BRCA2. PARP катализируют полимеры АДФ-рибозы, которые, в свою очередь, модифицируют гистоны и ядерные белки, таким образом, выполняя важную роль в поддержании целостности генома. Процесс поли-АДФ-рибозилирования был впервые описан P. Chambon et al. в 1963 г. [8].

● **Таблица 1.** Частота встречаемости BRCA1/2-мутаций при раке поджелудочной железы по регионам (данные исследований и регистров)* [6, 7]

● **Table 1.** Frequency of BRCA1/2 mutations in pancreatic cancer by region (data from studies and registries) [6, 7]

Регион	Доля BRCA1/2-мутаций при РПЖ	BRCA1 (%)	BRCA2 (%)
США	5–7%	~25%	~75%
Европа	4–8%	~30%	~70%
Россия	5–6%	~20–25%	~75–80%

*https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.

Семейство PARP включает 18 белков, кодируемых различными генами и имеющими единый консервативный катализитический домен [9]. В зависимости от характера генотоксического воздействия активация PARP может стимулировать как защитные реакции, так и гибель клеток по пути апоптоза или некроза. Представители этого семейства белков способны восстанавливать структуру ДНК в местах одно- и двунитевых разрывов. Их активность возрастает при взаимодействии с участками, содержащими разрывы. В ответ на повреждения ДНК фермент «узнает» разрыв, связывается с его концами и синтезирует АДФ-рибозные цепочки, ковалентно связывающиеся с акцепторными белками или с собственной молекулой путем перемещения единицы АДФ-рибозы от НАД+. Так, в месте разрыва происходит декомпактизация хроматина, что облегчает доступ ферментам reparации. При чрезмерной активности PARP в клетке возникает дефицит НАД+ и АТФ, что вызывает энергетическую недостаточность и апоптоз [10].

Активная выработка PARP – один из защитных механизмов опухолевой клетки [11]. Ингибирование этого пути приводит к гибели, т. н. синтетической смерти клеток вследствие грубых генетических нарушений [12–15]. В соответствии с концепцией «синтетической смерти» ингибиторы PARP продемонстрировали продолжительную эффективность у больных раком яичников, молочной железы, метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы [16, 17].

● **Таблица 2.** Первичная заболеваемость BRCA-ассоциированным РПЖ* [6, 7]

● **Table 2.** Primary incidence of BRCA-associated pancreatic cancer [6, 7]

Регион	Всего случаев РПЖ в год	BRCA+ метастатический РПЖ (оценка)
США	~62 000	~3 000–4 000 (5–7%)
Европа	~140 000	~7 000–11 000 (5–8%)
Россия	~18 000–20 000	~900–1 200 (~5–6%)

*https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.

Исследование POLO стало одним из основополагающих при одобрении применения ингибитора PARP олапариба в клинической практике. В данном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы участвовали 154 пациента с герминальной мутацией BRCA1 или BRCA2 и мРПЖ, у которых заболевание не прогрессировало после 1-й линии ХТ на основе производных платины (FOLFIRINOX или гемцитабин + цисплатин/оксалиплатин). Несмотря на то что исследование было относительно небольшим и выборки были несопоставимы по объему (пациентов с мутацией BRCA1 было меньше ($n = 22$)), анализ подгрупп продемонстрировал эффективность олапариба у пациентов как с BRCA1-, так и BRCA2-мутацией. Применение олапариба обеспечило статистически значимое превосходство в выживаемости без прогрессирования (ВБП): 7,4 против 3,8 мес. в группе плацебо с отношением рисков 0,53 (95% ДИ 0,34–0,78) и значением $p = 0,004$. Использование олапариба обеспечило общую частоту ответа 20% против 12% в группе плацебо. Полный терапевтический ответ достигнут у двух пациентов в группе олапариба [18].

При долговременном наблюдении через 3 года после начала терапии наблюдалась тенденция к улучшению общей выживаемости (ОВ) у пациентов, получавших олапариб: медиана ОВ в экспериментальной группе составила 19,0 против 19,2 мес., однако 3-летняя ОВ в группе олапариба – 33,9% против 17,8% в группе плацебо. Таким образом, исследование POLO стало основанием для одобрения олапариба FDA (в декабре 2019 г.) и EMA (в качестве поддерживающей терапии для пациентов с BRCA-мутацией и мРПЖ, у которых заболевание не прогрессировало после 1-й линии ХТ на основе платины) [2].

Численно медиана ВБП была выше у пациентов с BRCA2 по сравнению с BRCA1, однако относительно небольшой размер подгруппы BRCA1 не позволяет составить выводы о статистически значимых различиях в ответ на терапию ингибиторами PARP при этих мутациях. Важно, что клинически значимая эффективность имела место в обеих подгруппах [4]. В настоящее время мало крупных проспективных исследований, посвященных исключительно мутации BRCA1 при мРПЖ, однако существуют многочисленные ретроспективные анализы и отчеты, подтверждающие активность олапариба и других ингибиторов PARP у пациентов с мутацией BRCA1 [19]. Эти публикации часто подчеркивают необходимость тестирования на все гены HRD, включая BRCA1, BRCA2, PALB2 и др., при мРПЖ для выявления пациентов, потенциально чувствительных к терапии ингибиторами PARP, обосновывая рутинное тестирование на гBRCA1/2 у больных РПЖ, т. к. это влияет на выбор терапии (включая возможность применения олапариба) и определения риска, следовательно, и потребности в регулярном профилактическом обследовании для родственников пациента [20–23].

Тестирование должно проводиться с использованием валидированных методов (NGS) на образцах крови (что предпочтительно для выявления герминальных мутаций) или опухоли (с последующим подтверждением герминального статуса при выявлении мутации в опухоли) [24].

В настоящее время как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях утверждено рутинное тестирование на мутации BRCA всем пациентам с РПЖ [6]. В России частота назначения генетического тестирования на BRCA1/2 пока не превышает 30% пациентов¹ [25, 26].

Данных по адьювантному (после радикальной операции) режиму терапии пока недостаточно, но ведутся исследования (в частности, APOLLO, NCT04858334)² [27].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

У пациентки Е. 55 лет в 2023 г. при плановом контрольном ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявлены сонографические признаки новообразования тела поджелудочной железы с развитием панкреатической гипертензии, без признаков инвазии в магистральные сосуды. Из семейного анамнеза известно, что у матери пациентки рак молочной железы и рак маточной трубы.

Пациентка обратилась на консультацию в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, где было назначено дообследование. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с контрастным усилением от 25.10.2023 г., в теле поджелудочной железы определялось солидное гиповаскулярное образование размером 19 мм (рис. 1A). Главный панкреатический проток (ГПП) был расширен до 4 мм в хвосте и теле. Имел место контакт с селезеночной артерией с сужением ее просвета, с признаками опухолевой инвазии. Лимфатические узлы не были увеличены. В S6 печени определялся гиповаскулярный очаг вторичного характера с неровными нечеткими контурами размером до 11 мм (рис. 1B). Указанные образования были выбраны в качестве таргетных очагов. Суммарный диаметр таргетных очагов составил 30 мм.

Последующее проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости от 25.10.2023 г. позволило выявить в печени множественные гиперинтенсивные очаги вторичного характера с неровными нечеткими контурами. На сериях DWI определялось ограничение диффузии данными очагами (рис. 2).

Выполнена биопсия объемного образования поджелудочной железы. По результатам гистологического исследования биоптатов от 26.10.2023 г. верифицирована аденокарцинома поджелудочной железы.

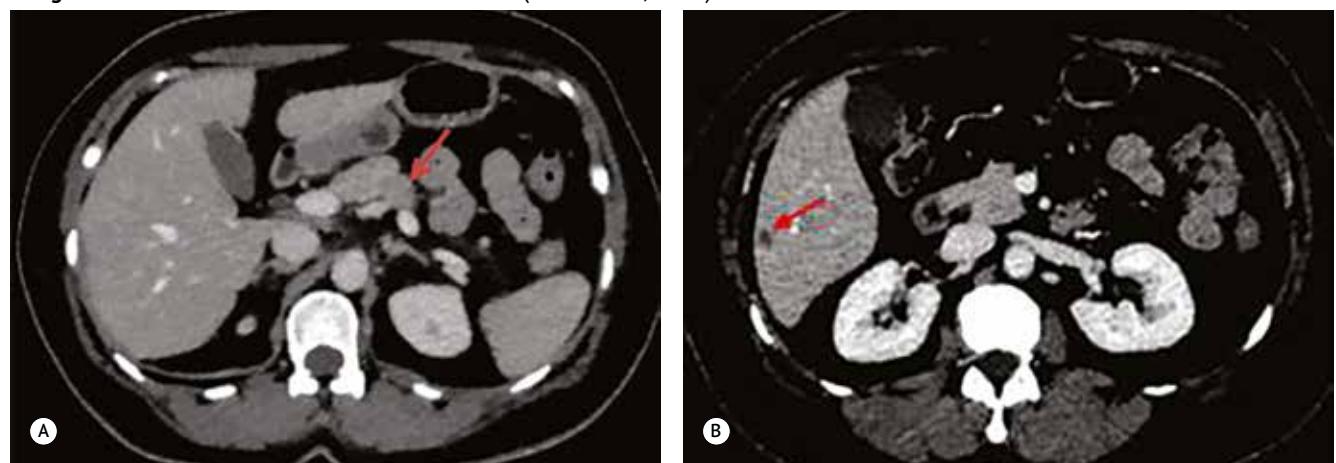
По данным исследования уровня онкомаркеров от 23.10.2023 г., CA-19-9 = 952 Ед/мл, что превышает верхнюю границу нормы (<37); РЭА = 1,7 нг/мл, что входит в диапазон референсных значений (<5).

01.11.2023 г. по решению онкологического консилиума назначена лекарственная терапия по схеме mFOLFIRINOX. С 13.11.2023 по 01.12.2023 г. выполнено 2 курса 1-й линии ХТ по схеме mFOLFIRINOX. На 3-й курс пациентка поступила на одну неделю позже в связи с нейтропенией, принято решение редуцировать дозу оксалиплатина

¹ Итоги реализации Национальной программы RUSSCO в 2021 году «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Детальный анализ данных 01.01.2021–31.12.2021 (за 12 месяцев). Режим доступа: <http://www.cancergenome.ru/project/reports/2021.pdf>.

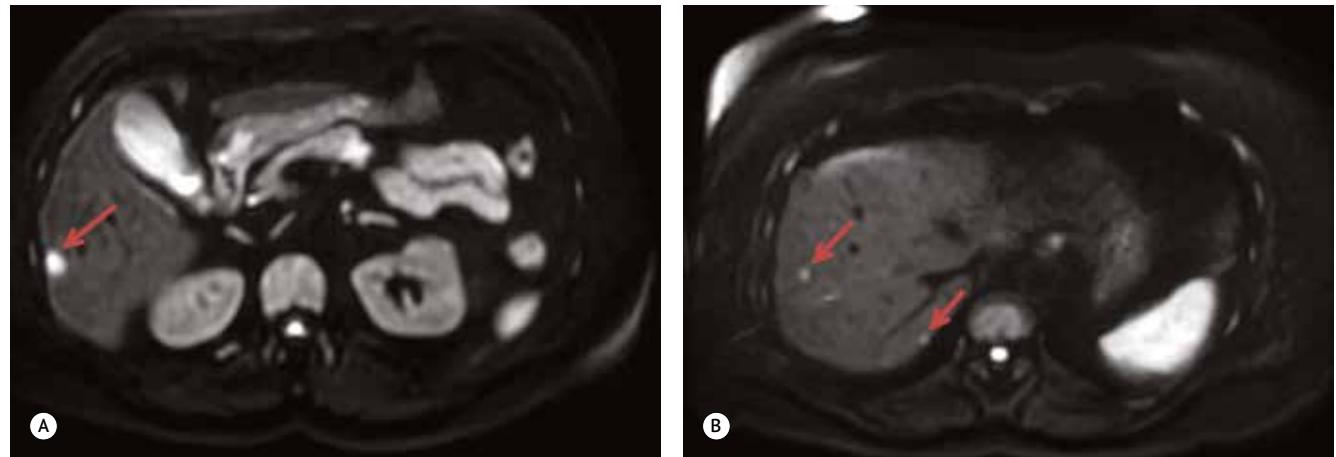
² APOLLO: A Randomized Phase II Double-Blind Study of Olaparib Versus Placebo Following Curative Intent Therapy in Patients With Resected Pancreatic Cancer and a Pathogenic BRCA1, BRCA2 or PALB2 Mutation. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04858334>.

● Рисунок 1. КТ органов брюшной полости с контрастным усилением от 25.10.2023 г.
 ● Figure 1. Contrast-enhanced abdominal CT scan (October 25, 2023)



А – солидное гиповаскулярное образование размером 19 мм; В – гиповаскулярный очаг вторичного характера с неровными нечеткими контурами размером до 11 мм в S6 печени.

● Рисунок 2. МРТ органов брюшной полости от 25.10.2023 г.
 ● Figure 2. Abdominal MRI scan (October 25, 2023)



А – солидное гиповаскулярное образование размером 19 мм в S6; В – множественные гиперинтенсивные очаги вторичного характера с неровными нечеткими контурами. На сериях DWI определяется ограничение диффузии данными очагами.

и иринотекана на 20%. С 20.12.2023 по 09.02.2024 г. проведены 3–6-е курсы 1-й линии ХТ по схеме mFOLFIRINOX с редуцированной дозой.

При контрольном обследовании онкомаркеры снизились до референсных значений: CA-19-9 = 7 (<37) Ед/мл; РЭА = 3,2 (<5) нг/мл, от 19.02.2024 г. По данным контрольной КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастным усилением от 21.02.2024 г., отмечается уменьшение размеров гиповаскулярного образования в теле поджелудочной железы до 15 мм (рис. 3А). Вторичных очагов в печени, в т. ч. таргетного очага в S6, не выявлено (рис. 3В). Новые очаги вторичного характера не определяются.

Уменьшение количества вторичных очагов в печени подтверждено МРТ органов брюшной полости от 22.02.2024 г. (рис. 4).

27.02–16.05.2024 г. проведены 7–12-е курсы 1-й линии ХТ по схеме mFOLFIRINOX.

После завершения 1-й линии терапии пациентке проведены контрольные исследования. По данным КТ от 30.05.2024 г., отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров (до 13 мм в наибольшем

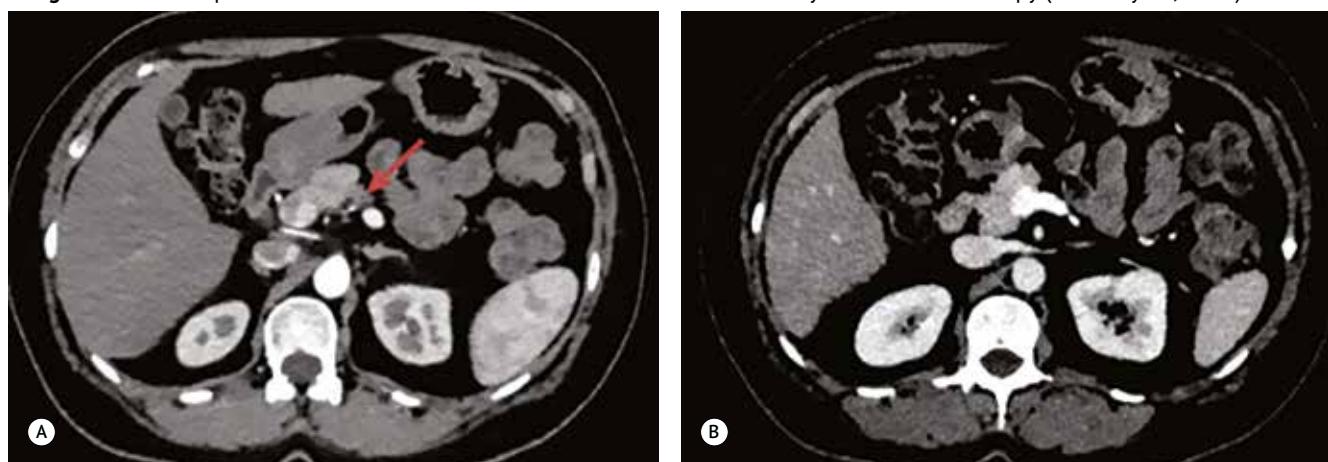
измерении) объемного образования поджелудочной железы. Положительная динамика относительно вторично-го поражения печени: количественное уменьшение видимых очагов. В S8 визуализируется ранее описанный очаг истинного ограничения диффузии до 6 мм, без значимой динамики. Также определяется очаг в S6 печени до 6 мм суб capsуллярно. В остальном отмечается значительная положительная динамика: большая часть ранее визуализированных очагов достоверно не определяется.

С целью определения тактики поддерживающей терапии выполнено молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутаций 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3875del4, 3819del5, C61G, 2080delA в гене BRCA1, а также мутации 6174delT в гене BRCA2. По результатам данного анализа при исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, в 20-м экзоне гена BRCA1 выявлена герминальная мутация NM_007294.3(BRCA1):c.5266dupC (p.Gln1756Profs, 5382insC, rs80357906) в гетерозиготном состоянии.

При определении соматических мутаций в 12-м, 13-м кодонах 2-го экзона гена KRAS, ассоциированных с резистентностью рецептора эпидермального фактора роста,

● Рисунок 3. Контрольная КТ органов брюшной полости с контрастным усилением после 6 курсов химиотерапии от 21.02.2024 г.

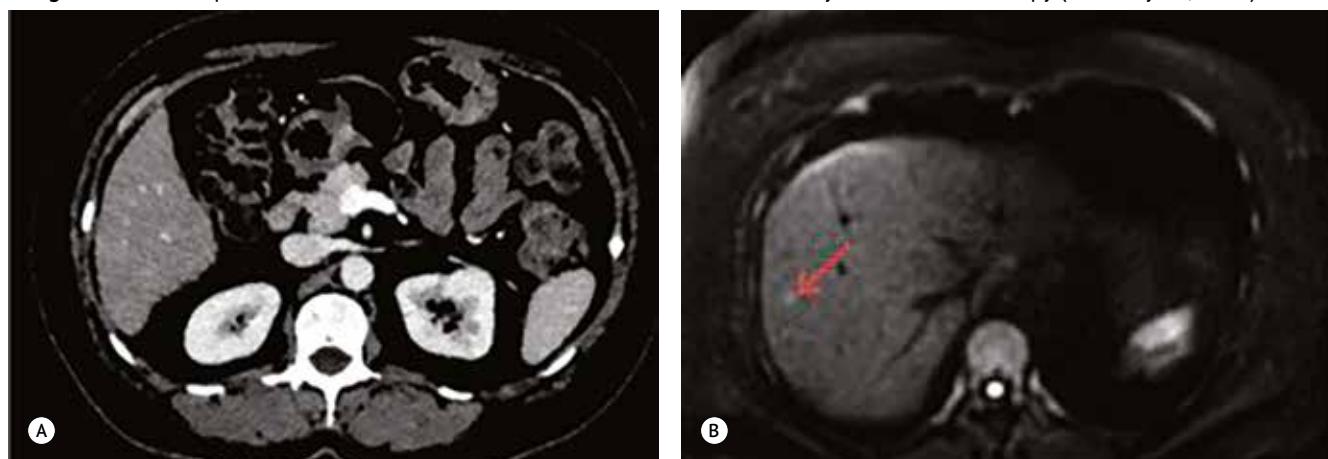
● Figure 3. Follow-up contrast-enhanced abdominal CT scan obtained after 6 cycles of chemotherapy (February 21, 2024)



А – уменьшение размеров гиповаскулярного образования в теле поджелудочной железы до 15 мм; Б – вторичных очагов в печени не выявлено (-50% от Baseline – частичный ответ согласно RECIST 1.1)

● Рисунок 4. Контрольная МРТ органов брюшной полости после 6 курсов химиотерапии от 22.02.2024 г.

● Figure 4. Follow-up contrast-enhanced abdominal MRI scan obtained after 6 cycles of chemotherapy (February 22, 2024)



А – уменьшение вторичных очагов, в т. ч. в S6; Б – единичный вторичный очаг в печени.

в 12-м кодоне 2-го экзона гена KRAS выявлена соматическая мутация NM004985.5(KRAS):c.35G>A (p.Gly12Asp), rs121913529, зарегистрированная в международной базе COSMIC (ID COSM521) как патогенный клинически значимый вариант, ассоциированный с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста. По результатам проведенного молекулярно-генетического исследования соматических мутаций в 15-м экзоне гена BRAF, ассоциированных с чувствительностью к ингибиторам серин-треониновых протеинкиназ, в 600-м кодоне 15-го экзона гена BRAF соматических мутаций V600 не выявлено. При определении статуса микросателлитной нестабильности (MSI-статус), ассоциированного со структурно-функциональными нарушениями системы репарации неспаренных оснований ДНК, выявлен фенотип опухоли со стабильной системой репарации неспаренных оснований ДНК, MSS-статус.

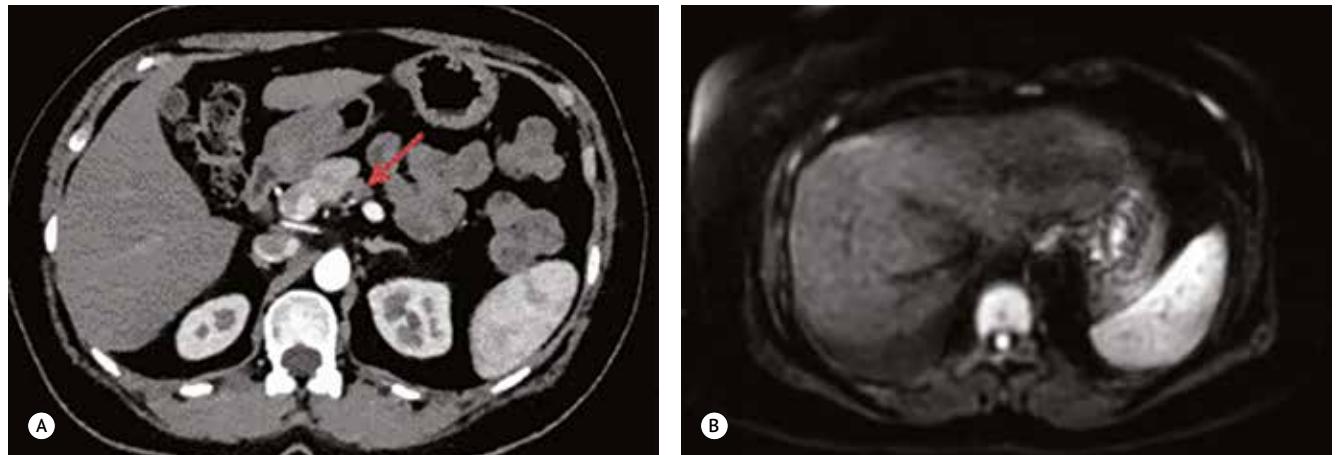
С июня 2024 г. в соответствии с результатами выявленной мутации в гене BRCA1 пациентке назначен ингибитор PARP олапарив, 300 мг, 2 раза в сутки внутрь.

При контрольных обследованиях в августе 2024 г. уровень онкомаркеров в пределах референсных значений:

CA-19-9 = 3 (<37) Ед/мл; РЭА = 1,8 (<5) нг/мл. По данным КТ и МРТ от 28.08.2024 г., положительная динамика (рис. 5).

С учетом положительной динамики принято решение о хирургическом лечении. 15.10.2024 г. пациентке выполнена дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией и холецистэктомией. Дренирование брюшной полости. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана на 10-е сут. после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии. По данным гистологического исследования, достигнут полный лекарственный патоморфоз: перидуктальный, междольковый и внутридольковый фиброз ткани поджелудочной железы, гиалиноз капилляров, просветы вен незначительно расширены, в просветах – стаз и сладжи эритроцитов, периваскулярный липоматоз, фокусы очаговой гиперплазии протоков, выраженная гиперплазия островков Лангерганса в единичном участке. В крае резекции дистрофические изменения долек, очаги фиброза, кровоизлияний, полнокровие капилляров. Стенка селезеночной вены с очагами фиброза. Гиалиноз

- **Рисунок 5.** Контрольные обследования после завершения первой линии химиотерапии на фоне поддерживающей терапии олапаривом от 28.08.2024 г.
- **Figure 5.** Follow-up examinations after completion of the first-line chemotherapy during maintenance therapy with olaparib (August 28, 2024)



А – при КТ отмечается уменьшение размеров образования тела поджелудочной железы до 11 мм. Вторичные очаги в печени не определяются; В – при МРТ вторичных очагов печени не определяется (63% от Baseline, частичный ответ согласно RECIST 1.1).

капсулы селезенки, гиалиноз стенок артериол, в строме преобладание красной пульпы, фиброз стенок селезеночной артерии и вены.

В настоящее время пациентка продолжает получать терапию олапаривом. За время поддерживающей терапии (13 мес.) не было нежелательных побочных эффектов. Пациентка регулярно проходит контрольные обследования, данных за прогрессирование нет (рис. 6).

КТ органов брюшной полости с контрастным усилением через 12 мес. после начала поддерживающей терапии, через 8 мес. после дистальной резекции поджелудочной железы со спленэктомией и холецистэктомией: признаков продолженного роста образования в зоне вмешательства нет.

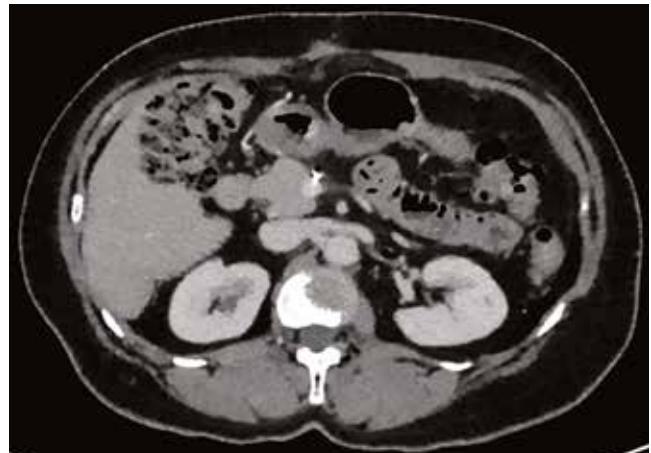
ОБСУЖДЕНИЕ

Мутация 5382insC в гене BRCA1, выявленная у данной пациентки, зарегистрирована в Международной базе данных BIC как высокопатогенный клинически значимый вариант, класс мутаций 5, ассоциированный с высоким риском одностороннего рака молочной железы и рака яичников, что соответствует семейному анамнезу пациентки³. Риск развития РПЖ у пациентов с патогенными вариантами гBRCA1 повышен в 2–4 раза по сравнению с общей популяцией [28, 29].

Учитывая метастатический статус пациентки, в соответствии с клиническими рекомендациями была проведена ХТ 1-й линии, позволившая достичь частичного терапевтического ответа: первичная опухоль уменьшилась, большая часть метастатических очагов элиминировалась. По данным литературы, около 30% больных мРПЖ не завершают 1-ю линию терапии в связи с ее высокой токсичностью. У 33,1% наблюдается стабилизация заболевания, у 18,2% – частичный ответ, у 35,8% – прогрессирование заболевания. Нам удалось найти данные о единичных случаях полного ответа на ХТ при мРПЖ. Медиана ОВ составляет 8,1 мес. (95% ДИ 6,5–9,6), ВБП – 6,7 мес. (95% ДИ 6,0–7,4). У пациентов с частичным ответом медиана ОВ достигает 15,8 мес. (95% ДИ 14,6–17,0),

³ Режим доступа: <https://research.nhgri.nih.gov>.

- **Рисунок 6.** КТ органов брюшной полости от 22.04.2025 г.
- **Figure 6.** Abdominal CT scan (April 22, 2025)



ВБП – 10,4 мес. (95% ДИ 6,0–14,8) [1, 30]. У пациентов с мутациями гBRCA прогноз более благоприятный: 67,4–76,3% из них отвечают на ХТ на основе препаратов платины. В настоящее время это объясняют тем, что повреждения двухцепочечной ДНК в опухолевых клетках с мутацией гена гBRCA, вызванные режимами на основе препаратов платины, не могут быть исправлены с помощью HRD [31, 32].

Результаты генетического тестирования, верифицировавшие мутацию BRCA1, позволили нам перейти к поддерживающей терапии олапаривом, на фоне которой сохранилась положительная терапевтическая тенденция, а именно полная элиминация метастазов в печени и уменьшение размеров первичного очага. По результатам POLO применение олапарива обеспечивает статистически значимое превосходство в выживаемости без прогрессирования (ВБП): 7,4 против 3,8 мес. в группе плацебо (95% ДИ 0,34–0,78). Олапарив обеспечивает общую частоту ответа 20% против 12% в группе плацебо, полный терапевтический ответ достигнут у 2 пациентов в группе олапарива.

Возможности хирургического лечения пациентов с распространенным РПЖ с положительным ответом

на терапию мало изучены. Достижения современной противоопухолевой терапии позволяют говорить о «резектибельности, основанной на прогнозе» и конверсионной хирургии [33]. В настоящее время данные о хирургическом лечении мРПЖ ограничены, однако доказано, что хирургическое вмешательство улучшает результаты выживаемости по сравнению с продолжением медикаментозного лечения у строго отобранных групп пациентов с местнораспространенным и олигометастатическим РПЖ [34].

Данных по адьювантному режиму (после радикальной операции) пока недостаточно, но ведутся исследования, такие как APOLLO trial и NCT04858334. В клинической практике его иногда используют по аналогии с метастатическим процессом, особенно у пациентов с высоким риском рецидива.

Клинические рекомендации NCCN (2025 г.) включают тестирование на мутации BRCA1/2 у всех пациентов с РПЖ и рассмотрение применения олапарива при метастатическом или рецидивирующем процессе [7]. Сегодня нет подтвержденных данных рандомизированных клинических исследований для адьювантного применения. Некоторые центры используют олапарив off-label в индивидуальном порядке, особенно при высоком риске (например, pN+, R1-резекция). Если пациент получал платину (например, FOLFIRINOX) и имеет BRCA-мутацию, логично рассмотреть олапарив как продолжение терапии (по аналогии с метастатическим случаем).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, очевидна значимость генетического тестирования всех пациентов с мРПЖ. На наш взгляд, это исследование должно проводиться и пациентам, перенесшим радикальную операцию и имеющим

неблагоприятный прогноз. Данная диагностическая опция входит в стандарты лечения, однако в реальной клинической практике все еще встречается далеко не повсеместно, что обусловлено высокой стоимостью. Повышение доступности генетического тестирования позволит значительно улучшить выживаемость больных РПЖ.

Для всех пациентов с мРПЖ и герминалными мутациями в генах BRCA следует рассмотреть возможность проведения терапии олапаривом до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. В отличие от варианта продолжения ХТ таргетная терапия отличается значительно меньшей токсичностью при сопоставимой эффективности.

На наш взгляд, в исключительных случаях, когда удается достичь максимального терапевтического эффекта, возможно хирургическое лечение в объеме удаления единичного резидуального очага, что и было выполнено у данной пациентки. Для этой ограниченной, крайне избирательной когорты пациентов возможно продолжение таргетной терапии в условно адьювантном режиме. Сегодня в связи с малым объемом выборки и отсутствием завершенных рандомизированных клинических исследований эта опция сохраняет статус off-label, однако в литературе все чаще появляются сообщения о ее успешном применении. Необходимость и длительность адьювантной таргетной терапии в подобных случаях в настоящее время дискутабельна. Продолжающееся клиническое исследование APOLLO призвано ответить на эти вопросы.



Поступила / Received 17.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 08.07.2025

Принята в печать / Accepted 15.07.2025

Список литературы / References

- van der Sijde F, van Dam JL, Groot Koerkamp B, Haberkorn BCM, Homs MYV, Mathijssen D et al. Treatment Response and Conditional Survival in Advanced Pancreatic Cancer Patients Treated with FOLFIRINOX: A Multicenter Cohort Study. *J Oncol*. 2022;8549487. <https://doi.org/10.1155/2022/8549487>.
- Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):317–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387>.
- Hu C, Hart SN, Polley EC, Gnanaelvivu R, Shrimelis H, Lee KY et al. Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2018;319(23):2401–2409. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6228>.
- Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Измайлова АА, Меньшикова ИА, Султанбаева НИ и др. Перспективы PARP-ингибиторов при лечении BRCA-ассоциированного рака поджелудочной железы. Обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология*. 2022;12(1): 48–55. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-48-55>.
- Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, Izmailov AA, Menshikova IA, Sultanbaeva NI et al. Prospects of PARP Inhibitors in Treatment of BRCA-Mutated Pancreatic Cancer: A Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-48-55>.
- Shindo K, Yu J, Suenaga M, Fesharizadeh S, Cho C, Macgregor-Das A et al. Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3382–3390. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.3502>.
- Кудашкин НЕ, Гладков ОА, Загайнов ВЕ, Кучин ДМ, Лядов ВК, Подлужный ДВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2):404–415. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-18>.
- Kudashkin NE, Gladkov OA, Zagaynov VE, Kuchin DM, Lyadov VK, Podluzhnyy DV et al. Practical recommendations on the medical treatment of pancreatic cancer. RUSSCO Practical recommendations, part 1.1. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2):404–415 (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-18>.
- Golan T, Kindler HL, Park JO, Reni M, Macarulla T, Hammel P et al. Geographic and Ethnic Heterogeneity of Germline BRCA1 or BRCA2 Mutation Prevalence Among Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Screened for Entry Into the POLO Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1442–1454. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01890>.
- Citarelli M, Teotia S, Lamb RS. Evolutionary history of the poly(ADP-ribose) polymerase gene family in eukaryotes. *BMC Evol Biol*. 2010;10:308. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-308>.
- Долгашева ДС, Певзнер АМ, Ибрагимова МК, Литвяков НВ, Цыганов ММ. Ингибиторы PARP1 в терапии рака молочной железы. Механизм действия и клиническое применение. *Оружие женской репродуктивной системы*. 2020;16(1):55–64. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-55-64>.
- Dolgasheva DS, Pevzner AM, Ibragimova MK, Litvak NV, Tsiganov MM. PARP1 inhibitors in breast cancer therapy. Mechanism of action and clinical use. *Opuholi Zenskoj Reproduktivnoj Sistemy*. 2020;16(1):55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-1-55-64>.
- Ефремова АС, Шраен СИ, Миасоедов НФ. Доксорубицин вызывает кратковременную активацию поли(АДФ-рибозил)ирования белков в кардиомиоцитах H9c2. *Доклады Академии наук*. 2015;464:333–337. <https://doi.org/10.1134/S1607672915050178>.
- Efremova AS, Shram SI, Myasoedov NF. Doxorubicin causes transient activation of protein poly(ADP-ribosylation) in H9c2 cardiomyocytes. *Doklady Akademii Nauk*. 2015;464:333–337. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S1607672915050178>.

11. Langlier MF, Pascal JM. PARP-1 mechanism for coupling DNA damage detection to poly-(ADP-ribose) synthesis. *Curr Opin Struct Biol.* 2013;23(1):134–143. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2013.01.003>.
12. Alkhatib HM, Chen D, Cherney B, Bhatia K, Notario V, Giric C et al. Cloning and expression of cDNA for human poly-(ADP-ribose) polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(5):1224–1228. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.5.1224>.
13. Konecny GE, Kristeleit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Brit J Cancer.* 2016;115(10):1157–1173. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.311>.
14. Ramus SJ, Gayther SA. The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Mol Oncol.* 2009;3(2):138–150. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2009.02.001>.
15. Neuhausen SL, Ozcelik H, Southey MC, John EM, Godwin AK, Chung W et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(2):379–386. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0153-8>.
16. Tripathi A, Balakrishna P, Agarwal N. PARP inhibitors in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;24:1–3. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100199>.
17. Грицкевич АА, Русаков ИГ, Байтман ТП, Мишугин СВ. Новые подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы: ингибиторы PARP. *Медицинский совет.* 2021;(4 Suppl):44–50. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-44-50>. Gritskovich AA, Rusakov IG, Baitman TP, Mishugin SV. The new approaches to the treatment of castration-resistant prostate cancer: PARP inhibitors. *Meditinskij Sovet.* 2021;(4 Suppl):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-44-50>.
18. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3929–3939. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01604>.
19. Pimenta JR, Ueda SKN, Peixoto RD. Excellent Response to Olaparib in a Patient with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Excellent Response to Olaparib in a Patient with Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma with Germline BRCA1 Mutation after Progression on FOLFIRINOX: Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol.* 2020;13(2):904–910. <https://doi.org/10.1159/000508533>.
20. Assaf I, Mans L, Sakr R, Verstet G, Van Laethem JL. Unusual metastasis in BRCA mutated pancreatic cancer while on maintenance Olaparib: Two case reports and review of the literature. *Eur J Cancer.* 2021;157:63–67. <https://doi.org/10.1016/ejca.2021.07.042>.
21. Kawamoto Y, Yamai T, Ikezawa K, Seiki Y, Watsugi K, Hirao T et al. Clinical significance of germline breast cancer susceptibility gene (gBRCA) testing and olaparib as maintenance therapy for patients with pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2024;24(1):1000. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12722-8>.
22. Kubo T, Muramatsu J, Arihara Y, Murota A, Ishikawa K, Yoshida M et al. Clinical characterization of patients with gBRCA1/2 mutation-positive unresectable pancreatic cancer: a multicenter prospective study. *Jpn J Clin Oncol.* 2024;54(1):47–53. <https://doi.org/10.1093/jco/hyad131>.
23. Milella M, Orsi G, di Marco M, Salvatore L, Procaccio L, Noventa S et al. Real-World Impact of Olaparib Exposure in Advanced Pancreatic Cancer Patients Harboring Germline BRCA1-2 Pathogenic Variants. *Cancer Med.* 2025;14(3):e70364. <https://doi.org/10.1002/cam4.70364>.
24. Pujol P, Barberis M, Beer P, Friedman E, Piulats JM, Capoluongo ED et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *Eur J Cancer.* 2021;146:30–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.12.023>.
25. Шелякин ВА, Линник СА, Третьяков ДА, Туменко ЕЕ, Худяев АС. Анализ эффективности молекулярно-генетического тестирования пациентов с онкологическими заболеваниями на примере некоторых субъектов Российской Федерации. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко.* 2022;(4):30–37. <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2022.04.006>. Shelyakin VA, Linnik SA, Tretyakov DA, et al. Analyses of the effectiveness of molecular genetic testing of patients with cancer on the examples of some subjects of the Russian Federation as the basis for the use of targeted drugs. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health.* 2022;(4):30–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2022.04.006>.
26. Pilarski R. The role of BRCA testing in hereditary pancreatic and prostate cancer families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:79–86. https://doi.org/10.1200/EDBK_238977.
27. Orsi G, Di Marco M, Cavaliere A, Niger M, Bozzarelli S, Giordano G et al. Chemotherapy toxicity and activity in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and germline BRCA1-2 pathogenic variants (gBRCA1-2pv): a multicenter survey. *ESMO Open.* 2021;6(5):100238. <https://doi.org/10.1016/esmoop.2021.100238>.
28. Rebelatto TF, Falavigna M, Pozzari M, Spada F, Celli CA, Laffi A et al. Should platinum-based chemotherapy be preferred for germline BRCA genes (BRCA) 1 and 2-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) patients? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2019;80:101895. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.101895>.
29. Hu ZI, O'Reilly EM. Therapeutic developments in pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21:7–24. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00840-w>.
30. Halbrook CJ, Lyssiotis CA, Pasca di Magliano M, Maitra A. Pancreatic cancer: advances and challenges. *Cell.* 2023;186:1729–1754. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.014>.
31. Oba A, Croce C, Hosokawa P, Meguid C, Torphy RJ, Al-Musawi MH et al. Prognosis based definition of resectability in pancreatic cancer: a road map to new guidelines. *Ann Surg.* 2022;275:175–181. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003859>.
32. Farnes I, Kleive D, Verbeke CS, Aabakken L, Issa-Epe A, Småstuen MC et al. Resection rates and intention-to-treat outcomes in borderline and locally advanced pancreatic cancer: real-world data from a population-based, prospective cohort study (NORPACT-2). *BJS Open.* 2023;7(6):zrad137. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrad137>.
33. Boggi U, Kauffmann EF, Napoli N, Barreto S.G., Besselink MG, Fusai GK et al. REDISCOVER guidelines for borderline-resectable and locally advanced pancreatic cancer: management algorithm, unanswered questions, and future perspectives. *Updates Surg.* 2024;76(5):1573–1591. <https://doi.org/10.1007/s13304-024-01860-0>.
34. Giulante F, Panettieri E, Campisi A, Coppola A, Vellone M, De Rose AM, Ardito F. Treatment of oligo-metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma to the liver: is there a role for surgery? A narrative review. *Int J Surg.* 2024;110(10):6163–6169. <https://doi.org/10.1097/IJS.0000000000001665>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ю. Попов, Т.П. Байтман, А.А. Грицкевич, Н.В. Жуков

Написание текста – А.Д. Симонов, А.Ю. Попов, Т.П. Байтман

Сбор и обработка материала – А.Д. Симонов, В.А. Макаров, Д.В. Калинин, Е.В. Кондратьев

Обзор литературы – Т.П. Байтман, А.Ю. Попов

Анализ материала – Т.П. Байтман, Д.В. Калинин, Е.В. Кондратьев, Д.С. Горин, П.В. Марков

Редактирование – Т.П. Байтман, А.А. Грицкевич, Н.В. Жуков

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ю. Попов

Contribution of the authors:

The concept of the article – Anatoly Yu. Popov, Tatiana P. Baitman, Alexander A. Gritskovich, Nikolay V. Zhukov

Writing the text – Anton D. Simonov, Anatoly Yu. Popov, Tatiana P. Baitman

Collection and processing of the material – Anton D. Simonov, Vladislav A. Makarov, Dmitry V. Kalinin, Evgeny V. Kondratyev

Literature review – Anatoly Yu. Popov, Tatiana P. Baitman

Analysis of the material – Tatiana P. Baitman, Dmitry V. Kalinin, Evgeny V. Kondratyev, Pavel V. Markov, David S. Gorin

Editing – Tatiana P. Baitman, Alexander A. Gritskovich, Nikolay V. Zhukov

Approval of the final version of the article – Anatoly Yu. Popov

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:

- Попов Анатолий Юрьевич**, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <http://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru
- Байтман Татьяна Павловна**, к.м.н., научный сотрудник отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru
- Симонов Антон Дмитриевич**, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <http://orcid.org/0000-0003-3202-6873>; dr.simonov@uro-ixv.ru
- Макаров Владислав Александрович**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <http://orcid.org/0000-0001-9838-4759>; drmakarov@list.ru
- Марков Павел Викторович**, д.м.н., заведующий отделением абдоминальной хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <http://orcid.org/0000-0002-9074-5676>
- Горин Давид Семенович**, д.м.н., заведующий хирургическим отделением №5, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; <http://orcid.org/0000-0002-6452-4458>
- Грицкевич Александр Анатольевич**, д.м.н., заведующий отделением урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru
- Кондратьев Евгений Валерьевич**, к.м.н., заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>; kondratev@ixv.ru
- Калинин Дмитрий Валерьевич**, к.м.н., заведующий отделением патологической анатомии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>; dmitry.v.kalinin@gmail.com
- Жуков Николай Владимирович**, д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; главный редактор газеты «Онкология сегодня»; <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Information about the authors:

- Anatoly Yu. Popov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru
- Tatiana P. Baitman**, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Urology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Assistant of the Department of Urology and Operative Nephrology with Course of Oncourology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru
- Anton D. Simonov**, Oncologist, the Department of Chemotherapy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <http://orcid.org/0000-0003-3202-6873>; dr.simonov@uro-ixv.ru
- Vladislav A. Makarov**, Cand. Sci. (Med.), oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-9838-4759>; drmakarov@list.ru
- Pavel V. Markov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Abdominal Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-9074-5676>
- David S. Gorin**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department No. 5, City Clinical Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-6452-4458>
- Alexander A. Gritskevich**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Urology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with Course of Oncourology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru
- Evgeny V. Kondratyev**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology and Magnetic Resonance Research, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>; kondratev@ixv.ru
- Dmitry V. Kalinin**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>; dmitry.v.kalinin@gmail.com
- Nikolay V. Zhukov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Interdisciplinary Oncology, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; Editor-in-Chief of the Oncology Today Newspaper; <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Гепатоцеллюлярный рак невирусной этиологии: от теории к реальной практике

В.В. Петкау¹, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetkau@yandex.ru

Н.Е. Красильникова², <https://orcid.org/0009-0000-9676-0845>, nkrasilnikova98@mail.ru

Е.Н. Бессонова^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>, ben@okb1.ru

А.А. Тарханов², <https://orcid.org/0000-0002-9584-0859>, andrey.tarkhanov@gmail.com

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29

³ Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185

Резюме

Введение. В странах Европы и Америки невирусная этиология гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) занимает от трети до половины случаев и продолжает увеличиваться. Этиология влияет на молекулярно-генетический тип ГЦР, что реализуется в разной эффективности терапии. Подгрупповой анализ рандомизированных исследований и реальная практика подтверждают это. Российские данные об эффективности терапии ГЦР различной этиологии ограничены.

Цель. Изучить отдаленные результаты лечения пациентов с ГЦР невирусной этиологии в условиях реальной практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включались больные с морфологически подтвержденным диагнозом ГЦР, не подлежащим по распространенности хирургическому или локорегионарному лечению, без вирусных гепатитов, получавшие лечение мультикиназными ингибиторами в Свердловском областном онкологическом диспансере. Критериям соответствовали 62 пациента: 32 получали ленватиниб, 30 – сорафениб. Стадия ГЦР BCLC C была у 44 больных (71,0%), функция печени класса B по Чайлду – Пью – у 10 (15,8%), АФП более 400 нг/мл – у 17 (27,4%).

Результаты. Лечение первой линии завершили 52 больных (83,9%), смерть зафиксирована у 40 (64,5%). Частота объективных ответов составила 25,8%, при этом полных ответов не было, а все случаи ответа на лечение были частичными – 16 из 62 (25,8%). Стабилизация была у 39 пациентов (62,9%), а контроль над заболеванием – у 55 (88,7%). Длительный контроль над заболеванием (более 23 нед.) составил 69,4% (у 43 больных). Прогрессирование заболевания при первом контроле (через 2–3 мес. после начала лечения) отмечено у 7 пациентов (11,3%). Вторую линию получили 18 из 52 (34,6%). Медиана ВБП – 10,5 мес. (95% ДИ 6,4–14,6), а медиана ОВ – 20,5 мес. (95% ДИ 14,6 – н/д).

Заключение. Полученные отдаленные результаты лечения пациентов с ГЦР невирусной этиологии тирозинкиназными ингибиторами демонстрируют эффективность и безопасность выбранного подхода.

Ключевые слова: ГЦР, рак печени, невирусная этиология, реальная практика, ленватиниб

Для цитирования: Петкау ВВ, Красильникова НЕ, Бессонова ЕН, Тарханов АА. Гепатоцеллюлярный рак невирусной этиологии: от теории к реальной практике. *Медицинский совет*. 2025;19(10):66–73. <https://doi.org/10.21518/ms2025-260>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья размещена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Hepatocellular carcinoma of non-viral etiology: From theory to real practice

Vladislav V. Petkau¹, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetkau@yandex.ru

Natalya E. Krasilnikova², <https://orcid.org/0009-0000-9676-0845>, nkrasilnikova98@mail.ru

Elena N. Bessonova^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>, ben@okb1.ru

Andrey A. Tarkhanov², <https://orcid.org/0000-0002-9584-0859>, andrey.tarkhanov@gmail.com

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Introduction. Non-viral etiology of hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for one third to one half of cases in European and American countries. In the 21st century, the role of non-alcoholic fatty liver disease is growing annually. Etiology affects the molecular genetic type of HCC, which is realized in the different effectiveness of targeted therapy and immunotherapy. Subgroup analysis of randomized trials confirms this fact. Studies of real clinical practice demonstrate similar or better treatment results with tyrosine kinase inhibitors in patients with non-viral etiology. Data on the effectiveness of HCC therapy of various etiologies in the Russian population are extremely limited and are of legitimate interest.

Aim. To study the long-term results of treatment of patients with non-viral HCC in routine practice.

Materials and methods. The retrospective study included patients over 18 years of age with a morphologically confirmed diagnosis of HCC established in 2021–2022, not subject to surgical or locoregional treatment due to its prevalence, without

viral hepatitis, who received treatment with multikinase inhibitors at the Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary. A total of 62 patients met the criteria: 32 received lenvatinib, 30 – sorafenib. HCC stage BCLC C was in 44 patients (71.0%), liver function according to Child–Pugh class B – in 10 (15.8%), AFP more than 400 ng/ml – in 17 (27.4%).

Results. First-line treatment was completed by 52 patients (83.9%), death was recorded in 40 patients (64.5%). The objective response rate was 25.8%, however, there were no complete responses, and all cases of response to treatment were partial – 16 out of 62 (25.8%). Stabilization was achieved in 39 patients (62.9%), and disease control was achieved in 55 patients (88.7%). Long-term disease control (more than 23 weeks) was 69.4% (in 43 patients). Disease progression at the first control (2–3 months after the start of treatment) was noted in 7 patients (11.3%). Second-line treatment was received by 18 out of 52 patients (34.6%). The median PFS was 10.5 months (95% CI 6.4–14.6), and the median OS was 20.5 months (95% CI 14.6 – n/a).

Conclusion. The obtained remote results of treatment of patients with non-viral HCC with tyrosine kinase inhibitors demonstrate the effectiveness and safety of the chosen approach. Further study of this group of patients is required not only in clinical practice, but also in prospective randomized trials.

Keywords: HCC, liver cancer, real practice, non-viral etiology, lenvatinib

For citation: Petkau VV, Krasilnikova NE, Bessonova EN, Tarkhanov AA. Hepatocellular carcinoma of non-viral etiology: From theory to real practice. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(10):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-260>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest. Journal fees were funded by Eisai company. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается серьезной проблемой для системы здравоохранения по всему миру. Связано это как с ростом заболеваемости, так и с крайне негативным прогнозом для жизни больных. Согласно данным GLOBOCAN, в 2022 г. в мире выявлено 865 269 новых случаев рака печени и зафиксировано 757 948 смертей от данной нозологии [1]. За последние два десятилетия заболеваемость раком печени увеличилась на 53,7%, в то время как смертность увеличилась на 48,0%. Соотношение заболевших и умерших стремится к единице, а пятилетняя выживаемость в редких странах превышает 10% [2]. К этому приводит сложность внедрения скрининга в группах риска, поздняя, в том числе посмертная, диагностика, недоступность полно-го комплекса современного лечения во всех регионах [3].

Еще одним нерешенным вопросом является дифференцированный подход к лечению больных ГЦР в зависимости от превалирующего этиологического фактора. К основным причинам возникновения ГЦР относят вирусные гепатиты В и С, злоупотребление алкоголем, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), к более редким причинам – нарушения обмена веществ (болезнь Вильсона – Коновалова), лекарственно-индуцированный гепатит, воздействие афлатоксина в пищевых продуктах [4]. Гастроэнтерологи указывают на частое сочетание этиологических факторов, особенно это относится к потреблению алкоголя как дополнительной причине [5].

Более 80% ГЦР в мире приходится на вирусные гепатиты. Однако палитра этиологических факторов отличается на географической карте. В Азиатско-Тихоокеанском регионе превалирует вирусный гепатит В (55% всех случаев ГЦР), в Северной Америке – гепатит С (43%), в Западной Европе по одной трети случаев приходится на вирусный гепатит С, алкоголь и НАЖБП [6]. Потребление алкоголя – все более актуальная проблема для стран Восточной Европы и абсолютно нехарактерная для стран, где большая часть населения исповедует ислам [7].

Кроме региональных особенностей, существуют и временные: удельный вес факторов меняется с годами [8]. По данным ВОЗ, вакцинация от вирусного гепатита В значительно сократила распространенность этого заболевания. В странах с внедрением вакцинации на национальном уровне число заболевших вирусным гепатитом В среди лиц до 5 лет не превышает 1% [9]. Разработка и широкое применение высокоэффективных противовирусных препаратов сделала ситуацию с гепатитом С контролируемой. Программа «80-80-80» (более 80% – охват скринингом на HCV, более 80% больных с выявленным диагнозом должны получить лечение, при этом у более 80% должен быть полный вирусологический ответ) позволяет рассчитывать на резкое сокращение числа больных и, как следствие, уменьшение веса гепатита С в развитии ГЦР [10]. Здоровый образ жизни и бережное отношение к своему здоровью меняют и ситуацию с потреблением алкоголя. Сокращается число отравлений суррогатами алкоголя, потребление крепкого алкоголя [11].

На этом фоне все большую значимость приобретает НАЖБП, чей удельный вес неуклонно растет [12]. Если в начале 2000-х гг. в редких странах НАЖБП-обусловленный ГЦР занимал 10%, то начиная с 2010-х в большинстве регионов это каждый пятый или четвертый случай (табл. 1).

Ранее стеатоз связывали исключительно с образом жизни, избыточной массой тела, гиподинамией, сахарным диабетом. В настоящее время накопились данные о генетической предрасположенности, определяемой по полиморфизму ряда генов, таких как *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *GCKR*, *HSD17B13* [19].

Интерес онкологов к этиологическим факторам не ограничивается академическим любопытством, но и ищет выходы на реальную практику. Причиной этому послужило выявление различного спектра мутаций в процессе канцерогенеза в зависимости от преобладающей этиологии, что реализуется в отнесении ГЦР к различным классам в генетической классификации. Так, вирусные гепатиты характерны для воспалительного класса ГЦР, а НАЖБП – для невоспалительного [20].

- Таблица 1.** Удельный вес неалкогольной жировой болезни печени в этиологии гепатоцеллюлярного рака
- Table 1.** The proportion of nonalcoholic fatty liver disease in the etiology of hepatocellular carcinoma

Исследование	Регион	Количество пациентов	Год и удельный вес НАЖБП в этиологии ГЦР, %
R.J. Wong et al. [13]	США	10 061	2002: 8,3% 2007: 10,3% 2012: 13,5
Z. Younossi et al. [14]	США	26 121	2002: 2,1% 2016: 16,2%
J. Dyson et al. [15]	Великобритания	632	2000: <10% 2010: 34,8%
R. Pais et al. [16]	Франция	323	1995–1999: 2,6% 2010–2014: 19,5%
E.J. Cho et al. [17]	Южная Корея	6 015	2001–2005: 3,8% 2006–2010: 12,2%
Z.H. Liew et al. [18]	Сингапур	1 292	1980–2005: 12,9% 2006–2015: 20,4%

Примечание. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ГЦР – гепатоцеллюлярный рак.

Еще одним камнем преткновения стали противоречивые данные, полученные при проведении подгруппового анализа регистрационных рандомизированных многоцентровых исследований по изучению эффективности ингибиторов контрольных точек в зависимости от этиологического фактора. В исследовании IMbrave150 комбинация атезолизумаба и бевасизумаба статистически значимо выигрывала у сорафениба в отношении общей выживаемости. Однако в группе больных с невирусной этиологией ГЦР этот выигрыш был недостоверным [21].

Еще больше сомнений внесло исследование HIMALAYA, в котором комбинация дурвалумаба

и тремелимумаба (режим stride) значимо превзошла сорафениб по показателям общей выживаемости. Но подгрупповой анализ не выявил отличий между препаратами в группе ГЦР на фоне вирусного гепатита В. При этом отличия при невирусной этиологии были достоверны [22].

За исключением HIMALAYA, в исследованиях III фазы по изучению первой линии лечения распространенного ГЦР при подгрупповом анализе не было показано преимущества изучаемого режима над сорафенибом (табл. 2).

В настоящее время наиболее ожидаемыми являются результаты подгруппового анализа исследования CheckMate 9DW, которое в целом было позитивным. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба продемонстрировала медиану общей выживаемости (ОВ) в 23,7 мес. [28].

Параллельно с этим были получены данные из реальной практики о схожей эффективности иммунотерапии и терапии ингибиторами тирозинкиназ (табл. 3). Самый большой опыт терапии ГЦР накоплен при использовании сорафениба, ленватиниба и комбинации атезолизумаба с бевасизумабом. Последние 2 режима наиболее популярны в реальной клинической практике, поэтому в последние годы сравнение проводится именно между ними. Одним из объяснений равной эффективности авторы считают разный баланс этиологических факторов ГЦР в регистрационных исследованиях и в реальной практике.

Дебаты по поводу полученных данных из подгрупповых анализов и из реальной практики заставили медицинское сообщество инициировать исследования по эффективности применяемой терапии у пациентов с невирусной этиологией ГЦР как отдельной группы пациентов. Хотя даже эта группа не является однородной. Сюда относят как пациентов с НАЖБП/НАСГ, так и ГЦР на фоне злоупотребления алкоголем, а также пациентов с нарушением обмена веществ. Интересные данные получены в крупном

- Таблица 2.** Исследования III фазы по лечению первой линии неоперабельного гепатоцеллюлярного рака. Общая выживаемость как первичная конечная точка и как результат подгруппового анализа при невирусной этиологии

Table 2. Phase III studies of first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. Overall survival as primary endpoint and as a subgroup analysis in non-viral etiology

Исследование: сравниваемые режимы терапии	Результаты исследования: медиана ОВ, месяцы (ОР; 95% ДИ, р)	Подгрупповой анализ, ГЦР невирусной этиологии: медиана ОВ, месяцы (ОР; 95% ДИ, р)
REFLECT [23]: ленватиниб vs сорафениб	13,6 vs 12,3 (0,92; 0,79–1,06)	14,1 vs 11,9 (1,03; 0,47–2,28)
IMbrave150 [24]: атезолизумаб + бевасизумаб vs сорафениб	19,2 vs 13,4 (0,66; 0,52–0,85; p < 0,001)	17,0 vs 18,1 (1,05; 0,68–1,63)
HIMALAYA [22]: дурвалумаб + тремелимумаб vs сорафениб	16,4 vs 13,8 (0,78; 0,65–0,93; p = 0,0035)	Нет данных (0,74; 0,57–0,95)
COSMIC-312 [25]: атезолизумаб + кабозантиниб vs сорафениб	15,4 vs 15,5 (0,98; 0,78–1,24; p = 0,118)	Нет данных (1,18; 0,78–1,79)
CheckMate 459 [26]: ниволумаб vs сорафениб	16,4 vs 14,7 (0,85; 0,72–1,02; p = 0,075)	Нет данных (0,95; 0,74–1,22)
LEAP-002 [27]: пембролизумаб + ленватиниб vs ленватиниб	21,2 vs 19,0 (0,840; 0,708–0,997; p = 0,0227)	Нет данных (0,86; 0,66–1,13)
CheckMate 9DW [28]: ниволумаб + ипилимумаб vs ленватиниб или сорафениб	23,7 vs 20,6 (0,79; 0,65–0,96; p = 0,018)	19,3 vs 18,4 (0,84; нет данных)

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; ГЦР – гепатоцеллюлярный рак.

● **Таблица 3.** Данные реальной клинической практики о сравнении эффективности комбинации атезолизумаб (А) + бевацизумаб (Б) против ленватиниба (Л)
 ● **Table 3.** Real-world clinical practice data comparing the efficacy of the combination of atezolizumab (A) + bevacizumab (B) versus lenvatinib (L)

Авторы исследования, год	Страна	Количество пациентов, получивших А + Б и Л	Медиана ОВ, месяцы; р
C.W. Su et al., 2023 [29]	Китай	А + Б: 46 Л: 46	Не достигнута vs не достигнута; р = 0,7128
B.K. Kim et al., 2022 [30]	Южная Корея	А + Б: 86 Л: 146	Не достигнута vs 12,8 мес.; р = 0,357
M. Persano et al., 2023 [31]	Италия, Великобритания, Япония, Южная Корея	А + Б: 464 Л: 917	Получили вторую линию: 15,7 vs 20,6 мес.; р = 0,12 Не получили вторую линию: 9,4 vs 10,7 мес.; р = 0,09
M. Rimini et al., 2022 [32]	Италия	А + Б: 190 Л: 569	12,1 vs 20,0 мес.; р = 0,0327
A. Casadei-Gardini et al., 2023 [33]	Италия, Япония, Южная Корея, Германия, Португалия	А + Б: 864 Л: 1 341	16,4 vs 16,0 мес.; р = 0,739

Примечание. ОВ – общая выживаемость.

ретроспективном исследовании RELEVANT, в рамках которого был проведен анализ эффективности лечения отдельно в группе пациентов с невирусной этиологией в целом, в группе больных с НАЖБП или НАСГ, в группе больных без НАЖБП и НАСГ. В последней группе медианы ОВ на терапии атезолизумабом и бевацизумабом достоверно не отличались от таковых на терапии ленватинибом: ОР = 0,98; 95% ДИ 0,55–1,74; р = 0,96. При этом в группе пациентов с НАЖБП или НАСГ преимущество было на стороне ленватиниба: ОР = 0,33; 95% ДИ 0,16–0,69; р = 0,0028. Именно результаты лечения больных с НАЖБП/НАСГ повлияли на лучшие результаты ленватиниба у пациентов с невирусной этиологией в целом [32].

Данные по этиологии ГЦР в российской популяции крайне ограничены [34]. Еще меньше публикаций посвящено лечебной тактике при ГЦР в зависимости от фонаового заболевания печени [35].

Цель исследования – изучить отдаленные результаты лечения пациентов с ГЦР невирусной этиологии в рутинной практике на примере крупного российского региона – Свердловской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование по изучению результатов лечения пациентов с распространенным ГЦР невирусной этиологии. Информация о пациентах получена из медицинской документации в информационной системе «Медофис» и региональной информационной системе «ОНКОР». В исследование включались больные старше 18 лет с морфологически подтвержденным диагнозом ГЦР, установленном в 2021–2022 гг., не подлежащим по распространенности хирургическому или локорегионарному лечению, без вирусных гепатитов. Пациенты получали лечение в ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Перечисленным критериям соответствовало 69 человек,

однако анализ результатов лечения представлен по 62 больным с наиболее часто применяемой в клинике практикой – терапией мультикиназными ингибиторами. 32 пациента получали лечение препаратом ленватиниб, 30 – сорафениб. 7 больных, получивших комбинацию атезолизумаба и бевацизумаба, не попали в изучаемую группу из-за малой численности. Применялись стандартные схемы лечения: сорафениб в начальной дозе 800 мг, в случае цирроза класса В по шкале Чайлда – Пью (7–8 баллов) – 400 мг в сутки. Ленватиниб назначался пациентам с массой тела более 60 кг в дозе 12 мг в день, а пациентам с массой менее 60 кг – 8 мг. Редукция доз осуществлялась в соответствии с действующими инструкциями к препаратам.

Возраст пациентов на момент начала противоопухолевого лечения варьировал от 21 до 82 лет, а в среднем составил 63 года. При этом 41 больной (66,1%) был старше 60 лет, а 20 (32,3%) – старше 70 лет. Соотношение мужчин и женщин было близко к 2:1 (40 мужчин и 22 женщины). У большинства пациентов была та или иная сопутствующая патология, чаще других встречались артериальная гипертензия (57,1%) и сахарный диабет (23,8%). Злоупотребление алкоголем отмечалось в медицинской документации, если пациент сам указывал это как основную причину патологии печени. Поэтому число пациентов, употребляющих алкоголь, значительно больше, чем 9,7% – значения, полученного нами. Цирроз печени выступал как фоновая патология в половине случаев (30 из 62). Исходные характеристики больных представлены в табл. 4. Медиана времени наблюдения составила 32,7 мес.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 4.1.5 (ООО «Статтех», Россия). Обработка полученного материала проведена с использованием стандартных математических методов. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывалась как интервал времени от начала лечения до прогрессирования болезни

● **Таблица 4.** Характеристика пациентов, включенных в исследование
 ● **Table 4.** Patient characteristics included in the study

Показатель	Сорафениб	Ленватиниб	Вся группа
Количество пациентов	30	32	62
Возраст, лет	63 ± 19	63 ± 19	63 ± 20
Мужчины	20 (66,7%)	20 (62,5%)	40 (63,5%)
Женщины	10 (33,3%)	12 (37,5%)	22 (35,4%)
Ожирение	1 (3,3%)	4 (12,1%)	5 (7,9%)
Артериальная гипертензия	19 (63,3%)	17 (51,5%)	36 (57,1%)
Сахарный диабет	7 (23,3%)	8 (24,2%)	15 (23,8%)
Злоупотребление алкоголем	2 (6,7%)	4 (12,5%)	6 (9,7%)
Цирроз печени	11 (36,6%)	19 (57,5%)	30 (47,6%)
Класс А по шкале Чайлда – Пью	28 (93,4%)	24 (75,8%)	52 (84,2%)
Класс В по шкале Чайлда – Пью	2 (6,6%)	8 (24,2%)	10 (15,8%)
Исходный уровень АФП < 400 нг/мл	20 (66,7%)	25 (78,1%)	45 (72,5%)
Исходный уровень АФП ≥ 400 нг/мл	10 (33,3%)	7 (21,9%)	17 (27,4%)
Среднее значение АФП, нг/мл	1383,76	4217,88	2833,01
Стадия по шкале BCLC В	6 (20,0%)	12 (37,5%)	18 (29,0%)
Стадия по шкале BCLC С	24 (80,0%)	20 (62,5%)	44 (71,0%)
Стадия по TNM II	4 (13,3%)	11 (34,4%)	15 (24,2%)
Стадия по TNM III	14 (46,6%)	9 (28,1%)	23 (37,1%)
Стадия по TNM IV	12 (40,0%)	12 (37,5%)	24 (38,7%)
Прекратили лечение	26 (86,7%)	26 (81,3%)	52 (83,9%)
2 и более линии лечения (% из прекративших лечение)	9 (34,6%)	9 (34,6%)	18 (34,6%)
Летальный исход	22 (73,3%)	18 (56,3%)	40 (64,5%)

Примечание. АФП – альфа-фетопротеин.

или смерти пациента по любой причине. Общая выживаемость (ОВ) определялась как интервал от даты начала лечения до даты смерти или окончания срока наблюдения. Медианы ВБП и ОВ, их стандартные ошибки рассчитывали методом Каплана – Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отдаленные результаты (ВБП и ОВ) представлены для всех пациентов, получавших тирозинкиназные ингибиторы в целом. Отдельное изучение групп сорафениба и ленватиниба представляется интересным, но в данном исследовании нецелесообразным из-за разнородности групп по сопутствующей патологии, наличию цирроза, функциональному состоянию печени, стадии ГЦР. Выраженные отличия в исходных характеристиках нивелируют полученные результаты подгруппового анализа.

Частота объективных ответов у больных ГЦР невирусной этиологии на таргетную терапию мультикиназными ингибиторами в нашем исследовании составила 25,8%, при этом полных ответов не было, а все случаи ответа на лечение были частичными – 16 из 62 (25,8%). Стабилизация была у 39 пациентов (62,9%), а контроль над заболеванием – у 55 (88,7%). При этом длительный контроль над заболеванием (более 23 нед.), который также анализировался в рандомизированном исследовании REFLECT [36], составил 69,4% (у 43 больных). Прогрессирование заболевания при первом контроле (через 2–3 мес. после начала лечения) отмечено у 7 пациентов (11,3%). Полученные данные представлены в сравнении с данными регистрационного исследования REFLECT, одного из самых крупных исследований по применению препарата ленватиниба в реальной практике RELEVANT, а также исследования M. Rimini et al. по изучению эффективности ленватиниба у пациентов с невирусной этиологией (табл. 5).

Медиана ВБП составила 10,5 мес. (95% ДИ 6,4–14,6), а медиана ОВ – 20,5 мес. (95% ДИ 14,6 – н/д). Кривые Каплана – Майера по ВБП и ОВ представлены на рис. 1 и 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Больные ГЦР в реальной клинической практике отличаются от пациентов, участвующих в рандомизированных исследованиях. В условиях отсутствия национального скрининга мы сталкиваемся с пациентами с более распространенными стадиями, с худшим функциональным состоянием печени, с худшим общим соматическим статусом. Особенно показательна ситуация с больными с функцией печени класса В по шкале Чайлда – Пью, которых в нашем исследовании было 15,8%, и большинству из них был назначен ленватиниб, который удовлетворительно переносился. Частичная субъективность шкалы Чайлда – Пью не позволяет однозначно решать вопрос о направлении пациента только на лечение сорафенибом или сразу на симптоматическую терапию.

В условиях, когда характеристики больных в реальной практике отличаются от критерии включения в рандомизированные исследования, когда помимо клинических существуют и социально-экономические ограничения, врачам-онкологам приходится рассматривать дополнительные факторы при выборе того или иного вида терапии. Таким фактором может выступать этиология ГЦР.

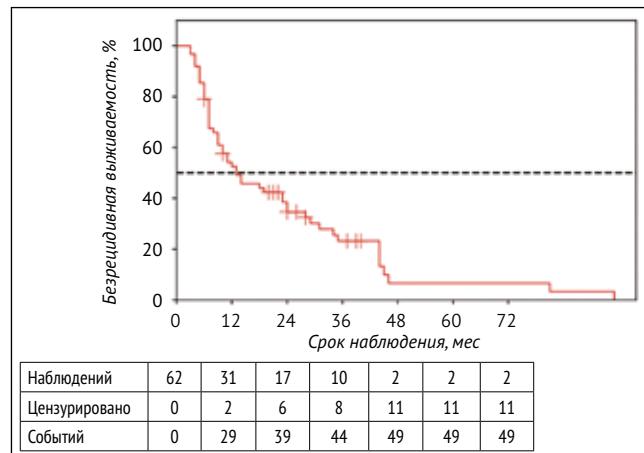
Деление на вирусную и невирусную этиологию представляется наиболее простым, хотя и достаточно условным. Группа невирусных ГЦР включает пациентов

● Таблица 5. Полученные результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком в сравнении с данными других исследований
 ● Table 5. The obtained results of treatment of patients with hepatocellular carcinoma in comparison with the data of other trials

Показатель	Данное исследование	REFLECT [36] Ленватиниб	RELEVANT [37] Ленватиниб	M. Rimini et al. [32] Ленватиниб
Всего пациентов, абс.	62	478	1 232	569
Частота объективного ответа, абс. (%)	16 (25,8)	115 (24,1)	501 (38,5)	227 (39,9)
Полный ответ, абс. (%)	0 (0,0)	6 (1,3)	68 (5,2)	26 (4,6)
Частичный ответ, абс. (%)	16 (25,8)	109 (22,8)	433 (33,3)	201 (35,3)
Стабилизация, абс. (%)	39 (62,9)	246 (51,5)	542 (41,7)	217 (38,2)
Прогрессирование заболевания, абс. (%)	7 (11,3)	71 (14,9)	255 (19,8)	125 (21,9)
Контроль над заболеванием, абс. (%)	55 (88,7)	361 (75,5)	1 043 (80,2)	444 (78,1)
Длительный контроль над заболеванием (более 23 нед.), абс. (%)	43 (69,4)	167 (34,9)	Нет данных	Нет данных
Медиана ВБП, мес. (95%ДИ)	10,5 (6,4–14,6)	7,4 (6,9–8,8)	6,3 (6,0–46,5)	7,7 (6,8–8,4)
Медиана ОВ, мес. (95%ДИ)	20,5 (14,6 – н/д)	13,6 (12,1–14,9)	16,1 (15,2–51,6)	17,8 (15,8–43,8)

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

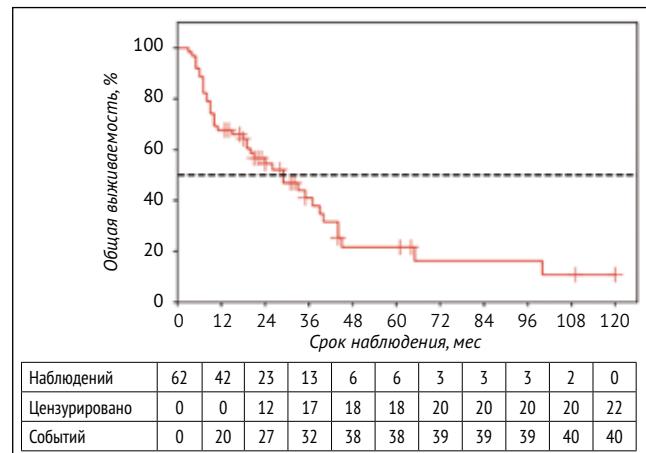
● Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с гепатоцеллюлярным раком невирусной этиологии, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ
 ● Figure 1. Progression-free survival in patients with non-viral hepatocellular carcinoma receiving tyrosine kinase inhibitors



с алкогольной болезнью печени, неалкогольной болезнью печени, стеатогепатитом, болезнями обмена и т. д. При этом этиологические факторы у конкретного пациента чаще комбинируются, особенно это касается алкоголя как дополнения к другим причинам, поэтому выделить чистые группы больных достаточно сложно.

В нашем исследовании не было полных ответов, но обращает на себя внимание частота контроля над заболеванием – 88,7%, и особенно частота длительного контроля – 69,4%, что лучше, чем в исследовании REFLECT, и это при том, что исходные характеристики пациентов у нас были

● Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярным раком невирусной этиологии, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназ
 ● Figure 2. Overall survival of patients with non-viral hepatocellular carcinoma receiving tyrosine kinase inhibitors



хуже. Это в дальнейшем реализовалось в большую медиану ВБП и ОВ – 10,5 и 20,5 мес. соответственно. По нашему мнению, ключевую роль в этом сыграл отбор больных по этиологическим факторам.

Данные, полученные в нашем исследовании, а также в других исследованиях из реальной практики, говорят о возможности эффективного применения ленватиниба у пациентов с невирусной этиологией. Показатели ВБП и ОВ в нашем исследовании согласуются с зарубежными данными из реальной практики. Помимо результата, схожего с иммунотерапией ингибиторами контрольных точек,

данный подход имеет два преимущества. Во-первых, лечение пероральными формами проводится амбулаторно, что позволяет пациенту оставаться на прежнем уровне социализации. Во-вторых, кратно меньшая стоимость лечения в условиях ограниченных ресурсов делает его доступным большему числу больных.

Подход к выбору лечения ГЦР в зависимости от этиологии на сегодняшний день не рекомендуется ни одним из профессиональных сообществ. Однако невозможно отрицать влияние этиологии на результаты лечения. В настоящее время она является обязательным фактором стратификации в планируемых исследованиях. Этиология ГЦР тесно связана с генетическими изменениями в клетках печени, которые определяют течение болезни, чувствительность к иммунотерапии и прогноз. Молекулярно-генетическая классификация пока не нашла практического применения в реальной практике, но уже активно

обсуждается в качестве основы для подгрупповых анализов и для отбора пациентов в исследованиях по изучению эффективности новых препаратов и комбинаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные отдаленные результаты лечения пациентов с ГЦР невирусной этиологии тирозинкиназными ингибиторами демонстрируют эффективность и безопасность выбранного подхода. Медианы ВБП и ОВ не уступают иммунотерапии в исследованиях реальной практики. Требуется дальнейшее изучение данной группы пациентов не только ретроспективно и в рутинной практике, но и в проспективных рандомизированных исследованиях.



Поступила / Received 12.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2025

Принята в печать / Accepted 18.06.2025

Список литературы / References

- 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>.
- Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(12):864–884. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00825-3>.
- Kardashian A, Serper M, Terrault N, Nephew LD. Health disparities in chronic liver disease. *Hepatology*. 2023;77(4):1382–1403. <https://doi.org/10.1002/hep.32743>.
- Rich NE. Changing Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma Within the United States and Worldwide. *Surg Oncol Clin N Am*. 2024;35(1):1–12. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12150546/>.
- Цуканов ВВ, Оsipенко МФ, Белобородова ЕВ, Ливзан МА, Хлынов ИБ, Алексеенко СА и др. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(4):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13>.
- Tsukanov VV, Osipenko MF, Beloborodova EV, Livzan MA, Khlynov IB, Alekseenko SA et al. Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(4):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13>.
- GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 sub-national locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2100–2123. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00367-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00367-2).
- Zeng RW, Ong CEY, Ong EYH, Chung CH, Lim WH, Xiao J et al. Global Prevalence, Clinical Characteristics, Surveillance, Treatment Allocation, and Outcomes of Alcohol-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(12):2394–2402.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.06.026>.
- Hwang SY, Dananichkul P, Agopian V, Mehta N, Parikh ND, Abou-Alfa GK et al. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2025;31(Suppl):S228–S254. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0824>.
- Broeckhoven E, Dallmeier K. Mission 2030: Toward universal hepatitis B immunization. *Hum Vaccin Immunother*. 2025;21(1):247322. <https://doi.org/10.1080/21645515.2025.247322>.
- Pedrana A, Howell J, Scott N, Schroeder S, Kuschel C, Lazarus JV et al. Global hepatitis C elimination: an investment framework. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):927–939. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30010-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30010-8).
- GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *Lancet*. 2022;400(10347):185–235. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00847-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00847-9).
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>.
- Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*. 2014;59(6):2188–2195. <https://doi.org/10.1002/hep.26986>.
- Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A et al. Global Nonalcoholic Steatohepatitis Council. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748–755.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.057>.
- Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014;60(1):110–117. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.011>.
- Pais R, Fartoux L, Goumaré C, Scatton O, Wendum D, Rosmorduc O, Ratziu V. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):856–863. <https://doi.org/10.1111/apt.14261>.
- Cho EJ, Kwack MS, Jang ES, You SJ, Lee JH, Kim YJ et al. Relative etiological role of prior hepatitis B virus infection and nonalcoholic fatty liver disease in the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic area. *Digestion*. 2011;84(Suppl. 1):17–22. <https://doi.org/10.1159/000333210>.
- Liew ZH, Goh GB, Hao Y, Chang PE, Tan CK. Comparison of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cryptogenic Versus Hepatitis B Etiology: A Study of 1079 Cases Over 3 Decades. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):585–590. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5331-x>.
- Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis in NAFLD/NASH: from pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies. *Mol Aspects Med*. 2024;95:101231. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101231>.
- Chen Y, Deng X, Li Y, Han Y, Peng Y, Wu W et al. Comprehensive molecular classification predicted microenvironment profiles and therapy response for HCC. *Hepatology*. 2024;80(3):536–551. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000869>.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
- Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukepaisarnjaroen W et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2024;35(5):448–457. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.005>.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Cheng AL et al. Overall survival and objective response in advanced unresectable hepatocellular carcinoma: A subanalysis of the REFLECT study. *J Hepatol*. 2023;78(1):133–141. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.09.006>.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862–873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>.
- Yau T, Kaseb A, Cheng AL, Qin S, Zhu AX, Chan SL et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): final results of a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(4):310–322. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00454-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00454-5).
- Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77–90. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00604-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00604-5).
- Llovet JM, Kudo M, Merle P, Meyer T, Qin S, Ikeda M et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular

- carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(12):1399–1410. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00469-2).
28. Galle PR, Decaens T, Kudo M, Qin S, Fonseca L, Sangro B et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): First results from CheckMate 9DW. *J Clin Oncol.* 2024;42(17):LBA4008-LBA4008. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_supplLBA4008.
29. Su CW, Teng W, Lin PT, Jeng WL, Chen KA, Hsieh YC et al. Similar efficacy and safety between lenvatinib versus atezolizumab plus bevacizumab as the first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Med.* 2023;12(6):7077–7089. <https://doi.org/10.1002/cam4.5506>.
30. Kim BK, Cheon J, Kim H, Kang B, Ha Y, Kim DY et al. Atezolizumab/Bevacizumab vs. Lenvatinib as First-Line Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Real-World, Multi-Center Study. *Cancers.* 2022;14(7):1747. <https://doi.org/10.3390/cancers14071747>.
31. Persano M, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M et al. Sequential therapies after atezolizumab plus bevacizumab or lenvatinib first-line treatments in hepatocellular carcinoma patients. *Eur J Cancer.* 2023;189:112933. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.05.021>.
32. Rimini M, Rimassa L, Ueshima K, Burgio V, Shigeo S, Tada T et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis. *ESMO Open.* 2022;7(6):100591. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100591>.
33. Casadei-Gardini A, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, Kudo M et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for unresectable hepa-
- tocellular carcinoma: a large real-life worldwide population. *Eur J Cancer.* 2023;180:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.017>.
34. Маевская МВ, Новрузбеков МС, Боровков ИМ, Трофимова ДГ, Жаркова МС, Луньков ВД и др. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(2):58–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67>.
35. Петкау ВВ, Бессонова ЕН, Бредер ВВ, Киселев ЕА, Киселева КЕ. Общая выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой различной этиологии? *Практическая онкология.* 2023;24(1):70–79. <https://doi.org/10.31917/2401071>.
36. Petkau VV, Bessonova EH, Breder VV, Kiselev EA, Kiselev KE. Overall survival of patients with hepatocellular carcinoma of different etiologies. *Practical Oncology.* 2023;24(1):70–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.31917/2401071>.
36. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
37. Casadei-Gardini A, Rimini M, Kudo M, Shimose S, Tada T, Suda G et al. Real Life Study of Lenvatinib Therapy for Hepatocellular Carcinoma: RELEVANT Study. *Liver Cancer.* 2022;11(6):527–539. <https://doi.org/10.1159/000525145>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.В. Петкау**

Концепция и дизайн исследования – **В.В. Петкау, Е.Н. Бессонова**

Написание текста – **В.В. Петкау**

Сбор и обработка материала – **В.В. Петкау, Н.Е. Красильникова, А.А. Тарханов**

Обзор литературы – **В.В. Петкау, Е.Н. Бессонова**

Анализ материала – **В.В. Петкау, А.А. Тарханов**

Статистическая обработка – **В.В. Петкау, Н.Е. Красильникова**

Редактирование – **В.В. Петкау**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.В. Петкау, Н.Е. Красильникова**

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Petkau

Study concept and design – Vladislav V. Petkau, Elena N. Bessonova

Text development – Vladislav V. Petkau

Collection and processing of material – Vladislav V. Petkau, Natalya E. Krasilnikova, Andrey A. Tarkhanov

Literature review – Vladislav V. Petkau, Elena N. Bessonova

Material analysis – Vladislav V. Petkau, Andrey A. Tarkhanov

Statistical processing – Vladislav V. Petkau, Natalya E. Krasilnikova

Editing – Vladislav V. Petkau

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Petkau, Natalya E. Krasilnikova

Информация об авторах:

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; vpetkau@yandex.ru

Красильникова Наталья Евгеньевна, врач-онколог, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; nkrasilnikova98@mail.ru

Бессонова Елена Николаевна, д.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением, Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>; ben@okb1.ru

Тарханов Андрей Андреевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; andrey.tarkhanov@gmail.com

Information about the authors:

Vladislav V. Petkau, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; vpetkau@yandex.ru

Natalya E. Krasilnikova, Clinical Oncologist, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; nkrasilnikova98@mail.ru

Elena N. Bessonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; Associate Professor of the Therapy Department, Faculty of Advanced Training, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; ben@okb1.ru

Andrey A. Tarkhanov, Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostic and Treatment Methods, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; andrey.tarkhanov@gmail.com

Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK при лечении метастатической меланомы: клинический случай и мини-обзор

И.В. Самойленко¹, <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, i.samoylenko@ronc.ru

А.Р. Зарецкий², <https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>, a-zaretsky@yandex.ru

Е.В. Прозоренко³, <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>, prozorenko1984@mail.ru

Л.В. Демидов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>, demdiov.lev@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 Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Лечение пациентов с метастатической меланомой по-прежнему представляет собой сложную клиническую задачу. Реальная практика лечения пациента энкорафенибом и биниметинибом после прогрессирования на комбинированной иммунотерапии и комбинированной таргетной терапии демонстрирует хорошую переносимость и достижение контроля над болезнью, в том числе в ЦНС. У пациента после прогрессирования на фоне химиотерапии, комбинированной таргетной терапии, комбинированной иммунотерапии развилось распространенное поражение оболочек головного и спинного мозга, пациент испытывал неврологические симптомы (головную боль, боль в шее, боль в спине, судорожные припадки). Повторное назначение ингибиторов BRAFi + MEKi с переключением на лекарственные препараты нового поколения позволило добиться контроля над заболеванием, регресса неврологической симптоматики и хорошего качества жизни на протяжении более 12 мес. Данный клинический случай демонстрирует потенциальную эффективность повторного применения комбинированной таргетной терапии с переключением на препараты более нового класса, что может позволить добиться контроля над заболеванием в течение длительного времени и обеспечить пациенту хорошее качество жизни. В публикации также приводится обсуждение возможных стратегий ведения пациентов после прогрессирования на ингибиторах BRAFi + MEKi, доступных в настоящее время.

Ключевые слова: меланома кожи, метастазы в головной мозг, лептоменингеальные метастазы, поздние линии лекарственного лечения, таргетная терапия, BRAF-ингибиторы, MEK-ингибиторы, энкорафениб, биниметиниб, повторное назначение терапии (rechallenge), переключение классов таргетных препаратов

Благодарности: Авторы выражают искреннюю благодарность пациенту и его близким за помощь в подготовке этой публикации. Их невероятные усилия по организации лечения и ухода для пациента стали примером самоотверженной борьбы против тяжелого недуга, достойной глубокого уважения, но также неоценима и их поддержка в предоставлении информации о лечении заболевания вне нашей клиники. Особую благодарность выражаем Е. Волковой, сотруднице компании Pierre Fabre на момент подготовки публикации, за возможность получать актуальную научную информацию с крупных онкологических конгрессов из первых уст.

Для цитирования: Самойленко ИВ, Зарецкий АР, Прозоренко ЕВ, Демидов ЛВ. Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK при лечении метастатической меланомы: клинический случай и мини-обзор. Медицинский совет. 2025;19(10):74–82. <https://doi.org/10.21518/ms2025-296>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rechallenge with BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report with a mini-review

Igor V. Samoylenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>, i.samoylenko@ronc.ru

Andrew R. Zaretsky², <https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>, a-zaretsky@yandex.ru

Evgeny V. Prozorenko³, <https://orcid.org/0000-0001-8880-1758>, prozorenko1984@mail.ru

Lev V. Demidov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>, demdiov.lev@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 Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The management of patients with metastatic melanoma remains a difficult clinical problem. Real-world practice of treating patients with encorafenib and binimatinib after progression on combination immunotherapy and combination targeted therapy demonstrates good tolerability and achievements in disease control, including the central nervous system. After progression on chemotherapy, combination targeted therapy, and combination immunotherapy, the patient developed extensive brain and spinal cord lesions and suffered from neurological symptoms (headache, neck pain, back pain, seizures). Rechallenge with BRAFi+MEKi inhibitors and switching to new generation drugs allowed us to achieve disease control, regression of neurological symptoms and a good quality of life for more than 12 months. This clinical case demonstrates the potential efficacy of rechallenge with combination targeted therapy and switching to newer class drugs, which helps achieve a long-term disease control and improve the patient's quality of life. The article also provides a discussion of possible management strategies for patients who have progressed on currently available BRAFi + MEKi inhibitors.

Keywords: skin melanoma, brain metastases, leptomeningeal metastases, late-line drug therapy, targeted therapy, BRAF inhibitors, MEK inhibitors, encorafenib, binimatinib, rechallenge, targeted drug class switching

Acknowledgements: The authors would like to express their sincere gratitude to the patient and his relatives for their assistance in preparing this article. Their incredible efforts in organizing treatment and care for the patient were an example of how to fight a serious illness, which deserves deep respect, and their support in providing information about the treatment of the disease outside our clinic is also invaluable. We would like to express special gratitude to E. Volkova, Pierre Fabrean's employee, for the opportunity to receive first-hand up-to-date scientific information from major oncology congresses at the time of preparation of this article.

For citation: Samoylenko IV, Zaretsky AR, Prozorenko EV, Demidov LV. Rechallenge with BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report with a mini-review. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(10):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-296>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы BRAF и MEK заняли прочное место в терапии пациентов с метастатической меланомой кожи, в том числе в ситуациях, ранее не поддававшихся сколько-нибудь эффективному лечению (в частности, при метастазах в головном мозге, большой распространенности опухолевого процесса и ярких клинических симптомах диссеминации заболевания). К настоящему времени в профессиональном сообществе сложилось более или менее устойчивое представление, что эффект ингибирования BRAF и MEK оказывается преходящим и большинство пациентов испытывают возврат симптомов и рост метастатических узлов через 8–14 мес. от начала терапии. Как правило, этот срок сильно зависит от степени распространенности заболевания и оказывается намного короче у больных с большей опухолевой нагрузкой в сравнении с теми, у кого имеются минимальные проявления заболевания. Тем не менее, более половины пациентов, начавших свой лекарственный путь с комбинированной таргетной терапии, будут нуждаться в проведении терапии второй линии, а для некоторых из тех, кто попробует тот или иной вариант иммунотерапии во вторую линию, вновь станет вопрос о лечебной тактике. В отсутствие большого разнообразия клинических исследований для пациентов, резистентных к основными видам терапии, в рутинной клинической практике таким пациентам обычно предлагается симптоматическое лечение, паллиативная химиотерапия или повторное назначение таргетных препаратов.

Повторное назначение таргетных препаратов обосновывается концепцией адаптивной эволюции опухоли. Согласно этой концепции, опухоли с мутацией в гене *BRAF* (или с любой другой драйверной «поломкой») представляют собой гетерогенную популяцию клеток – в ней есть

как чувствительные, так и резистентные к конкретным таргетным препаратам клоны. В ходе таргетной терапии меняется их относительная численность: резистентные клоны постепенно начинают преобладать, что и обуславливает прогрессирование заболевания – однако чувствительные клоны практически никогда не элиминируются до нуля. При этом резистентные клоны, как правило, оказываются недостаточно приспособлены к обычным условиям, поэтому через какое-то время после прекращения соответствующей терапии опухоль может оказаться репопулирована чувствительными клонами. В такой ситуации повторное назначение таргетной терапии после перерыва (rechallenge) может приводить к возобновлению контроля над опухолевым процессом (рис. 1).

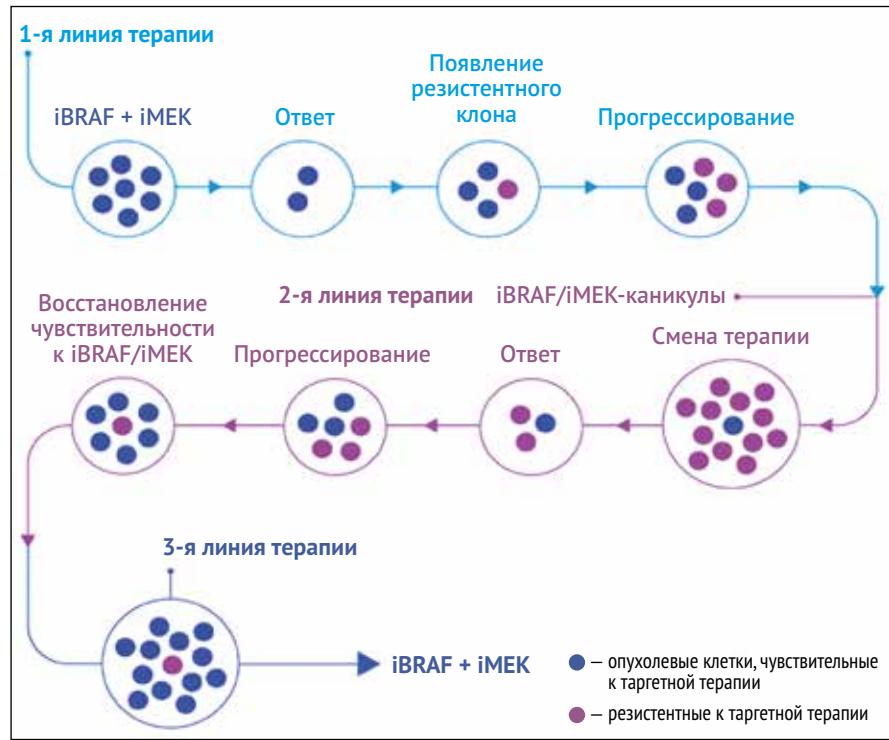
В настоящей статье мы приводим клинический случай, который, на наш взгляд, является достаточно яркой иллюстрацией данной гипотезы. У пациента с метастатической меланомой кожи и крайне неблагоприятным прогнозом после прогрессирования на 3 линиях лекарственного лечения была повторно применена комбинированная таргетная терапия (кТТ), в результате чего удалось добиться выживаемости более 12 мес. с контролем симптомов и удовлетворительным качеством жизни.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, белый мужчина, обратился к врачу в возрасте 21 года с жалобой на растущее новообразование на коже спины.

На момент обращения учился в вузе. Вредных привычек не имел, питался регулярно, имел избыток массы тела (ИМТ 29 кг/м²), профосмотры и диспансеризацию не проходил. Из семейного анамнеза известно, что отец болел раком желудка в возрасте около 50 лет. На коже

- Рисунок 1. Предполагаемый механизм противоопухолевого эффекта при повторном назначении (“rechallenge”) таргетной терапии
 ● Figure 1. The proposed mechanism of the antitumor effect during repeated administration (“rechallenge”) of targeted therapy



умеренное количество пограничных и комбинированных невусов (менее 100) размерами от 3 до 6–7 мм.

Новообразование было удалено с эстетической целью методом лазерной фотокоагуляции, по данным гистологического исследования – меланома кожи толщиной 1,5 мм без изъязвления. Для достижения хирургического клиренса через 4 нед. было выполнено иссечение послеоперационного рубца. Дополнительного лечения не получал. В 28 лет (декабрь 2016 г.) отметил головную боль, эпизод кратковременной потери сознания.

При дообследовании в объеме МРТ головного мозга и КТ грудной, брюшной полости и малого таза выявлен метастаз в левой лобной доле до 3,0 см с кровоизлиянием.

С учетом того, что метастаз на момент диагноза вызывал клинические симптомы, пациенту было предложено хирургическое лечение, которое и было выполнено. При контрольном МРТ через 1 мес. после операции (январь 2017 г.) отмечено появление новых метастазов в головном мозге (не менее 7), а также появление симптомного метастаза в левой большеберцовой кости. Пациенту выполнена стереотаксическая радиохирургия на аппарате «Гамма-нож» на метастазы в головном мозге (январь 2017 г., СОД 24 Гр) и начат курс химиотерапии первой линии по схеме: темозоломид 200 мг/м² в день 1–5 внутрь.

Внеплановое контрольное обследование показало дальнейшее прогрессирование болезни: новые метастазы в головном мозге. К февралю 2017 г. стало известно о наличии у пациента мутации в гене BRAF V600E, и пациент был переключен на кТТ дабрафенибом 150 мг 2 р/сут внутрь и траметинибом 2 мг 1 р/сут утром. Из-за

сложностей в лекарственном обеспечении на старте терапии пациент получал монотерапию дабрафенибом в течение приблизительно 6 нед.

По данным исследований уже через 2 мес. терапии (май 2017 г.) контрольные очаги уменьшились с 1,0 до 0,6 см (в правой теменной доле) и с 0,5 до 0,3 см (в левой лобной доле), очаг в левой большеберцовой кости уменьшился с 5,0 до 0,5 см. Пациент продолжал прием кТТ без больших перерывов. Из нежелательных явлений обращали на себя внимание приступы пирексии, однако они быстро купировались кратковременным перерывом в приеме обоих препаратов (1–2 дня). При контролльном обследовании в мае 2019 г. (26 мес. от начала терапии) выявлено локальное олигопрогрессирование опухолевого процесса в головном мозге (по данным МРТ и ПЭТ/КТ головного мозга с метионином 2019 г.: ИН макс. = 1,85, размеры – 11 × 12 × 15 мм). Выполнен повторный сеанс стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож»

(СОД = 24 Гр, май 2019 г.) на область продолженного роста метастаза в правой лобной доле головного мозга.

Однако при краткосрочном контроле через 1 мес. отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания: появление нового очага в головном мозге до 0,3 см (в левой лобной доле головного мозга). При этом пациент не нуждался в поддержке глюкокортикоидами, а симптомы заболевания отсутствовали.

Пациент переведен на 3-ю линию лекарственной терапии – комбинированную иммунотерапию ниволумаб + ипилимумаб, которую получил с июля по сентябрь 2019 г. После 3-го цикла комбинированной иммунотерапии у пациента возник иммуноопосредованный нефрит и острые почечная недостаточность, потребовавшая лечения в стационаре и применения ГКС (1 мг/кг в пересчете на преднизолон). Иммуноопосредованная токсичность разрешилась в течение 4 нед. По данным обследования в сентябре 2019 г. – без убедительных признаков прогрессирования заболевания, однако, стали нарастать явления постлучевого некроза с выраженным перифокальным отеком в правой лобной доле головного мозга. Продолжена терапия ниволумабом 240 мг в/в кап. каждые 14 дней в монорежиме, к терапии присоединен бевасизумаб 5 мг/кг каждые 14 дней. В декабре 2019 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения очага постлучевого некроза и перифокального отека. По другим органам – полный эффект, без признаков метастазов (ПЭТ-КТ всего тела от ноября 2017 г., февраля, мая, августа 2018 г., марта, июля и декабря 2019 г.). По данным МРТ головного мозга с контрастным усиливением от 10 января 2020 г. – выраженная частичная регрессия

постлучевого некроза и перифокального отека в правой лобной доле головного мозга, стабилизация очага в правой теменной доле (размер до 0,7 см), уровень ЛДГ снизился до нормы. Клинически также наступило улучшение. Пациент продолжал терапию ниволумабом до лета 2020 г., когда отметил появление неврологической симптоматики: появление и нарастание левостороннего гемипареза. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением от 03 июня 2020 г. обнаружено увеличение размеров постлучевого некроза и перифокального отека, при краткосрочном контроле МРТ – увеличение размеров метастазов в правой теменной доле головного мозга (до 13 мм), в правой лобной доле (до 31 мм) головного мозга, также стал определяться метастаз в мягких тканях спины (до 19 мм).

В июле 2020 г. была прекращена иммунотерапия ниволумабом и выполнен еще один сеанс стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» на опухолевый очаг в правой теменной доле головного мозга (СОД = 22 Гр), а опухолевыйузел из правой лобной доли головного мозга удален хирургически в августе 2020 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, морфологически – метастаз меланомы (смешанные изменения, лечебный патоморфоз II степени) (рис. 2).

В послеоперационном периоде отмечена клиника бурного прогрессирования заболевания: выраженный болевой синдром в пояснице, с трудом купирующийся опиатами, левосторонний гемипарез, головные боли, боли в области крестца и левого тазобедренного сустава. По клинико-рентгенологическим данным установлен канцероматоз оболочек головного и спинного мозга (вплоть до L4-S1). Планировалось переключение на препараты нового поколения (энкорафениб, биниметиниб) с учетом данных о потенциальной более высокой эффективности энкорафениба, однако пациент ввиду тяжести состояния не мог получить доступ к данным препаратам в тот момент времени. В связи с этим 20 августа 2020 г. был начат курс комбинированной таргетной терапии (IV линия лечения) дабрафенибом и траметинибом.

Перерыв между окончанием предыдущего курса данных препаратов и возобновлением их приема составил 390 дней. На фоне лечения был отмечен выраженный быстрый клинический эффект: неврологические симптомы регрессировали в течение 5–7 дней, а спустя 3 нед. после операции удалось выполнить стереотаксическую радиохирургию на аппарате «Гамма-нож» на область ложа удаленного метастаза в правой лобной доле головного мозга (сентябрь 2020 г., РОД = 10 Гр). Краткосрочный МРТ-контроль продемонстрировал полный регресс ранее выявленных изменений на уровне L4-S1 (в сравнении с данными МРТ от августа 2020 г.). По данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ в октябре 2020 г. отмечен частичный эффект в виде

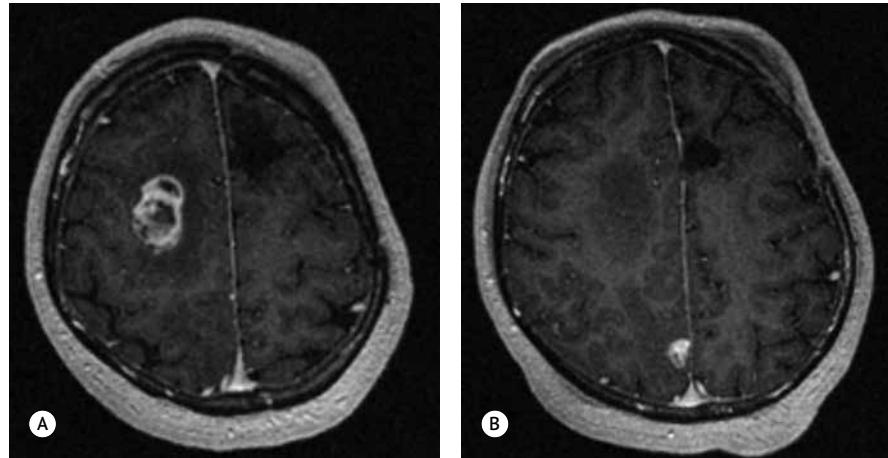
уменьшения размеров и метаболической активности образования в мягких тканях спины с 19 (SUV = 3,13) до 1 мм (SUV = 1,78), в сравнении с данными ПЭТ / КТ июня 2020 г. По другим органам – без убедительных признаков опухолевого поражения. Клинически – значительное улучшение.

В апреле 2021 г. при сохранении достигнутого ответа пациент получил доступ к терапии препаратами нового поколения и без какого-либо перерыва переключился на энкорафениб – 450 мг (6 табл. по 75 мг) 1 р/сут внутрь постоянно + биниметиниб 45 мг (3 табл. по 15 мг) внутрь 2 р/сут постоянно. В момент начала терапии данные ЛС не были зарегистрированы в России, и пациент получал их в другой стране. Лечение переносилось удовлетворительно, каких-либо жалоб или нежелательных явлений, связанных с препаратами, пациент не отмечал. Сохранялся минимальный неврологический дефицит в левой верхней конечности. По данным радиологических исследований (МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, ПЭТ-КТ с 18-ФДГ с/в контрастированием), выполняемых на регулярной основе, сохранялся полный ответ по экстракраниальным очагам и глубокий частичный ответ по очагам в головном мозге (трудно дифференцируемый с постлучевыми изменениями).

Локальное прогрессирование опухолевого процесса в головном мозге было отмечено только в январе 2022 г.: было выявлено нарастание перифокального отека в правой теменной доле, увеличение очага в левой лобной доле и новый очаг в левой лобной доле. В январе 2022 г. был выполнен сеанс стереотаксической радиохирургии на 3 очага в головном мозге, терапия энкорафенибом и биниметинибом продолжалась. С учетом явлений радионекроза было также проведено 4 курса монотерапии бевацизумабом (июль – сентябрь 2022 г.) с рентгенологическим эффектом. В октябре 2022 г. пациент отметил появление боли в левой руке, по данным МРТ – локальное прогрессирование опухолевого процесса в ЦНС в виде метастатического поражения оболочек спинного мозга на уровне C7 шейного отдела позвоночника (экстрамедуллярно и интрадурально – 2 узловые опухоли: 17 × 7 × 6 мм, 12 × 6 × 4 мм), в головном мозге – без признаков прогрессирования

● Рисунок 2. МРТ головного мозга, режим T1 с контрастированием, аксиальная проекция

● Figure 2. Brain MRI, axial view of T1 MRI with contrast agent



Примечание. А – метастаз в правой лобной доле с перифокальным отеком и участками некроза в центре, послеоперационная полость в левой лобной доле без признаков рецидива; В – мелкий метастаз в медиальных отделах правой теменной доли.

опухолевого процесса. Проведен курс стереотаксической радиотерапии на лептоменингеальные метастазы на уровне C7 (3 фракции по 9 Гр, СОД = 27 Гр, или 60 изо Гр, в декабре 2023 г.). Продолжена терапия энкорафенибом и биниметинибом. При обследовании в мае 2023 г. выявлены новые метастазы в спинном мозге, при этом в головном мозге и по другим органам – без признаков прогрессирования. В июне 2023 г. пациент отметил появление боли в области копчика, тогда же было выполнено облучение лептоменингеальных метастазов на уровне Th9 и C7.

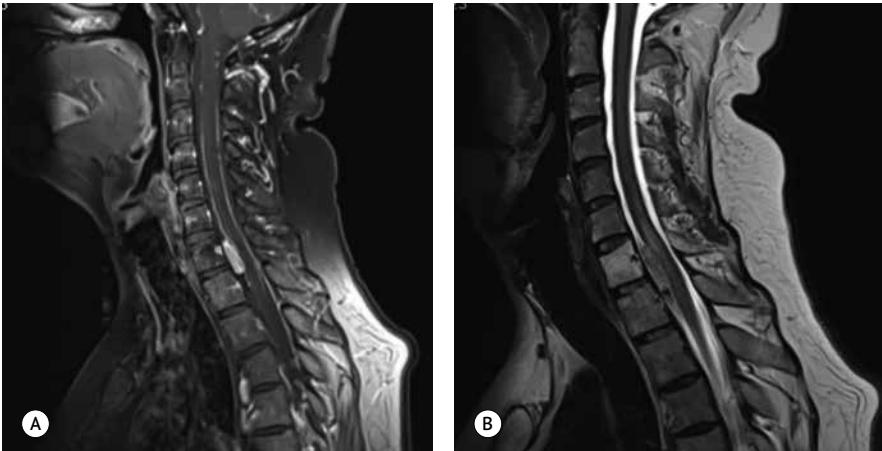
К кТТ с июня 2023 г. был присоединен пембролизумаб в дозировке 200 мг 1 р/21 день (V линия терапии). Терапию пембролизумабом пациент получал по август 2023 г. Осложнений отмечено не было, однако нарастали боль в спине и нижний парапарез (рис. 3).

С августа 2023 г. пациент прекратил прием энкорафениба и биниметиниба, поскольку не смог более посещать медицинский центр за рубежом и после этого получил 2 цикла химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 5 + бевасизумаб 5 мг/кг (VI линия терапии), которая была завершена в сентябре 2023 г. Неожиданных нежелательных явлений не отмечено, тем не менее неврологические симптомы нарастили, усиливалась боль в спине и ногах, пациенту требовались опиаты для обезболивания, нарастал нижний парапарез, отмечено нарушение тазовых функций.

В связи с этим он был переведен на терапию: дабрафениб 150 мг 2 р/сут + траметиниб 2 мг 1 р/сут, на фоне которой было зафиксировано клиническое ухудшение. С октября 2023 г. схема изменена на дабрафениб 300 мг 2 р/сут + траметиниб 2 мг 2 р/сут (т.е. доза обоих препаратов была повышенна в 2 раза относительно зарегистрированной). На этом фоне вновь была отмечена положительная динамика как по клинической картине, так и по данным МРТ. Переносимость лечения была относительно удовлетворительной в течение первого месяца терапии (в анализах крови без клинически значимых отклонений), однако пациент отмечал более частые эпизоды пирексии до 39,5 С, акнеформной сыпи и мышечной слабости, которые купировались снижением дозы дабрафениба

● Рисунок 3. МРТ шейного отдела позвоночника, сагittalная проекция

● Figure 3. Cervical spine MRI, sagittal view



Примечание. А – в режиме T1 с контрастированием определяется лептоменингеальное поражение оболочек спинного мозга с наибольшим узлом по вентральной поверхности спинного мозга на уровне C7-Th1 позвонков; В – в режиме T2 метастатический узел вызывает сдавление спинного мозга с развитием интрамедуллярного отека на уровне C7 позвонка.

и траметиниба до стандартной. На фоне лечения была зафиксирована клиническая стабилизация заболевания. В начале марта 2024 г. пациент был госпитализирован в инфекционный стационар с положительным тестом на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), где умер в день госпитализации от сепсиса в возрасте 35 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай является яркой демонстрацией пользы от повторного назначения таргетных препаратов, уже показавших клинический эффект на предыдущих линиях лечения. Пациент боролся с метастатической меланомой [эквивалент IVM1d(1) стадии] более 6,5 лет, и нет сомнений, что главную роль в контроле его заболевания сыграла именно комбинированная таргетная терапия.

Основные вопросы, которые встают перед практикующим врачом и его пациентами, можно свести к следующим:

1. Целесообразно ли проводить повторное назначение ингибиторов BRAFi + MEKi в случае, когда развилась приобретенная резистентность?

2. Целесообразно ли вообще отменять комбинированную таргетную терапию или можно просто присоединить к ней какое-либо третье лекарственное средство?

3. Целесообразно ли при повторном назначении менять лекарственные препараты внутри класса?

4. Целесообразно ли эскалировать дозы таргетных препаратов?

Поскольку наш клинический случай затронул почти все упомянутые здесь вопросы, мы попробуем также найти подходящие ответы в опубликованной литературе.

1. Обоснованность повторного назначения комбинированной таргетной терапии после прогрессирования

Несмотря на большой спрос на такие данные, проспективных рандомизированных исследований по терапии 3+ линии лекарственного лечения метастатической меланомы кожи в настоящее время нам найти не удалось. Проблема повторного назначения анализируется на основе данных реальной практики многих лечебных учреждений в раз-

ных странах, что накладывает определенный отпечаток на качество таких данных. Из ретроспективного анализа практически никогда невозможно выяснить, какова роль самого вмешательства, а какова роль фактора селекции пациентов, поэтому, несмотря на очевидно позитивные публикации, к ним все же следует относиться с осторожностью [1–3]. Так, коллеги из Голландии, Olivier J. Van Not et al. [4] приводят результаты анализа национального регистра. Данные обо всех пациентах с распространенной меланомой, получавших повторное лечение с помощью BRAFi/MEKi, были получены из Голландского регистра лечения меланомы. Авторы проанализировали частоту объективного ответа

(ORR), выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) и общую выживаемость (OS) как при первичном, так и при повторном назначении. В работу включено 468 пациентов (и это самая многочисленная на сегодняшний день когорта), которые прошли по крайней мере 2 этапа лечения BRAFi/MEKi. Частота ответа на лечение составила 43%, медиана PFS составила 4,6 мес. (95% доверительный интервал [ДИ] 4,1–5,2), а медиана OS составила 8,2 мес. (95% ДИ 7,2–9,4). Медиана PFS после повторного назначения у пациентов, которые прекратили лечение BRAFi/MEKi в связи с прогрессированием заболевания, составила 3,1 (95% ДИ 2,7–4,0) против 5,2 мес. (95% ДИ 4,5–5,9) у пациентов, которые прекратили лечение по другим причинам. Прекращение первого курса лечения из-за прогрессирования заболевания и повышения уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы было связано с более низкими шансами на ответ и ухудшением показателей PFS и OS. Симптоматические метастазы в головной мозг были связаны с худшей выживаемостью, в то время как более длительный интервал между первым лечением и повторным назначением был связан с лучшей выживаемостью. Ответ на первое лечение BRAFi/MEKi не был связан с ответом или выживаемостью при их повторном назначении [4]. Это исследование подтверждает, что повторное назначение может приносить пользу пациентам, вопрос только в том, большую или меньшую в сравнении с любой другой тактикой лечения.

Аналогичные сведения были получены и в другом наблюдательном / регистровом исследовании ADOREG, правда, в отношении адьювантной терапии. В этом исследовании оценивалась эффективность последующих методов лечения после рецидива меланомы III стадии после адьювантной таргетной терапии. Пациенты, получавшие повторно таргетную терапию в качестве «второго адьювантного» лечения при локорегионарном рецидиве, имели более длительный период безрецидивной выживаемости (БРВ-2) по сравнению со «вторым адьювантным» назначением антител к PD-1 (41 против 6 мес., $p = 0,009$) [5].

В небольшом проспективном открытом исследовании 2-й фазы, проведенном в Бельгии, 25 пациентов с меланомой с мутацией в кодоне 600 гена *BRAF*, которые ранее получали ингибиторы *BRAF* (с ингибиторами MEK или без них) и не получали лечения в течение как минимум 12 нед, получали кТТ. Частичный ответ был зафиксирован у 8 (32%) из 25 пациентов (95% ДИ 15–54; у 6 пациентов прогрессировал на фоне предыдущего лечения дабрафенибом в сочетании с траметинибом, а у 2 пациентов прогрессировал на фоне предыдущей монотерапии ингибиторами *BRAF*). Стабильное течение заболевания было отмечено у 10 пациентов (40%; 95% ДИ 21–61). Повторное назначение кТТ хорошо переносилось. Неожиданных побочных эффектов, связанных с лечением 4-й или 5-й степени, не наблюдалось. Авторы также приходят к выводу, что повторное применение кТТ представляет собой потенциально новый вариант лечения для этих пациентов [6].

Несмотря на сугубо клиническое, отчасти вынужденное происхождение таких данных во всех медицинских организациях (а что еще назначить пациенту после неудачи

кТТ и иммунотерапии?), имеются также и молекулярно-биологические обоснования подобного подхода. Так, например, M.L. Hartman et al. [7] продемонстрировали, что отмена / повторное назначение траметиниба вызывали обратимые изменения активности ERK1/2, влияющие на баланс между белками, обеспечивающими выживание, и белками, поддерживающими апоптоз. Были обнаружены обратимые изменения в уровнях MCL-1 и ингибиторах MCL-1, BIM и NOXA. Процентное содержание аннексин-V-позитивных клеток наиболее эффективно увеличивалось в резистентных к траметинибу клетках меланомы, проявляющих фенотип p-ERK1/2low/MCL-1low/BIMhigh/NOXAlow, со значениями EC50 при концентрациях всего 0,1 мкм. Более высокая активность ERK1/2, связанная с повышенным уровнем MCL-1 и сниженным уровнем BIM, ограничивала проапоптотическую активность S63845, на которую дополнительно влиял уровень NOXA и тем самым мог делать его чувствительным к траметинибу [7].

В целом недавно проведенный систематический обзор подобных ретроспективных исследований J.N. Priantti et al. может подытожить наши клинические знания о повторном назначении кТТ: в обзор были включены 7 исследований, в которых приняли участие 400 пациентов. Большинство пациентов получали иммунотерапию до исследования, а 79% – комбинацию BRAFi/MEKi. В этом исследовании было обнаружено, что медиана выживаемости без прогрессирования составила 5 мес., а общая выживаемость – 9,8 мес. Одногодичная выживаемость составила 42,63%, частота ответов на лечение составила 34%, а контроля над заболеванием – 65%. Новых или неожиданных опасений по поводу безопасности не возникало [8].

Таким образом, если мы хотим искать какую-либо стратегию для пациентов с мутацией в гене *BRAF*, прогрессировавших на кТТ и на ингибиторах контрольных точек иммунитета, то она должна быть не хуже повторного назначения кТТ.

Наш пациент после повторного назначения кТТ прожил 42,5 мес., что превышает описанные медианы более чем в 4 раза. Возможно, это связано в том числе и с другими стратегиями, которые мы применили.

2. Продолжение терапии с добавлением третьего агента

Продолжение таргетной терапии при прогрессировании не является такой уж редкой стратегией в лечении солидных опухолей. Несмотря на то что практически при любых локализациях опухолей такая тактика вызывает дискуссию, тем не менее (особенно при большой распространенности и не слишком глубоком ответе на инициальную терапию) терапия тем же самым агентом после прогрессирования может считаться оправданной практикой (например, при EGFR-позитивном раке легкого [9]). Но в случае с меланомой кожи всегда следует держать в голове эффективную комбинированную или моноиммунотерапию анти-PD1. Имеющиеся данные в настоящее время убедительно демонстрируют пользу от старта с иммунотерапии с последующим переключением на кТТ (исследование SECOMBIT [10], DREAMseq [11]) при прогрессировании. Однако пациенты, которым в качестве первой линии выбрана кТТ в реальной жизни, по всей видимости, не были кандидатами на проведение любого вида

иммунотерапии, и, если в такой клинической ситуации прогрессирование наступает, то отмена кТТ с переключением на иммунотерапию не всегда проходит совершенно безболезненно. В этой связи ограниченные данные по применению тройных комбинаций во 2+ линии терапии меланомы весьма ценные. L. Zimmer et al. [12] представили в 2023 г. ретроспективное исследование, в которое были включены 59 пациентов с распространенной меланомой, которые получали лечение ингибиторами BRAF и MEK в комбинации с ингибитором PD1 после неэффективности как минимум одной стандартной терапии. У 20 человек (33,9%) был ECOG PS 1, у 46 человек (78%) было 3 или более метастазов, у 40 человек (67,8%) были метастазы в головной мозг, а у 25 (42,2%) до начала тройной терапии уровень ЛДГ был выше верхней границы нормы. Среднее время наблюдения составило 16,2 мес. (межквартильный размах (IQR), 6,02–20,81). Среднее число предыдущих курсов лечения составило 2 (диапазон от 1 до 6); 40 пациентов (67,8%) предварительно прошли по крайней мере 1 курс ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКИ) и ТТ в любой последовательности. В результате лечения тройной комбинацией общая частота ответа на лечение составила 44,1% ($n = 26$), а контроль над заболеванием – 55,9% ($n = 33$) при средней продолжительности ответа 13,7 мес. (диапазон 5,4–33,2). Медиана PFS для всей когорты составила 6 мес. (95% ДИ 3,88–8,08), а 12-мес. PFS составила 29,4% (95% ДИ 17,8–42,1) и 24-мес. показатель PFS составил 20,2% (95% ДИ 11,0–32,8). Медиана OS составила 15,7 мес. (95% ДИ 8,1–23,3), при этом 12-мес. OS составила 52,7% (95% ДИ 39,1–65,7), а 24-мес. OS – 43,2% (95% ДИ 29,6–55,9). Авторы приходят к выводу, что тройная терапия может быть эффективна у пациентов с запущенной меланомой, прошедших интенсивное предварительное лечение, и может стать альтернативой лечения после неэффективности стандартной терапии с использованием ИКИ и ТТ [12]. Аналогичные результаты были получены нами (ISABELLA trial) [13].

У нашего пациента не было отмечено какой-либо клинической пользы от присоединения к комбинированной таргетной терапии пембролизумабом, и в связи с ухудшением общего состояния, возникновением потребности в стероидах на фоне прогрессирования метастазов в спинном мозге от такого плана лечения пришлось отказаться.

Тем не менее, добавление к терапии агентов, способных вернуть утраченную чувствительность к таргетным препаратам, изучается пока без крупных подвижек. Добавление к кТТ гидроксихлорохина в надежде задействовать механизмы резистентности, связанные с аутофагией, изучалось в исследовании 2-й фазы [14] и привело к восстановлению чувствительности к кТТ не менее чем у 20% пациентов, что в целом указывает на то, что такая стратегия как минимум заслуживает изучения.

Также в целом было показано, что другие весьма доступные препараты, такие как паклитаксел, так же задействующие механизмы аутофагии, могут быть эффективны после предварительного лечения кТТ [15]. Могут ли такие препараты быть применены в комбинации с кТТ для преодоления резистентности, требует изучения. Переключение

пациента на паклитаксел-содержащую терапию не привело к каким-либо значимым успехам.

Безусловно, все сообщество с нетерпением ждет результатов исследований разрабатываемых ингибиторов MET, AKT, ERK и других сигнальных молекул, а также метаболических механизмов, вовлеченных в формирование приобретенной резистентности к кТТ, которые пока, к сожалению, все еще очень не близки к клиническому применению [16–20].

3. Целесообразно ли при повторном назначении менять лекарственные препараты внутри класса?

С учетом того, что в настоящее время на рынке доступны 3 пары лекарственных препаратов, ингибирующих MAPK-каскад, совершенно справедливым будет вопрос о целесообразности переключения между ними. Можем ли ожидать большего эффекта, если будем пробовать новую комбинацию BRAFi + MEKi после прогрессирования на другой комбинации? Несколько исследований рассматривали возможность и целесообразность переключения между различными комбинациями BRAFi и MEKi.

В ретроспективном исследовании J. Tietze с участием 60 пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой была оценена эффективность повторного лечения ингибитором BRAF (BRAF2) с ингибированием MEK или без него после прогрессирования заболевания после предыдущего лечения ингибитором BRAF (BRAF1) с ингибированием MEK или без него. Интересно, что была отмечена более низкая эффективность при повторном использовании того же ингибитора BRAF. Большинство проанализированных пациентов (53/60) получали 2 различных ингибитора BRAF, в то время как 7 пациентов получали идентичные препараты BRAF1 и BRAF2. Четверо из этих пациентов получали комбинацию BRAF1 с ингибитором MEK, а после повторного приема BRAF2 пятеро получали дополнительный ингибитор MEK. Все эти 7 пациентов хорошо ответили на BRAF1, получив 1 полный ответ, 5 частичных ответов и 1 стабилизацию. Но частота контроля над заболеванием у этих пациентов после повторного применения того же ингибитора BRAF, что и раньше, была низкой; только у 29% (2/7) пациентов, получавших одинаковые ингибиторы BRAF1 и BRAF2, была стабилизация после применения BRAF2 по сравнению с 60% (32/53) случаев контроля над заболеванием у пациентов, получавших различные ингибиторы BRAF1 и BRAF2. Медиана PFS также была короче и составила 5,4 мес. у пациентов с одинаковыми BRAF1 и BRAF2 по сравнению с 8,9 мес. у пациентов с разными BRAF1 и BRAF2. Однако из-за небольшого числа пациентов разница была незначительной [1].

В исследовании M. Salzmann et al. провели многоцентровой ретроспективный анализ результатов лечения пациентов из 6 немецких центров, которые получали 2 различные комбинации BRAFi и MEKi [21]. Всего в исследование было включено 94 пациента: 38 пациентам (40%) повторно назначена альтернативная комбинация из-за ранее имевшей место неприемлемой токсичности, а 51 (54%) – альтернативная комбинация повторно назначена из-за прогрессирования заболевания и 5 (5%) были включены по другим причинам. Из 44 пациентов, у которых развилась

дозолимитирующая токсичность (ДЛТ) на первой комбинации BRAFi + MEKi, только у 5 (11%) наблюдалась такая же ДЛТ на альтернативной комбинации, но новый вид ДЛТ был отмечен у 13 пациентов (30%). Шести пациентам (14%) пришлось прекратить второй курс лечения BRAFi из-за его токсичности. У большинства пациентов удалось избежать нежелательных явлений, связанных с приемом других препаратов, путем перехода на другую комбинацию. Данные об эффективности были аналогичны данным о повторном исследовании BRAFi + MEKi в предыдущих исследованиях, при этом общий показатель ответа составил 31% у пациентов, которые ранее переходили на лечение.

4. Целесообразно ли эскалировать дозы таргетных препаратов?

Наш пациент в течение приблизительно 6 мес. принимал эскалированные дозы дабрафениба и траметиниба, что позволило ему получить некоторое клиническое улучшение после прогрессирования на стандартной дозе терапии. По данным исследований I фазы BREAK-I, дозы дабрафениба были увеличены до 300 мг 2 раза в день, при этом максимальная переносимая доза не была зарегистрирована, тем не менее в последующие фазы, исходя из данных о безопасности, фармакокинетике и эффективности, была выбрана доза 150 мг 2 раза в день [22]. Что касается ингибитора MEK (траметиниба), то проявления центральной серозной ретинопатии в исследовании 1-й фазы были его дозолимитирующей токсичностью, которая не позволила увеличить дозу более 3 мг в день, которая была объявлена максимально переносимой при постоянном ежедневном приеме траметиниба. Изучались также и схемы приема траметиниба с нагрузочной дозой до 10 мг/сут с последующим переходом на 3 мг/сут. Однако после первого курса лечения 3 мг в день переносились плохо. Таким образом,

на основании данных о безопасности, длительной переносимости, фармакокинетике, фармакодинамике и клинической эффективности в качестве рекомендуемой дозы траметиниба для 2-й фазы лечения была выбрана суточная доза 2 мг [23]. Нам не встретилось в литературе описания такого способа преодоления резистентности к BRAF/MEK ингибиторам, как мы полагаем, в первую очередь из-за соображений безопасности. У нашего пациента была отмечена дозолимитирующая токсичность в виде пирексии, при этом отчетливо отмечался хоть и кратковременный, но клинически значимый эффект от терапии. Пожалуй, такой способ преодоления резистентности к BRAFi/MEKi является наименее предпочтительным и наиболее кратковременным и ухудшающим качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что не существует хорошо организованных клинических исследований в отсутствие явной эффективной терапии, преодолевающей резистентность к терапии BRAFi/MEKi, создается устойчивое впечатление, что повторное применение после прогрессирования, в том числе в комбинациях с различными потенциальными модификаторами, может давать дополнительные месяцы качественной жизни пациентам с BRAF-мутированной меланомой. Новые лекарственные стратегии, направленные на преодоление резистентности к BRAFi/MEKi, будь то rechallenge, новые комбинации или появление таргетных препаратов нового поколения являются крайне востребованными для данной непростой и нередкой клинической ситуации.

Поступила / Received 20.12.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2025

Принята в печать / Accepted 10.06.2025



Список литературы / References

- Tietze JK, Forschner A, Loquai C, Mitzel-Rink H, Zimmer L, Meiss F et al. The efficacy of re-challenge with BRAF inhibitors after previous progression to BRAF inhibitors in melanoma: A retrospective multicenter study. *Oncotarget*. 2018;9(76):34336–34346. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26149>.
- Valpione S, Carlino MS, Mangana J, Mooradian MJ, McArthur G, Schadendorf D et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*. 2018;91:116–124. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.12.007>.
- Amann VC, Hoffmann D, Mangana J, Dummer R, Goldinger SM. Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic BRAFV600-mutated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1638–1640. <https://doi.org/10.1111/jdv.14268>.
- Van Not JL, van den Eertwegh AJM, Haanen JB, van Rijn RS, Aarts MJB, van den Berkmoet F et al. BRAF/MEK inhibitor rechallenge in advanced melanoma patients. *Cancer*. 2024;130(9):1673–1683. <https://doi.org/10.1002/cncr.35178>.
- Haist M, Stege H, Rogall F, Tan Y, von Wasielewski I, Klespe KC et al. Treatment management for BRAF-mutant melanoma patients with tumor recurrence on adjuvant therapy: a multicenter study from the prospective skin cancer registry ADOREG. *J Immunother Cancer*. 2023;11(9):e007630. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007630>.
- Schreuer M, Jansen Y, Planken S, Chevoleit I, Seremet T, Kruse V, Neyns B. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):464–472. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30171-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30171-7).
- Hartman ML, Kozięj P, Kluszczyńska K, Czyz M. Pro-Apoptotic Activity of MCL-1 Inhibitor in Trametinib-Resistant Melanoma Cells Depends on Their Phenotypes and Is Modulated by Reversible Alterations Induced by Trametinib Withdrawal. *Cancers*. 2023;15(19):4799. <https://doi.org/10.3390/cancers15194799>.
- Priantti JN, Vilbert M, Madeira T, Moraes FCA, Hein ECK, Saeed A, Cavalcante L. Efficacy and Safety of Rechallenge with BRAF/MEK Inhibitors in Advanced Melanoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023;15(15):3754. <https://doi.org/10.3390/cancers15153754>.
- Mu Y, Hao X, Yang K, Ma D, Wang S, Xu Z, Li J, Xing P. Clinical Modality of Resistance and Subsequent Management of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Failing Treatment with Osimertinib. *Target Oncol*. 2019;14(3):335–342. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00644-6>.
- Ascierto PA, Casula M, Bulgarelli J, Pisano M, Piccinini C, Piccin L et al. Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial. *Nat Commun*. 2024;15(1):146. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44475-6>.
- Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMse Trial-ECOG ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):186–197. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>.
- Zimmer L, Dimitriou F, Grover P, Hassel JC, Erdmann M, Forschner A et al. Anti-PD1 plus BRAF/MEK inhibitors (triplet therapy) after failure of standard therapy in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2023;41:9528–9528. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl9528.
- Samoylenko I, Kolonotareva Yu, Kogay E, Zhukova N, Utyashev I, Ivannikov M et al. Triple combination of vemurafenib, cobimetinib and atezolizumab in real clinical practice in Russian Federation: results of the A1 cohort of the ISABELLA study. *Front Oncol*. 2024;14:1395378. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1395378>.
- Awada G, Schwarze JK, Tiitgtat J, Fasolino G, Kruse V, Neyns B. A lead-in safety study followed by a phase 2 clinical trial of dabrafenib, trametinib and hydroxychloroquine in advanced BRAFV600 mutant melanoma patients previously treated with BRAF-/MEK-inhibitors and immune checkpoint inhibitors. *Melanoma Res*. 2022;32(3):183–191. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000821>.

15. Samoylenko I, Kharkevich G, Petenko NN, Orlova KV, Sinelnikov I, Utyashev IA et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with metastatic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):9552–9552. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9552.
16. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, Yap KCH, Jacot W, Jones RH et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer.* 2023;22(1):138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>.
17. White MG, Szczepaniak Sloane R, Witt RG, Reuben A, Gaudreau PO, Andrews MC et al. Short-term treatment with multi-drug regimens combining BRAF/MEK-targeted therapy and immunotherapy results in durable responses in Braf-mutated melanoma. *Oncimmunology.* 2021;10(1):1992880. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.1992880>.
18. Gao MZ, Wang HB, Chen XL, Cao WT, Fu L, Li Y et al. Aberrant modulation of ribosomal protein S6 phosphorylation confers acquired resistance to MAPK pathway inhibitors in BRAF-mutant melanoma. *Acta Pharmacol Sin.* 2019;40(2):268–278. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0020-z>.
19. Soumoy L, Schepkens C, Krayem M, Najem A, Tagliatti V, Ghanem GE et al. Metabolic Reprogramming in Metastatic Melanoma with Acquired Resistance to Targeted Therapies: Integrative Metabolomic and Proteomic Analysis. *Cancers.* 2020;12(5):1323. <https://doi.org/10.3390/cancers12051323>.
20. Salzmann M, Wald A, Stege H, Loquai C, Zimmer L, Hayani KM et al. Tolerability of BRAF and MEK Inhibitors for Metastasized Melanoma after Intra-Class Switch: A Multicenter, Retrospective Study. *Cancers.* 2023;15(5):1426. <https://doi.org/10.3390/cancers15051426>.
21. Rodriguez CI, Castro-Perez E, Prabhakar K, Block L, Longley BJ, Wisinski JA et al. EPAC-RAP1 Axis-Mediated Switch in the Response of Primary and Metastatic Melanoma to Cyclic AMP. *Mol Cancer Res.* 2017;15(12):1792–1802. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0067>.
22. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, Kim KB, Arkenau TH, Brown MP et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1893–1901. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60398-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60398-5).
23. Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, Nallapareddy S, Gordon MS, Becerra C et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):773–781. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70270-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70270-X).

Вклад авторов:**Концепция статьи – И.В. Самойленко, Л.В. Демидов****Написание текста – И.В. Самойленко, А.Р. Зарецкий, Е.В. Прозоренко, Л.В. Демидов****Сбор и обработка материала – И.В. Самойленко, Е.В. Прозоренко****Обзор литературы – И.В. Самойленко, А.Р. Зарецкий****Редактирование – И.В. Самойленко, А.Р. Зарецкий, Е.В. Прозоренко****Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Самойленко, А.Р. Зарецкий, Е.В. Прозоренко, Л.В. Демидов****Contribution of authors:****Concept of the article – Igor V. Samoylenko, Lev V. Demidov****Text development – Igor V. Samoylenko, Andrew R Zaretsky, Evgeny V. Prozorenko, Lev V. Demidov****Collection and processing of material – Igor V. Samoylenko, Evgeny V. Prozorenko****Literature review – Igor V. Samoylenko, Andrew R. Zaretsky****Editing – Igor V. Samoylenko, Andrew R Zaretsky, Evgeny V. Prozorenko****Approval of the final version of the article – Igor V. Samoylenko, Andrew R Zaretsky, Evgeny V. Prozorenko, Lev V. Demidov****Согласие пациентов на публикацию:** пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.**Basic patient privacy consent:** patient signed informed consent regarding publishing their data.**Обмен исследовательскими данными:** данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.**Research data sharing:** derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.**Информация об авторах:****Самойленко Игорь Вячеславович**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; i.samoylenko@ronc.ru**Зарецкий Андрей Ростиславович**, старший научный сотрудник отдела молекулярных технологий Научно-исследовательского института трансляционной медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; a-zaretsky@yandex.ru**Прозоренко Евгений Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры онкологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; prozorenko1984@mail.ru**Демидов Лев Вадимович**, д.м.н., профессор, заведующий отделением опухолей кожи отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; demdiov.lev@gmail.com**Information about the authors:****Igor V. Samoylenko**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Skin Tumour Department, Department of Medicinal Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; i.samoylenko@ronc.ru**Andrew R Zaretsky**, Senior Research Associate, Development of Molecular Diagnostic Techniques, Institute of Translational Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; a-zaretsky@yandex.ru**Evgeny V. Prozorenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; prozorenko1984@mail.ru**Lev V. Demidov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Skin Tumour Department, Department of Medicinal Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; demdiov.lev@gmail.com

Фулвестрант в терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы

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

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

Резюме

Гормонотерапия является эффективным методом лечения люминального HER2-негативного метастатического РМЖ (мРМЖ). Ингибиторы ароматазы и фулвестрант – основные препараты гормонотерапии. Фулвестрант является одновременно конкурентным антагонистом и селективным деградатором рецепторов эстрогена (SERD). В исследовании III фазы FALCON ($n = 462$), в которое были включены больные мРМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие никакой эндокринной терапии, сравнивался фулвестрант с ингибитором ароматазы анастразолом. Статистически значимое улучшение БРВ было достигнуто при терапии фулвестрантом по сравнению с анастразолом: 16,6 мес. в группе фулвестранта против 13,8 мес. при применении анастразола [OR = 0,797; 95% ДИ: 0,637–0,999; P = 0,0486]. Подгрупповой анализ показал, что фулвестрант проявил наибольшую эффективность у пациентов без висцеральных метастазов. Во всех исследованиях фулвестрант продемонстрировал хороший профиль токсичности, именно поэтому он изучается как компонент комбинированной гормонотерапии. В исследовании PALOMA-3 комбинация фулвестранта с палбоциклином (ингибитор CDK4/6) показала медиану ВБП 9,5 мес. по сравнению с монотерапией фулвестрантом – 4,6 мес. (OR = 0,46, p < 0,0001). В исследовании MONALEESA-3 у пациенток, получавших рибоциклиб с фулвестрантом, медиана ВБП была значимо выше по сравнению с теми, кто принимал плацебо с фулвестрантом: 20,5 мес. и 12,8 мес. соответственно (OR = 0,593; 95% ДИ: 0,480–0,732; p < 0,001). В исследовании MONARCH-2 комбинация фулвестранта и абемациклиба изучалась во второй линии терапии: медиана ВБП составила 16,4 мес. в группе пациенток, получавших фулвестрант и абемациклиб, и 9,3 мес. – в группе фулвестранта и плацебо (OR = 0,553; 95% ДИ: 0,449–0,681; p < 0,0001). Исследование SOLAR-1 продемонстрировало эффективность комбинации «фулвестрант + алпелисиб» (ингибитор PI3K) при люминальном HER2-негативном мРМЖ, ассоциированном с мутацией PIK3CA в I и II линиях терапии. Медиана ВБП в группе «фулвестрант + алпелисиб» составила 11 мес. по сравнению с 5,7 мес. в группе фулвестранта (OR = 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,85; p < 0,001). На основании данных клинических исследований можно говорить о том, что комбинация ингибиторов ароматазы с ингибиторами CDK4/6 является оптимальной первой линией лечения у больных с гормоночувствительными опухолями, т. е. при прогрессировании более 1 года после окончания адъювантной гормонотерапии. В свою очередь, фулвестрант ± ингибиторы CDK4/6 применяются при прогрессировании болезни на фоне адъювантной гормонотерапии в первой линии или в качестве второй линии при прогрессировании на терапии ингибиторами ароматазы по поводу метастатического рака. Комбинация «фулвестрант + алпелисиб» является высокоэффективной во второй линии терапии люминального HER2-негативного мРМЖ при наличии мутации PIK3CA.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, фулвестрант, рецепторы эстрогенов, гормонотерапия, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, алпелисиб

Для цитирования: Королева ИА. Фулвестрант в терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2025;19(10):83–92. <https://doi.org/10.21518/ms2025-253>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Fulvestrant in the treatment of luminal HER-2-negative metastatic breast cancer

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

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

Abstract

Hormonal therapy is an effective treatment for luminal HER2-negative metastatic breast cancer (mBC). Aromatase inhibitors and fulvestrant are the mainstays of hormone therapy.

Fulvestrant is both a competitive antagonist and a selective estrogen receptor degrader (SERD), this mechanism of action provides complete blocking of the estrogen signaling pathway. In the FALCON phase III study ($n = 462$), which included postmenopausal MBC patients who had not previously received any endocrine therapy, fulvestrant 500 mg was compared with the aromatase inhibitor anastrozole. Significant improvement in PFS was achieved with fulvestrant therapy compared to anastrozole: 16.6 months in the fulvestrant group versus 13.8 months with anastrozole [OR = 0.797; 95% CI 0.637–0.999; P = 0.0486]. A subgroup analysis showed that patients without visceral metastases can benefit most from taking fulvestrant. In all studies fulvestrant 500 mg has demonstrated a good toxicity profile, so it is being studied as a component of combined endocrine therapy. In the PALOMA-3 study the combination of fulvestrant with palbociclib (CDK4/6 inhibitor) demonstrated a median PFS 9.5 months, compared with monotherapy with fulvestrant – 4.6 months (HR = 0.46, p < 0.0001). In the MONALEESA-3 study, the median PFS in patients receiving ribociclib with fulvestrant was significantly higher compared to those taking

placebo with fulvestrant: 20.5 months and 12.8 months, respectively ($HR = 0.593$; 95% CI: 0.480–0.732; $p < 0.001$). In the MONARCH-2 study the combination of fulvestrant and abemaciclib was studied in the second line of therapy, the median PFS was 16.4 months in the group of fulvestrant and abemaciclib, and 9.3 months in the group of fulvestrant and placebo ($HR = 0.553$; 95% CI 0.449–0.681; $p < 0.0001$). The SOLAR-1 study demonstrated the efficacy of the combination of fulvestrant + alpelisib (PI3K inhibitor) in luminal HER2-negative mBC associated with PIK3CA mutation in the first and second lines of therapy. The median PFS in the fulvestrant + alpelisib group was 11 months compared with 5.7 months in the fulvestrant group ($HR = 0.65$; 95% CI 0.50–0.85; $p < 0.001$). Based on clinical research data, the combination of aromatase inhibitors with CDK4/6 inhibitors is the optimal first-line treatment in patients with hormone-sensitive tumors, i.e. with progression more than 1 year after the end of adjuvant hormone therapy. While fulvestrant ± CDK4/6 inhibitors is used for disease progression on the background of adjuvant hormone therapy in the first line or as a second line for progression on aromatase inhibitor therapy for metastatic cancer. The combination fulvestrant + alpelisib is highly effective in the second-line treatment of luminal HER2-negative breast cancer in the presence of a PIK3CA mutation.

Keywords: metastatic breast cancer, fulvestrant, estrogen receptor, endocrine therapy, palbociclib, ribociclib, abemaciclib, alpelisib

For citation: Koroleva IA. Fulvestrant in the treatment of luminal HER-2-negative metastatic breast cancer. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(10):83–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-253>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой злокачественной опухолью у женщин во всем мире. В 2023 г. в России впервые на учет были взяты 82 499 больных РМЖ, при этом среди российских женщин РМЖ занимает первое место по заболеваемости злокачественными новообразованиями [1].

Благодаря достижениям современной онкологии, выживаемость больных РМЖ в последние десятилетия значительно возросла [2]. К сожалению, ежегодно у 30–40% больных РМЖ развивается рецидив или отдаленные метастазы, при этом, несмотря на большое количество различных прогностических шкал и моделей, прогрессирование у конкретной больной практически непредсказуемо. Наиболее часто прогрессирование РМЖ происходит через 18–24 мес. после хирургического лечения, следующий подъем прогрессирования заболевания происходит в среднем через 60 мес.; при этом с момента выявления метастазов более 5 лет живут 25–30% больных, а более 10 лет – лишь 10% больных РМЖ [3–5]. Сегодня достижения противоопухолевой терапии сделали метастатический РМЖ (мРМЖ), по сути, хроническим заболеванием. Тем не менее цель терапии – не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение ее удовлетворительного качества [6].

Выбор терапии основывается на клинико-патологическом (суррогатном) подтипе опухоли [6]. Наиболее частые подтипы РМЖ – люминальный А и люминальный В, главной характеристикой которых является позитивный статус рецепторов эстрогенов (РЭ), а следовательно, гормоночувствительность опухоли. Частота люминального РМЖ составляет 75%, для таких больных воздействие на РЭ является высокоэффективным методом терапии [7].

У больных люминальным HER2-негативным мРМЖ при прогрессировании заболевания при последовательном применении нескольких режимов эндокринной терапии удается увеличить общую выживаемость (ОВ) при сохранении качества жизни [8]. В метаанализе 7 исследований терапии люминального HER2-негативного мРМЖ

было показано, что имеется лишь небольшое различие непосредственной эффективности при проведении химиотерапии и гормонотерапии (объективный ответ составил 35% при химиотерапии и 28% – при гормонотерапии), а при оценке ОВ не было выявлено значимого различия [9]. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что при планировании терапии люминального HER2-негативного мРМЖ возможность проведения гормонотерапии должна рассматриваться в первую очередь. Цель гормонотерапии – уменьшить стимулирующее влияние эстрогенов на клетки гормоночувствительного РМЖ, для этого требуется снизить концентрацию эстрогенов в крови пациентки и/или заблокировать РЭ в опухоли и/или метастазах.

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

РЭ являются стероидными ядерными рецепторами и транскрипционными факторами. Выделяют ядерные рецепторы эстрогенов – α и β (РЭ α и РЭ β) [10]. Распределение РЭ α и РЭ β в организме человека неравномерно. В клетках рака молочной железы преобладают РЭ β ; в печени, костной ткани, головном мозге – РЭ α ; в большинстве структур кожи и жировой ткани РЭ β доминируют над РЭ α ; в эндометрии РЭ α наиболее часто проявляют пролиферативное действие, а РЭ β – антитролиферативное [11, 12]. РЭ α и РЭ β имеют высокую аффинность как к эстрогенам, так и к антиэстрогенам [13]. Эстрогены являются лигандами, они связываются с РЭ, находящимися в ядре клетки. Эстроген захватывается клетками РМЖ из плазмы или из микроокружения. После связывания с эстрогеном два РЭ образуют димер, который связывается с коактиваторами и корепрессорами в различных локусах ДНК [14], формируя элемент ответа эстрогену (ERE, estrogen response element). Таким образом, инициируется сигнальный каскад, приводящий к пролиферации клеток рака молочной железы. Транскрипционная активность регулируется двумя активирующими функциональными доменами – AF1 и AF2. AF1, расположенный в N-концевом домене, действует независимо от эстрогена, активируясь

через фосфорилирование. AF2, расположенный в лиганд-связывающем домене, требует присутствия эстрогена для активации [15]. Гормон-рецепторный комплекс влияет на транскрипцию синтеза белка, меняя свойства клетки [16]. Регулятором экспрессии ядерных рецепторов в организме является концентрация циркулирующих стероидных гормонов, за счет этого механизма и эстрогены, и селективные модуляторы РЭ (selective estrogen receptor modulator, SERM) усиливают синтез рецепторов [17, 18]. Экспрессия РЭ коррелирует с большей степенью дифференцировки, меньшей пролиферативной активностью опухоли, меньшей частотой амплификации онкогена erbB2 (HER2) и сопутствующей потерей опухолевого супрессора гена p53, большей экспрессией рецепторов прогестерона и частотой метастазирования [19]. Продукция эстрогена у женщин осуществляется в яичниках, подкожно-жировой клетчатке, ткани молочной железы, мышечной ткани и костях [20]. Повышенный уровень эстрогенов плазмы у женщин в менопаузе ассоциируется с повышенным риском развития РМЖ [21].

Селективные модуляторы РЭ (SERM) прерывают эстрогеновый сигнальный путь. Наиболее изученным SERM является Тамоксифен, который связывается с РЭ, блокирует место прикрепления коактиватора (AF2), вследствие чего уменьшается регулируемая эстрогеном транскрипция генов, происходит неполное блокирование эстрогенового сигнального пути за счет остающегося активным AF1 [22]. В ткани молочной железы тамоксифен действует как антагонист эстрогена, однако в костной ткани и эндометрии – как его агонист (стимулятор). Этим обусловлено, с одной стороны, сохранение минеральной плотности костной ткани на фоне приема тамоксифена, а с другой – повышается риск развития рака эндометрия и венозных тромбоэмбологических осложнений [23, 24].

Фулвестрант является «чистым антиэстрогеном», обладающим более высоким сродством к РЭ (89% от эстрадиола), по сравнению с тамоксифеном [25, 26]. Основное отличие фулвестранта от тамоксифена это то, что фулвестрант нарушает как AF2-, так AF1-связанную транскрипционную активность РЭ [22]. Фулвестрант нарушает димеризацию РЭ, а образующийся нестабильный комплекс приводит к ускоренной деградации белка РЭ, вызывая снижение уровня РЭ в клетках, т. е. является селективным деградатором рецепторов эстрогена (SERD) [22, 27–29]. Кроме того, он действует почти исключительно как антагонист РЭ и не вызывает нежелательных явлений, характерных для тамоксифена [30].

ФУЛВЕСТРАНТ В МОНОТЕРАПИИ

По причине плохой растворимости фулвестрант вводят внутримышечно. В 2002 г. фулвестрант был зарегистрирован как препарат второй линии эндокринотерапии мРМЖ на основании двух параллельных исследований III фазы у пациенток в постменопаузе, прогрессирующих после предшествующей эндокринотерапии (преимущественно тамоксифеном). Исследования также показали, что фулвестрант в дозе 250 мг каждые 4 нед. был равнозначителен

анастрозолу [31, 32]. В обоих исследованиях медиана выживаемости без прессирования (ВБП) для фулвестранта и анастрозола была одинаковой: 5,5 мес. против 5,1 мес. (OP = 0,98; 95% ДИ: 0,8–1,21; P = 0,84) и 5,4 мес. против 3,4 мес. (OP 0,92; 95% ДИ: 0,74–1,14; P = 0,43) соответственно [31–33].

В рандомизированном исследовании EFFECT сравнивали фулвестрант в дозе 250 мг каждые 4 нед. со стероидным ингибитором ароматазы экземестаном у пациенток, ранее получавших нестероидные ингибиторы ароматазы. Здесь также не было выявлено разницы в ВБП между фулвестрантом и экземестаном: медиана ВБП составила 3,7 мес. в обеих группах (OP = 0,96; 95% ДИ: 0,82–1,13; P = 0,65) [34].

Доза фулвестранта 250 мг каждые 4 нед. была признана субоптимальной, и в дальнейших исследованиях был разработан режим введения фулвестранта в дозе 500 мг на 1, 15, 29-й дни, затем каждые 28 дней, что позволило достигнуть устойчивых концентраций препарата в течение 1 мес. [35, 36].

В исследование III фазы CONFIRM было включено 736 пациенток в постменопаузе, у которых было выявлено прогрессирование на предшествующей гормонотерапии. В качестве второй линии терапии в исследовании сравнивались фулвестрант 250 мг/мес с фулвестрантом 500 мг/мес (в течение первого месяца терапии введение в 1-й и 15 день). Фулвестрант 500 мг ассоциировался со статистически значимым увеличением ВБП по сравнению с фулвестрантом 250 мг (OP = 0,80; 95% ДИ: 0,68–0,94; P = 0,006), также была увеличена ОВ: в группе фулвестранта 500 мг медиана ОВ составила 26,4 мес. по сравнению с 22,3 мес. в группе 250 мг (OP = 0,81; 95% ДИ: 0,69–0,96; P = 0,02) [37, 38].

На основании данного исследования прием фулвестранта 500 мг во второй линии эндокринотерапии мРМЖ был одобрен в 2010 г.

Фулвестрант 500 мг был изучен в первой линии терапии люминального мРМЖ. Исследование II фазы FIRST (n = 205) сравнивало фулвестрант 500 мг и анастрозол 1 мг в качестве первой линии терапии у пациенток с распространенным люминальным HER2-негативным мРМЖ в постменопаузе, не получавших ранее гормонотерапию, или с рецидивом спустя 1 год и более после окончания адьювантной гормонотерапии. Полученная клиническая польза (объективный ответ + стабилизация заболевания в течение 24 нед. или дольше) была аналогична для фулвестранта и анастрозола (72,5% против 67% соответственно), так же как и частота объективного ответа (36% против 35,5%). Однако ВБП была значительно выше для фулвестранта и составила 23,4 мес. и 13,1 мес. – для анастрозола (OP = 0,66; 95% ДИ: 0,47–0,92; P = 0,01) [39]. ОВ была значимо выше в группе фулвестранта – 54,1 мес. и 48,4 мес. – в группе анастрозола (OP = 0,70; 95% ДИ: 0,5–0,98; P = 0,04) [39–41].

В исследовании III фазы FALCON (n = 462), в которое были включены больные люминальным HER2-негативным мРМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие никакой эндокринной терапии, сравнивался фулвестрант

500 мг с анастрозолом. Статистически значимое улучшение ВБП было достигнуто при терапии фулвестрантом по сравнению с анастрозолом (16,6 мес. в группе фулвестранта против 13,8 мес. при применении анастрозола ($OP = 0,797$; 95% ДИ: 0,637–0,999; $P = 0,0486$) [42]. Подгрупповой анализ показал, что в подгруппе больных без висцеральных метастазов ВБП в подгруппе фулвестранта составила 22,3 мес. против 13,8 мес. в подгруппе анастрозола ($OP = 0,59$; 95% ДИ: 0,42–0,84). Различий в ОВ получено не было [43].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ФУЛВЕСТРАНТА

Фулвестрант хорошо переносится, что было показано в многочисленных клинических исследованиях. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были боль в месте инъекции и приливы. Другие нежелательные явления – головная боль, тошнота, рвота, снижение аппетита, запор, диарея, утомляемость, изменение лабораторных показателей функции печени, инфекции мочевыводящих путей и сыпь [44]. Также сообщалось о вагините, увеличении веса, артралгии, венозных тромбоэмбологических осложнениях [45].

Все эти побочные эффекты сопоставимы и менее значимы, чем у тамоксифена и ингибиторов ароматазы. Фулвестрант противопоказан беременным или кормящим женщинам. Он также связан с повышенным риском кровотечений у пациентов с нарушениями свертываемости крови и, следовательно, не показан таким пациентам. Низкое количество тромбоцитов и заболевания печени также являются противопоказаниями к терапии фулвестрантом [46].

ФУЛВЕСТРАНТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ

Фулвестрант был изучен в различных комбинациях либо с хорошо известными гормональными препаратами, либо с новыми препаратами. Попытка комбинации была предсказуема, т. к. фулвестрант не только высокоэффективен, но также обладает благоприятным профилем токсичности.

В трех исследованиях изучалась комбинация фулвестранта с ингибитором ароматазы анастрозолом [47–49], в которых были получены противоречивые результаты. Исследования FACT и SoFEA не показали никакой пользы от комбинации [47, 48], в то время как исследование SWOG S0226 продемонстрировало незначительное улучшение ВБП, составившей 15 мес. при комбинации, по сравнению с 13,5 мес. при терапии только анастрозолом ($OP = 0,8$; 95% ДИ: 0,68–0,94; $P = 0,007$) [49].

ФУЛВЕСТРАНТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИНГИБИТОРАМИ CDK4/6

Внедрение в клиническую практику ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK4/6) изменило стандарты лечения первых двух линий люминального HER2-негативного мРМЖ. При этом фулвестрант был изучен как

компаньон ингибитора CDK4/6 в первой и второй линии эндокринотерапии мРМЖ.

В рандомизированное двойное слепое исследование III фазы PALOMA-3 были включены 521 пациентка с люминальным HER2-негативным мРМЖ, у которых прогрессирование наступило на фоне или < 12 мес. после завершения адьювантной гормонотерапии, или на фоне первой линии гормонотерапии мРМЖ [50]. Больные в постменопаузе должны были иметь прогрессирование на фоне ингибиторов ароматазы. Больным в пременопаузе (21% всех пациенток) назначалась овариальная супрессия гозерелином. У 60% больных в исследовании были висцеральные метастазы. Пациентки получали «фулвестрант 500 мг + плацебо» или «фулвестрант 500 мг + палбоциклиб». Данный режим продемонстрировал медиану ВБП 9,5 мес. по сравнению с монотерапией фулвестрантом – 4,6 мес. ($OP = 0,46$, $p < 0,0001$). У больных, ранее не получавших лечебную гормонотерапию, ВБП составила 9,5 мес. против 5,4 мес.; у пациенток, ранее получивших первую линию терапии, преимущество также сохранялось – 9,9 мес. против 4,2 мес. Объективный ответ у больных с измеряемыми очагами составил 24,6% в группе фулвестранта и палбоциклиба против 10,9% – в группе фулвестранта и плацебо. Контроль опухолевого роста в группе фулвестранта и палбоциклиба составил 80%. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й или 4-й степени в группе пациенток, получающих комбинацию фулвестранта и палбоциклиба, были нейтропения (65%), анемия (3%) и лейкопения (28%) [51].

MONALEESA-3 ($n = 726$) является двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием III фазы [52]. Пациентки получали либо рибоциклиб и фулвестрант, либо плацебо и фулвестрант. Общая частота ответа на терапию составила 32,4% для «рибоциклиб + фулвестрант» против 21,5% – «плацебо + фулвестрант» у всех пациенток и 40,9% против 28,7% соответственно у лиц с исходно измеряемым поражением ($p = 0,003$). Показатель ВБП у пациенток, получавших рибоциклиб с фулвестрантом, по сравнению с теми, кто принимал плацебо с фулвестрантом, был значимо выше: медиана ВБП равна 20,5 и 12,8 мес. соответственно ($OP = 0,593$; 95% ДИ: 0,480–0,732; $p < 0,001$); ОВ: не достигнута и 40,0 мес. соответственно ($OP = 0,72$; 95% ДИ: 0,57–0,92; $p = 0,00455$). Эти результаты сохранились и в подгруппе пациенток с ранними рецидивами + вторая линия (ВБП: $OP = 0,565$, 95% ДИ: 0,438–0,744; ОВ: 40,2 мес. и 32,5 мес. соответственно; $OP = 0,73$; 95% ДИ: 0,53–1,00). Данные только по пациенткам с ранними рецидивами не доступны. Наиболее распространенными побочными эффектами, наблюдавшимися у $\geq 30\%$ участниц в обеих группах, были нейтропения, тошнота и утомляемость. У $\geq 10\%$ пациенток чаще всего отмечались нейтропения и лейкопения. Удлинение интервала QT на ЭКГ отмечено у 6,2% пациенток, получавших рибоциклиб, и у 0,8% – плацебо. Значимым является то, что токсичность комбинации была определена рибоциклибом, а фулвестрант показал себя как эффективный и малотоксичный компаньон ингибитора CDK4/6 [52].

В исследование MONARCH-2 ($n = 669$) включались больные люминальным HER2-негативным мРМЖ. У всех участниц было выявлено прогрессирование заболевания на фоне или после проведения неoadьювантной или адъювантной гормонотерапии в течение 12 мес. после завершения адъювантной гормонотерапии или при проведении 1-й линии гормонотерапии по поводу метастатического процесса. Пациентки получали либо фулвестрант и абемациклиб, либо фулвестрант с плацебо. Медиана ВБП составила 16,4 мес. в группе больных, получавших фулвестрант и абемациклиб, и 9,3 мес. – в группе фулвестранта и плацебо ($OP = 0,553$; 95% ДИ: 0,449–0,681; $p < 0,0001$) [53]. Улучшение было подтверждено и у пациенток с первичной резистентностью к гормонотерапии (рецидивом во время первых 2 лет адъювантной гормонотерапии или прогрессированием во время первых 6 мес. первой линии гормонотерапии по поводу мРМЖ): ВБП: $OP = 0,454$; 95% ДИ: 0,306–0,674; ОВ: $OP = 0,686$; 95% ДИ: 0,451–1,043.

На основании результатов испытания MONALEESA-3 и результатов экстраполяции из второй линии, группа NCCN включила фулвестрант в комбинации с ингибиторами CDK 4/6 в качестве варианта первой линии для пациентов в постменопаузе и пациентов в пременопаузе с абляцией/супрессией яичников с люминальным HER2-отрицательным рецидивирующим/IV стадией рака молочной железы.

ФУЛВЕСТРАНТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИНГИБИТОРАМИ PIK3

Второй основной мишенью для комбинированной эндокринной терапии является путь PI3K/AKT/mTOR. Мутация гена PIK3CA встречается у 28–46% больных люминальным HER2-негативным мРМЖ. Она вызывает гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к активации сигнального пути PI3K/Akt/mTOR и стимулирует рост и деление раковых клеток [54].

В исследовании II фазы FERGI изучена комбинация фулвестранта с PIK3 ингибитором пиктилизибом, при этом не было получено выигрыша в ВБП [55]. В исследовании BELLE-2 сравнивалась комбинация PIK3 ингибитора бупарлисиба и фулвестранта с комбинацией фулвестранта и плацебо. У всех участников должно было быть прогрессирование заболевания на фоне/после проведения терапии ингибитором ароматазы, а также все они должны были получить как минимум одну линию химиотерапии по поводу распространенного процесса. Показатель ВБП у больных, имеющих мутированную форму гена PIK3CA ($n = 372$) и получающих бупарлисиб, составил 6,8 мес., в то время как в группе пациенток, получавших плацебо, он был 4,0 мес. ($OP = 0,76$; $p = 0,014$). Показатель частоты объективного ответа во всех группах больных был 11,8% и 7,7% соответственно [56]. Исследование BELLE-3 – это исследование III фазы комбинации бупарлисиба и фулвестранта у больных, которые прогрессировали на протяжении 30 дней эндокринной терапии и терапии ингибиторами mTOR. ВБП составила 3,9 мес. в группе бупарлисиба и 1,8 мес. – в группе плацебо ($OP = 0,67$; 95% ДИ: 0,53–0,84; $P < 0,001$) [57].

Алпелисиб – первый зарегистрированный пероральный α -специфический ингибитор PI3K. Регистрационное исследование SOLAR-1 продемонстрировало эффективность комбинации «фулвестрант + алпелисиб» при люминальном HER2-негативном мРМЖ, ассоциированном с мутацией PIK3CA в I и II линиях терапии [58]. В данное исследование включались больные, ранее получившие терапию ингибиторами ароматазы, в т. ч. и в комбинации с ингибитором CDK4/6 в адъювантном/неoadъювантном режимах, или в качестве первой линии терапии мРМЖ. В исследование не включались пациенты, ранее получавшие фулвестрант, PI3K-, AKT- или mTOR-ингибиторы, а также получавшие химиотерапию в качестве лечебной опции мРМЖ. Мутация PIK3CA была выявлена у 341 пациента из 572. Больные получали либо «фулвестрант + плацебо», либо «фулвестрант + алпелисиб». Выигрыш ВБП был получен у пациентов с PIK3CA-мутированными опухолями, получавшими комбинацию «фулвестрант + алпелисиб»: медиана ВБП составила 11 мес. по сравнению с 5,7 мес. в контрольной группе ($OP = 0,65$; 95% ДИ: 0,50–0,85; $p < 0,001$). Частота достижения объективного ответа в группе «фулвестрант + алпелисиб» была 26,5% против 12,8% в группе «фулвестрант + плацебо» [59].

В когорте А исследования BYLieve комбинация «фулвестрант + алпелисиб» оценивалась у больных, которые прогрессировали непосредственно перед началом или в ходе лечения комбинацией ингибитора ароматазы и ингибитора CDK4/6. Медиана ВБП составила 8,0 мес. (95% ДИ 5,6–8,6), медиана ВБП2 – 15,2 мес. (95% ДИ: 11,4–21,7), медиана ОВ – 27,3 мес. (95% ДИ: 21,3–32,7) [60].

МУТАЦИИ ESR1 И ФУЛВЕСТРАНТ

Мутации в гене ESR1, кодирующем РЭ, являются важным фактором приобретенной резистентности к эндокринотерапии мРМЖ [61]. Подобные генетические нарушения наблюдаются, как правило, в лиганд-связывающем домене и приводят к эстроген-независимой активации РЭ. Мутации ESR1 чаще выявляются при мРМЖ, особенно у пациентов, ранее получавших ингибиторы ароматазы [62]. Фулвестрант как селективный деградатор РЭ приводит к деградации РЭ даже при эстроген-независимой активации РЭ. В исследовании SoFEA было показано, что пациенты с мутациями ESR1 имели ВБП 5,7 мес. в группе фулвестранта по сравнению с 2,6 мес. в группе экземестана ($OP = 0,52$; 95% ДИ: 0,30–0,92; $P = 0,02$) [63].

В случае раннего рецидива люминального HER2-негативного РМЖ представляется целесообразным выполнение анализа на наличие мутаций ESR1 в метастатических очагах, в частности, если рассматривается вопрос о назначении терапии на основе ингибиторов ароматазы. В исследованиях SoFEA и EFECT проводилось сравнение фулвестранта и экземестана во второй линии лечения у пациенток с распространенным люминальным HER2-негативным раком молочной железы, ранее перенесших прогрессирование заболевания на нестероидном ингибиторе ароматазы. Объединенный анализ показал, что исходно у 30% пациенток имелась мутация ESR1. У пациенток с мутацией в гене ESR1 наблюдалась значительно более высокая ВБП на

фоне терапии фулвестрантом по сравнению с экземестаном (3,9 мес. и 2,4 мес.; отношение рисков 0,59; 95% ДИ: 0,39–0,89; $p = 0,01$) [64]. Полученные данные обосновывают целесообразность назначения в первой линии терапии комбинации ингибитора ароматазы с ингибитором CDK4/6, а не фулвестранта, который в дальнейшем при прогрессировании и появлении мутаций ESR1 может эффективно справиться с резистентностью к ингибитору ароматазы.

В исследовании III фазы PADA-1 у пациенток с люмональным HER2-негативным мРМЖ, получавших «палбоциклиб + ингибитор ароматазы», проводился мониторинг на предмет повышения уровня мутаций ESR1 в циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Все участницы были рандомизированы либо в группу продолжения текущей терапии, либо в группу перевода на палбоциклиб (в той же дозе) в комбинации с фулвестрантом. Медиана ВБП была значительно выше у пациенток, перешедших на «палбоциклиб + фулвестрант», по сравнению с пациентками, продолжавшими первоначальную терапию (11,9 мес. и 2,7 мес. соответственно; ОР = 0,61; 95% ДИ: 0,43–0,86; $p = 0,0040$) [65].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ФУЛВЕСТРАНТА ПО ОТНОШЕНИЮ К ИНГИБИТОРАМ АРОМАТАЗЫ И ИНГИБИТОРАМ CDK4/6

Согласно рекомендациям RUSSCO, «фулвестрант ± ингибитор CDK4/6» могут быть назначены как в первой, так и во второй линии гормонотерапии люмонального HER2-негативного мРМЖ [6]. На выбор последовательности

терапевтических режимов могут повлиять данные о предшествующей терапии, наличии мутации PIK3CA, коморбидности пациентки, ее предпочтениях (*рис.*) [66–69].

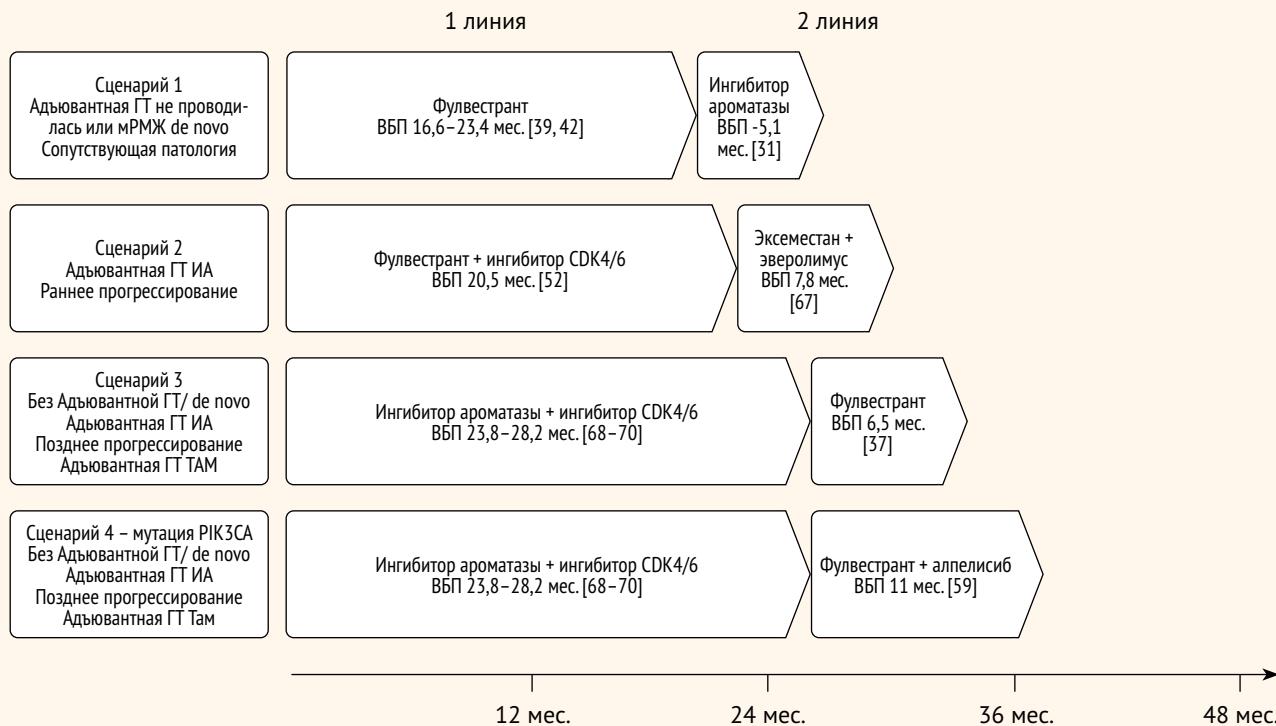
Для пациентов с люмональным HER2-негативным мРМЖ, ранее не получавших адьювантную гормонотерапию или *de novo*, назначение монотерапии фулвестрантом может быть режимом выбора в первой линии в случае значимой сопутствующей патологии, препятствующей назначению ингибиторов CDK4/6. Фулвестрант в качестве монотерапии также может быть предпочтительным для пациентов с низким риском, с очень ограниченными, только костными или невисцеральными метастазами.

Для больных люмональным HER2-негативным мРМЖ с прогрессированием на фоне адьювантной гормонотерапии ингибитором ароматазы или с ранним прогрессированием после ее завершения (<12 мес.) назначение в первой линии комбинации фулвестранта и ингибитора CDK4/6 представляется оптимальным на основании данных клинических исследований MONALISSA-3 [52], MONARH-2 [53] и PALOMA-3 [50].

Таким образом, последовательность назначения комбинации «фулвестрант ± ингибитор CDK4/6» и «ингибитор ароматазы ± ингибитор CDK4/6» в первой и второй линиях эндокринотерапии люмонального HER2-негативного мРМЖ может обсуждаться в случае прогрессирования на фоне адьювантной гормонотерапии тамоксифеном или с ранним прогрессированием после ее завершения (<12 мес.), или при позднем прогрессировании после завершения адьювантной терапии ингибитором ароматазы

■ **Рисунок.** Различные сценарии последовательности 1-й и 2-й линии гормонотерапии при люмональном HER2-негативном метастатическом раке молочной железы

■ **Figure.** Different sequencing strategies for the first- and second-line endocrine therapy in luminal HER2-negative mBC



Примечание: ГТ – гормонотерапия, ИА – ингибитор ароматазы, Там – тамоксифен.

(>12 мес.) [6]. Данные клинических исследований по достижению лучшей ВБП делают комбинацию «ингибитор ароматазы + ингибитор CDK4/6» в первой линии более привлекательной, хотя, несомненно, несколько более токсичной по сравнению с комбинацией «фулвестрант + ингибитор CDK4/6» (табл.). Необходимо также отметить, что в первой линии терапии была изучена лишь комбинация фулвестранта с рибоциклибом [52].

Несомненный интерес представляет исследование SONIA, которое должно было ответить на вопрос о месте ингибитора CDK4/6 в первой или второй линии эндокринотерапии люминального HER2-негативного мРМЖ [70]. Дизайном исследования SONIA предполагалась рандомизация всех больных для проведения первой линии гормонотерапии ингибиторами ароматазы или их комбинации с ингибиторами CDK4/6 (91% палбоциклиб). При прогрессировании больным, получившим комбинацию, назначали фулвестрант, а получившим только ингибиторы ароматазы – комбинацию «фулвестрант и ингибиторы CDK4/6». Основным критерием эффективности была ВБП2, т. е. медиана времени от рандомизации до прогрессирования на фоне второй линии гормонотерапии фулвестрантом. Вторичными критериями были качество жизни, общая выживаемость и экономическая эффективность. В исследование разрешалось включать пре- и постменопаузальных больных с измеряемыми или оцениваемыми проявлениями метастатического процесса, не получавших лекарственной терапии по поводу метастатической болезни (разрешалась предшествующая нео- и/или адъювантная терапия), с отсутствием клинических признаков висцерального кризиса. Стратификация проводилась

в зависимости от приема конкретного ингибитора CDK4/6, наличия висцеральных метастазов, предшествующей нео- или адъювантной гормонотерапии. Статистическая гипотеза предполагала, что назначение CDK4/6 в первой линии на основании оценки ВБП2 уменьшит относительный риск прогрессирования на 35% (HR < 0,65). Для этого потребовалось включить в исследование 1 040 больных с медианой возраста 63 года, в основном постменопаузальных (86%), с наличием висцеральных метастазов (56%). Ранее нео- или адъювантная химиотерапия и гормонотерапия были проведены у 40% и 49% соответственно. Палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб назначались 91%, 8% и 1% больных соответственно. Медиана наблюдения составила 37 мес. Лечение CDK4/6 в первой линии существенно увеличило медиану ВБП1 с 16,1 до 24,7 мес., что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 41% (HR = 0,59; p < 0,0001). Однако при оценке ВБП2, в зависимости от назначения CDK4/6 в первой и второй линиях (основная конечная точка исследования), разница между двумя группами потеряла свою достоверность и составила 31 и 26,8 мес. соответственно (HR = 0,87; p = 0,10). Подгрупповой анализ не позволил определить пациентов, у которых наблюдался выигрыш ВБП2 от назначения CDK4/6 в первой линии. Также не отмечено разницы в продолжительности жизни в обеих группах. При оценке качества жизни получен одинаковый счет в обеих группах по опроснику FACT-B. Однако было отмечено, что при назначении ингибиторов CDK4/6 в первой линии зарегистрировано на 42% больше осложнений 3–4-й степени, в основном за счет нейтропении, анемии, тромбоцитопении

● **Таблица.** Основные клинические исследования фулвестранта 500 мг при люминальном HER2-негативном мРМЖ

● **Table.** Pivotal clinical trials of Fulvestrant 500 mg in luminal HER2-negative mBC

Линия терапии	Исследование	Препараты	ВБП	ОВ	Примечание
2	CONFIRM [37]	Фулвестрант 500 мг/ Фулвестрант 250 мг	6,5 мес. против 5,5 мес., OP 0,80 [0,68–0,94]	26,4 мес. против 22,3 мес. (OP 0,81; 95% ДИ: 0,69–0,96; P = 0,02)	
1	FIRST [39]	Фулвестрант 500 мг/ Анастрозол	23,4 мес. против 13,1 мес. (OP = 0,66; 95% ДИ: 0,47–0,92; P = 0,01)	54,1 мес. против 48,4 мес. (OP = 0,70; 95% ДИ: 0,5–0,98; P = 0,04)	Пациентки в постменопаузе, не получавшие ранее гормонотерапию, или с рецидивом спустя 1 год и более после окончания адъювантной гормонотерапии
1	FALCON [42]	Фулвестрант/Анастрозол	16,6 мес. против 13,8 мес. (OP = 0,797; 95% ДИ: 0,637–0,999; P = 0,0486)	44,8 мес. против 42,7 мес. (OP = 0,97; 95% ДИ: 0,77–1,21; P = 0,7579)	Пациентки в постменопаузе, не получавшие ранее гормонотерапию
1 и 2	MONALEESA-3 [52]	Фулвестрант + рибоциклиб/ Фулвестрант	20,5 мес. против 12,8 мес. (OP = 0,59; 95% ДИ: 0,48–0,73; p < 0,001)	Не достигнута (NR) против 40,0 мес. (OP = 0,72; 95% ДИ: 0,57–0,92; p = 0,00455)	В подгруппе больных «ранний рецидив + вторая линия» преимущество сохраняется
2	MONARCH-2 [53]	Фулвестрант + абемациклиб/ Фулвестрант	16,4 мес. против 9,3 мес. (OP = 0,55; 95% ДИ: 0,45–0,68; p < 0,001)	46,7 мес. против 37,3 мес. (OP = 0,757; 95% ДИ: 0,606–0,945; p = 0,01)	
2	PALOMA-3 [50]	Фулвестрант + палбоциклиб/ Фулвестрант	9,5 мес. против 4,6 мес. (OP = 0,46; 95% ДИ: 0,36–0,59; p < 0,001)	34,9 мес. против 28,0 мес. (OP = 0,81; 95% ДИ: 0,64–1,03; p = 0,09)	Ранее получили терапию по поводу метастазов: 1-я линия – 43% больных, 2-я линия – 55% больных

и нарушения функции печени. Это исследование еще раз продемонстрировало, что при последовательном назначении в первой линии ингибитора ароматазы + ингибитор CDK4/6, а во второй линии – фулвестранта достигается медиана ВБП2 31 мес.

Еще один фактор, «сдвигающий» фулвестрант во вторую линию эндокринотерапии мРМЖ, – это возможность его эффективного применения в комбинации с алпелисибом при мутации PIK3CA. При этом очевидно, что тестирование на статус мутации PIK3CA при люминальном HER2-негативным мРМЖ должно быть выполнено максимально рано для оптимального планирования последовательных линий эндокринотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фулвестрант – высокоеффективный препарат гормонотерапии люминального HER2-негативного мРМЖ. Фулвестрант продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в исследованиях III фазы как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Преимущество фулвестранта заключается в том, что

он обладает высоким уровнем комплаентности за счет ежемесячного парентерального введения по сравнению с ежедневным пероральным приемом препарата для гормонотерапии мРМЖ.

В соответствии с клиническими рекомендациями, фулвестрант может быть назначен в монотерапии в 1-й и последующих линиях, в сочетании с ингибитором CDK4/6 – в 1-й и 2-й линии терапии люминального HER2-негативного мРМЖ.

Комбинация фулвестранта и ингибитора CDK4/6 является предпочтительной опцией в первой линии терапии люминального HER2-негативного мРМЖ при прогрессировании на фоне адьювантной гормонотерапии ингибитором ароматазы или прогрессировании в период менее 12 мес. после ее окончания.

Благодаря хорошему профилю переносимости, фулвестрант является идеальным средством для лечения в комбинации с другими препаратами эндокринной терапии и/или новыми субстанциями.

Поступила / Received 23.05.2025
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2025
Принята в печать / Accepted 18.06.2025



Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/sostoyanie_2018.pdf.
- Miller K, Siegel R, Lin C, Mariotto A, Kramer J, Rowland J et al. Cancer treatment and survivorship statistics. 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271–289. <https://doi.org/10.3322/caac.21349>.
- Demichelis R, Dillekås H, Straume O, Biganzoli E. Distant metastasis dynamics following subsequent surgeries after primary breast cancer removal. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1139-7>.
- Demichelis R, Abbattista A, Miceli R, Valagussa P, Bonadonna G. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;41(2):177–185. <https://doi.org/10.1007/BF01807163>.
- Demichelis R, Bonadonna G, Hrushesky WJ, Retsky M, Valagussa P. Menopausal status dependence of the timing of the breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumor. *Breast Cancer Res.* 2004;6(6):R689–696. <https://doi.org/10.1186/bcr937>.
- Тюляндина СА, Артамонова ЕВ, Жигулов АН, Жукова ЛГ, Королева ИА, Пароконная АА и соавт. Рак молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2-2):32–81. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01>.
Tyulyandina SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, Zhukova AN, Koroleva IA, Parokonnaya AA et al. Breast cancer. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2-2):32–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01>.
- Cleator SJ, Ahamed E, Coombes RC, Palmieri C. A 2009 update on the treatment of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(1):6–17. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.s.001>.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro M et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024;76:103756. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756>.
- Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(2):CD002747. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002747>.
- Matthews J, Gustafsson JA. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv*. 2003;3(5):281–292. <https://doi.org/10.1124/mi.3.5.281>.
- Ездаков ЯМ, Гимаев ИА, Тихонов ДА. Обзор современных представлений о строении и функции эстрогеновых рецепторов, их конформационных изменениях при взаимодействии с агонистами и антагонистами. *Universum: химия и биология*. 2017;(9):4–10. Режим доступа: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083>.
Ezdakov YaM, Gimayev IA, Tikhonov DA. Review of modern representations on the structure and function of the estrogen receptors, their conforma-
- tional changes in interaction with agonists and antagonists. *Universum: Chemistry and Biology*. 2017;(9):4–10. (In Russ.) Available at: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083>.
- Сметник АА. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011;(3):31–37.
Smetnik AA. Estrogen receptors and their functions (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;(3):31–37. (In Russ.)
- Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G et al. Human estrogen receptor b-gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4258–4265. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4470>.
- Klinge CM. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(14):2905–2919. <https://doi.org/10.1093/nar/29.14.2905>.
- Moverare-Skrtic S, Borjesson AE, Farman HH, Sjögren K, Windahl S, Lagerquist M et al. The estrogen receptor antagonist ICI 182,780 can act both as an agonist and an inverse agonist when estrogen receptor alpha AF-2 is modified. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:1180–1185. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322910111>.
- Yaşar P, Ayaz G, User SD, Güpür G, Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol*. 2016;16(1):4–20. <https://doi.org/10.1002/rmb.212006>.
- Stanisić V, Lonard DM, O’Malley BW. Modulation of steroid hormone receptor activity. *Prog Brain Res*. 2010;181:153–176. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)81009-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)81009-6).
- Ozturk S, Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol Histopathol*. 2010;25(9):1215–1228. <https://doi.org/10.14670/HH-25.1215>.
- Wenger CR, Beardslee S, Owens MA, Pounds G, Oldaker T, Vendely P et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;28(1):9–20. <https://doi.org/10.1007/BF00666351>.
- Simpson ER, Dowsett M. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57:317–338. <https://doi.org/10.1210/rp.57.1.317>.
- Key TJ. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606–616. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.8.606>.
- Wakeling AE. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antiestrogens. *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(1):17–28. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0070017>.
- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashleyet S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):78–84. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.1.78>.

24. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(7):527–537. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.7.527>.
25. Howell A. Preliminary experience with pure antiestrogens. *Clin Cancer Res.* 2001;7(Suppl. 12):4369s–4375s. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11916227/>.
26. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *J Endocrinol.* 1987;112(3):R7–R10. <https://doi.org/10.1677/joe.0.112R007>.
27. Fawell SE, White R, Hoare S, Sydenham M, Page M, Parker MG. Inhibition of estrogen receptor-DNA binding by the “pure” antiestrogen ICI 164,384 appears to be mediated by impaired receptor dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(17):6883–6887. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.17.6883>.
28. Fan M, Rickert EL, Chen L, Aftab SA, Nephew KP, Weatherman RV. Characterization of molecular and structural determinants of selective estrogen receptor downregulators. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103(1):37–44. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9353-2>.
29. Nicholson RI, Gee JM, Manning DL, Wakeling AE, Montano MM, Katzenellenbogen BS. Responses to pure antiestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;761:148–163. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb31376.x>.
30. Howell SJ, Johnston SR, Howell A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(1):47–66. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2003.08.002>.
31. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3396–3403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.057>.
32. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3386–3395. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.058>.
33. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2003;98(2):229–238. <https://doi.org/10.1002/cncr.11468>.
34. Chia S, Gradirian W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EECT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664–1670. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.5822>.
35. McCormack P, Sapunar F. Pharmacokinetic profile of the fulvestrant loading dose regimen in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2008;8(4):347–351. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.040>.
36. Ohno S, Rai Y, Iwata H, Yamamoto N, Yoshida M, Iwase H et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol.* 2010;21(12):2342–2347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq249>.
37. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4594–4600. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8415>.
38. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(1):djt337. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt337>.
39. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4530–4535. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1136>.
40. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized FIRST study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2):503–511. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2192-4>.
41. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiówka M, Hewson N et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the Phase II FIRST study. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3781–3787. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5831>.
42. Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997–3005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).
43. Robertson JFR, Shao Z, Noguchi S, Bondarenko I, Panasci L, Singh S et al. Fulvestrant Versus Anastrozole in Endocrine Therapy-Naïve Women With Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival in the Phase III FALCON Trial. *J Clin Oncol.* 2025;43(13):1539–1545. <https://doi.org/10.1200/jco.24.00994>.
44. Bross PF, Cohen MH, Williams GA, Pazdur R. FDA drug approval summaries: fulvestrant. *Oncologist.* 2002;7(6):477–480. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.7-6-477>.
45. Vergote I, Robertson JF. Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results from clinical trials. *Br J Cancer.* 2004;90(Suppl. 1):S11–S14. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601631>.
46. Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11(2):303–308. <https://doi.org/10.1517/13543784.11.2.303>.
47. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1919–1925. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.1095>.
48. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):989–998. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70322-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70322-X).
49. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumalai NR et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(5):435–444. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201622>.
50. Turner NC, Ro J, Andre F. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1672–1673. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270>.
51. 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(7):e270. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).
52. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465–2472. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909>.
53. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>.
54. Van Tine BA, Crowder RJ, Ellis MJ, ER and PI3K independently modulate endocrine resistance in ER-positive breast cancer. *Cancer Discov.* 2011;1(4):287–288. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0192>.
55. Krop IE, Mayer IA, Ganju V, Dickler M, Johnston S, Morales S et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):811–821. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0192>.
56. Baselga J, Im SA, Iwata H, Cortés J, De Laurentiis M, Jiang Z et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):904–916. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30376-5).
57. Di Leo A, Seok Lee K, Ciruelos E, Lönnning P, Janni W, O'Regan R et al. BELLE-3: a phase III study of buparlisib + fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2-, aromatase inhibitor-treated, locally advanced or metastatic breast cancer, who progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment. *Cancer Res.* 2017;77(Suppl. 4):S4–S7. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABC16-S4-07>.
58. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.
59. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208–217. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>.

60. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489–498. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00034-6).
61. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, Brown M, Schiff R. ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(10):573–583. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.117>.
62. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, Frampton G, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-alpha mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(7):1757–1767. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2332>.
63. Fribbens C, O’Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2961–2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3061>.
64. Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I et al. ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. *Clin Cancer Res.* 2020;26(19):5172–5177. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0224>.
65. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, de la Motte Rouge T et al. PADA-1 investigators. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1367–1377. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00555-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00555-1).
66. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA 3rd, Baselga J, Gnant M et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013;30(10):870–884. <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0060-1>.
67. 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>.
68. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
69. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.201775.6155>.
70. Sonke GS, Van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels A, Blommestein H et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG-2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors in patients with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(17_suppl):LBA1000-LBA1000. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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

Эффективность и безопасность ингибитора тирозинкиназы второго поколения бозутиниба в терапии хронического миелоидного лейкоза в хронической фазе

Е.Г. Ломаиа^{1✉}, Lomaia_EG@almazovcentre.ru, Е.И. Сбитякова¹, Н.Т. Сиордия¹, Н.А. Шналиева¹, Т.В. Читанава^{1,2}, Ю.А. Алексеева¹, Н.С. Лазорко¹, О.В. Кулемина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

Резюме

Введение. Ингибиторы *ABL* тирозинкиназы (ИТК) существенно улучшили результаты терапии пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ). Бозутиниб является ИТК второго поколения, который показал высокую эффективность и безопасность в клинических исследованиях как в первой, так и в последующих линиях терапии ХМЛ.

Цель. Оценить долгосрочную эффективность и безопасность бозутиниба в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В данное ретроспективное исследование включены все пациенты в первой хронической фазе ХМЛ, когда-либо получавшие терапию препаратом бозутиниб в качестве 1-го, 2-го или 3-го ИТК. В качестве 1-го ИТК бозутиниб принимали всего 4 пациента (мужчин – 2) в возрасте от 30 до 41 года. Бозутиниб после неудачи терапии иматинибом или 2 ИТК получали, соответственно, 19 пациентов (мужчин – 12) с медианой возраста 50 (31–71) и 17 пациентов (мужчин – 8) с медианой возраста 49,8 (21–70) на момент начала приема препарата. Большинство пациентов, получавших бозутиниб как 2-й или 3-й ИТК, имели длительный анамнез ХМЛ и большинство из них были резистентны к предшествующим ИТК.

Результаты. В группе пациентов, получавших бозутиниб в первой линии терапии ХМЛ, все четверо достигли полного гематологического ответа (ПГО), а полный цитогенетический ответ (ПЦО) и большой молекулярный ответ (БМО) получили трое (75%) из них. Все трое продолжали терапию более 16 лет без значимых побочных эффектов. При назначении бозутиниба после неудачи терапии только иматинибом или 2 ИТК, ПГО был достигнут у большинства пациентов, а большой цитогенетический ответ (БЦО) – в 7/19 (36,8%) и 6/17 (35,3%) случаях. За время наблюдения медиана общей выживаемости не была достигнута. Случаев отмены бозутиниба из-за непереносимости препарата было мало. Длительный прием препарата не приводил к серьезным отсроченным побочным эффектам, в том числе со стороны сердца и сосудов, связанным с терапией бозутинибом.

Выводы. Таким образом, в нашей группе пациентов при длительном наблюдении бозутиниб показал не только высокую частоту достижения оптимального ответа во всех линиях терапии в хронической фазе ХМЛ, но и отсутствие тяжелых отдаленных осложнений как гематологических, так и негематологических.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, хроническая фаза, ингибиторы тирозинкиназы *BCR::ABL1*, бозутиниб, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ

Для цитирования: Ломаиа ЕГ, Сбитякова ЕИ, Сиордия НТ, Шналиева НА, Читанава ТВ, Алексеева ЮА, Лазорко НС, Кулемина ОВ. Эффективность и безопасность ингибитора тирозинкиназы второго поколения бозутиниба в терапии хронического миелоидного лейкоза в хронической фазе. *Медицинский совет*. 2025;19(10):94–102. <https://doi.org/10.21518/ms2025-249>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase

Elza G. Lomaia^{1✉}, Lomaia_EG@almazovcentre.ru, Evgeniya I. Sbityakova¹, Nadiya T. Siordiya¹, Nadezhda A. Shnalieva¹, Tamara V. Chitanava^{1,2}, Yulia A. Alekseeva¹, Natalia S. Lazorko¹, Olga V. Kulemina¹

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Clinical Oncology Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

Introduction. ABL tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have significantly improved the treatment outcomes for patients with chronic myeloid leukemia (CML). Bosutinib is a second-generation TKI that has demonstrated high efficacy and safety in clinical trials in first- and subsequent-line therapy of CML.

Aim. To evaluate the long-term efficacy and safety of bosutinib in real-world clinical practice.

Materials and methods. In our retrospective study all patients in the first chronic phase of CML who had ever received bosutinib therapy as their first, second, or third TKI were included. Only 4 patients (2 men) aged from 30 to 41 years received bosutinib as first TKI. Bosutinib was administered as second or third TKI to 19 patients (12 men) with a median age of 50 (31–71) and 17 patients (8 men) with a median age of 49.8 (21–70), respectively. Most patients had a long history of CML and most of them were resistant to previous TKIs.

Results. All four patients who received bosutinib in the first-line achieved a complete hematological response (CHR), and three (75%) of them achieved a complete cytogenetic response (CCR) and a major molecular response (MMR). All 3 patients with MMR continued therapy for more than 16 years without significant adverse events. Among patients with bosutinib treatment after failure of imatinib or 2 TKIs, the CHR was achieved in most cases, and major cytogenetic response (MCR) was achieved in 7/19 (36.8%) and 6/17 (35.3%) cases. During the observation period, the median overall survival was not reached. There were few cases of bosutinib discontinuation due to drug intolerance. Long-term use of the drug did not lead to serious delayed side effects, including cardiovascular complications, associated with bosutinib therapy.

Conclusions. Thus, in our group of patients with long-term observation, bosutinib showed not only a high frequency of achieving an optimal response in all lines of therapy in CP CML, but also the absence of severe remote complications, both hematological and non-hematological.

Keywords: chronic myeloid leukemia, chronic phase, tyrosine kinase inhibitors, bosutinib, complete cytogenetic response, major molecular response

For citation: Lomaia EG, Sbityakova EI, Siordiya NT, Shnalieva NA, Chitanava TV, Alekseeva YuA, Lazorko NS, Kulemina OV. Efficacy and safety of the second-generation tyrosine kinase inhibitor bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(10):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-249>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – клональное заболевание кроветворения, характеризующееся повышенной неконтролируемой пролиферацией миелоидных клеток, ассоциированное с транслокацией между длинными плечами хромосом 9 и 22 t(9;22)(q34;q11), в результате которой образуется химерный ген *BCR::ABL1*. Данный ген кодирует белок *bcr::abl1* с высокой тирозинкиназной активностью [1]. Появление иматиниба – первого ингибитора *ABL* тирозинкиназы (ИТК) – привело к существенному улучшению эффективности терапии и увеличению длительности жизни пациентов с ХМЛ [2–4]. При этом уже в первые годы лечения препаратом показали, что часть пациентов или не достигают оптимального ответа, или утрачивают его впоследствии. Именно у данных пациентов заболевание прогрессирует из благоприятной хронической фазы (ХФ) болезни в fazу акселерации (ФА) или бластный криз (БК) и впоследствии больные погибают в короткие сроки от разных осложнений [5]. Вскоре после иматиниба были разработаны ИТК второго поколения – дазатиниб и нилотиниб. Препараты оказались высокоэффективными и примерно у 50% пациентов преодолевали резистентность, возникшую на иматинибе [6, 7]. Данные ИТК *in vitro* ингибировали большинство клонов с мутациями в гене *BCR::ABL* [8]. Исследования также показали преимущества дазатиниба и нилотиниба в первой линии терапии ХФ ХМЛ – пациенты быстрее достигали оптимальных ответов и реже наблюдалось прогрессирование ХМЛ в ФА или БК [9, 10]. Однако наблюдения за безопасностью дазатиниба и нилотиниба показали, что оба препарата имеют необычные побочные эффекты, отличающиеся от осложнений иматиниба, и могут в ряде случаев привести к возникновению тяжелых и/или необратимых осложнений [11, 12]. Так, на фоне приема дазатиниба

у пациентов возникали выпот в плевральную полость и в полость перикарда, пневмониты, легочная артериальная гипертензия, кровотечения со стороны желудочно-кишечного тракта. Частота данных осложнений была невысокой, однако в ряде случаев они приводили к резкому ухудшению состояния пациента и даже после отмены терапии дазатинибом полностью не купировались (пр., легочная артериальная гипертензия) [13]. В отношении нилотиниба в исследованиях была показана повышенная частота развития атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений. Хотя механизмы развития данного побочного эффекта до настоящего времени до конца не изучены, препарат показал негативное влияние на отдельные общеизвестные факторы риска развития атеросклероза. Так, терапия нилотинибом приводила к нарушению толерантности к глюкозе, а в ряде случаев даже к развитию сахарного диабета. Прием препарата приводил к повышению уровня холестерина и дислипидемии. Также были зарегистрированы ухудшения показателей сосудистой жесткости и преклинического атеросклероза в виде снижения лодыжечно-плечевого индекса [14, 15]. Кроме проблем с безопасностью препаратов, часть пациентов, резистентных к иматинибу, оставались резистентными и к дазатинибу и/или нилотинибу. Был определен спектр мутаций в гене *BCR::ABL1*, которые приводят к снижению чувствительности к тем или иным ИТК [16]. Таким образом, необходимость разработки еще одного ИТК была очевидной.

Бозутиниб также является ИТК второго поколения с идентичным механизмом воздействия на опухолевую тирозинкиназу [17]. Однако некоторые отличия во взаимодействии препарата с АТФ-карманом белка привели к возможности преодоления резистентности, обусловленной некоторыми мутациями в гене *BCR::ABL* с низкой чувствительностью к иматинибу, дазатинибу и нилотинибу [18]. Наряду с этим токсический профиль препарата оказался

благоприятным. Так, в исследованиях было показано, что переносимость препарата даже среди пожилых была удовлетворительной – препарат не повышал риск развития осложнений со стороны сердца и легких. Самым частым побочным эффектом была диарея, которая возникала у подавляющего большинства пациентов, нередко требовала приема антидиарейных препаратов, но с течением времени у большинства пациентов диарея купировалась и степень токсического эффекта уменьшалась до приемлемой [19]. Бозутиниб оказался не только высокоэффективным, но и безопасным препаратом у пожилых пациентов [20]. Экспертами в области ХМЛ при разработке рекомендации отмечено, что бозутиниб, как и иматиниб, не имеет противопоказаний или ограничений для назначения в первой линии терапии ХМЛ в ХФ, тогда как противопоказанием для применения нilotиниба являются атеросклеротические сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе или высокий риск их развития, а для дазатиниба – наличие плевральных / легочных и перикардиальных заболеваний [16]. В НМИЦ имени В.А. Алмазова имеется длительный опыт применения бозутиниба как в первой, так и в последующих линиях терапии в разных фазах ХМЛ. В статье представлены собственные данные использования бозутиниба в разных линиях терапии ХФ ХМЛ.

Цель – оценить долгосрочную эффективность и безопасность бозутиниба в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование ретроспективно включены все пациенты, когда-либо получавшие терапию бозутинибом на базе НМИЦ имени В.А. Алмазова. Проведен анализ эффективности и безопасности бозутиниба в группах пациентов, получавших препарат в качестве 1-го, 2-го или 3-го ИТК. Все пациенты были в первой ХФ ХМЛ. Фазы ХМЛ определялись в соответствии с критериями European LeukemiaNet (ELN) [16] и клиническими рекомендациями по ХМЛ [21]. Эффективность терапии оценивалась по критериям ответа, указанным также в вышеприведенных рекомендациях. В данном исследовании оценивалась частота достижения большого цитогенетического ответа (БЦО), полного цитогенетического ответа (ПЦО), молекулярного ответа 2 (МО2 = уровень транскрипта гена *BCR::ABL* $\leq 1\%$), большого молекулярного ответа (БМО). При этом при отсутствии результатов стандартного кариотипирования и/или данных полимеразно-цепной реакции в реальном режиме (РТ-ПЦР) ПЦО приравнивался к МО2. Среди показателей выживаемости изучались: общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ). ОВ определялась от даты начала терапии бозутинибом до даты смерти независимо от ее причины, а для живых пациентов – до даты последнего визита. БПВ определялась от даты начала терапии бозутинибом до даты прогрессии в ФА/БК или до даты последнего визита пациента.

Характеристика пациентов

В нашем наблюдении в *первой линии терапии* бозутиниб получали всего 4 пациента (мужчин – 2) в возрасте 30, 31, 36, 41 год на момент начала терапии бозутинибом.

Пациенты принимали препарат в исходной дозе 500 мг в сут. Группы риска Sokal и EUTOS были в 2 случаях низкими, в остальных 2 – промежуточными. На момент начала терапии отсутствовал ПГО во всех случаях. Хромосомных aberrаций не было.

Во второй линии терапии бозутиниб получали 19 пациентов (мужчин – 12) с медианой возраста 50 (31–71) на момент начала приема препарата. Группу риска по шкале Sokal можно было определить у 17 пациентов. Из них низкая, средняя и высокая группы определялись у 4, 7 и 6 пациентов соответственно. Все пациенты в качестве 1-го ИТК получали иматиниб. Длительность ХМЛ до иматиниба составила 6 (1–99) мес., а продолжительность терапии иматинибом была 17 (2–49) мес. До начала терапии иматинибом все пациенты получали гидроксимочевину, а терапия интерфероном проводилась у 12 пациентов. Ни у кого из пациентов на момент начала приема иматиниба не было полного гематологического ответа (ПГО). На фоне приема иматиниба ПГО достигли 15/19 (79%) пациентов. Наилучшим цитогенетическим ответом были ПЦО ($n = 1$), частичный цитогенетический ответ (ЦО) ($n = 1$) и малый / минимальный ЦО ($n = 2$). Не было какого-либо ЦО у 15/19 (79%) пациентов. Причиной отмены иматиниба в большинстве случаев была резистентность (18/19, 95%). Длительность ХМЛ до бозутиниба составила 27 (4–149) мес. Группа риска по шкале Хаммерсмит была низкой ($n = 2$), средней ($n = 6$) или высокой ($n = 7$). Еще в 4 случаях данных было недостаточно для определения группы риска по этой шкале. Перед началом терапии бозутинибом ПГО был всего у 7/19 (37%) пациентов, а наилучшим ЦО был минимальный ЦО в 2/19 (10,5%) случаях. Не было какого-либо ЦО у 17/19 (89,5%) пациентов. Клональная эволюция отмечалась у 6/19 (31,5%) больных. У 2 пациентов впоследствии была выявлена мутация T315I в гене *BCR::ABL* (даные были получены позже из центральной лаборатории).

После неудачи 2 ИТК в качестве *третьей линии терапии* бозутиниб получали 17 пациентов. На момент начала терапии бозутинибом у всех пациентов уровень транскрипта гена составил $BCR::ABL > 1\%$. Причиной отмены как 1-го, так и 2-го ИТК была у подавляющего большинства пациентов была резистентность. Так, из-за первичной или вторичной резистентности иматиниб был отменен у 15/17 (88,2%) больных, а 2-й ИТК – у всех 17 (100%) пациентов. При этом гематологическая резистентность была причиной отмены 1-го и 2-го ИТК в 5/15 (33,3%) и 5/17 (29,4%) случаях соответственно. Характеристика пациентов, включенных в работу, представлена в *таблице*.

Методы статистики

В работе использованы методы описательной статистики. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и диапазона, категориальные переменные – в виде абсолютных значений и доли (процента). Различия между качественными переменными оценивали с использованием критерия χ^2 . Для построения кривых выживаемости применялся метод Каплана – Майера. Для оценки значимости различий в выживаемости между группами пациентов использовался логранговый критерий.

● **Таблица.** Характеристика пациентов, получавших терапию бозутинибом в первой хронической фазе хронического миелоидного лейкоза в качестве 3-го ИТК (n = 17)

● **Table.** Characteristics of patients, who received bosutinib as 3rd-line TKI in 1st chronic-phase chronic myeloid leukemia (n = 17)

Характеристика		Показатель
Мужчины, n (%)		8 (47%)
Возраст, медиана (разброс), лет	на момент диагностики ХМЛ	49,8 (21–70)
	на момент начала терапии бозутинибом	57,9 (29–72)
Группа риска по шкале Sokal, n (%)	Низкая / средняя / высокая / нет данных	2 (11,8) / 4 (23,5) / 4 (23,5) / 7 (41,2)
Длительность ХМЛ, медиана (разброс), мес.	до первого ИТК	1,6 (0,3–60)
	до начала терапии бозутинибом	53,1 (18,3–143)
	от первого ИТК до начала терапии бозутинибом	48,5 (16,7–94,7)
	от второго ИТК до начала терапии бозутинибом	18,2 (8,1–67,3)
Длительность приема ИТК, медиана (разброс), мес.	первого ИТК	22,3 (5,9–60,1)
	второго ИТК	16,8 (7,8–66,7)
Наилучший ответ когда-либо на первом ИТК / втором ИТК / перед началом терапии бозутинибом, соответственно, n (%)	нет ПГО	2 (11,8) / 2 (11,8) / 6 (29,4)
	только ПГО	9 (52,9) / 9 (52,9) / 1 (5,9)
	меньше, чем большой ЦО	2 (11,8) / 3 (17,6) / 9 (52,9)
	частичный ЦО	1 (5,9) / 3 (17,6) / 1 (5,9)
	полный ЦО	2 (11,8) / 0 / 0
	БМО	1 (5,9) / 0 / 0
Уровень транскрипта гена BCR::ABL > 10% перед началом терапии бозутинибом, n (%)		13 (76,5)
Мутации в гене BCR::ABL когда-либо, количество пациентов, n (%)		7 (41,2%)
Виды мутаций в гене BCR::ABL, выявленные когда-либо (n)		T315I (n = 1)*, D363Y (n = 1), Y253H (n = 1), F311C (n = 1), E255V (n = 1), G250E (n = 2)*

Примечание. * Мутации в гене BCR::ABL, резистентные к бозутинибу
ИТК – ингибиторы тирозинкиназ BCR::ABL, ПГО – полный гематологический ответ, ЦО – цитогенетический ответ, БМО – большой молекулярный ответ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты терапии препаратом бозутиниб в первой линии терапии в хронической фазе ХМЛ

В исследование включено 4 пациента. Достижение ПГО отмечалось к 1-му мес. терапии у 3 пациентов и ко 2-му мес. лечения у 4-го пациента. Все пациенты, кроме одного, достигли ПЦО – двое к 3 мес. и еще один к 6 мес. терапии без последующей утраты ответа за все время наблюдения. Одна пациентка была снята с терапии из-за тяжелой негематологической токсичности – лихорадка, сыпь 3-й ст. и диарея 3-й ст. Осложнения были купированы в течение 2 нед., однако пациентка отказалась от возобновления приема препарата и была переведена на терапию иматинибом. Во всех остальных случаях осложнения (n = 1 – тромбоцитопения 3-й степени, n = 2 – диарея 1–2-й степени) были кратковременными, купировались самостоятельно или после непродолжительного (до 2 нед.) перерыва в терапии без последующего снижения дозы препарата. Все 3 пациента достигли МО 4–4,5.

В одном случае через 7 лет приема бозутиниба препарат был отменен из-за проблем с обеспечением при глубине МО 4,5. Однако в дальнейшем в связи с утратой БМО терапия ИТК была возобновлена – был назначен иматиниб. В остальных 2 случаях терапия бозутинибом продолжается в исходной дозе 500 мг в сут. в течение 16 лет без каких-либо осложнений. Все 4 пациента живы, остаются в первой ХФ. Таким образом, по данным литературы и в собственном наблюдении бозутиниб является высокоэффективным и безопасным ИТК в первой линии терапии ХФ ХМЛ.

Результаты терапии препаратом бозутиниб после неудачи иматиниба в хронической фазе ХМЛ

Среди пациентов без исходного ПГО данный ответ был получен всего у 3/12 (25%). Все 3 пациента ПГО получили в течение 2 мес. терапии бозутинибом. Наилучшим ЦО был полный ЦО у 5 (26,5%), частичный ЦО у 2 (10,5%), малый или минимальный ЦО у 5 (26%) пациентов. Один из двух пациентов с мутацией T315I в гене BCR::ABL достиг

и сохранял БЦО в течение 48 мес. Время до наилучшего ЦО от начала терапии бозутинибом составило 5 (3–12) мес. БЦО утратили 4 пациента. БМО достигли 4/5 (80%) пациентов с ПЦО. В последующем БМО утратил всего 1 пациент.

Переносимость препарата была удовлетворительной. Кратковременная гематологическая токсичность 3–4-й степени была зарегистрирована у 12/19 (63%) пациентов. Негематологическая токсичность 2–4-й степени встречалась реже – всего в 3/19 (16%) случаях. Среди них были 2 случая токсического гепатита ($n = 2$) и диарея ($n = 1$). Случаи диареи 1-й степени были зарегистрированы у 12/19 (63%) пациентов. Снижение дозы бозутиниба до 400 мг в сут. потребовалось в 5/19 (26%) случаев. Доза препарата была повышена у 10/19 (52%) больных. Ни у кого из этих пациентов углубления ответа не отмечалось. После повышения дозы ни в одном из случаев новые побочные эффекты препарата не были зарегистрированы.

Терапия бозутинибом была прекращена у 16/19 (84%) пациентов. В этой группе длительность терапии бозутинибом составила 12 (2–66) мес. Причиной отмены бозутиниба во всех случаях была резистентность – первичная ($n = 12$) или вторичная ($n = 4$). Терапию бозутинибом в течение 16 лет продолжают 3 из 4 пациентов, достигших БМО. Текущий уровень ответа по РТ-ПЦР – БМО ($n = 1$) или МО 4–4,5 ($n = 2$). У всех 3 пациентов переносимость бозутиниба была удовлетворительной, какой-либо отдаленной токсичности препарата за все время наблюдения не было зарегистрировано. Таким образом, бозутиниб в качестве 2-го ИТК был эффективным препаратом у пациентов с длительным анамнезом ХМЛ, в том числе длительный эффект отмечался у пациента с мутацией T315I в гене *BCR::ABL*.

Результаты терапии препаратом бозутиниб после неудачи двух ИТК в хронической фазе ХМЛ

Длительность наблюдения от начала терапии бозутинибом до последнего визита пациента составила 37,9 (5–169) мес. Среди пациентов без ПГО исходно данный

ответ достигли 4/6 (66,7%). Все пациенты получили ПГО в течение первых 3 мес. приема препарата. За время наблюдения стабильный ПГО сохранялся у 13/17 (76,5%) пациентов. Большой (частичный и полный) ЦО достигли 6/16 (37,5%) без БЦО исходно, а еще 3 пациента получили минимальный или малый ЦО. Медиана достижения БЦО составила 5,9 (2,5–12) мес. Всего 2/7 (28,6%) пациентов, достигших БЦО ($n = 6$) или с наличием БЦО на момент начала терапии, утратили ответ в течение 6 и 18 мес. наблюдения. Достигнутый ПЦО ($n = 4$) сохранялся у всех пациентов. БМО достигли и стабильно сохраняли 3/4 (75%) пациента с ПЦО. На последнем визите глубина наилучшего молекулярного ответа среди пациентов, прекративших терапию бозутинибом, была *BCR::ABL* $\leq 1\%$ ($n = 1$), уровень *BCR::ABL* > 1–10% ($n = 3$) и *BCR::ABL* > 10% ($n = 12$).

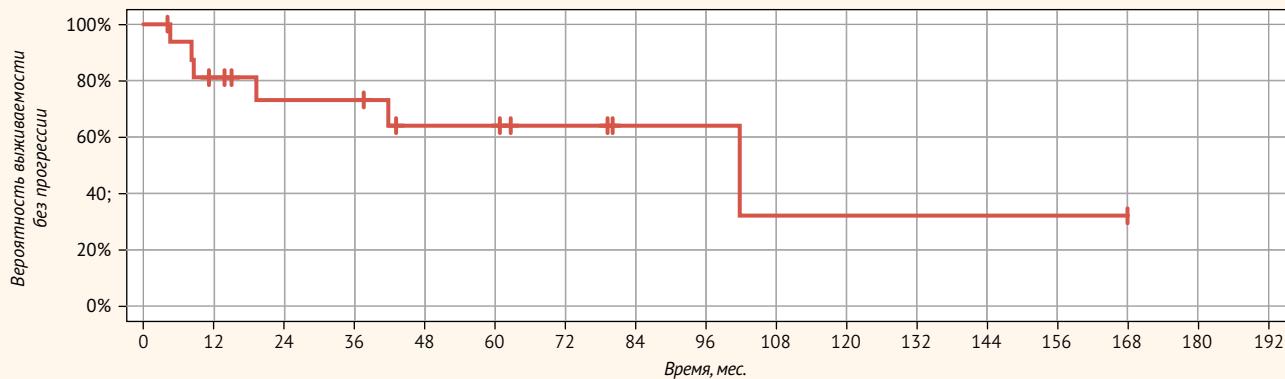
Длительность терапии бозутинибом в общей группе составила 12,2 (1,9–63) мес. У 3 пациентов, продолжающих терапию, длительность приема бозутиниба составила 37,9, 61 и 63 мес. Причинами отмены препарата были – негематологическая токсичность ($n = 3$) или резистентность ($n = 11$), в том числе прогрессия болезни в ФА/БК ($n = 2$). Всего за время наблюдения трансформация в ФА/БК была зарегистрирована в 6/17 (35,3%) случаях. Время до прогрессии составило 15,7 (5–102) мес. Длительность наблюдения за пациентами без прогрессии ($n = 11$) составила 37,8 (4,7–167,8) мес. Вероятность БПВ представлена на рис. 1. В целом БПВ составила 31,9% (95% ДИ 0–78,2%).

Умерли всего 4 пациента через 7, 12, 12 и 44 мес. от начала терапии бозутинибом. Во всех случаях причиной смерти была прогрессия ХМЛ. Еще 2 пациента с трансформацией болезни в ФА получили аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). На момент сбора данных были живы 13/17 (76,5%) пациентов с медианой жизни 37,9 (5–169) мес. Вероятность ОВ представлена на рис. 2.

Медиана ОВ за время наблюдения не была достигнута. Вероятность ОВ составила 69,6% (95% ДИ 42,9–96,3).

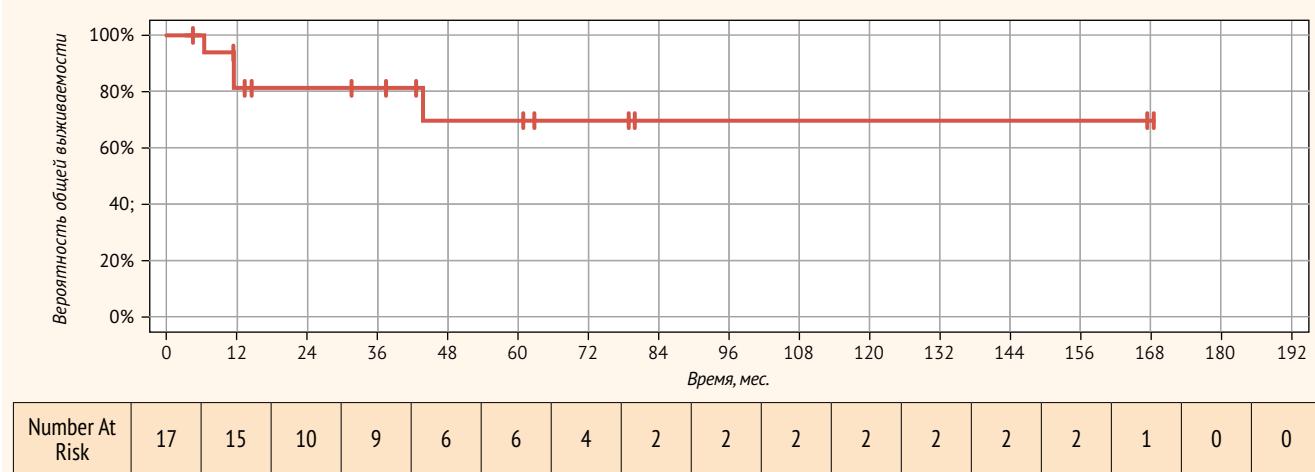
● **Рисунок 1.** Вероятность беспрогрессивной выживаемости после начала приема бозутиниба в качестве 3-го ИТК в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза

● **Figure 1.** Probability of progression-free survival after initiation of bosutinib therapy as 3rd-line TKI in chronic-phase chronic myeloid leukemia



Number At Risk	17	12	9	9	6	6	4	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0

- **Рисунок 2.** Вероятность общей выживаемости после начала приема бозутиниба в качестве 3-го ИТК в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза
 ● **Figure 2.** Probability of overall survival after initiation of bosutinib therapy as 3rd-line TKI in chronic-phase chronic myeloid leukemia



ОБСУЖДЕНИЕ

В собственном наблюдении бозутиниб был эффективным ИТК как в первой, так и в последующих линиях терапии ХФ ХМЛ. В качестве первой линии бозутиниб получали 4 пациента, 3 (75%) из которых достигли оптимальный ответ (ПЦО и БМО) в короткие сроки и длительно продолжали терапию бозутинибом без развития побочных эффектов. Одна пациентка достигла ПГО через 1 мес. терапии, однако далее из-за осложнений терапии была снята с лечения до оценки цитогенетического или молекулярного ответа. Все 4 пациента получали терапию в рамках международного проспективного рандомизированного клинического исследования BELA, куда были включены 502 пациента в ХФ ХМЛ, получавшие бозутиниб в дозе 500 мг в сут. ($n = 250$) или иматиниб 400 мг в сут. ($n = 252$) [22, 23]. Хотя к 12 мес. терапии частота ПЦО в обеих группах была сопоставимой, БМО достигли 41 и 27% соответственно на бозутинибе и иматинибе. Примечательно также, что пациенты на бозутинибе быстрее достигали ответа, чем на иматинибе. Так, медиана времени достижения ПЦО и БМО в группе бозутиниба и иматиниба соответственно была 12,9 против 24,6 нед. и 37,1 против 72,3 нед. Частота прогрессии в ФА или БК была низкой в обеих группах пациентов.

Было проведено еще одно международное многоцентровое рандомизированное исследование BFORE, где также сравнивали эффективность и безопасность бозутиниба в дозе 400 мг в сут. ($n = 268$) и иматиниба 400 мг в сут. ($n = 268$) у впервые диагностированных пациентов ХМЛ в ХФ. Медиана терапии в обеих группах составила 55 мес. Кумулятивная частота БМО к 5 годам терапии была выше на бозутинибе, чем на иматинибе, и составила соответственно 73,9 против 64,6%; 1,57 (95% ДИ 1,08–2,28). Важно также, что ответ на бозутиниб был выше во всех группах риска по шкале Sokal. Частота побочных эффектов была сопоставима в обеих группах, включая осложнения со стороны сердца и сосудов [24, 25]. На основании данного

исследования препарат был зарегистрирован в качестве первой линии терапии в ХФ ХМЛ в дозе 400 мг в сут.

В нашем центре терапия бозутинибом во второй и последующих линиях проводилась как в рамках клинического исследования (SKY-606 200), так и в рамках реальной практики. Все пациенты получали препарат в исходной дозе 500 мг в сут. Следует отметить, что, хотя пациенты получали бозутиниб в качестве 2-го или 3-го ИТК, многие из них имели значительную предлеченность до приема 1-го ИТК. Так, среди пациентов, получавших бозутиниб в качестве 2-го ИТК, длительность ХМЛ до 1-го ИТК иматиниба была 6,3 (1–99) мес. В этой группе пациентов длительность ХМЛ до бозутиниба составила 27,2 (4–149) мес. Этот показатель составил 53,1 (18,3–143) мес. в группе пациентов, получавших бозутиниб в качестве 3-го ИТК. Наряду с этим причиной отмены предшествующего ИТК в подавляющем большинстве случаев была гематологическая или цитогенетическая резистентность. Так, на момент начала приема бозутиниба в качестве 2-го ИТК не было ПГО у 12/19 (63,2%) больных, еще у 5 не было какого-либо ЦО. Клональная эволюция как показатель геномной нестабильности и высокого риска прогрессии болезни выявлялась у 6/19 (31,5%) больных. Кроме того, в 2 случаях из-за отсутствия каких-либо альтернативных методов лечения (возрастные пациенты с противопоказанием к аллотГСК) препарат назначали пациентам с мутацией T315I в гене *BCR::ABL*. Известно, что данный мутантный клон не чувствителен к ИТК второго поколения. Примечательно, что один из двух наших пациентов с данной мутацией достиг не только ПГО, но и частичный ЦО. Цитогенетический ответ у пациента сохранялся в течение 4 лет терапии бозутинибом. В целом БЦО получили 7/18 (38,9%) пациентов и у еще одного пациента данный ответ исходно и стабильно сохранялся за все время наблюдения. Частота как ПГО, так и БЦО была несколько ниже в нашей группе пациентов, чем в исследовании SKY-606 200 [26, 27]. Так, ПГО и БЦО были достигнуты у 86 и 53% больных за время наблюдения. При этом длительность ХМЛ у пациентов

в клиническом исследовании была значимо меньше (3,6 мес., разброс 0,1–15,1 мес.), чем в нашей группе. Кроме того, у большинства пациентов (18/19, 95%) в нашем центре причиной отмены иматиниба была резистентность, тогда как в вышеуказанном исследовании 1-й ИТК отменили из-за неэффективности в 69,4% случаев. Всего 3/19 (15,8%) пациента продолжают прием бозутиниба в нашем центре. Пациенты получают препарат более 16 лет без отсроченных побочных эффектов и с хорошей переносимостью. В исследовании SKI-606 200 к 5 и 10 годам наблюдения терапию продолжали 40 и 26% пациентов соответственно. В нашем наблюдении причиной отмены препарата во всех случаях была резистентность, тогда как в клиническом исследовании побочные эффекты, связанные с терапией бозутиниба, были поводом для прекращения лечения в 24% случаев. Однако ни в одном из этих случаев данные осложнения не привели к смерти пациентов [27].

В нашем наблюдении бозутиниб был также эффективен после резистентности к 2 предшествующим ИТК. Пациенты также были длительно предлечены – медиана длительности терапии 2 предшествующих ИТК составила 48,5 (16,7–94,7) мес. Большинство пациентов не имели ПГО или какого-либо ЦО, а у 41,2% больных выявлялись мутации, включая 3 случая с резистентными для бозутиниба мутациями ($n = 1$, T315I; $n = 2$, G250E). Уровень транскрипта гена *BCR::ABL* был >10% у 76,5% пациентов. По собственным ранее опубликованным данным, у пациентов в третьей и последующей линии терапии ИТК, включая ИТК нового поколения асциминиб, отсутствие БЦО и/или высокий исходный уровень транскрипта гена *BCR::ABL* достоверно негативно влияли на отдаленные результаты терапии ХМЛ [28–30]. В работе Т.В. Читанава и др. в общей группе ПЦО был достигнут у 50 и 17% пациентов соответственно, исходно имеющих или не имеющих частичный ЦО [28]. Частота БЦО и ПЦО среди пациентов, получавших бозутиниб, составила 37,5 и 23,5%. Еще 1 пациент имел БЦО до начала приема бозутиниба. У большинства пациентов БЦО и ПЦО сохранялись на последнем визите. БМО и более глубокие МО достигли 17,6% больных. Эти данные соответствуют результатам,

полученным в клиническом исследовании SKI-606 200. В первом исследовании 28,5 мес. наблюдения кумулятивная частота БЦО и ПЦО составила 32 и 24% соответственно. Трансформация в ФА/БК за этот же период наблюдения была зарегистрирована у 5/118 (4,2%) пациентов. В нашей группе 6/17 (35,3%) пациентов прогрессировали в ФА/БК. Более высокая частота развития терминальных фаз заболевания, вероятно, связана как с большей долей пациентов с тяжелой резистентностью, так и более длительным сроком наблюдения (медиана наблюдения от начала терапии бозутинибом до последнего визита была существенно выше и составила 37,9 (5–169) мес.). Вероятность общей выживаемости к 5 годам наблюдения составила 69,6%. Медиана ОВ не была достигнута за время наблюдения. Показатели ОВ также были высокими в клинических исследованиях SKI-606 200 и BYOND – медиана ОВ также не была достигнута, а 5-летняя ОВ превышала 90% [27, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты собственного исследования подтверждают высокую эффективность бозутиниба в первой линии терапии ХФ ХМЛ. При применении препарата в качестве 2-го или 3-го ИТК эффективность была практически сопоставимой с данными других исследований. Наряду с эффективностью ни в одном из случаев длительного применения препарата отсроченные побочные эффекты, включая осложнения со стороны сердца и сосудов, связанные с терапией бозутинибом, не были зарегистрированы. Таким образом, препарат может быть эффективно использован во всех линиях терапии. Однако у пациентов с исходно высокой опухолевой нагрузкой (отсутствие ЦО, высокий уровень транскрипта гена *BCR::ABL*) и/или с резистентными мутациями в качестве третьей и последующей линий терапии в ХФ ХМЛ целесообразно использовать альтернативные методы лечения, такие как аллоТГСК или ИТК нового поколения.



Поступила / Received 08.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2025

Принята в печать / Accepted 30.05.2025

Список литературы / References

- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164–172. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907153410306>.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJM2001104053441401>.
- Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054–1061. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.38>.
- Zaritsky AIU, Lomaia EG, Vinogradova OYu, Druzhkova GA, Kolosheinova TI, Loria CC и др. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России. *Терапевтический архив*. 2007;79(8):17–22. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17926465/>. Zaritsky AIU, Lomaia EG, Vinogradova OYu, Druzhkova GA, Kolosheinova TI, Loria SS et al. Prognostic factors in imatinib mesilate therapy in patients with a chronic phase of Ph-positive chronic myeloid leukemia: data from
- a multicenter non-randomized study in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2007;79(8):17–22. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17926465/>.
- Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, Abruzzese E et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2015;29(9):1823–1831. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.152>.
- Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2531–2541. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055229>.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2542–2551. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055104>.
- Silver RT. Predictive value of in vitro mutation data to guide second-generation tyrosine kinase inhibitor selection: ready for prime time? *Oncologist*. 2011;16(5):554–558. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0297>.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251–2259. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912614>.

10. Kantarjian H, Shah N, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2260–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002315>.
11. Лазорко НС, Ломаина ЕГ, Романова ЕГ, Сбityакова ЕИ, Мачюлайтене ЕР, Бутылин ПА, Зарицкий АЮ. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология.* 2015;8(3):302–308. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308>.
12. Lazorko NS, Lomaia EG, Romanova EG, Sbityakova EI, Machyulaitene ER, Butylin PA, Zaritskii AYu. Second generation tyrosine kinase inhibitors and their toxicity in treatment of patients in chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya Onkogematoziya / Clinical Oncohematology.* 2015;8(3):302–308. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308>.
13. Давыдкин ИЛ, Наумова КВ, Осадчук АМ, Золотовская ИА, Данилова ОЕ, Степанова ТЮ и др. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназ у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Клиническая онкогематология.* 2018;11(4):378–387. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387>.
14. Davydkin IL, Naumova KV, Osadchuk AM, Zolotovskaya IA, Danilova OE, Stepanova TYu et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Klinicheskaya Onkogematoziya / Clinical Oncohematology.* 2018;11(4):378–387. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387>.
15. Kaddoura R, Dabdoob WA, Ahmed K, Yassin MA. A practical guide to managing cardiopulmonary toxicities of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Front Med.* 2023;10:1163137. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1163137>.
16. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:293–303. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s108874>.
17. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia.* 2013;27(6):1316–1321. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.70>.
18. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966–984. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.
19. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, Cleris L, Marchesi E, Donella-Deana A et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res.* 2006;66(23):11314–11322. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1199>.
20. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistroni V, Perini P, Marega M et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):469–471. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.8853>.
21. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, Khouri HJ, Brümmendorf TH, Porkka K et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2014;123(9):1309–1318. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-513937>.
22. Latagliata R, Attolico I, Trawinska MM, Capodanno I, Annunziata M, Elena C. Bosutinib in the real-life treatment of chronic myeloid leukemia patients aged >65 years resistant/intolerant to previous tyrosine-kinase inhibitors. *Hematol Oncol.* 2021;39(3):401–408. <https://doi.org/10.1002/hon.2851>.
23. Туркина АГ, Зарицкий АЮ, Шуваев ВА, Чельышева ЕЮ, Ломаина ЕГ, Морозова ЕВ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):294–316. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316>.
24. Turkina AG, Zaritskii AYu, Shubaev VA, Chelysheva EYu, Lomaia EG, Morozova EV et al. Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Klinicheskaya Onkogematoziya / Clinical Oncohematology.* 2017;10(3):294–316 (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316>.
25. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2014;89(10):947–953. <https://doi.org/10.1002/ajh.23788>.
26. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillie L, Pavlov D et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol.* 2015;168(1):69–81. <https://doi.org/10.1111/bjh.13108>.
27. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):231–237. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162>.
28. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P et al. BFORE study investigators. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia.* 2022;36(7):1825–1833. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01589-y>.
29. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol.* 2014;89(7):732–742. <https://doi.org/10.1002/ajh.23728>.
30. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Goh YT, Dyagil YS, Pagnano K et al. Second-line bosutinib (BOS) for patients (pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML): final 10-year results of a phase 1/2 study. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl 15):7009. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7009.
31. Chitanava T, Matvienko I, Shubaev V, Voloshin S, Martynkevich I, Vlasova Y et al. Long-term outcomes of third-line therapy with tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: A real-life experience. *Front Oncol.* 2023;13:1138683. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1138683>.
32. Ломаина ЕГ, Шуваев ВА, Читанава ТВ, Матвиенко ЮД, Мартынкевич ИС, Волошин СВ и др. Предикторы эффективности третьей линии терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с хронической фазой хронического миелоидного лейкоза: результаты многоцентрового исследования. *Клиническая онкогематология.* 2022;15(3):271–281. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-3-271-281>.
33. Lomaia EG, Shubaev VA, Chitanava TV, Matvienko YuD, Martynkevich IS, Voloshin SV et al. Efficacy Predictors of the Third-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Patients with Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: Results of a Multi-Center Study. *Klinicheskaya Onkogematoziya / Clinical Oncohematology.* 2022;15(3):271–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-3-271-281>.
34. Туркина АГ, Кузьмина ЕА, Ломаина ЕГ, Чельышева ЕЮ, Шуваев ВА, Морозова ЕВ, Читанава ТВ, Матвиенко ЮД, Мартынкевич ИС, Волошин СВ и др. Асцитимид в больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России. *Клиническая онкогематология.* 2023;16(1):54–68. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68>.
35. Turkina AG, Kuzmina EA, Lomaia EG, Morozova EV, Chelysheva EYu, Shukhov OA et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia Patients Without Therapeutic Alternatives Alternatives: Results of the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) Trial in Russia. *Klinicheskaya Onkogematoziya / Clinical Oncohematology.* 2023;16(1):54–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-54-68>.
36. Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, Gjertsen BT, Brümmendorf TH, Smith BD et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia.* 2020;34(8):2125–2137. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0915-9>.

Вклад авторов:Концепция статьи – **О.В. Кулемина**Концепция и дизайн исследования – **О.В. Кулемина**Написание текста – **Е.Г. Ломаина, Н.С. Лазорко, Ю.А. Алексеева**Сбор и обработка материала – **Н.Т. Сиордия, Н.А. Шналиева**Обзор литературы – **Е.Г. Ломаина**Анализ материала – **Е.И. Сбityакова**Статистическая обработка – **Т.В. Читанава**Редактирование – **Е.Г. Ломаина, Н.А. Шналиева, Т.В. Читанава, Ю.А. Алексеева, О.В. Кулемина**Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.Г. Ломаина**

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Kulemina

Study concept and design – Olga V. Kulemina

Text development – Elza G. Lomaia, Natalia S. Lazorko, Yulia A. Alekseeva

Collection and processing of material – Nadiya T. Siordiya, Nadezhda A. Shnalieva

Literature review – Elza G. Lomaia

Material analysis – Evgeniya I. Sbitiyakova

Statistical processing – Tamara V. Chitanava

Editing – Elza G. Lomaia, Nadezhda A. Shnalieva, Tamara V. Chitanava, Yulia A. Alekseeva, Olga V. Kulemina

Approval of the final version of the article – Elza G. Lomaia

Информация об авторах:

Ломаина Елза Галактионовна, к.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией иммуноонкологии института онкологии и гематологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>; Lomaia_EG@almazovcentre.ru

Сбитякова Евгения Игоревна, врач-гематолог отделения для оказания специализированной помощи онкологическим больным консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0009-0007-9943-4093>; salamatevgeny@mail.ru

Сиордия Надия Тамазовна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7081-4999>; siordiya83@mail.ru

Шналиева Надежда Алжановна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №1, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2876-0434>; Shnalieva_NA@almazovcentre.ru

Читанава Тамара Вангельевна, к.м.н., младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела иммуноонкологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; врач-гематолог отделения дневного стационара гематологии и химиотерапии, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Дмитриева, д. 146; <https://orcid.org/0000-0002-9390-9154>; chitanava.tamara@yandex.ru

Алексеева Юлия Алексеевна, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4453-5616>; alexhematology@yandex.ru

Лазорко Наталья Сергеевна, заведующий отделением для оказания специализированной помощи онкологическим больным консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7199-3252>; lazorko@almazovcentre.ru

Кулемина Ольга Владимировна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №2, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0867-3547>; olkulem@gmail.com

Information about the authors:

Elza G. Lomaia, Head of the Research Laboratory of Immuno-Oncology, Institute of Oncology and Hematology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>; Lomaia_EG@almazovcentre.ru

Evgeniya I. Sbitiyakova, Hematologist of the Department for Providing Specialized Care to Cancer Patients of the Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9943-4093>; salamatevgeny@mail.ru

Nadiya T. Siordiya, Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7081-4999>; siordiya83@mail.ru

Nadezhda A. Shnalieva, Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 1, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2876-0434>; Shnalieva_NA@almazovcentre.ru

Tamara V. Chitanava, Junior Researcher, Research Department of Immuno-Oncology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Hematologist, Daycare Hospital Department of Hematology and Chemotherapy, Clinical Oncology Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9390-9154>; chitanava.tamara@yandex.ru

Yulia A. Alekseeva, Head of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4453-5616>; alexhematology@yandex.ru

Natalia S. Lazorko, Head of the Department for Providing Specialized Care to Cancer Patients at the Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7199-3252>; lazorko@almazovcentre.ru

Olga V. Kulemina, Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0867-3547>; olkulem@gmail.com

Комбинация нетупитанта и палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией АС (доксорубицин + циклофосфамид) у пациентов с раком молочной железы

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

А.М. Королева, <https://orcid.org/0009-0001-0280-7778>, alexthelyn-uni@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Индуцированная химиотерапией тошнота и рвота (ТиР) являются наиболее частым осложнением противоопухолевого лечения. Неконтролируемая ТиР приводит к значительному снижению качества жизни больных, нутритивной недостаточности, нарушению режима химиотерапии. Тошнота и рвота ухудшают результат химиотерапии и прогноз течения болезни. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона является современным препаратом для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией. В состав препарата входит высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-HT3-рецепторов палоносетрон в дозе 0,5 мг.

Цель. Оценить режим противорвотной терапии нетупитанта/палоносетрона (НЕРА, Акинзео) + дексаметазон у пациентов с раком молочной железы, получающих химиотерапию АС (доксорубицин + циклофосфамид) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Нами проведено одноцентровое наблюдательное исследование. Включались пациенты с раком молочной железы, получающие высокоэметогенную химиотерапию 4 цикла АС (доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. или 2 нед.) в качестве адьювантной или неoadьювантной терапии. Все пациенты получали терапию нетупитантом/палоносетроном (НЕРА, Акинзео) + дексаметазон. Мы оценивали полный ответ, отсутствие рвоты, отсутствие тошноты, отсутствие значимой тошноты и отсутствие потребности в дополнительных антиэметогенных препаратах в течение 0–120 ч после химиотерапии, после 1–4 циклов лечения. Для оценки использовалась шкала МАТ. Включено 52 пациентки.

Результаты. На первом цикле терапии полный ответ (отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах) достигнут у 100% больных в острой фазе (0–24 ч), у 88,5% больных – в отсроченной фазе (24–120 ч) и у 88,5% больных – в общей фазе терапии (0–120 ч). Ни у одной пациентки не развилась рвота в течение 4 циклов. При этом в течение 4 циклов более чем у 80% больных не было тошноты. Дополнительная терапия тошноты потребовалась на 1-м цикле 9,6% больных, на 2-м цикле – 11,5% больных, на 3-м цикле – 15,3% больных, на 4-м цикле – 15,3% больных. У 7,7% пациенток развилась констипация при приеме нетупитанта/палоносетрона (Акинзео).

Выводы. Комбинация «нетупитант/палоносетрон» (Акинзео) для профилактики ТиР у пациентов с раком молочной железы, получающих режим химиотерапии АС, эффективна и обладает хорошим профилем безопасности в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: антагонисты NK-1-рецепторов, нетупитант/палоносетрон, высокоэметогенная химиотерапия, поддерживающая терапия

Для цитирования: Королева ИА, Королева АМ. Комбинация нетупитанта и палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией АС (доксорубицин + циклофосфамид) у пациентов с раком молочной железы. Медицинский совет. 2025;19(10):104–111. <https://doi.org/10.21518/ms2025-276>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination of netupitant and palonosetron for the prevention of nausea and vomiting induced by AC (doxorubicin + cyclophosphamide) chemotherapy in patients with breast cancer

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

Aleksandra M. Koroleva, <https://orcid.org/0009-0001-0280-7778>, alexthelyn-uni@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are the most frequent adverse events of antitumor therapy. Uncontrolled CINV lead to a significant decrease in the quality of life of patients, nutritional insufficiency, breaking of the chemotherapy therapy regimen. Nausea and vomiting worsen the result of chemotherapy and the prog-

nosis of the disease. The oral combination of netupitant and palonosetron is a modern drug for the prevention of nausea and vomiting induced by chemotherapy. This combination includes a highly selective antagonist of NK1-receptors netupitant at a dose of 300 mg and an antagonist of 5-HT3 receptors palonosetron at a dose of 0.5 mg.

Aim. To evaluate the antiemetic therapy regimen netupitant/palonosetron (NEPA, Akynezo) + dexamethasone in breast cancer patients receiving AC chemotherapy (doxorubicin + cyclophosphamide) in real clinical practice.

Materials and methods. We conducted a single-center observational study. Patients with breast cancer receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) 4 cycles AC (doxorubicin 60 mg/m² IV on the 1st day + cyclophosphamide 600 mg/m² IV on the 1st day once every 3 weeks or 2 weeks) as adjuvant or neoadjuvant therapy were included. All patients received netupitant/palonosetron (NEPA, Akinzeo) + dexamethasone therapy. We evaluated complete response, absence of vomiting, absence of nausea, absence of significant nausea, and no use of rescue medication within 0–120 hours after chemotherapy after 1–4 treatment cycles. CINV was assessed using MASCC Antiemesis Tool. 52 patients were included.

Results. in the first cycle of therapy, a complete response (no vomiting and no use of rescue medication) was achieved in 100% of patients in the acute phase (0–24 hours), in 88.5% of patients in the delayed phase (24–120 hours), and in 88.5% of patients in the overall phase of therapy (0–120 hours). No patient developed vomiting during the 4 cycles. During the 4 cycles, more than 80% of patients did not experience nausea. Rescue medication was required in 9.6% of patients during the 1st cycle, 11.5% of patients during the 2nd cycle, 15.3% of patients during the 3rd cycle, and 15.3% of patients during the 4th cycle. Constipation occurred in 7.7% of patients who received netupitant/palonosetron (NEPA, Akynezo).

Conclusion. The combination of netupitant/palonosetron (NEPA, Akynezo) for the prevention of CINV in patients with breast cancer receiving AC chemotherapy is effective and has a good safety profile in real-world clinical practice.

Keywords: NK-1-receptor antagonists, 5-HT3-receptor antagonists, netupitant/palonosetron (NEPA), highly emetogenic chemotherapy, supportive therapy

For citation: Koroleva IA, Koroleva AM. Combination of netupitant and palonosetron for the prevention of nausea and vomiting induced by AC (doxorubicin + cyclophosphamide) chemotherapy in patients with breast cancer. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(10):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-276>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевая химиотерапия часто осложняется развитием тошноты и рвоты (ТиР). Тошнота и рвота (ТиР) при химиотерапии (Chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) оцениваются пациентами как наиболее тягостное осложнение химиотерапии. До появления современных режимов противорвотной терапии ТиР воспринималась пациентами и врачами как неизбежное осложнение химиотерапии, и нередко выступало причиной отказа от лечения. Несмотря на значительные успехи онкологии за последние 20 лет, ТиР остается наиболее частым осложнением химиотерапии. Развитие неконтролируемой ТиР приводит к значительному снижению качества жизни больных, нутритивной недостаточности, что, несомненно, ухудшает результат противоопухолевой терапии [1]. Внедрение в клиническую практику современных режимов противорвотной терапии позволило значительно снизить риск развития ТиР на фоне химиотерапии, однако эта проблема остается до конца нерешенной.

Согласно консенсусу 2010 г., под уровнем эметогенности понимается риск развития ТиР у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. По способности противоопухолевого агента в виде монотерапии вызывать ТиР противоопухолевые препараты разделены на 4 уровня эметогенности (высоко-, умеренно-, низко- и минимально эметогенные). Высокоэмегенными считаются режимы химиотерапии,

при которых частота развития рвоты более 90%, умеренно эметогенными – 30–90%, низкоэмегенными – 10–30%, минимально эметогенными – менее 10% [2, 3]. Эметогенный потенциал препаратов обычно определяется для режима однодневного введения, т. е. определяют эметогенность разовой дозы. Эметогенность комбинированного режима химиотерапии предлагается определять по препарату, обладающему наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является верным для режимов, включающих высокоэмегенные цитостатики. Иначе происходит при комбинации умеренно эметогенных цитостатиков: комбинация двух умеренно эметогенных противоопухолевых препаратов может повышать эметогенность режима в целом. В связи с этим в перечень высокоэмегенных цитостатиков, кроме отдельных препаратов, входит ряд комбинаций. Так, режим АС (доксорубицин + циклофосфамид) формально является умеренно эметогенным (по наиболее эметогенному препарату), но в настоящее время отнесен к высокоэмегенным режимам [2, 4, 5]. Увеличивают риск развития ТиР женский пол, возраст пациента моложе 55 лет, тошнота и рвота на предшествующем цикле [2–5].

В настоящее время большинство режимов химиотерапии являются однодневными, т. е. все цитостатические агенты вводятся в первый день 21-дневного или 14-дневного цикла. В связи с этим по отношению к однодневным циклам терапии различают острую и отсроченную ТиР. Острая ТиР (острая фаза) развивается в первые 24 ч (0–24 ч) после химиотерапии, обычно преобладает рвота,

тошнота отмечается реже. Отсроченная ТиР (отсроченная фаза) развивается на 2–5-е сут. (24–120 ч) после начала химиотерапии, эпизоды рвоты реже, как правило, пациента беспокоит постоянная тошнота. Общей фазой при однодневном режиме химиотерапии называют период, включающий острую и отсроченную фазу ТиР (0–120 ч). Условно-рефлекторная ТиР представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку (запах, вид процедурного кабинета). Условно-рефлекторная ТиР формируется в тех случаях, когда несколько циклов химиотерапии сопровождаются ТиР, риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Лучшим методом профилактики данного типа ТиР является адекватная антиэметическая защита, начиная уже с первого курса химиотерапии. Неконтролируемая (*breakthrough* – «прорывная») ТиР развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции [2].

В патогенезе ТиР различают два пути: центральный и периферический [6]. ТиР при химиотерапии развивается с участием 5-HT₃-рецепторов серотонина, субстанции Р и допаминовых рецепторов. Рвотный центр находится в продолговатом мозге, он анатомически представлен ядрами солитарного тракта и двигательным ядром блуждающего нерва, также различают связанную с рвотным центром триггерную зону (*chemoreceptor trigger zone*), находящуюся в основании четвертого мозгового желудочка [7]. На эту область могут оказывать воздействие как сами цитостатические препараты, так и периферические нервные импульсы из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). 5-HT₃-рецепторы серотонина локализуются в трех основных зонах: в области рецепторной триггерной зоны, на афферентных нейронах блуждающего нерва и на энteroхромаффинных клетках ЖКТ. Цитостатики действуют на энteroхромаффинные клетки ЖКТ, высвобождающие серотонин. Серотонин является нейротрансмиттером, ответственным за развитие острой ТиР, он взаимодействует как с периферическими, так и центральными серотониновыми 5HT₃-рецепторами.

Субстанция Р (SP) действует на нейрокининовые рецепторы первого типа (NK1), которые локализуются в различных периферических органах и в центральной нервной системе (ЦНС) [8]. NK1-рецепторы рвотного центра и в триггерной зоне рвотного центра, и агонист NK1 – субстанция Р играют главную роль в развитии отсроченной тошноты. Рецепторы триггерной зоны могут воспринимать и гуморальные факторы, циркулирующие в крови, т. к. эта зона не имеет гематоэнцефалического барьера [9].

D2-рецепторы дофамина локализуются преимущественно в головном мозге (в полосатом теле, фронтальной коре, лимбических структурах) и также выявляются в ЖКТ. Дофамин стимулирует хеморецепторы триггерной зоны и рвотного центра и тем самым принимает участие

в осуществлении акта рвоты. Дофамин тормозит перистальтику желудка и кишечника, вызывает расслабление нижнего пищеводного сфинктера и усиливает желудочно-пищеводный и дуодено-желудочный рефлюкс [10].

Первыми препаратами для профилактики ТиР стали кортикоиды, которые уменьшают воздействия на рвотный центр и выработку серотонина за счет снижения активности простагландинов. Значительным движением в лечении тошноты и рвоты стало создание в 1991 г. антагонистов 5-HT₃-рецепторов серотонина. Препараты группы селективных антагонистов 5-HT₃-рецепторов I поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон) и II поколения (палоносетрон) в настоящее время используются в клинической практике. Большинство сравнительных клинических исследований не выявило преимуществ какого-либо из препаратов I поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон), они считаются равно эффективными в эквивалентных дозах [3]. Палоносетрон относится к группе антагонистов 5-HT₃-рецепторов II поколения, являясь новым, очень мощным селективным антагонистом 5-HT₃-рецепторов, который обладает высоким сродством к рецептору и длинным периодом полуыведения (~40 ч) [11]. По данным проведенных исследований, палоносетрон обладает меньшей, чем ондансетрон, кардиотоксичностью. Метаанализ 8 рандомизированных клинических исследований ($n = 3592$) показал статистически значимые различия в пользу палоносетрона по сравнению с антагонистами 5-HT₃-рецепторов I поколения в профилактике ТиР при химиотерапии: в острой фазе ($p = 0,0003$), отсроченной фазе ($p < 0,00001$) и в течение общей фазы ($p < 0,00001$). Анализ подгрупп показал статистически значимые различия в пользу как 0,25 мг, так и 0,75 мг палоносетрона для профилактики всех фаз ТиР [12].

Первым блокатором NK1-рецепторов, одобренным клинической практикой, является апрепитант (пероральная форма, прием препарата в 1, 2, 3-й дни однодневного цикла химиотерапии) и его внутривенная форма фосапрепитант. Апрепитант блокирует NK1-рецепторы, тем самым препятствуя воздействию субстанции Р на NK1-рецепторы и обрывая патологический путь развития ТиР. В опубликованный метаанализ эффективности апрепитанта были включены данные 16 рандомизированных клинических исследований (5 547 пациентов), апрепитант был изучен при высокоеэметогенной химиотерапии в 11 исследованиях (3 314 пациентов) и при умеренно эметогенной химиотерапии в 5 исследованиях (2 233 пациента). Апрепитант увеличил частоту достижения полного ответа (*complete response, CR*) в общей фазе с 47 до 63% ($p < 0,001$), в острой фазе – с 73 до 81% ($p < 0,01$) и в отсроченной фазе – с 51 до 66% ($p < 0,001$). Значительное увеличение контроля тошноты наблюдалось в отсроченной фазе ($p = 0,03$). Частота различных токсичностей была статистически схожей в обеих группах, за исключением немного более высокой частоты утомляемости ($p = 0,02$) и икоты ($p < 0,001$) в группе апрепитанта [13].

К препаратам резерва относятся замещенные бензамиды (метоклопрамид), бензодиазепины (диазепам,

лоразепам), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопимазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), которые используются в комбинированных режимах для усиления противорвотного эффекта [2]. Эти препараты рекомендуется использовать в качестве комплексной терапии при отсроченной тошноте и рвоте и при неконтролируемой рвоте, в реальной клинической практике обычно используется метоклопрамид.

В практические рекомендации Российского общества клинической онкологии вошел также оланзапин, относящийся к группе нейролептиков, демонстрирующий средство к серотониновым, допаминовым, мускариновым адренергическим и гистаминовым рецепторам. В рандомизированном исследовании III фазы добавление оланзапина к палоносетрону и дексаметазону позволило добиться полного ответа у 77% больных [14].

Основным критерием эффективности профилактики тошноты в большинстве исследований является частота достижения полного ответа (complete response, CR) на противорвотную терапию. В соответствии с рекомендациями полный ответ определяется как отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах¹. В настоящее время для профилактики ТиР при высокозметогенной химиотерапии рекомендовано применение трехкомпонентной схемы (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-HT3-рецепторов, дексаметазон) или четырехкомпонентной схемы терапии (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-HT3-рецепторов, дексаметазон, оланзапин) [2, 4]. К сожалению, комплаентность данных схем может быть неполной по различным причинам. Неполное выполнение клинических рекомендаций приводит к тому, что часть пациентов получает неoptимальный режим профилактики тошноты и рвоты². Очевидно, что высокий уровень комплаентности может быть достигнут путем создания комплексного препарата, содержащего антагонист 5-HT3-рецепторов и антагонист NK1-рецепторов).

Нетупитант/палоносетрон (NEPA, Акинзео) стал первым пероральным комплексным препаратом для профилактики ТиР при высокозметогенной и умеренно эметогенной химиотерапии. В состав препарата входит высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-HT3-рецепторов палоносетрон в дозе 0,5 мг. Препарат в капсуле принимают за 1 ч до начала химиотерапии, причем препарат может быть принят как с пищей, так и натощак. При однократном пероральном приеме капсул максимальная концентрация нетупитанта и палоносетрона достигается через 4–5 ч. Для нетупитанта период полувыведения составил 96 ± 59 ч у здоровых людей и 80 ± 29 ч – у онкологических больных. Для палоносетрона период полувыведения составил 44 ± 15 ч у здоровых людей и 50 ± 16 ч – у онкологических больных [15]. Одновременный продолжительный

по времени блок двух основных патологических путей развития ТиР обеспечивает высокий антиэметический эффект нетупитанта/палоносетрона (Акинзео).

В настоящее время опубликованы два метаанализа эффективности Акинзео. В метаанализе, проведенным W.T. Luo et al., проанализировано семь рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) в сочетании с дексаметазоном с тройной комбинацией (апрепитант, антагонист 5-HT3-рецепторов, дексаметазон). Было продемонстрировано превосходство нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) в достижении полного ответа ТиР в общей фазе ($OP = 1,15$; 95% ДИ: 1,02–1,30) и отсроченной фазе ($OP = 1,20$; 95% ДИ: 1,03–1,41) при высокозметогенной и умеренно эметогенной химиотерапии. Применение нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) приводило к лучшему уровню контроля тошноты в общей фазе ($OP = 1,20$; 95% ДИ: 1,05–1,36) и в отсроченной фазе ($OP = 1,21$; 95% ДИ: 1,05–1,40), уменьшало необходимость использования дополнительной терапии прорывной ТиР в общей фазе ($OP = 1,45$; 95% ДИ: 1,07–1,95) и в отсроченной фазе ($OP = 1,75$; 95% ДИ: 1,10–2,78) [16].

Другой метаанализ включал 4 рандомизированных исследования, всего 2 079 больных (нетупитант/палоносетрон (Акинзео) – 1 047 человек, апрепитант – 1 032 человека). Первичной точкой было отсутствие тошноты в общей фазе. Вторичной точкой – отсутствие ТиР в острой и отсроченной фазах. Было выявлено значительное снижение риска тошноты в общей фазе в группе нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) по сравнению с группой апрепитанта при умеренно эметогенной или высокозметогенной терапии ($OP = 1,07$; 95% ДИ: 1,01–1,13, $P = 0,01$). Имелась тенденция к снижению частоты рвоты в острой и отсроченную фазу в группе апрепитанта, но различия не были статистически значимыми [17].

Как было сказано ранее, режим АС в настоящее время относят к высокозметогенным, поэтому представляют несомненный интерес под анализ двух исследований 3-й фазы – NCT01339260 и NCT01376297. 1 455 больным раком молочной железы проведена химиотерапия в режиме АС, пациенты получали для профилактики ТиР комбинацию «нетупитант/палоносетрон (Акинзео) + дексаметазон» либо «палоносетрон + дексаметазон». У пациентов, получавших АС, показатели полного ответа в общей фазе при комбинации «Акинзео + дексаметазон» были статистически значимо выше, чем при комбинации «палоносетрон + дексаметазон» (циклы 1–4: 73,9% против 65,9%; 80,0% против 66,0%; 83,6% против 69,9%; 83,6% против 74,4% соответственно) [18].

Эффективность нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) была подтверждена данными проспективного неинтervенционного исследования, проведенного в 162 центрах Германии с сентября 2015 г. по март 2018 г. [19]. Первичной конечной точкой было качество жизни у пациенток с раком молочной железы, получавших режим АС, которым для профилактики ТиР при проведении химиотерапии назначали комбинацию «нетупитант/палоносетрон (Акинзео) + дексаметазон» в повседневной практике. Среди 2 173 пациентов,

¹ EMA Guideline On Non-Clinical And Clinical Development Of Medicinal Products For The Treatment Of Nausea And Vomiting Associated With Cancer Chemotherapy. EMA guidelines for industry. 2006. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-medicinal-products-treatment-nausea-vomiting-associated_en.pdf.

² Akynezo® (netupitant and palonosetron) [prescribing information]. Lugano, Switzerland: Helsinn Healthcare SA; 2015. Available at: <https://www.akynezo.com/assets/pdf/Akynezo-USPI.pdf>.

включенных в окончательный анализ, в общей сложности у 1 430 (66%) больных имел место рак молочной железы, из которых 1 197 (84%) получили режим АС. Большинство пациентов были женщинами (99%), средний возраст составил 52,5 года (диапазон – 26–79), причем 66% моложе 60 лет. В цикле 1 частота полного ответа составляла 86, 88 и 81% в острой фазе, отсроченной фазе – 24–120 ч и общей фазе – 0–120 ч соответственно. Частота отсутствия рвоты в остром, отсроченном и общем периодах составила ≥ 93% в течение 3 циклов. При оценке качества жизни о полном отсутствии рвоты сообщили 84% пациентов, 53% пациентов сообщили о полном отсутствии тошноты, у 64% пациентов было изменения дневной активности из-за ТиР. Основным нежелательным явлением был запор, который был выявлен у 2,8% больных в течение 1-го цикла химиотерапии, запоры выявлялись при проведении 4,3% всех циклов химиотерапии. Также наблюдалась бессонница при проведении 2,9% циклов химиотерапии и головная боль при проведении 1,4% циклов химиотерапии. В анализе противорвотная эффективность комбинации «нетупитант/палоносетрон (Акинзео) + дексаметазон» была оценена в основном как «очень хорошая» и врачами, и пациентами в трех проанализированных циклах химиотерапии, была показана хорошая корреляция между восприятием пациентами и врачами³ [20].

Комбинация «нетупитант/палоносетрон» (Акинзео) используется в рутинной практике Многопрофильной клиники Медицинского университета «Реавиз» г. Самары с 2024 г. Нами проведено наблюдательное исследование эффективности комбинации «нетупитант/палоносетрон» для профилактики ТиР у больных раком молочной железы при химиотерапии в режиме АС.

Целью исследования являлась оценка режима противорвотной терапии нетупитанта/палоносетрона (НЕРА, Акинзео) + дексаметазон у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию АС (доксорубицин + циклофосфамид).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены взрослые женщины (≥18 лет) с раком молочной железы, которым было запланировано проведение 4 циклов химиотерапии в режиме АС (доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. или 2 нед.) в качестве адьювантной или неоадьювантной терапии. Нетупитант/палоносетрон (Акинзео) вводился в соответствии с инструкцией и рекомендациями по профилактике ТиР, т.е. однократно внутрь за 1 ч до начала каждого цикла в режиме АС. Дексаметазон 12 мг назначался в первый день внутривенно за 30 мин до начала химиотерапии, затем пациентки принимали дексаметазон 8 мг внутрь в 2–4-е дни цикла химиотерапии. Также больные получали ингибитор протонной помпы омепразол 20 мг в сутки. При недостаточном эффекте профилактической антиэметической терапии допускалось использование метоклопрамида, ондансетрона.

● **Таблица 1.** Характеристика пациенток, включенных в наблюдательное исследование

● **Table 1.** Characteristics of female patients included in the observational study

Параметры	N (%)
Всего	52
Возраст	
• <60 лет	36 (69,2)
• >60 лет	16 (30,8)
Статус ECOG	
• 0	32 (61,5)
• 1	20 (38,5)
Вид химиотерапии	
• Адьювантная	28 (53,8)
• Неоадьювантная	24 (46,2)
Факторы риска развития ТиР	
• Возраст < 55 лет	34 (65,5)
• Тошнота и рвота во время беременности (анамнез)	29 (55,8)
• Укачивание в транспорте	22 (42,3)
• Отсутствие злоупотребления алкоголем в анамнезе	51 (98,1)
• Страх перед лечением	16 (30,8)
• Наличие одновременно > 3 факторов риска развития ТиР	34 (65,5)

Оценка эффективности антиэметической терапии осуществлялась при помощи шкалы, разработанной MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), «Опросник MASCC (MAT)», представляющий собой опросный лист на основе визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), версия на русском языке⁴. Пациентки заполняли опросник через 24 ч после цикла химиотерапии («Острая тошнота и рвота – первые сутки после лечения») и через 120 ч («Отсроченная тошнота и рвота – до 5 дней после лечения»). При использовании дополнительных препаратов для терапии ТиР пациентки заносили эту информацию в опросные листы с указанием введенного препарата и даты его применения. На основании данных опросников был оценен антиэметический эффект по следующим критериям: полный ответ (отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах), отсутствие рвоты, отсутствие тошноты, отсутствие значимой тошноты (отсутствие тошноты + тошнота < 25 мм по ВАШ), отсутствие потребности в дополнительных противорвотных препаратах. Характеристика пациенток приведена в табл. 1. Средний возраст пациенток был 46,2 года (29–66). Все пациентки ранее не получали химиотерапию. У всех пациенток был собран анамнез по факторам риска развития ТиР [2], при этом у 34 (65,5%) больных имелись одновременно 3 из 5 факторов риска развития тошноты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность терапии была проанализирована у всех 52 больных в течение 4 циклов химиотерапии, всего было проведено 208 циклов химиотерапии в режиме АС (табл. 2). По результатам на первом цикле терапии полный ответ (отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах) достигнут

³ Опросник MASCC (MAT). Режим доступа: https://mascc.memberclicks.net/assets/Guidelines-Tools/mat_russian_questionnaire.pdf.

⁴ Опросник MASCC (MAT). Режим доступа: https://mascc.memberclicks.net/assets/Guidelines-Tools/mat_russian_questionnaire.pdf.

● **Таблица 2.** Результаты профилактики тошноты и рвоты (ТиР) нетупитантом/палоносетроном (Акинзео) + дексаметазон по циклам терапии

● **Table 2.** Outcomes of nausea and vomiting (NV) prevention using netupitant/palonosetron (Akynzeo) plus dexamethasone by therapy cycles

Параметры контроля ТиР	1-й цикл	2-й цикл	3-й цикл	4-й цикл
Полный ответ				
• Острая фаза	51 (98,0%)	50 (96,2%)	49 (94,2%)	49 (94,2%)
• Отсроченная фаза	46 (88,5%)	43 (82,7%)	44 (84,6%)	44 (84,6%)
• Общая фаза	46 (88,5%)	43 (82,7%)	44 (84,6%)	44 (84,6%)
Не было тошноты				
• Острая фаза	48 (92,3%)	51 (98,0%)	47 (90,3%)	47 (90,3%)
• Отсроченная фаза	42 (80,8%)	43 (82,7%)	42 (80,8%)	43 (82,7%)
• Общая фаза	42 (80,8%)	43 (82,7%)	42 (80,8%)	43 (82,7%)
Не было значимой тошноты				
• Острая фаза	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)
• Отсроченная фаза	49 (94,2%)	47 (90,3%)	47 (90,3%)	45 (86,5%)
• Общая фаза	49 (94,2%)	47 (90,3%)	47 (90,3%)	45 (86,5%)
Не потребовалась дополнительная терапия тошноты				
• Острая фаза	51 (98,0%)	50 (96,2%)	49 (94,2%)	49 (94,2%)
• Отсроченная фаза	46 (88,5%)	46 (88,5%)	44 (84,6%)	44 (84,6%)
• Общая фаза	47 (90,3%)	46 (88,5%)	44 (84,6%)	44 (84,6%)

у 100% больных в острой фазе (0–24 ч), у 88,5% больных в отсроченной фазе (24–120 ч) и у 88,5% больных в общей фазе терапии (0–120 ч). Такой высокий уровень антиэметогенной защиты сохранился на 2, 3 и 4-м циклах терапии. Ни у одной пациентки не развились рвота в течение 4 циклов. При этом в течение 4 циклов более чем у 80% больных не было тошноты. Дополнительная терапия тошноты потребовалась на 1-м цикле 5 (9,6%) больным, на 2-м цикле – 6 (11,5%) больным, на 3-м цикле – 8 (15,3%) больным, на 4-м цикле – 8 (15,3%) больным.

Большинство нежелательных явлений были связаны с проводимой химиотерапией. Лишь у 4 (7,7%) пациенток развилась констипация при приеме нетупитанта/палоносетрона (Акинзео). У одной пациентки после 4-го цикла химиотерапии было выявлено снижение фракции выброса левого желудочка сердца до 48%, что было расценено как нежелательное явление доксорубицина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки с раком молочной железы, как правило, подвержены ТиР, что связано с наличием у них дополнительных факторов риска развития ТиР, таких как женский пол, молодой возраст, тошнота и рвота во время беременности, укачивание в транспорте [2, 4, 5]. Высокоэмметогенный режим химиотерапии АС входит в клинические рекомендации для адьювантной и неoadьювантной терапии рака молочной железы [21]. Отсроченная ТиР может возникнуть у 73–82% женщин с раком молочной железы, получающих режим АС, при отсутствии профилактики на основе антагониста NK1-рецепторов [22]. Представляется важной задачей сохранение на протяжении данной химиотерапии качества жизни пациенток, ведь кроме медицинской проблемы качество жизни пациенток во время химиотерапии является социальной проблемой. Большое число молодых пациенток перед началом химиотерапии опасаются, что ТиР не позволит

им ухаживать за детьми, выполнять домашнюю работу и т. п. Возможность высокоэффективной профилактики ТиР является для многих больных фактором снижения страха перед химиотерапией еще до ее начала.

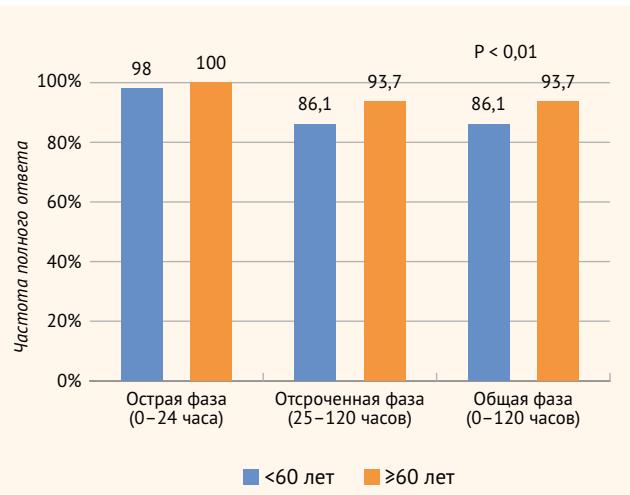
Привлекательным выглядит простой способ однократного приема нетупитанта/палоносетрона (Акинзео), что особенно важно для проведения химиотерапии в условиях дневного стационара. Более сложный график приема схем на основе а препитанта может снижать комплайнтность приема препарата на 2-й и 3-й дни цикла химиотерапии, а также потенциально сопряжен с организационными проблемами при работе в режиме «стационара одного дня».

Кардиотоксичность ограничивает кумулятивную дозу антрациклинов для лечения рака молочной железы и ограничивает выбор сопутствующих лекарств [23]. В то время как для антагониста 5-HT3 I поколения характерна кардиотоксичность, влияние на проводящую систему сердца, палоносетрон не обладает кардиотоксичностью [12]. Нами не было выявлено ни одного случая брадикардии на фоне проведенного лечения, снижение фракции выброса левого желудочка сердца до 48%, выявленное у 1 пациентки после 4-го цикла химиотерапии АС, мы оценили как нежелательное явление доксорубицина.

Полученные нами результаты показывают высокую эффективность нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) для профилактики ТиР. Наши результаты реальной клинической практики соответствуют результатам randomизированных клинических исследований у пациентов с раком молочной железы [17]. В нашем наблюдательном исследовании частота полного ответа в острую фазу была выше, чем в randomизированных клинических исследованиях, что, возможно, объясняется небольшой группой больных.

Следует отметить, что 69,5% пациентов были в возрасте < 60 лет, и, как и ожидалось, результаты профилактического назначения нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) были

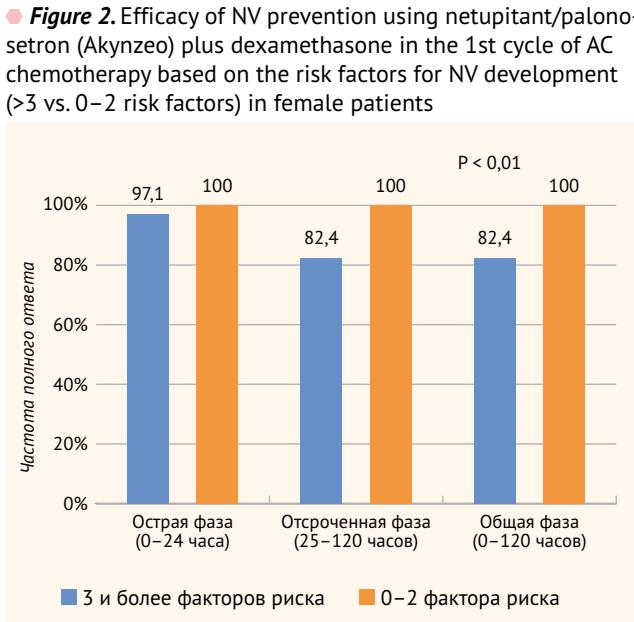
- **Рисунок 1.** Эффективность профилактики тошноты и рвоты нетупитантом/палоносетроном (Акинзео) + дексаметазон на 1-м цикле химиотерапии АС в зависимости от возраста пациенток
Figure 1. Efficacy of NV prevention using netupitant/palonosetron (Akynezo) plus dexamethasone in the 1st cycle of AC chemotherapy based on the age of female patients



ниже в этой возрастной группе по сравнению с пациентами ≥ 60 лет; частота полного ответа на 1-м цикле АС в общей фазе составила 86,1% против 93,7% ($p < 0,01$) (рис. 1).

Мы отдельно проанализировали эффективность профилактики ТиР в зависимости от числа дополнительных факторов риска развития ТиР (>3 факторов риска против 0–2 факторов риска): эффективность профилактического назначения нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) была ниже в подгруппе с > 3 факторами риска по сравнению с подгруппой с 0–2 факторами риска, частота полного ответа на 1-м цикле АС в общей фазе составила 82,4% против 100 % ($p < 0,01$) (рис. 2).

- **Рисунок 2.** Эффективность профилактики тошноты и рвоты нетупитантом/палоносетроном (Акинзео) + дексаметазон на 1-м цикле химиотерапии АС в зависимости от факторов риска развития (>3 факторов риска против 0–2 факторов риска) тошноты и рвоты у пациенток
Figure 2. Efficacy of NV prevention using netupitant/palonosetron (Akynezo) plus dexamethasone in the 1st cycle of AC chemotherapy based on the risk factors for NV development (>3 vs. 0–2 risk factors) in female patients



ВЫВОДЫ

Комбинация «нетупитант/палоносетрон» (Акинзео) для профилактики ТиР у пациентов с раком молочной железы, получающих режим химиотерапии АС, эффективна и обладает хорошим профилем безопасности в условиях реальной клинической практики.

Поступила / Received 05.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2025

Принята в печать / Accepted 02.07.2025

Список литературы / References

- Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, Roeland E, Schwartzberg L, Dielenseger P et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1260–1267. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx100>.
- Владимирова ЛЮ, Гладков ОА, Королова ИА, Румянцев АА, Семиглазова ТЮ, Трякин АА и др. Тошнота и рвота. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2024;14(3с2):32–47. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3с2-2-02>. Vladimirova LYu, Gladkov OA, Koroleva IA, Rumyantsev AA, Semiglazova TYu, Tryakin AA et al. Nausea and vomiting. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Malignant Tumors*. 2024;14(3с2):32–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3с2-2-02>.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010;21(5):v232–v243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq194>.
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2782–2797. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01296>.
- Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL et al. MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open*. 2024;9(2):102195. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102195>.
- Rojas C, Slusher BS. Pharmacological mechanisms of 5-HT3 and tachykinin NK1 receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2012;684(1-3):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.01.046>.
- Bošnjak SM, Gralla RJ, Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1661–1671. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3585-z>.
- Sandweiss AJ, Vanderah TW. The pharmacology of neurokinin receptors in addiction: prospects for therapy. *Subst Abuse Rehabil*. 2015;6:93–102. <https://doi.org/10.2147/SAR.S70350>.
- Saito R, Takano Y, Kamiya H. Roles of substance P and NK1 receptor in brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci*. 2003;91(2):87–94. <https://doi.org/10.1254/jphs.91.87>.
- Demol P, Ruoff HJ, Weihrach TR. Rational pharmacotherapy of gastrointestinal motility disorders. *Eur J Pediatr*. 1989;148(6):489–495. <https://doi.org/10.1007/BF00441540>.
- Stoltz R, Cyong JC, Shah A, Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(5):520–531. <https://doi.org/10.1177/0091270004264641>.
- Likun Z, Xiang J, Xin D, Tao ZL. A Systematic Review and Meta-Analysis of Intravenous Palonosetron in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. *Oncologist*. 2011;16(2):207–216. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0198>.
- Gupta N, Hatoum H, Al Ustwani O, Danchavijitr P, Wang K, Pili R. Meta-analysis of aprepitant combination regimens (ACR) for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in adults. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):e20622–e20622. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e20622.

14. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol.* 2011;9(5):188–195. <https://doi.org/10.1016/j.suponc.2011.05.002>.
15. Aapro M, Capraru Z, Chilingirov P, Chrápková M, Curca RO, Gales L et al. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/emesis registry in oncology (NERO). *Eur J Cancer.* 2022;166:126–135. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.028>.
16. Luo WT, Chang CL, Huang TW, Gautama MSN. Comparative effectiveness of netupitant-palonosetron plus dexamethasone versus aprepitant-based regimens in mitigating chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2025;30(2):oyae233. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae233>.
17. Maryam B, Shahzil M, Mukhopadhyay D, Irfan MZ, Muhammad A, Khan F, Ashraf A. A systematic review and meta-analysis on evaluating the efficacy and safety of netupitant/palonosetron compared to aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients undergoing emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2025;43(4):823–823. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.823.
18. Rugo HS, Rossi G, Rizzi G, Aapro M. Efficacy of NEPA (netupitant/ palonosetron) across multiple cycles of chemotherapy in breast cancer patients: A subanalysis from two phase III trials. *Breast.* 2017;33:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.02.017>.
19. 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>.
20. 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>.
21. Тюляндина СА, Артамонова ЕВ, Жигулов АН, Жукова ЛГ, Королева ИА, Пароконная АА и др. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):32–81. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01>. Tyulandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, Zhukova LG, Koroleva IA, Parokonnaya AA. Breast cancer. RUSSCO's Practical Recommendations, Part 1.2. *Malignant Tumors.* 2024;14(3s2):32–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01>.
22. Dranitsaris G, Mazzarello S, Smith S, Vandermeer L, Bouganim N, Clemons M. Measuring the impact of guideline-based antiemetic therapy on nausea and vomiting control in breast cancer patients with multiple risk factors. *Support Care Cancer.* 2016;24(4):1563–1569. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2944-x>.
23. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(1):63–75. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6711-0>.

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

Королева Александра Михайловна, врач-онколог, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; alexthelyn-uni@yandex.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

Aleksandra M. Koroleva, Oncologist, Medical University “Reaviz”; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; alexthelyn-uni@yandex.ru

Отдаленные результаты лечения пациентов российской популяции с I-II 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, П.В. Кононец¹, Д.И. Юдин¹, Д.Л. Строяковский⁴, Я.С. Ахмадиярова⁴, В.В. Козлов^{5,6}, А.М. Федунь⁷, Т.Ф. Ибрагимов⁸, Т.А. Санникова⁹, И.В. Плохотенко¹⁰

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, ул. Новогиреевская, д. 1, корп. 1

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. Плахотного, д. 2

⁶ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

⁷ Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1

⁸ Подольская городская клиническая больница; 142110, Россия, Московская обл., Подольск, ул. Кирова, д. 38, корп. 18

⁹ Пермская краевая клиническая больница; 614990, Россия, Пермь, ул. Пушкина, д. 85

¹⁰ Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1

Резюме

Введение. В данной работе были рассмотрены результаты лечения пациентов с I и II стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в реальной клинической практике. Была определена частота и результаты проведения молекулярно-генетического тестирования прооперированных пациентов, определены отдаленные прогнозы заболевания в зависимости от объема проведенного лечения.

Цель. Определить влияние добавления адьювантного лечения к радикально проведенной операции на отдаленные результаты в реальной клинической практике – общую и безрецидивную выживаемость. Определить частоту проведения и результаты молекулярно-генетического тестирования у пациентов при НМРЛ I-II стадии.

Материалы и методы. Результаты были получены в ходе исследования «Клиническая апробация рака легкого» («КАРЛ-001»). В исследование был включен 401 пациент с НМРЛ I-IIB стадии заболевания (129 женщин и 272 мужчины). Медиана возраста составила 56 лет. С I стадией заболевания было 272 пациента, со II – 129. Комбинированное лечение получили 83 пациента, только оперативное – 318. Медиана наблюдения составила 36 мес.

Результаты. PD-L1-тестирование было осуществлено у 31,7% пациентов со II стадией и у 14% пациентов с I. Частота тестирования на мутации в генах EGFR и ALK составила 53,6 и 17,0% для II стадии и 46 и 14,8% для I стадии соответственно. Трехлетняя общая выживаемость пациентов со IIA стадией и проведенной адьювантной химиотерапией была выше по сравнению с пациентами со IIA стадией, которым адьювантное лечение проведено не было: 69,24% против 65%. Аналогичный показатель у пациентов со IIB стадией также показал преимущество от проведения адьювантного лечения: 57,69% против 72,86% в пользу получивших адьювант. У пациентов со IIA стадией и проведенной адьювантной терапией 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 53,86% против 50,0% без адьюванта. Среди пациентов со IIB стадией аналогичный параметр составил 53,85% в группе без адьюванта против 65,71% в группе, получившей адьювантную терапию.

Заключение. Проведение адьювантной полихимиотерапии у пациентов со II стадией заболевания положительно влияет на отдаленные результаты лечения в виде увеличения общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами с аналогичной стадией заболевания без проведенного адьювантного лечения. Молекулярно-генетическое тестирование пациентов с НМРЛ позволяет выявлять наличие активирующих мутаций и экспрессию PD-L1, что является важной информацией для планирования дальнейшей тактики лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, оперативное лечение, адьювантная терапия, молекулярно-генетическое тестирование

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, Кононец ПВ, Юдин ДИ, Строяковский ДЛ, Ахмадиярова ЯС, Козлов ВВ, Федунь АМ, Ибрагимов ТФ, Санникова ТА, Плохотенко ИВ. Отдаленные результаты лечения пациентов российской популяции с I-II стадией немелкоклеточного рака легкого (результаты наблюдательного исследования «КАРЛ-001»). *Медицинский совет*. 2025;19(10):112–119. <https://doi.org/10.21518/ms2025-096>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Remote results of treatment of patients of the Russian population with stage I-II 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^{4✉}, kazakovich873@gmail.com, Arthur E. Gorokhov¹, Pavel V. Kononets¹, Denis I. Yudin¹, Daniil L. Stroyakovskiy⁴, Yana S. Akhmadiyarova⁴, Vadim V. Kozlov^{5,6}, Andrey M. Fedun⁷, Timur F. Ibragimov⁸, Tatyana A. Sannikova⁹, Irina V. Plokhotenko¹⁰

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; 1, Bldg. 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

⁴ Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Istra, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russia

⁵ Novosibirsk Regional Oncology Clinical Dispensary; 2, Plakhotnov St., Novosibirsk, 630108, Russia

⁶ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

⁷ Research Institute of Clinical Oncology “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary”; 11/1, Delovaia St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia

⁸ Podolsk City Clinical Hospital; 38, Bldg. 18, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia

⁹ Perm Regional Clinical Hospital; 85, Pushkin St., Perm, 614990, Russia

¹⁰ Clinical Oncology Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia

Abstract

Introduction. This paper examines the treatment outcomes for patients with stage I and II non-small cell lung cancer (NSCLC) in real clinical practice. The frequency of molecular genetic testing of operated patients was determined, and long-term prognoses for the disease were determined depending on the volume of treatment.

Aim. To determine the effect of adding adjuvant treatment to radical surgery on the treatment outcomes in real clinical practice – overall and relapse-free survival. To determine the frequency and results of molecular genetic testing in patients with stage I-II NSCLC.

Materials and methods. The results were obtained during the study – clinical approbation of lung cancer (CARL-001). The study included 401 patients with stage I-IIIB NSCLC. The study included 129 women and 272 men. The median age was 56 years. There were 272 patients with stage I disease, 129 with stage II. 83 patients received combined treatment, 318 patients received only surgical treatment. The median follow-up was 36 months.

Results. PD-L1 testing was performed in 31.7% of patients with stage II and in 14% of patients with stage I. The frequency of testing for mutations in the EGFR and ALK genes was 53.6% and 17.0% for stage II and 46% and 14.8% for stage I, respectively. Three-year overall survival of patients with stage IIA and adjuvant chemotherapy was higher compared to stage IIA patients who did not receive adjuvant treatment – 65% vs 69.24%. A similar indicator in patients with stage IIB also showed an advantage from adjuvant treatment 57.69% vs 72.86% in favor of those who received adjuvant. In patients with stage IIA and adjuvant therapy, 3-year relapse-free survival was 53.86% vs 50.0% without adjuvant. Among patients with stage IIB, the same parameter was 53.85% in the group without adjuvant vs 65.71% in the group that received adjuvant therapy.

Conclusion. Adjuvant polychemotherapy in patients with stage II disease has a positive effect on long-term treatment outcomes in the form of increased overall and relapse-free survival compared to patients with a similar stage of the disease without adjuvant treatment. Molecular genetic testing of patients with NSCLC allows us to identify the presence of activating mutations and PD-L1 expression, which is important information for planning further treatment tactics.

Keywords: non-small cell lung cancer, surgical treatment, adjuvant therapy, molecular genetic testing

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, Allahverdiev AK, Kazakov AM, Gorokhov AE, Kononets PV, Yudin DI, Stroyakovskiy DL, Akhmadiyarova YaS, Kozlov VV, Fedun AM, Ibragimov TF, Sannikova TA, Plokhotenko IV. Remote results of treatment of patients of the Russian population with stage I-II non-small cell lung cancer (results of the observational study CARL-001).

Meditsinskiy Sovet. 2025;19(10):112–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-096>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является очень распространенным злокачественным заболеванием, занимающим лидирующие позиции по частоте встречаемости среди других злокачественных опухолей как в России, так и за рубежом [1, 2]. По мере роста технической оснащенности, а также повсеместного развития программ

скрининга и раннего выявления рака легкого частота встречаемости последнего растет, особенно это касается частоты выявления ранних стадий заболевания [3]. Данные говорят о том, что больше четверти первично выявленных случаев рака легкого приходится на локализованный рак легкого I и II стадии и что это соотношение постепенно сдвигается в пользу последних [4]. Все выше-сказанное говорит о том, что совершенствование тактики

лечения пациентов с НМРЛ начальных стадий является актуальной и важной задачей.

Хирургическое лечение является основным методом лечения НМРЛ ранних стадий, которое может дополняться каким-либо видом периоперационной терапии в зависимости от стадии заболевания и наличия факторов, повышающих риск прогрессирования [5]. В качестве хирургических методов лечения могут выступать открытые или миниинвазивные оперативные вмешательства, такие как видеоассистированная или робот-ассистированная операция. Данные методы лечения показали преимущество по сравнению со стандартным открытым оперативным вмешательством, продемонстрировав не худшие отдаленные результаты при уменьшении времени пребывания пациента в хирургическом стационаре [6]. В научной работе, выполненной в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, было показано, что малоинвазивные методы по сравнению с торакотомией способствуют снижению частоты интраоперационных и послеоперационных осложнений с 21 до 9,1%. Автором были охвачены вопросы и нюансы выполнения торакоскопических оперативных вмешательств у больных как с локализованным, так и местнораспространенным НМРЛ. Отдаленные результаты хирургического лечения малоинвазивным доступом не уступали торакотомии у больных с операбельными формами НМРЛ¹. Также рядом исследований было показано, что при робот-ассистированных операциях наблюдается меньший объем кровопотери, более короткое время послеоперационного дренирования грудной полости, меньшая интраоперационная смертность [7]. Кроме того, множеством исследований подтверждается достижение более полной лимфодиссекции при использовании робот-ассистированного подхода [8]. Однако стоит отметить, что проведение робот-ассистированных операций связано с большой финансовой нагрузкой на лечебное учреждение из-за высокой стоимости аппаратуры и ее обслуживания. В контексте объема оперативного лечения можно выделить сегментэктомию, лобэктомию, билобэктомию, пульмонэктомию. Выбор необходимого объема оперативного вмешательства должен определяться на мультидисциплинарном консилиуме с участием торакального хирурга, химио- и радиотерапевта, поскольку включение в план лечения неoadъювантной или адъювантной терапии, а также облучения первичной опухоли и регионарных лимфоузлов может оказывать влияние на необходимый объем оперативного вмешательства [9]. После радикально проведенного оперативного лечения в ряде случаев имеется необходимость назначения той или иной системной терапии в адъювантном режиме для улучшения отдаленных результатов лечения. Если раньше в случае принятия решения о назначении адъювантной терапии выбор был только между несколькими вариантами химиотерапевтического лечения, то в настоящий момент возможности адъювантного лечения значительно шире [10]. В зависимости не только от стадии, но и от молекулярно-генетических особенностей

опухоли возможно назначение в адъюванте химиотерапии, химиоиммунотерапии или таргетной терапии [11].

Эффективность использования адъювантной химиотерапии у радикально прооперированных пациентов с НМРЛ продемонстрировали два крупных исследования. Первое – Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE). Результаты исследования показали, что использование в адъювантном режиме цисплатинсодержащих режимов химиотерапии связано с достоверным увеличением 5-летней общей выживаемости (OB) на 5,4% для пациентов со II и III стадией заболевания вне зависимости от гистологического типа опухоли, объема оперативного лечения, отсутствия или наличия радиотерапевтического компонента лечения [12]. Второе исследование 2004 г. также показало, что использование 3 или 4 курсов цисплатинсодержащей химиотерапии после радикального оперативного лечения НМРЛ приводит к статистически значимому увеличению как общей, так и безрецидивной выживаемости (БРВ) на 5% и на 4% соответственно на период наблюдения в 5 лет [13].

Говоря о проведении адъювантной иммунотерапии, нельзя не упомянуть несколько исследований, показавших эффективность данной стратегии лечения.

IMpower010 – рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы. Исследование включало в себя пациентов с IB-IIIA стадией НМРЛ после проведенного радикального оперативного лечения. Пациенты были рандомизированы для получения адъювантной терапии атезолизумабом (1 200 мг каждый 21 день в течение 16 циклов или 1 года) или наилучшей поддерживающей терапии после адъювантной химиотерапии на основе платины (от 1 до 4 циклов) [14]. Исследование показало, что при наличии экспрессии PD-L1 более 1% применение атезолизумаба в адъювантном режиме статистически значимо увеличивает OB и БРВ по сравнению с проведением только адъювантной химиотерапии. По мере увеличения уровня PD-L1 преимущество от назначения атезолизумаба возрастает: при PD-L1 1–49% медиана OB в группе только химиотерапии составила 87,1 мес., тогда как аналогичный показатель в группе атезолизумаба достигнут не был, медиана БРВ в группе химиотерапии составила 37,3 мес. против 68,5 мес. в группе атезолизумаба. При PD-L1 50% и более медиана OB в группе химиотерапии составила 87,1 мес. против не достигнутой в группе атезолизумаба, медиана БРВ – 41,1 мес. в группе химиотерапии и не достигнута в группе атезолизумаба [15].

Использование ниволумаба в периоперационном варианте также показало значительное улучшение отдаленных результатов. Исследование CheckMate 77T продемонстрировало, что добавление ниволумаба увеличило медиану БРВ у пациентов с локализованным НМРЛ после радикального оперативного лечения: на период наблюдения в 25,4 мес. медиана БРВ в группе ниволумаба не была достигнута, тогда как в группе только химиотерапии составила 18,4 мес. Эффект от использования ниволумаба нарастал по мере роста экспрессии PD-L1, однако превосходил монохимиотерапию во всех случаях² [16].

¹ Кононец П.В. Торакоскопические анатомические резекции легких при локализованном и местнораспространенном немелкоклеточном раке: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2022. 618 с.
Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/torakoskopicheskie-anatomicheskie-rezektii-legkikh-pri-lokalizovanном-i-mestnorasprostranen>.

² Lung Cancer Treatment Research Enters a New Era. ESMO Press Release, 2023. Available at: <https://bit.ly/45VY14Z>.

Добавление к четырем курсам платинового дуплета пембролизумаба у пациентов с радикально прооперированным НМРЛ IB-IIIA стадии также показало статистически значимое увеличение БРВ по сравнению с плацебо в исследовании KEYNOTE-091. Медиана БРВ в группе пембролизумаба составила 58,7 мес. против 34,9 мес. в группе плацебо [17].

Использование адьювантной таргетной терапии у пациентов с наличием активирующих мутаций в генах EGFR и ALK также доказало свою эффективность. Результаты исследований ADAURA и ALINA показали преимущество в улучшении отдаленных результатов лечения при применении адьювантной таргетной терапии у пациентов с радикально прооперированным НМРЛ IB-IIIA стадии с наличием мутаций в генах EGFR и ALK соответственно [18–20].

Таким образом, применение адьювантных методов лекарственного лечения позволяет улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с локализованным НМРЛ после радикального оперативного лечения.

Цель исследования – определить влияние добавления адьювантного лечения к радикально проведенной операции на отдаленные результаты в реальной клинической практике – общую и безрецидивную выживаемость. Определить частоту проведения и результаты молекулярно-генетического тестирования у пациентов при НМРЛ I–II стадии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работу был включен 401 пациент. Набор осуществлялся в рамках исследования «Клиническая аprobация рака легкого» («КАРЛ-001»), в котором принимало участие 28 центров: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, «ПЭТ-Технолоджи» (Подольск), 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 «ПКОД» (Пермь), ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (Иркутск), СПб ГБУЗ «ГКОД» (Санкт-Петербург), ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владими尔斯ского», БУЗОО «КОД» (Омск), ГБУЗ МО «НФОБ», ГБУЗ РК «КРКОД им. В.М. Ефетова», ГАУЗ «РКОД» Минздрава РБ (Уфа), ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Ярославская областная клиническая онкологическая больница, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер».

Клинико-морфологические характеристики пациентов, включенных в данное исследование, представлены в табл. 1.

Большинство пациентов были мужского пола, а predominating часть гистологических подтипов – adenocarcinoma легкого. У части пациентов с верифицированной adenocarcinomой проводилось тестирование на наличие мутаций в генах EGFR и ALK. Всего из 258 пациентов с adenocarcinomой генетическое тестирование было проведено 110 (42,6%). Было выявлено 13 EGFR-положительных (11,8%) и 3 ALK-положительных (2,7%) пациента. Из них 10 EGFR-положительных и 2-ALK положительных были выявлены при I стадии заболевания и 3 EGFR- и 1 ALK-положительный – при II стадии.

Более подробная характеристика групп пациентов с I и II стадией заболевания будет представлена в табл. 2, 3.

Помимо генетического статуса, некоторым пациентам было проведено тестирование на уровень экспрессии PD-L1. Среди пациентов с I стадией заболевания PD-L1-тестирование было осуществлено у 38 человек (14%). Уровень PD-L1 > 50% был выявлен у 6 пациентов (15,8%), PD-L1 1–49% – у 17 пациентов (44,7%), отрицательный PD-L1 – у 15 пациентов (39,4%).

Аналогичные данные представлены для пациентов со II стадией заболевания (табл. 3).

● **Таблица 1.** Клинико-морфологические характеристики пациентов

● **Table 1.** Clinical and morphological characteristics of patients

Пол	
Ж – 129 (32%)	М – 272 (68%)
Возраст	
Медиана возраста 56 лет	
Стадия	
I – 272 (68%)	II – 129 (32%)
Объем проведенного лечения	
Только оперативное вмешательство – 318 (79%)	Операция + аПХТ – 83 (21%)
Объем операции	
Лоб-/билиобэктомия – 362 (90%)	Пульмонэктомия – 39 (10%)

Примечание. аПХТ – адьювантная полихимиотерапия.

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов с I стадией заболевания по гистологическому типу и проведенному лечению

● **Table 2.** Characteristics of patients with stage I disease according to histological type and treatment

Гистологический тип	
Аденокарцинома – 188 (69%)	Плоскоклеточный рак – 84 (31%)
Объем проведенного лечения	
Только оперативное лечение	
Объем операции	
Лоб-/билиобэктомия – 266 (97%)	Пульмонэктомия – 6 (3%)

Таблица 3. Характеристика пациентов со II стадией заболевания по гистологическому типу и проведенному лечению
Table 3. Characteristics of patients with stage II disease according to histological type and treatment

Гистологический тип	
Аденокарцинома – 70 (54%)	Плоскоклеточный рак – 59 (46%)
Объем проведенного лечения	
Только оперативное лечение – 46 (35,6%)	Операция + аПХТ – 83 (64,4%)
Объем операции	
Лоб-/билобэктомия – 96 (74%)	Пульмонэктомия – 18 (14%)
Атипичная резекция – 9 (6%)	Сегментэктомия – 6 (4%)

Примечание. аПХТ – адъювантная полихимиотерапия.

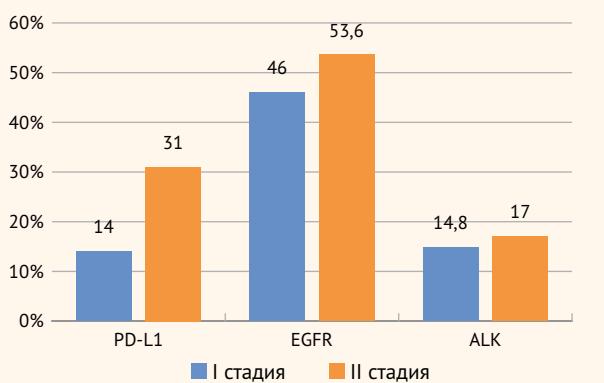
Среди пациентов со II стадией заболевания PD-L1-тестирование было осуществлено у 41 человека (31,7%). Уровень PD-L1 > 50% был выявлен у 6 пациентов (14,6%), PD-L1 1–49% – у 18 пациентов (49,3%), отрицательный PD-L1 – у 17 пациентов (41,6%).

На рис. 1 представлена частота направления на тестирование уровня PD-L1, а также наличия мутаций в генах EGFR и ALK среди пациентов с I и II стадией заболевания.

Как видно из рис. 1, чаще всего генетическое тестирование проводилось в отношении мутаций в гене EGFR, генетическое тестирование на транслокацию в гене ALK проводилось только в случае отсутствия мутации в EGFR. У пациентов со II стадией заболевания определение уровня экспрессии PD-L1 проводилось в 2 раза чаще по сравнению с пациентами с I стадией, что связано с отсутствием необходимости в назначении адъювантного лечения, в том числе иммунотерапии при I стадии заболевания.

Адъювантная терапия в основном представляла собой платиносодержащую химиотерапию – 80% случаев (винорелбин + цисплатин, гемцитабин + цисплатин, паклитаксел/пеметрексед + карбоплатин). Атезолизумаб в адъювантном режиме был назначен 4 пациентам с гиперэкспрессией PD-L1. Осимертиниб в адъювантном режиме был назначен 2 пациентам с наличием мутации в гене EGFR.

Рисунок 1. Частота исследования мутаций в генах (EGFR, ALK) и статуса PD-L1 у пациентов с I и II стадиями заболевания
Figure 1. Frequency of testing for EGFR, ALK gene mutations and PD-L1 status in patients with stages I and II disease



РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на 2 большие группы: группа пациентов с I стадией заболевания и пациенты со II стадией заболевания. На период наблюдения в 36 мес. медиана ОВ и БРВ не была достигнута ни в одной из групп. Ожидаемо на период наблюдения в 3 года у пациентов с I стадией заболевания ОВ и БРВ были выше по сравнению с пациентами со II стадией заболевания – 81,25 и 70,96% по сравнению с 72,29 и 63,86% соответственно.

Более детальный анализ был проведен среди пациентов со II стадией заболевания. Данная группа была разделена на несколько подгрупп: подгруппа пациентов со IIA стадией заболевания – те, кто получил или не получил адъювантную полихимиотерапию (аПХТ), и подгруппа пациентов со IIB стадией заболевания – также те, кто получил или не получил аПХТ.

Результаты показали, что ОВ на период 3 лет у пациентов со II стадией заболевания без проведенной аПХТ была ниже по сравнению с пациентами, получившими аПХТ: 60,87% против 72,29%. При разделении II стадии на IIA и IIB также были получены схожие результаты. 3-летняя ОВ пациентов со IIA стадией и проведенной аПХТ была выше по сравнению с пациентами со IIA стадией без аПХТ: 65 против 69,24% (рис. 2).

Похожие данные были получены и при анализе 3-летней ОВ у пациентов со IIB стадией – 57,69% против 72,86% в пользу получивших аПХТ (рис. 3).

Аналогичный анализ был проведен и в отношении 3-летней БРВ среди тех же групп пациентов. Его результаты показали, что БРВ выше у пациентов со II стадией заболевания, получивших адъювантную химиотерапию – 52,17% (без аПХТ) против 63,86% (с аПХТ). Подгрупповой анализ также продемонстрировал преимущество от проведения аПХТ среди пациентов со IIA и IIB стадией. У пациентов со IIA стадией и проведенной аПХТ 3-летняя БРВ составила 53,86% против 50,0% без аПХТ (рис. 4).

Среди пациентов со IIB стадией аналогичный параметр составил 53,85% в группе без аПХТ против 65,71% в группе аПХТ (рис. 5).

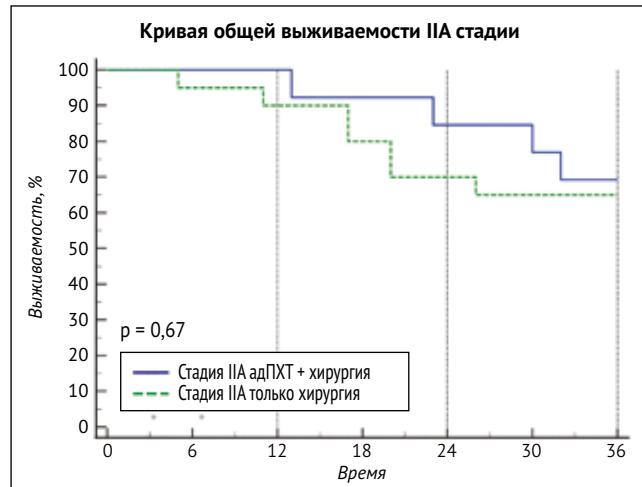
Как видно из данных, представленных на рис. 5, отличия носили нумерологический характер, что связано с разнородностью групп по количеству пациентов. Однако полученные результаты показывают четкую тенденцию к улучшению прогноза при добавлении адъювантного лечения к оперативному.

Частота назначения адъювантной терапии среди пациентов со II стадией заболевания составила 64%, что является большой величиной, однако, учитывая улучшение отдаленных результатов лечения на фоне проведения аПХТ, возможно, следует более активно пользоваться данной опцией лечения.

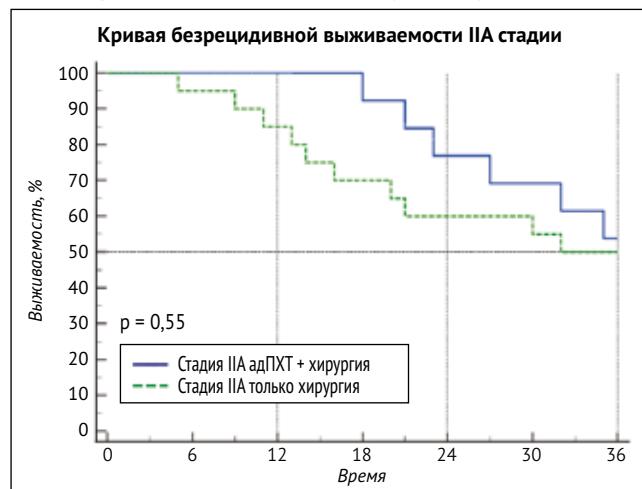
Наиболее частым видом оперативного вмешательства ожидаемо стала лобэктомия, которая в настоящее время считается «золотым стандартом» объема оперативного лечения пациентов с НМРЛ.

Из 258 пациентов с adenокарциномой генетически-му тестированию на наличие мутаций в генах EGFR и ALK

- **Рисунок 2.** Общая выживаемость пациентов со IIА стадией в зависимости от объема проведенного лечения ($p = 0,67$)
Figure 2. Overall survival of patients with stage IIА according to the extent of treatment ($p = 0.67$)



- **Рисунок 4.** Безрецидивная выживаемость пациентов со IIА стадией в зависимости от объема проведенного лечения ($p = 0,55$)
Figure 4. Relapse-free survival of patients with stage IIА according to the extent of treatment ($p = 0.55$)

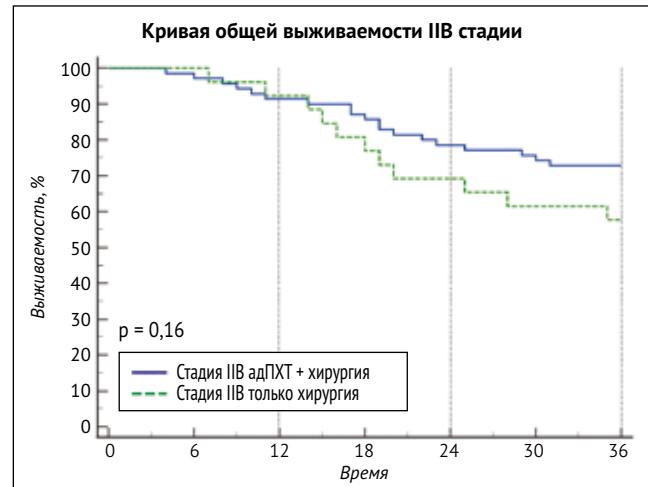


подверглись 110 человек – 42,6%. Частота выявления EGFR- и ALK-мутаций среди протестированных пациентов составила 11,8 и 2,7% соответственно. Тестирование на уровень PD-L1 было осуществлено у 79 человек (19,7%). Гиперэкспрессия была выявлена у 12 пациентов (15%), уровень PD-L1 1–49% – у 35 пациентов (44,5%) и отрицательная PD-L1 экспрессия – у 32 пациентов (40,5%).

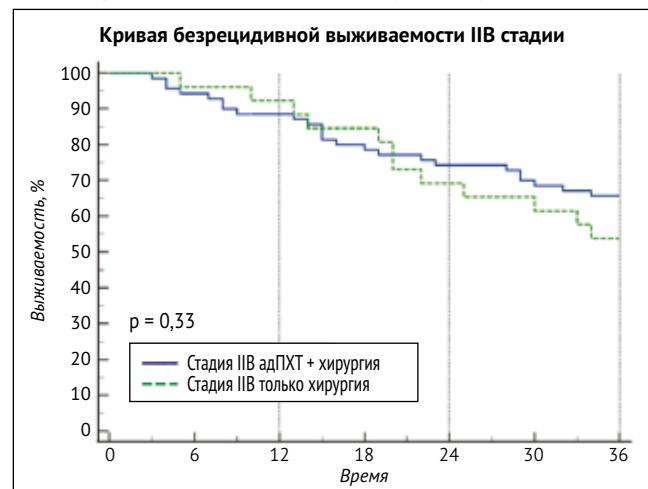
ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе настоящей работы данные еще раз свидетельствуют о необходимости рассмотрения возможности добавления адьювантной терапии после проведенного радикального оперативного вмешательства у пациентов со II стадией заболевания НМРЛ вне зависимости от объема проведенного оперативного лечения и деления стадии на IIА и IIБ. Стандарт адьювантной

- **Рисунок 3.** Общая выживаемость пациентов со IIБ стадией в зависимости от объема проведенного лечения ($p = 0,16$)
Figure 3. Overall survival of patients with stage IIБ according to the extent of treatment ($p = 0.16$)



- **Рисунок 5.** Безрецидивная выживаемость пациентов со IIБ стадией в зависимости от объема проведенного лечения ($p = 0,33$)
Figure 5. Relapse-free survival of patients with stage IIБ according to the extent of treatment ($p = 0.33$)



химиотерапии остается прежним и демонстрирует свою эффективность – 3 или 4 курса платиносодержащей химиотерапии. Конечно, в настоящее время проведение адьювантной химиотерапии может дополняться, а в некоторых случаях и быть замененным на адьювантную иммунотерапию или таргетную терапию в зависимости от особенной молекулярно-генетического статуса пациента. Обоснованное «усиление» адьювантной терапии показало свое преимущество в ходе множества крупных клинических испытаний, и его следует назначать пациентам при наличии показаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование влияния проведения адьювантной терапии на отдаленный прогноз пациентов с локализованным НМРЛ после радикального оперативного лечения

является важным и нужным аспектом изучения лекарственного лечения рака легкого, поскольку доля впервые выявленных пациентов с локализованным НМРЛ составляет около 30% от всех впервые выявленных случаев НМРЛ за год в большинстве стран мира. Накопление опыта применения не только адьювантной химиотерапии, но и иммуно-, и таргетной терапии позволит еще более

прецisionно и персонализированно подходить к лечению пациентов с локализованным НМРЛ, что в конечном итоге отразится на увеличении продолжительности и улучшении качества их жизни.



Поступила / Received 07.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2025

Принята в печать / Accepted 06.03.2025

Список литературы / References

- Kratzer TB, Bandi P, Freedman ND, Smith RA, Travis WD, Jemal A, Siegel RL. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer*. 2024;130(8):1330–1348. <https://doi.org/10.1002/cncr.35128>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадовой АО (ред.). *Элокачественные новообразования в России в 2021 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevayemost-i-smertnost.pdf.
- de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(3):220–233. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06>.
- Garinet S, Wang P, Mansuet-Lupo A, Fournel L, Wislez M, Blons H. Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers*. 2022;14(6):1400. <https://doi.org/10.3390/cancers14061400>.
- Mueller M. ED08.01 Surgery of Early-Stage NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):S40–S42. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.038>.
- McDonald F, De Waele M, Hendriks LE, Faivre-Finn C, Dingemans AC, Van Schil PE. Management of stage I and II nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*. 2017;3;49(1):1600764. <https://doi.org/10.1183/13993003.00764-2016>.
- Raman V, Yang CJ, Deng JZ, D'Amico TA. Surgical treatment for early stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl. 7):S898–S904. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.172>.
- Veronesi G, Novellis P, Voulas E, Alloisio M. Robot-assisted surgery for lung cancer: State of the art and perspectives. *Lung Cancer*. 2016;101:28–34. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.09.004>.
- Lackey A, Donington JS. Surgical management of lung cancer. *Semin Intervent Radiol*. 2013;30(2):133–140. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1342954>.
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. 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>.
- Kim MH, Kim SH, Lee MK, Eom JS. Recent Advances in Adjuvant Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Tuberc Respir Dis*. 2024;87(1):31–39. <https://doi.org/10.4046/trd.2023.0085>.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–3559. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>.
- Rotolo F, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Arriagada R. Adjuvant cisplatin-based chemotherapy in nonsmall-cell lung cancer: new insights into the effect on failure type via a multistate approach. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2162–2166. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu442>.
- Felip E, Altorki N, Zhou C, Csószai T, Vynnychenko I, Goloborodko O et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344–1357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5).
- Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, Csószai T, Vynnychenko IO, Goloborodko O et al. IMpower010: Final disease-free survival (DFS) and second overall survival (OS) interim results after ≥5 years of follow up of a phase III study of adjuvant atezolizumab vs best supportive care in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2024;42(17):LBA8035. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_supplLBA8035.
- Cascone T, Awad MM, Spicer J, He J, Lu S, Šepesi B et al. LBA1 CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIb NSCLC. *Ann Oncol*. 2023;34(Suppl. 2):S1295. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.050>.
- Oselin K, Shim BY, Okada M, Bryl M, Bonanno L, Demirag G. Pembrolizumab vs placebo for early-stage non-small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: Subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):8520. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8520.
- Tsaboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137–147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594>.
- Wu YL, Dziadzusko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1265–1276. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532>.
- Kim MH, Kim SH, Lee MK, Eom JS. Recent Advances in Adjuvant Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Tuberc Respir Dis*. 2024;87(1):31–39. <https://doi.org/10.4046/trd.2023.0085>.

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. Столяковский, Я.С. Ахмадиярова, В.В. Козлов, А.М. Федунь, Т.Ф. Ибрагимов, П.В. Кононец, Т.А. Санникова, И.В. Плохотенко

Обзор литературы – А.К. Аллахвердиев

Анализ материала – В.В. Бредер, А.М. Казаков, А.Е. Горюхов, Д.И. Юдин, Д.Л. Столяковский, Я.С. Ахмадиярова, В.В. Козлов, А.М. Федунь, Т.Ф. Ибрагимов, Т.А. Санникова, И.В. Плохотенко

Статистическая обработка – А.Е. Горюхов

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. Akhmadiyarova, Vadim V. Kozlov, Andrey M. Fedun, Timur F. Ibragimov, Pavel V. Kononets, 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. Akhmadiyarova, 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>; vbreder@yandex.ru
- Аллахвердьев Ариф Керимович**, д.м.н., заведующий отделением отдела торакоабдоминальной хирургии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, корп. 1; A.allakhverdiev@mknrc.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
- Кононец Павел Вячеславович**, д.м.н., директор Научно-исследовательского института имени Н.Н. Трапезникова, заведующий отделением торакальной онкологии, отделением абдоминальной онкологии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>; info@ronc.ru
- 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; <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
- Ахмадилярова 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. Плахотного, д. 2; ассистент 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., заведующий 8-м онкологическим отделением торакальной онкологии, Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; fedun@mail.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>; gbuз_pgkb@mail.ru
- Санникова Татьяна Александровна**, врач-онколог, 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 of the 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>; vbreder@yandex.ru
- Arif K. Allakhverdiev**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Bldg. 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; A.allakhverdiev@mknrc.ru
- Aleksey M. Kazakov**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist 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; <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>; kazakovich873@gmail.com
- Arthur E. Gorokhov**, Dr. Sci. (Med.), Oncologist of the 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
- Pavel V. Kononets**, Dr. Sci. (Med.), Director of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Oncology, Head of the Department of Thoracic Oncology, Department of Abdominal Oncology No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>; info@ronc.ru
- 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, Istra, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russia; gob62@zdrav.mos.ru
- Yana S. Akhmadiyarova**, Oncologist of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Istra, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russia; gob62@zdrav.mos.ru
- Vadim V. Kozlov**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department No. 3, Novosibirsk Regional Oncology Clinical Dispensary; 2, Plakhotnov St., Novosibirsk, 630108, Russia; Assistant, Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>; Vadimkozlov80@mail.ru
- Andrey M. Fedun**, Cand. Sci. (Med.), Head of the 8th Oncology Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Clinical Oncology “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary”; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia; fedun@mail.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>; gbuз_pgkb@mail.ru
- Tatyana A. Sannikova**, Oncologist, Perm Regional Clinical Hospital; 85, Pushkin St., Perm, 614990, Russia; pkod@list.ru
- Irina V. Plokhotenko**, Oncologist, Clinical Oncology Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia; omonkol_mail@minzdrav.omskportal.ru

Эффективность иммунных препаратов в поддерживающей терапии после радикального химиолучевого лечения рака легкого: результаты реальной клинической практики

А.В. Султанбаев^{1,2,3✉}, rkodrb@yandex.ru, И.А. Тузанкина^{4,5}, А.Ф. Насретдинов¹, Ш.И. Мусин^{1,2}, Н.И. Султанбаева¹, К.В. Меньшиков^{1,2,3}, И.А. Меньшикова², А.А. Измайлова¹, Д.А. Кудлай^{2,6,7}

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

² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

³ Республиканский медико-генетический центр; 450076, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Гафури, д. 74

⁴ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620078, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

⁵ Областная детская клиническая больница; 620085, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

⁷ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Дурвалумаб – первый иммунотерапевтический препарат, доказавший эффективность в качестве консолидирующей терапии после химиолучевого лечения у пациентов с нерезекtableмым немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III стадии. Исследования PACIFIC и PACIFIC-R подтвердили значительное улучшение выживаемости, однако данные реальной практики, включая российские, демонстрируют вариабельность результатов.

Цель. Оценить эффективность дурвалумаба в реальной клинической практике у пациентов с НМРЛ стадий IB-IIIC после радикальной химиолучевой терапии (ХЛТ).

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 81 пациента (2021–2024 гг.), получившего дурвалумаб после ХЛТ ($60 \text{ Гр} \pm 10\%$). Средний возраст – 63 года, 78% – курильщики. Гистология: 75% плоскоклеточный рак, 23% adenокарцинома. PD-L1 статус: 22% $\geq 1\%$, 18% – неизвестен. Оценены выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (OB) методом Каплана–Мейера.

Результаты. В нашем исследовании медиана ВБП достигла 14 мес. (95% ДИ: 12–22), OB на 28-м мес. – 52%. Лучшие показатели ВБП у плоскоклеточного рака (19 мес. против 13 мес. при adenокарциноме), но без статистической значимости ($p = 0,08$). Значимое улучшение ВБП было отмечено при PD-L1⁺ (OP = 0,43; $p = 0,025$), но не OB ($p = 0,053$). ВБП выше при стадиях I–IIIA (22 мес. против 12 мес. при IIIB–IV; $p = 0,01$), но разницы по OB нет. У 15% пациентов – побочные эффекты 3–4-й степени (пневмонит – 4,9%).

Заключение. Дурвалумаб демонстрирует клинически значимое улучшение ВБП, особенно у пациентов с PD-L1⁺ и меньшей стадией заболевания. Однако влияние на OB требует дальнейшего наблюдения. Результаты согласуются с данными PACIFIC, но подчеркивают важность индивидуальных факторов (гистология, PD-L1, стадия).

Ключевые слова: дурвалумаб, химиолучевая терапия, НМРЛ, региональный опыт, PD-L1, EGFR

Для цитирования: Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Насретдинов АФ, Мусин ШИ, Султанбаева НИ, Меньшиков КВ, Меньшикова ИА, Измайлова АА, Кудлай ДА. Эффективность иммунных препаратов в поддерживающей терапии после радикального химиолучевого лечения рака легкого: результаты реальной клинической практики. *Медицинский совет*. 2025;19(10):120–127. <https://doi.org/10.21518/ms2025-203>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of immune drugs in maintenance therapy after radical chemoradiation treatment of lung cancer: Results of real clinical practice

Alexander V. Sultanbaev^{1,2,3✉}, rkodrb@yandex.ru, Irina A. Tuzankina^{4,5}, Ainur F. Nasretdinov¹, Shamil I. Musin^{1,2}, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2,3}, Irina A. Menshikova², Adel A. Izmailov¹, Dmitry A. Kudlai^{2,6,7}

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

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

³ Republican Medical Genetic Center; 74, Gafuri St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450076, Russia

⁴ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620078, Russia

⁵ Sverdlovsk Region Regional Children's Clinical Hospital; 32, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620085, Russia

⁶ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

⁷ National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Introduction. Durvalumab is the first immunotherapy drug proven effective as consolidation therapy after chemoradiotherapy (CRT) in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). The PACIFIC and PACIFIC-R trials confirmed significant survival benefits, but real-world data, including from Russian studies, show variability in outcomes.

Aim. To evaluate the effectiveness of durvalumab in real-world clinical practice in patients with stage IB-IIIC NSCLC after definitive CRT.

Materials and methods. A retrospective analysis of 81 patients (2021–2024) who received durvalumab after CRT (60 Gy ± 10%). Median age was 63 years; 78% were smokers. Histology: 75% squamous cell carcinoma, 23% adenocarcinoma. PD-L1 status: 22% ≥ 1%, 18% unknown. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were assessed using the Kaplan–Meier method.

Results. Median PFS was 14 months (95% CI: 12–22); OS at 28 months was 52%. Better PFS in squamous cell carcinoma (19 vs. 13 months in adenocarcinoma), but not statistically significant ($p = 0.08$). Significant PFS improvement in PD-L1⁺ (HR = 0.43; $p = 0.025$), but not OS ($p = 0.053$). Higher PFS in stages I–IIIA (22 vs. 12 months in IIIB–IV; $p = 0.01$), but no OS difference. Grade 3–4 adverse events in 15% (pneumonitis – 4.9%).

Conclusion. Durvalumab demonstrates clinically meaningful PFS improvement, especially in PD-L1⁺ patients and early-stage disease. However, its impact on OS requires further follow-up. Results align with PACIFIC but highlight the importance of individual factors (histology, PD-L1, stage).

Keywords: durvalumab, chemoradiotherapy, NSCLC, regional experience, PD-L1, EGFR

For citation: Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Nasretdinov AF, Musin Shl, Sultanbaeva NI, Menshikov KV, Menshikova IA, Izmailov AA, Kudlay DA. Efficacy of immune drugs in maintenance therapy after radical chemoradiation treatment of lung cancer: Results of real clinical practice. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(10):120–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-203>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Исследования PACIFIC и PACIFIC-R указали наиболее оптимальную тактику ведения пациентов с нерезекtableм немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) III стадии после радикальной химиолечевой терапии (ХЛТ). Поддерживающая терапия анти-PD-L1 препаратом дурвалумаб позволила увеличить у данной категории пациентов показатели выживаемости. В исследовании PACIFIC отмечалось достоверно значимое увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) в группе, получающей дурвалумаб (47,5 мес.), по сравнению с группой, получающей плацебо (29,1 мес.), что отразилось на уменьшении риска смерти на 28% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,59–0,89). В этом же исследовании при назначении дурвалумаба риск прогрессии заболевания уменьшился на 45%, а медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группах пациентов, получающих дурвалумаб и плацебо, составили 16,9 и 5,6 мес. соответственно (95% ДИ: 0,45–0,68) [1]. Следующее исследование реальной клинической практики PACIFIC-R лишь подтвердило эффективность применения дурвалумаба, а медиана ВБП при этом составила 21,7 мес. (95% ДИ: 19,1–24,5), что превысило данные оригинального исследования PACIFIC (16,9 мес.) [2]. Оценка эффективности дурвалумаба в реальной клинической практике представляет большой интерес с учетом изучения пациентов из менее благоприятных подгрупп лечения. Так, препарат дурвалумаб изучался

и в российских исследованиях: полученные данные демонстрируют несколько меньшую ВБП и ОВ, чем в исследовании PACIFIC-R: 10,86 мес. (95% ДИ: 7,78–14,01) и 26 мес. (95% ДИ: 20,19–31,81) [3]. В 2023 г. в одной из работ были представлены результаты применения дурвалумаба у 44 пациентов, где медиана ВБП составила 4 мес. в группе пациентов с прогрессией болезни и 14,6 мес. у пациентов с ремиссией болезни [4].

Многие другие исследования указывали на сопоставимые с исследованием PACIFIC данными [5], где было исследовано 1 885 пациентов с показателями 12-месячной ОВ 90% и ВБП 62%.

Практически во всех исследованиях оценивались группы последовательного или одновременного режима ХЛТ, пациенты с драйверными мутациями или уровнем экспрессии PD-L1. В оригинальном исследовании PACIFIC отмечались группы с мутациями EGFR или ALK, пациенты с низким уровнем экспрессии PD-L1 [1]. Так, исследование J. Naidoo et al. не показало значимых различий в выживаемости для EGFR-позитивной группы по сравнению с плацебо [6]. В сообщении J.C.S. Ho и K.M. Cheung отмечено, что при наличии драйверных мутаций наблюдается снижение эффективности иммунотерапии [7]. Применение таргетных препаратов у данной группы пациентов, по последним данным, является более перспективной опцией [8, 9]. В свою очередь, мишенью для дурвалумаба являются лиганды PD-L1, при взаимодействии которых с рецепторами PD-1 наблюдается иммуносупрессия.

Получается, что лиганды PD-L1 вызывают супрессию специфического противоопухолевого иммунитета, а иммунные препараты, блокируя их, способствуют реактивации иммунитета. Тем не менее, в соответствии с инструкцией препарата и клиническими рекомендациями, уровень экспрессии PD-L1 в общем и целом не является препятствием к назначению дурвалумаба.

Известно, что отсутствие эффекта от применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) связано не только с отсутствием экспрессии PD-L1, но и с формированием специфического противоопухолевого иммунитета, который зависит от вариабельности репертуара Т-клеточных рецепторов (TCR) [10]. Исследователи команды L. Paz-Ares et al. пришли к выводу, что преимущество в ВБП с дурвалумабом наблюдается во всех подгруппах, а преимущество в ОВ – во всех подгруппах, за исключением экспрессии PD-L1 < 1%, где ограничения и широкий ДИ отношения рисков не позволяют делать однозначные выводы [11]. Результаты последних исследований отражают зависимость уровня PD-L1 от неоантigenной нагрузки. Неоантителы являются основными мишениями в формировании комплементарных связей с TCR и усиливают иммунный надзор над опухолью.

Цель – оценка эффективности применения дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии после радикальной ХЛТ при НМРЛ в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2021 по 2024 г. в анализ вошел 81 пациент, проходивший лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере. Все пациенты прошли радикальную ХЛТ с лучевой нагрузкой ($60 \text{ Гр} \pm 10\% + 4$ введения карбоплатина AUC 5 + паклитаксела $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ 1 раз в 3 недели) по поводу нерезектабельного НМРЛ с последующей консолидирующей терапией дурвалумабом. Средний возраст пациентов составил 63 года. Число пациентов старше 65 лет составило 33, младше 65 лет – 48. Из анамнеза известно, что 78 пациентов курили или курят, 3 пациента курение в анамнезе отрицали. По результатам морфологического исследования у 61 пациента определен плоскоклеточный рак легкого, у 19 – adenокарцинома, у 1 пациента – крупноклеточный рак легкого. В результате молекулярно-генетического исследования среди 11 пациентов с adenокарциномой драйверные мутации не выявлены, а у 8 пациентов исследование не проводилось. Пациенты по стадии заболевания распределились следующим образом: рецидив I стадии рака легкого был у 2 пациентов; IIa стадия – 3 пациента; IIb стадия – 2 пациента; IIIa стадия – 37 пациентов; IIIb стадия – 31 пациент; IIIc стадия – 5 пациентов; IV стадия – 1 пациент. В исследованиях оценивались группы последовательного и одновременного режима ХЛТ, которые включали 40 и 41 пациента соответственно. Методом иммуногистохимического исследования у 18 пациентов уровень PD-L1 < 1%, у 14 пациентов PD-L1 на уровне 1–50%, у 8 пациентов PD-L1 > 50%, а у 41 пациента PD-L1 не определялся. После ХЛТ перед назначением дурвалумаба у 44 пациентов по данным компьютерной томографии

констатирован частичный ответ, у 37 пациентов – стабилизация. В последующем пациентам назначался дурвалумаб, среднее время до начала терапии составило 28 дней.

На момент анализа у 52 пациентов зарегистрирована прогрессия болезни. 42 пациента остаются живы.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatPlus Pro (версия v7, разработчик Analyst-Soft Inc.). Параметры выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе в январе 2025 г. медиана ВБП составила 14 мес. (12–22), тогда как на 28-й мес. в живых оставалось 52% пациентов. Был проведен сравнительный анализ зависимости БРВ и ОВ от гистологического типа опухоли, типа ХЛТ и уровня экспрессии PD-L1.

Лучшие показатели выживаемости оказались в группе плоскоклеточного рака – 19 мес. (95% ДИ: 12 – не достигнут) и 30 мес. (95% ДИ: 24 – не достигнут) ВБП и ОВ соответственно. Показатели в группе adenокарциномы составили 13 мес. (95% ДИ: 7–16) и 28 мес. (95% ДИ: 21–45) для ВБП и ОВ. Несмотря на видимые расхождения кривых ВБП (рис. 1), достоверных различий в группах adenокарциномы и плоскоклеточного рака не наблюдалось: OR = 0,59 (95% ДИ: 0,29–1,2, p = 0,0845).

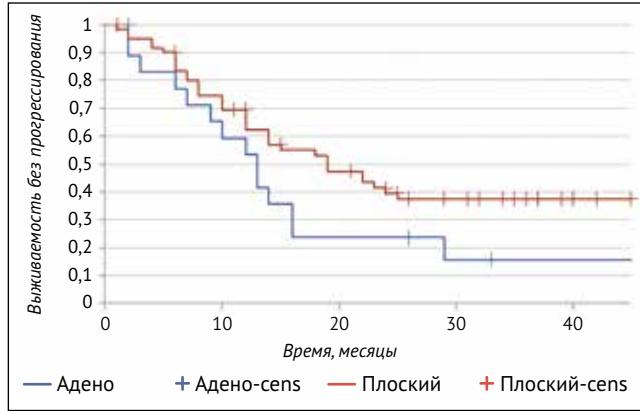
По ОВ (рис. 2) достоверных различий в группах adenокарциномы и плоскоклеточного рака также не наблюдалось: OR = 0,9 (95% ДИ: 0,42–1,95, p = 0,7859).

Была оценена выживаемость в рамках EGFR в группах пациентов с неизвестным и отрицательным статусами: медиана ВБП составила 14 мес. (95% ДИ: 3–16) и 13 мес. (95% ДИ: 9 – не достигнут) соответственно (OR = 1,52, p = 0,4181), где достоверных различий не выявлено (рис. 3). По результатам анализа ОВ составила 25 мес. (95% ДИ: 18–42) и 28 мес. (95% ДИ: 21 – не достигнут) (OR = 1,68, p = 0,4214), где достоверных различий не наблюдалось (рис. 4).

ВБП в группах одновременной (сХЛТ) и последовательной ХЛТ (пХЛТ) составила 15 мес. (95% ДИ: 12,00–24,00) и 14 мес. (95% ДИ: 9,00–22,00) соответственно. В группах пациентов с сХЛТ и пХЛТ ОВ составила 26 мес.

● **Рисунок 1.** Кривые выживаемости без прогрессирования в зависимости от гистологического типа опухоли

● **Figure 1.** Progression-free survival curves according to histological tumour type



(95% ДИ: 21,00–45,00) и 28 мес. (95% ДИ: 24,00–42,00) соответственно. Статистически значимых различий в показателях ВБП ($p = 0,592$) и ОВ ($p = 0,839$) в этих группах выявлено не было.

При оценке экспрессии PD-L1 не было отмечено статистически значимой разницы ни в ВБП ($p = 0,1241$), ни в ОВ ($p = 0,0924$). По результатам нашего исследования медиана ВБП, где PD-L1 была высокой (>50%), составила 14 мес. В группе пациентов с умеренной экспрессией PD-L1 (1–50%) медиана ВБП не достигнута. В группе пациентов с отрицательным статусом PD-L1 – 9 мес. При оценке медианы ОВ отмечено, что в группе пациентов, где PD-L1 была высокой (>50%), она составила 24 мес. Медиана ОВ в группе с умеренной экспрессией PD-L1 (1–50%) не достигнута, а в группе пациентов с отрицательным статусом PD-L1 она составила 15 мес. При сравнении ВБП (рис. 5) между группами пациентов с положительной и отрицательной экспрессией PD-L1 было отмечено преимущество в пользу позитивной по статусу PD-L1 группы ($OP = 0,43$; 95% ДИ: 0,1883–0,9717; $p = 0,025$). Та же тенденция была отмечена в ОВ (рис. 6), но без статистической достоверности ($OP = 0,44$; 95% ДИ: 0,1778–1,0681; $p = 0,0532$).

Рисунок 2. Кривые общей выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли

Figure 2. Overall survival curves according to histological tumour type

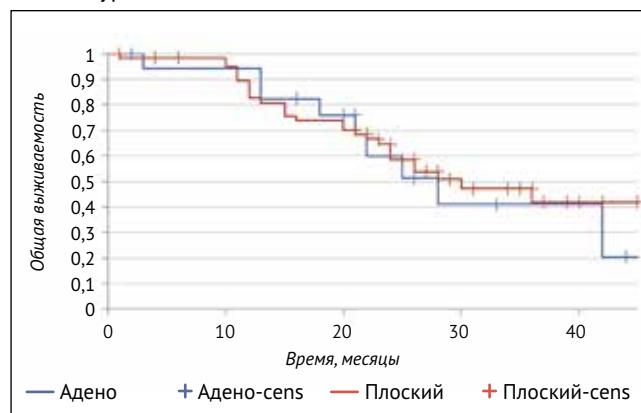
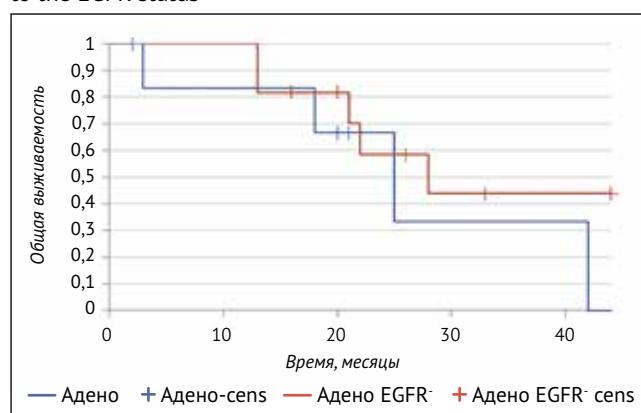


Рисунок 4. Сравнение показателей общей выживаемости в зависимости от EGFR-статуса

Figure 4. Comparison of overall survival rates according to the EGFR status



Был проведен анализ ОВ пациентов, получивших дурвалумаб до 6 мес. по любой причине, кроме прогрессии, и пациентов, закончивших годовой курс.

Статистически значимых различий в ОВ получено не было ($OP = 0,5$; 95% ДИ: 0,1–2,2; $p = 0,4$), однако группы были крайне не сбалансированы по количеству пациентов.

Были проанализированы данные в группах <36 и >36, куда, соответственно, вошли пациенты с I–IIIa и IIIb–IV стадиями рака легких.

В контексте ВБП ожидали лучшие результаты были получены в группе <36 ($OP = 0,51$; 95% ДИ: 0,28–0,91; $p = 0,01$). В группе пациентов >36 медиана ВБП составила 12 мес., а в группе <36 – 22 мес. (рис. 7).

При анализе ОВ в зависимости от стадии рака легкого статистически значимых различий получено не было ($OP = 0,7$; ДИ: 0,36–1,36; $p = 0,264$). В группе пациентов >36 медиана ОВ составила 24 мес., а в группе <36 – 28 мес.

Была проанализирована выживаемость в зависимости от возрастной группы пациентов. Статистически значимых различий в ВБП между пациентами >65 лет и ≤65 лет не выявлено ($OP = 0,94$; 95% ДИ: 0,53–1,65; $p = 0,8118$). При оценке ОВ между группами >65 лет и ≤65 лет достоверно

Рисунок 3. Сравнение показателей выживаемости без прогрессирования в зависимости от EGFR-статуса

Figure 3. Comparison of progression-free survival rates according to the EGFR status

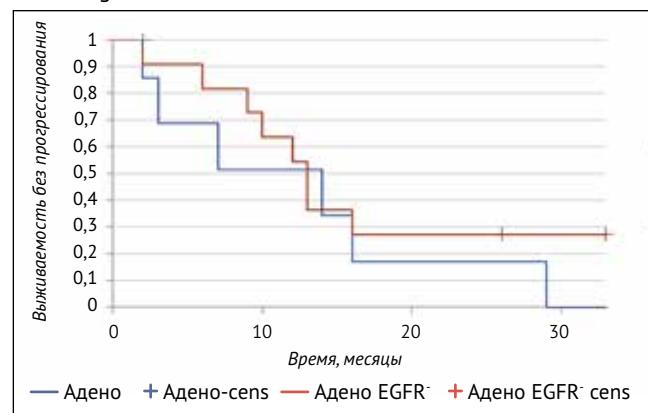
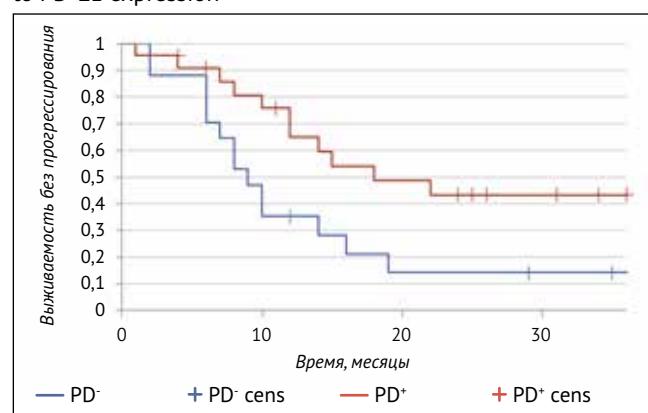
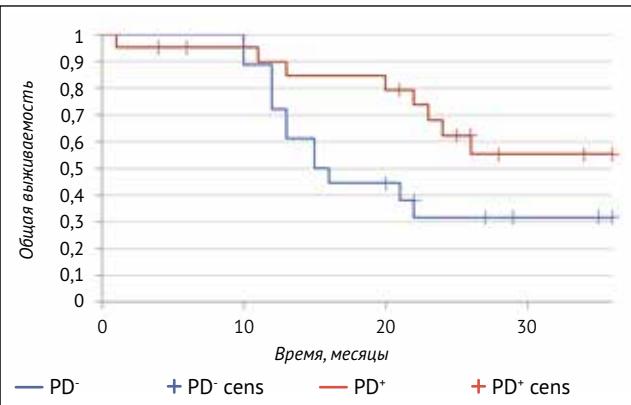


Рисунок 5. Кривые выживаемости без прогрессирования в зависимости от экспрессии PD-L1

Figure 5. Progression-free survival curves according to PD-L1 expression



- Рисунок 6. Кривые общей выживаемости в зависимости от экспрессии PD-L1
- Figure 6. Overall survival curves according to PD-L1 expression



значимой разницы также не выявлено ($OP = 0,79; 95\% \text{ДИ}: 0,41-1,53; p = 0,4704$).

Среди всех начавших терапию 12 пациентов прервали лечение по причине нежелательных явлений и 2 пациента по личным обстоятельствам. Были отмечены нежелательные явления 3–4-й степени токсичности, которые привели к отмене лечения (таблица).

В группе пациентов, прервавших лечение в течение года по любой причине, кроме прогрессии, среднее время ремиссии составило $19,3 \pm 3,11$ мес. (медиана – 14 мес.), а время жизни $25,7 \pm 2,81$ мес. (медиана – 30 мес.).

Среди других нежелательных явлений 1–2-й степени токсичности наблюдались: пневмонит у 3 пациентов, гипотиреоз у 2 пациентов, гепатит у 1 пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные реальной клинической практики всегда интересно оценивать в контексте сравнения с данными клинических исследований. В нашей работе была достигнута медиана ВБП 14 мес., в оригинальном исследовании медиана ВБП составила 16,9 мес. Медиана ОВ нами не достигнута, и на 28-й мес. наблюдения в живых оставались

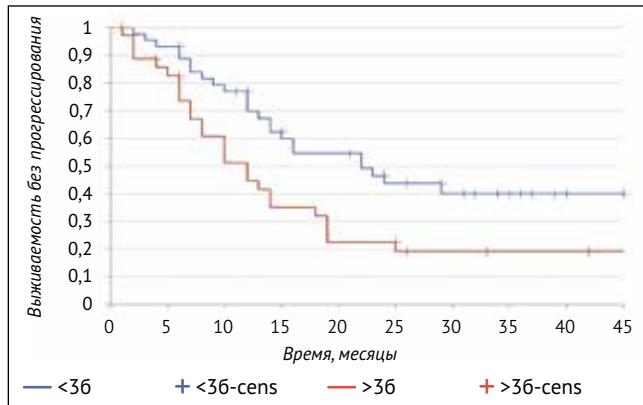
- Таблица. Нежелательные явления, приведшие к отмене терапии

Table. Adverse events resulting in therapy discontinuation

Причина отмены	Случаев (%)
Тромбоцитопения	1 (1,2%)
Пневмонит	4 (4,9%)
Рак горлани	1 (1,2%)
Рак толстой кишки	1 (1,2%)
Другие заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких)	1 (1,2%)
Личные обстоятельства	1 (1,2%)
Осложненный плеврит (без прогрессии)	1 (1,2%)
Сердечно-сосудистые осложнения	2 (2,5%)

- Рисунок 7. Кривые выживаемости без прогрессирования в зависимости от стадии рака легкого

Figure 7. Progression-free survival curves according to lung cancer stage



52% пациентов, но она прогнозируемо будет ниже результатов, полученных в клиническом исследовании – 47,5 мес. Разница в ОВ оказалась существенной, при этом в исследовании PACIFIC медиана ОВ в группе плацебо составила 29,1 мес. Таким образом, медиана ОВ в нашем исследовании практически не отличалась от показателей контрольной группы в реальном исследовании. При непрямом сравнении сложно однозначно говорить о причине такой разницы. Предположительно, она может быть связана со значимой численностью пациентов, начавших лечение относительно недавно (17 пациентов в 2023 и 2024 гг.). При анализе характеристик набираемых пациентов следует отметить, что в нашем исследовании, в отличие от оригинального исследования, большинство составили пациенты с плоскоклеточным раком легкого, все пациенты получали карбоплатинсодержащую терапию; при оценке именно в этих подгруппах в оригинальном исследовании преимущество в группе дурвалумаба не получило статистической значимости по сравнению с плацебо.

Разница в ВБП оказалась не очень выражена в группах лечения дурвалумабом. Принимая во внимание данные, полученные ранее о времени ВБП в контрольных группах оригинального исследования, при непрямом сравнении показатели в нашем исследовании лучше, чем у пациентов, не получивших поддерживающую терапию. Мы также провели сравнение выживаемости в различных группах пациентов. При сравнении показателей выживаемости в группе плоскоклеточного рака и аденокарциномы была отмечена тенденция к улучшению ВБП в группе плоскоклеточного рака, однако статистической достоверности она не имела. Гистологический тип не повлиял на ОВ. Тип ХЛТ также не повлиял на результаты выживаемости, учитывая данные исследования RTOG9410 [12], которые указывают на преимущество в ОВ в группе одновременной ХЛТ; дурвалумаб, по-видимому, нивелировал эту разницу у наших пациентов. Экспрессия PD-L1, как маркер эффективности иммuno-терапии, также заинтересовала нас в контексте влияния на исходы лечения в нашем учреждении, несмотря на отсутствие необходимости оценки PD-L1 по инструкции к препарату. В отличие от оригинального исследования, мы разделили пациентов на группы с гиперэкспрессией $> 50\%$,

средним уровнем экспрессии в 1–49% и негативной экспрессией. 40 наших пациентов были исследованы на уровень экспрессии PD-L1. Среди всех групп статистически достоверных различий получено не было, однако при сравнении в группе PD-L1⁺ пациентов в сравнении с негативной группой было получено статистически достоверное улучшение ВБП. Эффективность дурвалумаба в данном случае заключается в том, что он реактивирует пути формирования специфического противоопухолевого иммунитета, блокируя взаимодействие между лигандами PD-L1 и рецепторами PD-1 [13, 14]. При этом необходимо отметить, что при ХЛТ повышается антигенная нагрузка, которая также увеличивает вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета и, как следствие, усиливается иммунный надзор над опухолью [10, 15]. Отсутствие эффекта при применении ингибиторов ИКТ после ХЛТ обусловлено дефектами работы иммунной системы, которая отражается в низкой концентрации Т-лимфоцитов и Т-клеточных рецепторов [16, 17].

Еще одним аспектом, возможно, влияющим на эффективность лечения дурвалумабом, является наличие драйверных мутаций [18, 19]. Исходя из оригинального исследования PACIFIC, EGFR-позитивная группа пациентов не получила статистически значимого преимущества; в нашем исследовании EGFR-позитивных пациентов не оказалось, поэтому сравнение было проведено среди группы

EGFR-негативных пациентов и пациентов, у которых статус EGFR не был определен. Различий в эффективности дурвалумаба в этих группах выявлено не было. Также нами было изучено влияние времени приема дурвалумаба на ОВ. В группах с 6-месячным и годовым приемом препарата разницы выявлено не было.

В нашем исследовании участвовали пациенты, которым ХЛТ была проведена на стадии, меньшей чем IIIб. При сравнении выживаемости было ожидаемо отмечено улучшение ВБП в группе с меньшими стадиями, однако при оценке ОВ такой разницы получено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дурвалумаб остается единственной иммунотерапевтической опцией в лечении НМРЛ после радикальной ХЛТ. Мы делаем выводы о значительном улучшении ВБП при лечении дурвалумабом среди наших пациентов. Однако сложно сказать, имеется ли положительное влияние на ОВ у наших пациентов, т. к. контрольной группы в нашем исследовании не было. Также было отмечено улучшение результатов лечения в группах с экспрессией PD-L1 и меньшей распространенностью болезни.

Поступила / Received 17.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2025
Принята в печать / Accepted 12.05.2025

Список литературы / References

- Spigel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, Vicente D, Planchard D, Paz-Ares L et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1301–1311. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01308>.
- Girard N, Bar J, Garrido P, Garassino MC, McDonald F, Mornex F et al. Treatment Characteristics and Real-World Progression-Free Survival in Patients With Unresectable Stage III NSCLC Who Received Durvalumab After Chemoradiotherapy: Findings From the PACIFIC-R Study. *J Thorac Oncol.* 2023;18(2):181–193.. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.10.003>.
- Юдин ДИ, Лактионов КК, Моисеенко ФВ, Пономаренко ДМ, Чех ЕА, Чубенко ВА и др. Первые результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого в России. *Медицинский совет.* 2022;16(22):12–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-12-20>.
- Yudin DI, Laktionov KK, Moiseenko FV, Ponomarenko DM, Chekh EA, Chubenko VA et al. First results of durvalumab after chemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer in Russia. *Meditinskij Sovet.* 2022;16(22):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-12-20>.
- Султанбаев АВ, Измайлов АА, Липатов ОН, Насретдинова АФ, Меньшиков КВ, Султанбаева НИ и др. Региональный опыт применения дурвалумаба в лечении немелкоклеточного рака легкого после радикальной химиолучевой терапии. *Поволжский онкологический вестник.* 2023;14(2):41–46. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uhjzsh>. Sultanbaev AV, Izmailov AA, Lipatov ON, Nasretdinov AF, Menshikov KV, Sultanbayeva NI et al. Regional experience with durvalumab in the treatment of non-small cell lung cancer after radical chemoradiotherapy. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2023;14(2):41–46. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/uhjzsh>.
- Wang Y, Zhang T, Huang Y, Li W, Zhao J, Yang Y et al. Real-World Safety and Efficacy of Consolidation Durvalumab After Chemoradiation Therapy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(5):1154–1164. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.12.150>.
- Naidoo J, Antonia S, Wu YL, Cho BC, Thiagarajah P, Mann H et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiation in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2023;18(5):657–663. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.02.009>.
- Ho JCS, Cheung KM. Brief report: impact of consolidation durvalumab on unresectable non-small cell lung cancer with driver mutations. *Cancer* Treat Res Commun. 2024;42:100863. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2025.100863>.
- Lu S, Kato T, Dong X, Ahn MJ, Quang LV, Soparattanapaisarn N et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2024;391(7):585–597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2402614>.
- Nassar AH, Jayakrishnan R, Feng J, Shepherd F, Adib E, Cheung JM et al. Consolidation ALK Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Durvalumab or Observation After Chemoradiation in Unresectable Stage III ALK-Positive NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2025;20(1):109–118. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.1379>.
- Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ, Султанбаева НИ, Тузанкина ИА, Кудлай Да. Стратегия усиления специфического противоопухолевого иммунитета у больных с меланомой. *Эффективная фармакотерапия.* 2024;20(5):116–121. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/gnbweu>. Sultanbaev AV, Musin Shl, Menshikov KV, Sultanbaeva Ni, Tuzankina IA, Kudlai Da. Strategy for Enhancing Specific Antitumor Immunity in Patients with Melanoma. *Effective Pharmacotherapy.* 2024;20(5):116–121. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/gnbweu>.
- Paz-Ares L, Spira A, Raben D, Planchard D, Cho BC, Özgüroğlu M et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann Oncol.* 2020;31(6):798–806. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.287>.
- Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1452–1460. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr325>.
- Wu R, Li C, Wang Z, Fan H, Song Y, Liu H. A narrative review of progress in diagnosis and treatment of small cell lung cancer patients with hypotremia. *Transl Lung Cancer Res.* 2020;9(6):2469–2478. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-1147>.
- Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ и др. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. *Вопросы онкологии.* 2024;70(3):433–439. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439>. Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Nasretdinov AF, Sultanbaeva Ni, Musin Shl, Menshikov KV et al. Mechanisms of formation of specific antitumor immunity and resistance to immune checkpoint inhibitors. *Voprosy Onkologii.* 2024;70(3):433–439. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439>.
- Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ, Измайлова АА, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ и др. Роль хромосомных V(D)J рекомбинаций лимфоцитов

- тов в формировании противоопухолевого иммунитета и эффективности применения иммунотерапии. *Молекулярная медицина*. 2023;21(4):11–19. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-04-02>.
- Sultanbaev AV, Musin Shl, Menshikov KV, Izmailov AA, Nasretdinov AF, Sultanbaeva NI et al. The role of chromosomal V(D)J recombinations of lymphocytes in the formation of antitumor immunity and the effectiveness of immunotherapy. *Molecular Medicine*. 2023;21(4):11–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-04-02>.
16. Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ, Султанбаева НИ, Тузанкина ИА, Липатов ДО и др. Количественные показатели эксцизионных колец TREC и KREC при злокачественных новообразованиях: проспективное когортное исследование. *Современная онкология*. 2024;26(2):132–138. <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.2.202679>.
- Sultanbaev AV, Musin Shl, Menshikov KV, Sultanbaeva NI, Tuzankina IA, Lipatov DO et al. Quantitative indicators of TREC and KREC excision circles in malignancies: a prospective cohort study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):132–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434>. 2024.2.202679.
17. Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Мусин ШИ, Колядина ИВ, Меньшиков КВ, Султанбаев МВ и др. Специфический противоопухолевый иммунитет и механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024;13(6):70–77. <https://doi.org/10.17116/onkolog20241306170>.
- Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Musin Shl, Kolyadina IV, Menshikov KV, Sultanbaev MV et al. Specific antitumour immunity and mechanisms of tumour escape from immunological surveillance. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2024;13(6):70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20241306170>.
18. Liu Y, Zhang Z, Rinsurongkawong W, Gay CM, Le X, Ning MS et al. Association of Driver Oncogene Variations With Outcomes in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Chemoradiation and Consolidative Durvalumab. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2215589. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.15589>.
19. Guo MZ, Murray JC, Ghanem P, Voong KR, Hales RK, Ettlinger D et al. Definitive Chemoradiation and Durvalumab Consolidation for Locally Advanced, Unresectable KRAS-mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2022;23(7):620–629. <https://doi.org/10.1016/j.cllc.2022.08.002>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, А.А. Измайлов, И.А. Меньшикова,

Концепция и дизайн исследования – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай

Написание текста – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов

Сбор и обработка материала – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов

Обзор литературы – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков

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

Статистическая обработка – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов

Редактирование – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, А.А. Измайлов, И.А. Меньшикова, А.Ф. Насретдинов, И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, А.А. Измайлов, И.А. Меньшикова, А.Ф. Насретдинов, И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Adel A. Izmailov, Irina A. Menshikova

Study concept and design – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Irina A. Tuzankina, Dmitry A. Kudlay

Text development – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Ainur F. Nasretdinov

Collection and processing of material – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov

Literature review – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov

Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Irina A. Tuzankina

Statistical processing – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Ainur F. Nasretdinov

Editing – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Adel A. Izmailov, Irina A. Menshikova, Ainur F. Nasretdinov, Irina A. Tuzankina, Dmitry A. Kudlay

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Adel A. Izmailov, Irina A. Menshikova, Ainur F. Nasretdinov, Irina A. Tuzankina, Dmitry A. Kudlay

Информация об авторах:

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; врач-онколог, Республиканский медико-генетический центр; 450076, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Гафури, д. 74; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Тузанкина Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный детский иммунолог Министерства здравоохранения Свердловской области, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620078, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106; врач – аллерголог-иммунолог, Областная детская клиническая больница; 620085, Россия, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32; <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>; ituzan@yandex.ru

Насретдинов Айнур Фануотович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; rkodrb@yandex.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, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; врач-онколог, Республиканский медико-генетический центр; 450076, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Гафури, д. 74; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

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

Кудлай Дмитрий Анатольевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры патологической физиологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; d624254@gmail.com

Information about the authors:

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; Oncologist, Republican Medical Genetic Center; 74, Gafuri St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450076, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Irina A. Tuzankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Pediatric Immunologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Chief Researcher of the Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620078, Russia; Allergist-Immunologist, Sverdlovsk Region Regional Children's Clinical Hospital; 32, Serafima Deryabina St., Ekaterinburg, 620085, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>; ituzan@yandex.ru

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

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, 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, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.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>; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Oncologist of the Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Oncologist, Republican Medical Genetic Center; 74, Gafuri St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450076, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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

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

Dmitry A. Kudlay, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia; Professor of the Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; d624254@gmail.com

Влияние карциноэмбрионального антигена на продукцию цитокинов у пациентов с раком молочной железы

А.А. Студеникина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3936-1316>, aastudenikina@frcftm.ru

С.Л. Рыжикова³, <https://orcid.org/0009-0009-3169-3747>, ryzhikova@vector-best.ru

А.В. Проскура², <https://orcid.org/0000-0003-2313-1591>, pravdok52@gmail.com

А.И. Аутеншлюс^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7180-010X>, lpcip@211.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630060, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12

³ Вектор-Бест; 630559, Россия, Новосибирская область, р. п. Кольцово, Научно-производственная зона, корпус 36

Резюме

Введение. Несмотря на то что в ряде исследований обнаружена взаимосвязь между уровнем карциноэмбрионального антигена (СЕА) в крови и молекулярными подтипов рака молочной железы (РМЖ), существуют ограничения в применении СЕА как онкомаркера на ранних стадиях РМЖ, связанные с недостаточной чувствительностью этого маркера. Необходимы новые подходы к методике использования СЕА при РМЖ.

Цель. Оценить влияние СЕА на продукцию цитокинов клетками крови у пациенток с РМЖ при различных молекулярных подтипах.

Материалы и методы. Проведен анализ образцов крови 109 женщин с РМЖ в возрасте от 25 до 85 лет. Пациенток с РМЖ разделили на 5 подгрупп согласно молекулярному подтипу. С помощью иммуноферментного анализа изучалась спонтанная и СЕА индуцированная продукция цитокинов: IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α , IFN- γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF и MCP-1.

Результаты. При люминальном А подтипе отмечалось снижение спонтанной и СЕА индуцированной продукции цитокинов по сравнению с другими молекулярными подтипов РМЖ. При анализе ROC-кривых было установлено, что превышение пороговых значений индекса влияния СЕА (IB_{CEA}) на продукцию TNF- α и G-CSF свойственно люминальному в HER2-отрицательному подтипу. При люминальном В HER2-положительном подтипе отмечалось превышение пороговых значений: СЕА индуцированной продукции IL-6, IL-8, TNF- α и MCP-1; а также IB_{CEA} на продукцию IL-1Ra. HER2-положительному подтипу соответствовало превышение пороговых значений: спонтанной продукции IL-8, G-CSF и MCP-1; СЕА и IB_{CEA} на продукцию GM-CSF. Тройной негативный подтип характеризовался увеличением пороговых значений IB_{CEA} на продукцию IL-8.

Заключение. Определение СЕА индуцированной продукции цитокинов клетками крови у больных РМЖ дает возможность выявить молекулярные подтипы с неблагоприятным исходом, в частности тройной негативный и HER2-положительный подтипы еще до проведения операционного вмешательства.

Ключевые слова: рак молочной железы, карциноэмбриональный антиген, клетки крови, цитокины, молекулярные подтипы

Для цитирования: Студеникина АА, Рыжикова СЛ, Проскура АВ, Аутеншлюс АИ. Влияние карциноэмбрионального антигена на продукцию цитокинов у пациентов с раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2025;19(10):128–135.
<https://doi.org/10.21518/ms2025-118>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of carcinoembryonic antigen on cytokine production in breast cancer patients

Anastasiia A. Studenikina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3936-1316>, aastudenikina@frcftm.ru

Svetlana L. Ryzhikova³, <https://orcid.org/0009-0009-3169-3747>, ryzhikova@vector-best.ru

Andrey V. Proskura², <https://orcid.org/0000-0003-2313-1591>, pravdok52@gmail.com

Alexander I. Autenshlyus^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7180-010X>, lpcip@211.ru

¹ Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; 2/12, Timakov St., Novosibirsk, 630060, Russia

³ Vector-Best; 36, Scientific and Production Zone, Koltsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russia

Abstract

Introduction. Despite the fact that several studies have found a correlation between the level of carcinoembryonic antigen (CEA) in the blood and the molecular subtypes of breast cancer (BC), there are limitations to using CEA as a cancer marker in the early stages of BC due to its lack of sensitivity. New approaches are needed to improve the methodology for using CEA in detecting BC.

Aim. To evaluate the effect of CEA on the production of cytokines by blood leukocytes in patients with BC with various molecular subtypes.

Materials and methods. Blood samples of 109 women with breast cancer aged 25–85 years were analyzed. Patients with breast cancer were divided into five subgroups according to the molecular subtype. Enzyme immunoassay was used to study spontaneous and CEA-induced cytokine production: IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-1 β , IL-1Ra, TNF- α , IFN- γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF and MCP-1.

Results. In the luminal A subtype, there was a decrease in spontaneous and CEA-induced cytokine production compared to other molecular subtypes of breast cancer. When analyzing the ROC curves, it was found that exceeding the threshold values of the CEA influence index (II_{CEA}) on the production of TNF- α and G-CSF is characteristic of the luminal B HER2-negative subtype. In the luminal B HER2 positive subtype, the following thresholds were exceeded: CEA of induced IL-6, IL-8, TNF- α and MCP-1 products; as well as II_{CEA} for IL-1Ra products. The HER2 positive subtype corresponded to exceeding the thresholds: spontaneous production of IL-8, G-CSF and MCP-1; CEA and II_{CEA} for GM-CSF products. The triple negative subtype was characterized by an increase in II_{CEA} thresholds for IL-8 products.

Conclusion. The determination of CEA-induced cytokine production by blood cells in patients with breast cancer makes it possible to identify molecular subtypes with an unfavorable outcome, in particular triple negative and HER2 positive subtypes even before surgery.

Keywords: breast cancer, carcinoembryonic antigen, blood cells, cytokines, molecular subtypes

For citation: Studenikina AA, Ryzhikova SL, Proskura AV, Autenshlyus AI. The effect of carcinoembryonic antigen on cytokine production in breast cancer patients. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(10):128–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-118>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распределение пациенток по пяти молекулярным подтипа дает возможность прогнозировать злокачественную прогрессию рака молочной железы (РМЖ) [1, 2] и используется врачами-онкологами в качестве ориентира для назначения лечения, включая гормональную, анти-HER2 и цитотоксическую терапию [3].

В последние годы уделяется пристальное внимание связи онкомаркеров с клинико-патологическими признаками, в том числе с молекулярными подтипами опухоли [4]. Одним из онкомаркеров, связанных с прогнозом РМЖ, является карциноэмбриональный антиген (СЕА) – гликопротеин, участвующий в клеточной адгезии. Уровень СЕА может быть повышен при многих видах рака [5] и широко используется для мониторинга лечения, оценки вероятности рецидива и метастазирования РМЖ [6], тем не менее, СЕА не используется в диагностике и скрининге РМЖ из-за низкой чувствительности и специфичности [7]. Кроме того, в работе M. Lian et al. было обнаружено, что у пациенток с тройным негативным подтипов РМЖ был самый низкий уровень СЕА по сравнению с другими молекулярными подтипами, при этом авторы отмечают, что уровень СЕА имеет низкую диагностическую точность при ранней стадии РМЖ (стадии I–III) [6]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что возраст, размер опухоли и статус HER2 были независимыми факторами, связанными с уровнем СЕА [4], в частности, у пациенток с положительным статусом рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2) был повышен уровень СЕА [8].

Согласно литературным данным, а также собственным наблюдениям уровень цитокинов – небольших сигнальных молекул, может значительно варьировать в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ [9–11]. В связи с этим представляет интерес изменение цитокинового профиля под действием СЕА при различных молекулярных подтипа РМЖ.

Таким образом, **целью** работы была оценка влияния СЕА на продукцию цитокинов лейкоцитами крови у пациенток с РМЖ при различных молекулярных подтипа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовали образцы периферической крови 109 женщин с РМЖ с гистологическим типом – инвазивная карцинома неспецифического типа в возрасте от 25 до 85 лет, средний возраст 59 лет, находившихся на лечении в маммологическом отделении Городской клинической больницы №1 г. Новосибирска. Критерии включения: отсутствие неoadьювантной терапии до взятия материала на исследование. Критерии исключения: острые и хронические инфекционные заболевания, онкологические заболевания другой локализации, наличие очагов отдаленного метастазирования. Все исследования проводили в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации. Все пациентки прочитали и подписали информированное согласие на проведение исследований, одобренное этическим комитетом НИИМББ ФИЦ ФТМ (протокол №28 от 27.09.2023). Подробная характеристика пациенток и разделение пациенток на 5 групп согласно молекулярно-генетическому подтипу опухоли представлена в *табл. 1*.

Образцы крови объемом 1 мл инкубировали при 37 °C в течение суток в 4 мл среды DMEM, содержащей гепарин, гентамицин и L-глютамин, – для определения спонтанной продукции цитокинов (флакон 1). Параллельно инкубировались в тех же условиях 980 мкл разбавленной крови из флакона 1 с 20 мкл СЕА производства «Calbiochem», Германия, – для определения СЕА индуцированной продукции цитокинов. После инкубации проводили центрифugирование содержимого обоих флаконов в течение 15 мин при 900 g. В отобранный надсадочной жидкости (супернатантах) определяли концентрации: IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α , IFN- γ , G-CSF, GM-CSF, VEGF

● **Таблица 1.** Клинико-морфологическая характеристика опухолей пациенток с раком молочной железы
Table 1. Clinical and morphological characteristics of tumors in patients with breast cancer

Параметр	Значение
Размер опухоли, см	<2 (48; 44%) ≥2 (61; 56%)
Степень вовлеченности лимфатических узлов, N	0 (66; 60%) 1 (34; 31%) 2 (5; 5%) 3 (4; 4%)
Степень дифференцировки, G	I (4; 4%) II (103; 94%) III (2; 2%)
Эстрогеновые рецепторы	есть (84; 77%) нет (25; 23%)
Прогестероновые рецепторы	есть (74; 68%) нет (35; 32%)
Рецептор эпидермального фактора роста 2 (HER2)	есть (53; 49%) нет (56; 51%)
Уровень Ki67	29,4 % (5 – 95)
Молекулярные подтипы	
1-я группа – ЛюмА 2-я группа – ЛюмВ- 3-я группа – ЛюмВ+ 4-я группа – HER2+ 5-я группа – ТН	Люминальный А (41; 38%) Люминальный В HER2-негативный (19; 17%) Люминальный В HER2-позитивный (24; 22%) HER2-позитивный нелюминальный (10; 9%) Тройной негативный (15; 14%)

Примечание. Описание распространенности параметров дано в формате (N; P), где N – число пациенток, имеющих заданное значение параметра, P – процентная доля числа пациенток с заданным значением параметра относительно всей выборки.

и MCP-1, используя наборы для иммуноферментного анализа АО «Вектор-Бест», Россия. Оценка влияния СЕА на продукцию цитокинов проводилась путем расчета индекса влияния (IB_{CEA}), который представляет собой отношение продукции цитокина после инкубации с СЕА к спонтанной продукции цитокина и выражается в условных единицах (y.e.) [12].

Результаты исследования были обработаны в SPSS 22. Использовались критерии Краскела – Уоллиса при сравнении нескольких групп и Манна – Уитни при попарном сравнении групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в таблицах в виде медианы (Me) интерквартильного размаха ($Q_1 - Q_3$). Диагностическую ценность изучаемых параметров определяли путем построения ROC-кривой с последующей оценкой площади под ней. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При использовании Н-критерия Краскела – Уоллиса, позволяющего в принципе определить, изменяются ли концентрации цитокинов при сравнении 5 групп пациенток, оказалось, что пациентки с разными молекулярными подтипами статистически значимо отличались

по спонтанной продукции цитокинов клетками крови во всем 5 группам: IL6 ($p = 0,023$), IL-8 ($p = 0,001$), IL-18 ($p = 0,027$), TNF- α ($p = 0,008$) и MCP-1 ($p = 0,012$). После чего, при попарном сравнении с помощью U-критерия Манна – Уитни были определены особенности цитокинового профиля супернатантов клеток крови, присущих каждому конкретному молекулярному подтипу (табл. 2).

Примечательно, что наиболее высокие концентрации цитокинов в супернатантах клеток крови были у пациенток с HER2-позитивным нелюминальным и люминальным В HER2-позитивным подтипами. В частности, в этих группах концентрации IL-6, TNF- α и G-CSF были статистически значимо выше по сравнению с люминальным А подтипом. При этом концентрации IL-8 и MCP-1 при HER2-позитивном нелюминальном и люминальном В HER2-позитивном подтипа были выше по сравнению с остальными молекулярными подтипами. Что касается группы пациентов с тройным негативным подтипом, то концентрации IL-1Ra и VEGF были статистически значимо выше по сравнению с люминальным В HER2-позитивным, а концентрации IL-18 были выше по сравнению как с HER2-позитивным нелюминальным, так и с люминальным В HER2-позитивным подтипами.

Что касается индуцированной СЕА продукции цитокинов в супернатанте клеток крови, результаты определения Н-критерия Краскела – Уоллиса показали, что группы пациенток с разными молекулярными подтипами статистически значимо различались только по IL-6 ($p = 0,007$), IL-8 ($p = 0,006$), TNF- α ($p = 0,008$) и GM-CSF ($p = 0,005$). Показатели индуцированной СЕА продукции цитокинов в супернатанте лейкоцитов крови с использованием U-критерия Манна – Уитни в зависимости от молекулярного подтипа опухоли представлены в табл. 3.

Установлено, что наиболее высокими показателями СЕА индуцированной продукции цитокинов характеризуется люминальный HER2-позитивный подтип. СЕА индуцированная продукция IL-6 и IL-8 при этом подтипе была статистически значимо выше по сравнению с тремя молекулярными подтипами, а именно с люминальным А, люминальным HER2-негативным и тройным негативным (табл. 4). Кроме того, при люминальном В HER2-позитивном подтипе СЕА индуцированная продукция TNF- α , G-CSF и MCP-1 была выше по сравнению с люминальным А. При тройном негативном подтипе отмечалось повышение СЕА индуцированной продукции IL-18 по сравнению с люминальным А и люминальным В HER2-позитивным подтипами (табл. 4).

Для люминального В HER2-позитивного подтипа был характерен более высокий IB_{CEA} на продукцию IL-6 и IL-1Ra по сравнению с люминальным А; IL-8 по сравнению с люминальным В HER2-негативным. HER2-позитивный нелюминальный подтип отличался статистически значимо более высоким IB_{CEA} на продукцию GM-CSF по сравнению с люминальным В HER2-негативным подтипов.

Представленные выше данные позволяют предположить, что по уровню спонтанной, СЕА стимулированной и IB_{CEA} продукции цитокинов пациенток с РМЖ можно оценить вероятность принадлежности пациентки к тому или иному

Таблица 2. Спонтанная продукция цитокинов клетками крови пациенток с раком молочной железы (пг/мл) в зависимости от молекулярного подтипа опухоли
Table 2. Spontaneous cytokine production by blood cells of patients with breast cancer (pg/ml) depending on the molecular subtype of the tumor

Цитокины	1-я группа ЛюМА	2-я группа ЛюМВ-	3-я группа ЛюМВ+	4-я группа HER2+	5-я группа ТН
Ме ($Q_1 - Q_3$)					
IL-6	83,6 (50,0–177,9) p₁₋₃ = 0,007	63,1 (22,9–358,0)	200,1 (73,4–600,8)	306,7 (86,9–727,6) p₁₋₄ = 0,020	123,2 (73,6–242,6)
IL-8	470,0 (320,4–822,5) p₁₋₂ = 0,020	326,1 (182,2–427,0) p₂₋₄ = 0,002	658,0 (374,3–2345,0) p₂₋₃ = 0,002	1857,5 (617,9–5572,5) p₁₋₄ = 0,012	335,1 (282,4–659,4) p₄₋₅ = 0,009
IL-18	26,8 (21,3–34,8) p₂₋₃ = 0,020	32,4 (25,4–45,8)	24,6 (17,9–31,9) p₃₋₅ = 0,009	23,6 (21,9–30,9) p₄₋₅ = 0,023	31,2 (29,3–38,6)
IL-1Ra	1159,9 (549,2–1933,7) p₁₋₃ = 0,002	1108,0 (809,6–2345,3)	778,2 (529,4–1239,5) p₃₋₅ = 0,029	1479,0 (971,9–2157,7)	1818,5 (872,6–2375,1)
TNF- α	2,0 (1,0–12,0) p₁₋₃ = 0,002	5,0 (2,0–14,9)	12,1 (3,8–29,7)	13,9 (5,6–50,3) p₁₋₄ = 0,013	6,6 (1,6–9,5)
G-CSF	6,2 (2,0–16,1) p₁₋₃ = 0,041	3,7 (2,0–39,0)	18,0 (2,9–51,2)	34,1 (14,0–97,7) p₁₋₄ = 0,004	13,1 (2,2–46,3)
GM-CSF	2,0 (2,0–2,9) p₁₋₄ = 0,033	2,0 (2,0–8,9)	3,3 (2,0–8,6)	6,5 (2,0–14,1)	4,2 (2,0–10,0) p₁₋₅ = 0,025
VEGF	53,9 (36,0–76,4)	48,5 (24,8–90,9)	42,0 (17,8–75,6) p₃₋₅ = 0,039	57,0 (40,9–97,9)	79,0 (37,3–107,3)
MCP-1	1680,0 (1065,5–2842,5) p₁₋₄ = 0,015	1378,0 (441,6–1765,8) p₂₋₃ = 0,026	2940,6 (1116,3–7046,6)	9576,5 (2235,5–12678,8) p₂₋₄ = 0,006	1592,0 (469,7–2867,0) p₄₋₅ = 0,020

Примечание. В табл. 2–4 представлены цитокины, по которым отмечались статистически значимые различия. 1-я группа – люминальный А; 2-я группа – люминальный В HER2-негативный; 3-я группа – люминальный В HER2-позитивный; 4-я группа – HER2-позитивный нелюминальный; 5-я группа – тройной негативный молекулярный подтип.

молекулярному подтипу. Для проверки этого предположения был проведен ROC-анализ полученных данных (табл. 5).

При анализе ROC-кривых было установлено, что превышение пороговых значений (точек отсечения) спонтанной продукции IL-8, G-CSF и MCP-1; CEA и ИВ_{CEA} на продукцию клетками крови GM-CSF соответствовало HER2-позитивному нелюминальному подтипу и обладало хорошим качеством модели (табл. 5). При люминальном В HER2-позитивном подтипе было характерно превышение пороговых значений СЕА индуцированной продукции цитокинов IL-6, IL-8, TNF- α и MCP-1; а также ИВ_{CEA} на продукцию IL-1Ra. Превышение пороговых значений ИВ_{CEA} на продукцию TNF- α и G-CSF отличало люминальный В HER2-негативный подтип. Тройной негативный молекулярный подтип характеризовался только увеличением пороговых значений ИВ_{CEA} на продукцию IL-8.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время непрерывно ведется поиск новых прогностических маркеров для улучшения показателей выживаемости пациенток с РМЖ и все большее количество

молекул рассматриваются исследователями для этой цели. Предполагается, что опухоли продуцируют СЕА для усиления пролиферации и миграции клеток [13, 14]. Европейская группа по онкомаркерам рекомендовала использовать СЕА в качестве вспомогательного инструмента для оценки состояния пациенток, раннего выявления прогрессирования опухоли и выбора терапевтических методов при РМЖ [15]. Напротив, Американское общество клинической онкологии (ASCO) не рекомендует использовать СЕА для скрининга, наблюдения за пациентками и выборе схем лечения РМЖ, в связи с недостаточной чувствительностью этого маркера [16]. Имеется несколько исследований, демонстрирующих взаимосвязь между уровнем СЕА в крови и молекулярными подтипами РМЖ [4, 8]. Известно, что цитокины способны оказывать существенное влияние как на иммунную систему, так и на микроокружение опухоли [17], а их концентрации вероятно могут значительно варьироваться в зависимости от молекулярного подтипа опухоли [9–11]. Поэтому мы изменили подход к методике использования СЕА при РМЖ.

Согласно проведенному исследованию пациентки с люминальным А молекулярным подтипов значительно

- **Таблица 3.** СЕА индуцированная продукция цитокинов клетками крови пациенток с раком молочной железы (пг/мл) в зависимости от молекулярного подтипа опухоли
Table 3. CEA induced cytokine production by blood cells of patients with breast cancer (pg/ml) depending on the molecular subtype of the tumor

Цитокины	1-я группа ЛюмА	2-я группа ЛюмВ-	3-я группа ЛюмB+	4-я группа HER2+	5-я группа ТН
Ме ($Q_1 - Q_3$)					
IL-6	361,3 (165,6–1895,0)	401,8 (316,8–506,8)	5717,5 (867,2–10661,1)	930,0 (407,9–10631,3)	355,9 (300,1–1050,0)
	p₁₋₃ = 0,002	p₂₋₃ = 0,007			p₃₋₅ = 0,028
IL-8	2250,0 (388,7–6825,0)	486,1 (324,8–2423,3)	8375,0 (3112,5–19112,5)	5825,0 (584,3–11362,5)	677,7 (451,7–11550,0)
	p₁₋₃ = 0,013	p₂₋₃ = 0,0007			p₃₋₅ = 0,026
IL-18	28,2 (20,6–32,6)	33,1 (24,6–35,8)	29,0 (23,0–37,8)	31,5 (24,1–66,8)	35,6 (32,6–50,6)
	p₁₋₅ = 0,004				p₃₋₅ = 0,045
TNF-α	27,7 (7,3–102,7)	61,9 (25,7–140,6)	139,3 (52,9–312,0)	84,3 (43,1–306,5)	122,0 (32,3–216,2)
	p₁₋₃ = 0,001			p₁₋₄ = 0,037	
G-CSF	75,4 (31,7–266,5)	135,9 (35,7–487,2)	304,7 (128,7–812,5)	223,4 (76,4–545,5)	84,4 (48,4–475,0)
	p₁₋₃ = 0,006				
GM-CSF	8,6 (3,1–41,6)	12,9 (4,2–23,6)	23,4 (11,6–74,4)	52,5 (26,4–133,9)	20,3 (6,8–41,0)
	p₁₋₃ = 0,012	p₂₋₄ = 0,003	p₂₋₃ = 0,024	p₁₋₄ = 0,005	
VEGF	126,5 (74,2–165,5)	72,4 (38,7–112,4)	99,6 (63,4–141,8)	115,5 (52,8–125,0)	115,1 (61,3–130,1)
	p₁₋₂ = 0,035				
MCP-1	1534,6 (794,9–2568,3)	1650,2 (868,3–2053,5)	3596,6 (1636,2–7361,4)	2406,5 (1312,5–5319,7)	1624,8 (922,4–2958,0)
	p₁₋₃ = 0,012	p₂₋₃ = 0,012			

- **Таблица 4.** Индекс влияния СЕА на продукцию цитокинов клетками крови пациенток с раком молочной железы (y.e.) в зависимости от молекулярного подтипа опухоли

- **Table 4.** Index of the effect of CEA on cytokine production by blood cells of patients with breast cancer (CU) depending on the molecular subtype of the tumor

Цитокины	1-я группа ЛюмА	2-я группа ЛюмВ-	3-я группа ЛюмB+	4-я группа HER2+	5-я группа ТН	p
Ме ($Q_1 - Q_3$)						
IL-6	3,7 (1,1–14,8)	5,4 (1,1–15,8)	19,9 (4,5–48,8)	7,1 (3,1–16,2)	4,1 (1,3–22,6)	p₁₋₃ = 0,043
IL-8	3,1 (1,3–11,4)	1,7 (1,0–8,1)	4,8 (2,7–22,7)	2,7 (1,4–7,1)	3,5 (1,0–14,9)	p₂₋₃ = 0,014
IL-1Ra	1,6 (0,9–5,2)	3,4 (1,5–4,6)	3,3 (1,5–10,2)	3,6 (0,7–4,5)	1,9 (0,8–5,2)	p₁₋₃ = 0,021
GM-CSF	3,9 (1,4–11,7)	4,0 (1,3–6,7)	6,6 (2,0–26,7)	11,0 (6,4–22,0)	3,0 (1,6–19,7)	p₂₋₄ = 0,010

отличаются от пациенток с другими подтипами более низкими спонтанно-продуцируемыми концентрациями цитокинов в супернатанте клеток крови, особенно по сравнению с пациентками с HER2-позитивными подтипами. Вероятно, это обусловлено как отрицательным влиянием ER на продукцию цитокинов [18], так и наоборот, активацией сигнальных каскадов, запускаемых HER2, которые приводят к увеличению продукции цитокинов при HER2-положительных подтипа [19–21]. Так, в исследовании G. Liu et al. концентрации IL-6 в сыворотке были значительно выше у пациенток с HER2-положительным РМЖ, чем у пациенток с люминальными подтипами [19], что относится к нашими данными. Повышенная продукция IL-6

и IL-8 у пациенток без экспрессии рецептора прогестерона обычно указывает на плохой прогноз, одним из признаков которого является прямая корреляция между IL-8 и неоваскуляризацией, что может способствовать распространению метастазов [20]. С. Alfaro показал, что при нелюминальных подтипа РМЖ IL-8 может приводить к усиленной миграции опухолевых клеток за счет активации путей PI3K/Akt и PLC/PKC [21]. У пациенток с люминальным А подтипов отмечалась более низкая СЕА индуцированная продукция TNF-α, G-CSF и MCP-1 по сравнению с пациентками с люминальным В HER2-позитивным подтипов. Была обнаружена интересная закономерность – несмотря на то, что пациентки с люминальным А подтипов

Таблица 5. Результаты анализа кривых ROC продукции цитокинов клетками крови пациенток с раком молочной железы (пг/мл) в зависимости от молекулярного подтипа опухоли
Table 5. The results of the analysis of the ROC curves of cytokine production by blood cells of patients with breast cancer (pg/ml) depending on the molecular subtype of the tumor

Группа подтипа	Цитокин	AUC	p	Оптимальная точка отсечения «cut-off»	Чувствительность	Специфичность
СП						
HER2+	G-CSF	0,727	0,019	22,5	70%	76%
	MCP-1	0,732	0,016	2674,5	80%	64%
	IL-8	0,742	0,012	748,0	70%	70%
CEA						
ЛюмВ+	IL-6	0,735	0,002	1385,0	81%	74%
	IL-8	0,715	0,006	6355,0	76%	69%
	TNF- α	0,730	0,003	89,7	71%	69%
	MCP-1	0,724	0,004	1744,3	71%	67%
HER2+	GM-CSF	0,789	0,020	32,4	83%	67%
ИВ_{CEA}						
ЛюмВ-	TNF- α	0,739	0,041	26,9	71%	80%
	G-CSF	0,746	0,035	26,4	86%	73%
ЛюмВ+	IL-1Ra	0,749	0,001	2,2	71%	67%
HER2+	GM-CSF	0,753	0,043	10,5	83%	67%
TH	IL-8	0,732	0,044	7,6	71%	70%

Примечание. Значения площади под кривой (AUC) 0,9–1 – отличное качество модели; 0,8–0,9 – очень хорошее качество модели; 0,7–0,8 – хорошее качество модели; 0,6–0,7 – среднее качество модели; 0,5–0,6 – неудовлетворительное качество модели. В таблице представлены данные, обладающие хорошим качеством модели.

характеризовались выраженным снижением спонтанной и СЕА индуцированной продукции цитокинов, проведенный ROC-анализ не показал никаких пороговых значений продукции цитокинов при этом молекулярном подтипе, обладающих хорошим качеством модели, что может свидетельствовать о гетерогенности в рамках этого молекулярного подтипа. На основании проведенного анализа ROC-кривых был выявлен ряд цитокинов, соответствующих остальным четырем молекулярным подтипам. Например, превышение пороговых значений ИВ_{CEA} на продукцию TNF- α и G-CSF отличало пациенток с люминальным В HER2-негативным подтипов.

У пациенток с люминальным В HER2-позитивным подтипом наблюдается увеличение продукции цитокинов по сравнению с пациентками с HER2-негативными подтипами. Это может свидетельствовать о том, что стимулирующее влияние HER2 на продукцию цитокинов нивелирует эффект отрицательного влияния ER на продукцию цитокинов. Кроме того, исходя из результатов исследования, наиболее высокими показателями СЕА индуцированной продукции цитокинов характеризуются пациентки с люминальным В HER2-позитивным подтипом. После воздействия СЕА на клетки крови при этом подтипе концентрации IL-6 и IL-8 были выше по сравнению с люминальными А и В HER2-негативным и тройным негативным подтипами. В настоящее время нет исчерпывающей информации

о влиянии СЕА на продукцию цитокинов при онкологических заболеваниях, кроме того, имеющиеся данные носят противоречивый характер. Например, совместная культивация клеток карциномы языка с СЕА приводила к значительному увеличению продукции IL-8, TGF- β 1 и VEGF, но приводила к снижению TNF- α [22]. Вместе с этим имеются данные о том, что цитокины также влияют на уровень СЕА. Так, в исследовании C. Jacqueline после воздействия на нормальные первичные клетки эпителия молочной железы IL-1 β , IL-6 и TNF- α наблюдалась временная сверхэкспрессия СЕА и Her-2/neu [23]. Что касается ROC-анализа, то при люминальном В HER2-позитивном подтипе было характерно превышение пороговых значений СЕА индуцированной продукции IL-6, IL-8, TNF- α и MCP-1; а также ИВ_{CEA} на продукцию IL-1Ra. HER2-позитивному нелюминальному подтипу соответствовало превышение пороговых значений спонтанной продукции IL-8, G-CSF и MCP-1, а также СЕА стимулированной продукции GM-CSF.

Пациентки с тройным негативным подтипом РМЖ, как известно, отличаются наиболее агрессивным течением с худшими показателями выживаемости и высокой частотой рецидивирования [24]. Было обнаружено, что концентрации IL-1Ra и VEGF у пациенток с тройным негативным подтипом статистически значимо выше по сравнению с пациентками с люминальным В HER2-позитивным, а концентрации IL-18 были выше по сравнению

с HER2-позитивным нелюминальным и люминальным В HER2-позитивным подтипами. Согласно исследованию G.K. Gupta et al., IL-18 способен усиливать продукцию VEGF – одного из основных активаторов ангиогенеза, способствующего ускорению пролиферации и опухолевого роста [25], в связи с чем усиление совместной продукции IL-18 и VEGF сопряжено с агрессивным течением РМЖ, что подтверждают полученные нами результаты. Что касается IL-1Ra, то интерпретация полученных данных не столь однозначна, поскольку IL-1Ra известен как противоопухолевый цитокин, блокирующий связывание IL-1 с его целевым рецептором [26], но в недавнем исследовании говорится о том, что IL-1Ra, активируя сигнальный путь Hedgehog, способен усиливать пролиферацию и миграционные свойства опухолевых клеток [27]. Несмотря на это, при проведении ROC-анализа тройной негативный молекулярный подтип характеризовался только увеличением пороговых значений ИВ_{CEA} на продукцию IL-8, что вероятно связано с тем, что этот цитокин усиливает пролиферацию опухоли, ее ангиогенез и метастазирование, а также способствует множественной лекарственной устойчивости клеток РМЖ [20, 21, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно отметить, что определение уровня СЕА-индуцированной продукции цитокинов клетками крови у пациенток с раком молочной железы представляет

собой перспективный метод для раннего выявления молекулярных подтипов опухоли, связанных с неблагоприятным прогнозом. Особенно это актуально для таких подтипов, как тройной негативный и HER2-позитивный нелюминальный, которые характеризуются агрессивным течением и высоким риском рецидива, и могут быть выявлены еще до проведения хирургического вмешательства. Несмотря на то что по национальным и международным рекомендациям молекулярные подтипы должны определяться до операции с использованием иммуногистохимического анализа рецепторов эстрогена, прогестерона, эпидермального фактора роста 2 (HER2) и уровня Ki67, СЕА-индуцированная продукция цитокинов может служить ценным дополнением к этим методам. Этот подход предоставляет дополнительную информацию о функциональной активности опухоли и уровне активации определенных сигнальных путей, что особенно полезно в ситуациях, когда стандартные иммуногистохимические методы не дают полной картины биологического поведения опухоли или выявляют гетерогенность внутри одного молекулярного подтипа. Таким образом, включение анализа СЕА-индуцированной продукции цитокинов в клиническую практику может существенно повысить точность прогнозирования течения заболевания и способствовать улучшению персонализированного подхода к лечению.

Поступила / Received 13.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 19.04.2025

Принята в печать / Accepted 17.06.2025



Список литературы / References

- Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216–1235. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>.
- Li Y, Lu S, Zhang Y, Wang S, Liu H. Loco-regional recurrence trend and prognosis in young women with breast cancer according to molecular subtypes: analysis of 1099 cases. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02214-5>.
- Farshid G, Walters D. Molecular subtypes of screen-detected breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172(1):191–199. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4899-3>.
- Lian M, Zhang C, Zhang D, Chen P, Yang H, Yang Y et al. The association of five preoperative serum tumor markers and pathological features in patients with breast cancer. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(5):e22875. <https://doi.org/10.1002/jcla.22875>.
- Seale KN, Tkaczuk KHR. Circulating Biomarkers in Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(3):e319–e331. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.09.006>.
- Nam SE, Lim W, Jeong J, Lee S, Choi J, Park H et al. The prognostic significance of preoperative tumor marker (CEA, CA15-3) elevation in breast cancer patients: data from the Korean Breast Cancer Society Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(3):669–678. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05357-y>.
- Zhang Q, Fang Y, She C, Zheng R, Hong C, Chen C, Wu J. Diagnostic and prognostic significance of SLC50A1 expression in patients with primary early breast cancer. *Exp Ther Med*. 2022;24(4):616. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11553>.
- Zhao W, Li X, Wang W, Chen B, Wang L, Zhang N et al. Association of Preoperative Serum Levels of CEA and CA15-3 with Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Dis Markers*. 2021;2021:5529106. <https://doi.org/10.1155/2021/5529106>.
- Bel'skaya LV, Loginova AI, Sarf EA. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Salivary Cytokines in Breast Cancer: Relationship with Clinicopathological Characteristics of the Tumor. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(10):4676–4691. <https://doi.org/10.3390/cimb44100319>.
- Студеникина АА, Перепечаева МЛ, Михайлова ЕС, Вараксин НА, Аутеншлюс АИ. Продукция цитокинов клетками крови и образцами опухоли, и ее сопряженность с экспрессией микроРНК у пациентов с раком молочной железы. *Медицинская иммунология*. 2023;25(6):1407–1416. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CPB-2647>.
- Студеникина АА, Переpeчаева МЛ, Михайлова ЕС, Вараксин НА, Аутеншлюс АИ. Цитокиновая продукция кровью и опухолевыми образцами и ее связь с экспрессией миРНК в раке молочной железы. *Медицинская иммунология (Россия)*. 2023;25(6):1407–1416. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-CPB-2647>.
- Autenshlyus A, Davletova K, Varaksin N, Marinkin I, Lyakhovich V. Cytokines in various molecular subtypes of breast cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211034089. <https://doi.org/10.1177/20587384211034089>.
- Аутеншлюс АИ, Кунца ТА, Карпухина КВ, Михайлова ЕС, Вараксин НА, Маринкин ИО. Влияние раково-эмбрионального антигена на продукцию цитокинов иммунокомpetентными клетками крови у больных с опухолями молочной железы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(3): 5–12. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-5-12>.
- Autenshlyus AI, Kunts TA, Karpukhina KV, Mikhailova ES, Varaksin NA, Marinkin IO. The effect of canceroembryonic antigen on cytokine production by immunocompetent blood cells in patients with breast cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(3):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-5-12>.
- Hall C, Clarke L, Pal A, Buchwald P, Eglington T, Wakeman C, Frizelle F. A review of the role of the carcinoembryonic antigen in clinical practice. *Ann Coloproctol*. 2019;35(6):294–305. <https://doi.org/10.3393/ac.2019.11.13>.
- Wirth T, Soeth E, Czubayko F, Juhl H. Inhibition of endogenous carcinoembryonic antigen (CEA) increases the apoptotic rate of colon cancer cells and inhibits metastatic tumor growth. *Clin Exp Metastasis*. 2002;19(2):155–160. <https://doi.org/10.1023/A:1014566127493>.
- Molina R, Barak V, van Dalen A, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M et al. Tumor markers in breast cancer – European group on tumor markers recommendations. *Tumour Biol*. 2005;26(2):281–293. <https://doi.org/10.1159/000089260>.
- Harris L, Fritzsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287–5312. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.2364>.
- King J, Mir H, Singh S. Association of Cytokines and Chemokines in Pathogenesis of Breast Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;151:113–136. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.003>.

18. Abramenko N, Vellieux F, Tesařová P, Kejík Z, Kaplánek R, Lacina L et al. Estrogen Receptor Modulators in Viral Infections Such as SARS-CoV-2: Therapeutic Consequences. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6551. <https://doi.org/10.3390/ijms22126551>.
19. Liu G, Chen XT, Zhang H, Chen X. Expression analysis of cytokines IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 and VEGF in breast cancer patients. *Front Oncol.* 2022;12:1019247. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1019247>.
20. Yin J, Zeng F, Wu N, Kang K, Yang Z, Yang H. Interleukin-8 promotes human ovarian cancer cell migration by epithelial-mesenchymal transition induction *in vitro*. *Clin Transl Oncol.* 2015;17(5):365–370. <https://doi.org/10.1007/s12094-014-1240-4>.
21. Alfaro C, Suárez N, Martínez-Forero I, Palazón A, Rouzaut A, Solano S et al. Carcinoma-derived interleukin-8-disorders dendritic cell migration without impairing T-cell stimulation. *PLoS ONE.* 2011;6(3):e17922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017922>.
22. Wang N, Wang Q, Chi J, Xiang F, Lin M, Wang W, Wei F, Feng Y. Carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1 inhibits the antitumor effect of neutrophils in tongue squamous cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2019;110(2):519–529. <https://doi.org/10.1111/cas.13909>.
23. Jacqueline C, Lee A, Frey N, Minden JS, Finn OJ. Inflammation-Induced Abnormal Expression of Self-molecules on Epithelial Cells: Targets for Tumor Immunoprevention. *Cancer Immunol Res.* 2020;8(8):1027–1038. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0870>.
24. Gupta GK, Collier AL, Lee D, Hoefer RA, Zheleva V, Siewertsz van Reesema LL et al. Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. *Cancers.* 2020;12(9):2392. <https://doi.org/10.3390/cancers12092392>.
25. Baker KJ, Houston A, Brint E. IL-1 Family Members in Cancer: Two Sides to Every Story. *Front Immunol.* 2019;10:1197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01197>.
26. Ma J, Sun X, Guo T, Su H, Chen Q, Gong Z et al. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits angiogenesis via blockage IL-1 α /PI3K/NF- κ B pathway in human colon cancer cell. *Cancer Manag Res.* 2017;9:481–493. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S147699>.
27. Wang W, Liu Y, Guo J, He H, Mi X, Chen C et al. miR-100 maintains phenotype of tumor-associated macrophages by targeting mTOR to promote tumor metastasis via Stat5a/IL-1ra pathway in mouse breast cancer. *Oncogenesis.* 2018;7(12):97. <https://doi.org/10.1038/s41389-018-0106-y>.
28. Messeha SS, Zarmouh NO, Mendonca P, Cotton C, Soliman KFA. Molecular mechanism of gossypol mediating CCL2 and IL-8 attenuation in triple-negative breast cancer cells. *Mol Med Rep.* 2020;22(2):1213–1226. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11240>.

Вклад авторов:**Концепция и дизайн исследования – А.И. Аутеншлюс, А.А. Студеникина****Сбор и обработка материала – С.Л. Рыжикова, А.В. Проксура****Статистическая обработка – А.А. Студеникина****Написание текста – А.А. Студеникина****Редактирование – А.И. Аутеншлюс, А.А. Студеникина****Contribution of authors:****Study concept and design – Alexander I. Autenshlyus, Anastasiia A. Studenikina****Collection and processing of material – Svetlana L. Ryzhikova, Andrey V. Proskura****Statistical processing – Anastasiia A. Studenikina****Text development – Anastasiia A. Studenikina****Editing – Alexander I. Autenshlyus, Anastasiia A. Studenikina****Информация об авторах:**

Студеникина Анастасия Александровна, к.м.н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630060, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12; aastudenikina@frctfm.ru

Рыжикова Светлана Леонидовна, начальник лаборатории цитокинов, Вектор-Бест; 630559, Россия, Новосибирская область, р. п. Кольцово, Научно-производственная зона, корпус 36; ryzhikova@vector-best.ru

Проксура Андрей Викторович, к.м.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630060, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12; pravdok52@gmail.com

Аутеншлюс Александр Исаевич, д.б.н., профессор, заведующий центральной научно-исследовательской лаборатории, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины; 630060, Россия, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12; lpciiip@211.ru

Information about the authors:

Anastasiia A. Studenikina, Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Scientist, Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; 2/12, Timakov St., Novosibirsk, 630060, Russia; aastudenikina@frctfm.ru

Svetlana L. Ryzhikova, Head of the Cytokine Laboratory, Vector-Best; 36, Scientific and Production Zone, Koltsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russia; ryzhikova@vector-best.ru

Andrey V. Proskura, Cand. Sci. (Med.), Scientist, Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; 2/12, Timakov St., Novosibirsk, 630060, Russia; pravdok52@gmail.com

Alexander I. Autenshlyus, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Central Research Laboratory, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Chief Scientist, Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine; 2/12, Timakov St., Novosibirsk, 630060, Russia; lpciiip@211.ru

Факторы риска летального исхода у пациентов с множественной миеломой

С.Г. Болотин¹, <https://orcid.org/0000-0002-9930-1588>, s.bolotin5@gmail.com

А.В. Соловьева^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7896-6356>, savva2005@bk.ru

А.С. Приступа^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6842-5660>, alpristupa@mail.ru

Н.В. Сергеева², <https://orcid.org/0009-0006-2905-8574>, natalyas2404@yandex.ru

¹ Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а

² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Резюме

Введение. По данным зарубежных авторов, некоторые лабораторные маркеры, а также коморбидный статус, являются независимыми предикторами летального исхода при множественной миеломе (ММ).

Цель. Выявить факторы риска летального исхода у пациентов с ММ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 149 медицинских карт пациентов гематологического отделения ГБУ РО ОКБ г. Рязани с диагнозом «множественная миелома». Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от клинического исхода: 1-я группа включает 90 живых пациентов; 2-я группа – 59 пациентов, летальный исход которых наступил в стационаре за период 2010–2019 гг. Из 149 пациентов 87 женщин (58%), 62 мужчины (42%). Средний возраст пациентов – $65,7 \pm 8,7$ года. Проанализированы клинико-демографические и лабораторные показатели групп, проведена оценка коморбидной патологии с использованием индекса Charlson.

Результаты. В 1-й группе пациентов мужчин было 35 (39%), женщин – 55 (61%). Соотношение мужчин и женщин 1 : 1,6. Средний возраст в этой группе – $67 \pm 9,1$ года. Вторая группа представлена 27 (46%) мужчинами, 32 (54%) женщинами. Средний возраст – $63,7 \pm 7,6$ года. В группе умерших всем пациентам была диагностирована III стадия заболевания, большинство пациентов имели В подгруппу, связанную с дисфункцией почек ($p = 0,002$). Анемия и маркеры почечного повреждения встречались чаще в группе умерших пациентов ($p < 0,001$, $p = 0,002$ соответственно). При сравнительном анализе лабораторных показателей продемонстрировано: в гемограмме 1-й группы пациентов уровень эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов был значимо выше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$); значение креатинина, мочевины в группе умерших в 1,8 раза выше, чем в группе живых ($p < 0,05$). Хроническая сердечная недостаточность в группе умерших встречалась статистически значимо чаще, чем в группе живых (22 против 7,8%, $p = 0,025$). Частота развития пневмонии в группе умерших превышает таковую в 1-й группе ($p < 0,001$).

Выводы. К факторам риска летального исхода можно отнести такие проявления ММ, как анемия, тромбоцитопения, дисфункция почек, а также позднюю диагностику на III стадии заболевания. Хроническая сердечная недостаточность как осложнение сердечно-сосудистых заболеваний является фактором риска неблагоприятного исхода. Коморбидность, инфекционные заболевания (пневмония) связаны с ухудшением прогноза, вероятно из-за более низкой переносимости стандартной терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, коморбидность, индекс Charlson, факторы риска, летальность, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Болотин СГ, Соловьева АВ, Приступа АС, Сергеева НВ. Факторы риска летального исхода у пациентов с множественной миеломой. *Медицинский совет*. 2025;19(10):136–142. <https://doi.org/10.21518/ms2025-198>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors associated with mortality in patients with multiple myeloma

Sergey G. Bolotin¹, <https://orcid.org/0000-0002-9930-1588>, s.bolotin5@gmail.com

Alexandra V. Solovieva^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7896-6356>, savva2005@bk.ru

Alexander S. Pristupa^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6842-5660>, alpristupa@mail.ru

Natalya V. Sergeeva², <https://orcid.org/0009-0006-2905-8574>, natalyas2404@yandex.ru

¹ Regional Clinical Hospital; 3a, Internationalnaya St., Ryazan, 390039, Russia

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltchnaya St., Ryazan, 390013, Russia

Abstract

Introduction. According to foreign authors some laboratory markers and comorbidity are independent predictors of death in multiple myeloma (MM).

Aim. To identify risk factors associated with mortality in patients with MM.

Materials and methods. A retrospective analysis of 149 medical records of patients of the hematology department of the Regional Clinical Hospital with a diagnosis of multiple myeloma was carried out. The patients are divided into two groups depending on the clinical outcome: the 1st group includes 90 living patients; the 2nd group includes 59 patients whose death occurred in the hospital during the period from 2010–2019. Of the 149 patients: 87 women (58%), 62 men (42%). The mean age of the patients was 65.7 ± 8.7 years. The clinical, demographic and laboratory indicators of the groups were analyzed, and comorbidity was assessed using the Charlson index.

Results. In the 1st group of patients, there were 35 men (39%) and 55 women (61%). The ratio of men to women is 1:1.6. The mean age in this group is 67 ± 9.1 years. The 2nd group is represented by 27 (46%) men, 32 (54%) women. The mean age was 63.7 ± 7.6 years. In the 1st group of patients, all patients were diagnosed with stage III disease, with most patients in the subgroup associated with renal dysfunction ($p = 0.002$). Anaemia and markers of renal damage were more frequent in the group of deceased patients ($p < 0.001$, $p = 0.002$, respectively). Comparative analysis of laboratory indicators showed that in the haemogram of the group of living patients, the level of erythrocytes, haemoglobin, platelets was significantly higher than in group 2 ($p < 0.05$); the level of creatinine, urea was 1.8 times higher in the group of deceased patients than in the group of living patients ($p < 0.05$). Chronic heart failure was statistically significantly more common in the deceased group than in the living group (22% vs. 7.8%, $p = 0.025$). The incidence of pneumonia was higher in the deceased group than in the 1st group ($p < 0.001$).

Conclusion. Risk factors associated with mortality include manifestations of MM such as anaemia, thrombocytopenia, renal dysfunction and late diagnosis at stage III of the disease. Chronic heart failure, as a complication of cardiovascular disease, is a risk factor for adverse outcome. Comorbidity, infectious diseases (pneumonia) are associated with a worse prognosis, probably due to poorer tolerability of standard therapy.

Keywords: multiple myeloma, comorbidity, Charlson index, risk factors, mortality, chronic heart failure

For citation: Bolotin SG, Solovieva AV, Pristupa AS, Sergeeva NV. Risk factors associated with mortality in patients with multiple myeloma. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(10):136–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-198>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – В-клеточное онкогематологическое заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, производящие моноклональный иммуноглобулин [1]. Патогенетически в результате длительной серии генетических событий (аберрации, хромосомные делеции, мутации соматических генов) формируется клон патологических В-клеток, способных к дифференцировке до плазматических клеток (ПК), но производящий нефункциональный иммуноглобулин [1].

В 2020 г. первичная заболеваемость всеми видами злокачественных новообразований (ЗНО) в РФ составила 591,4 тыс. случаев, из них ЗНО лимфатической и кроветворной ткани – 5,7% (33,5 тыс. случаев). На долю ММ приходится 0,9% [2].

По данным международного агентства по изучению рака GLOBOCAN 2020, заболеваемость ММ в мире на 2020 г. составила 176,4 тыс. случаев (0,9% от всех видов ЗНО, зарегистрированных в мире в этом году) [3].

В РФ в 2017 г. заболеваемость ММ составляла 2,78 на 100 тыс. населения [1]. В Рязанской области этот показатель был выше – 3,91 на 100 тыс. населения [4]. Средний возраст заболевших составляет 70 лет, что говорит о преимущественной распространенности заболевания среди пациентов старшей возрастной группы [1]. В 2020 г. в РФ и в мире смертность от онкогематологических заболеваний составила 5,7% (17,7 тыс. человек) и 7,1% (711,8 тыс. случаев) соответственно, в частности доля ММ – 1,1 и 1,2% соответственно [2].

Зарубежными исследованиями установлено, что наличие сопутствующей патологии у пациентов с онкогематологическим заболеванием является независимым

предиктором летального исхода [5]. В частности, для пациентов с ММ определено наличие заболеваний почек, легких, а также патологии сердечно-сосудистой системы как неблагоприятных прогностических факторов [5, 6]. Наличие значимой коморбидности не позволяет проводить высокоинтенсивные, а зачастую и стандартные курсы терапии, способствует увеличению межкурсовых интервалов ввиду развития декомпенсации сопутствующих заболеваний, не позволяет проводить терапию в полном объеме [7].

По мнению некоторых авторов, предикторами неблагоприятного исхода также, помимо коморбидных состояний, могут быть общеклинические лабораторные маркеры: уровень гемоглобина (Hb), тромбоцитов, уровень свободного кальция в сыворотке крови, альбумина [8–10].

При анализе отечественной литературы обнаружено, что в РФ имеются немногочисленные данные о факторах риска летального исхода пациентов с ММ, что предопределило цель данной работы.

Цель – выявить факторы риска летального исхода у пациентов с множественной миеломой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 149 медицинских карт пациентов, получающих помощь в условиях гематологического химиотерапевтического отделения ГБУ РО ОКБ г. Рязани с диагнозом «множественная миелома». В анализ включены 87 женщин (58%), 62 мужчины (42%). Средний возраст пациентов составил 65.7 ± 8.7 года. Стадии заболевания в соответствие с классификацией Durie – Salmon распределены следующим образом: IIA – 3 пациента (2%), IIIA – 86 пациентов (58%), IIIB – 60 пациентов (40%).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от клинического исхода: 1-я группа включает 90 живых

пациентов, проходивших стационарное лечение в 2019 г.; 2-я группа – 59 пациентов, летальный исход которых наступил в стационаре за период 2010–2019 гг. Временной интервал выбран с целью статистической сопоставимости групп по количеству включенных пациентов, учитывая малое количество умерших пациентов за 2019 г.(13 человек).

Проанализированы клинико-демографические и лабораторные показатели групп, а также проведена оценка коморбидной патологии с использованием индекса коморбидности Charlson.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных пакетов прикладной программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). При анализе данных применены методы описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение, 95% ДИ, медиана, 25–75 квартили). Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро –Уилка, Колмогорова – Смирнова. Для сравнения групп по количественному признаку использовался t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна – Уитни. Анализ различий между качественными показателями исследуемых групп проводился с помощью построения таблиц со-пряженности с определением Хи-квадрата Пирсона, точного критерия Фишера, Хи-квадрата Пирсона с поправкой Йетса. Статистической значимостью любого проведенного теста считался уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных показал, что в 1-й группе пациентов мужчин было 35 (39%), женщин – 55 (61%) (табл. 1). Соотношение мужчин и женщин – 1 : 1,6. Выявлены статистически значимые различия между средним возрастом пациентов 2 групп: в 1-й группе показатель оказался выше, чем во 2-й группе ($p = 0,021$), которые вероятно были обусловлены статистически значимой разницей в возрасте женщин: женщины 1-й группы были старше, чем пациентки 2-й группы ($67,7 \pm 9,3$ против $62,9 \pm 7,9$ лет, $p = 0,016$). Между мужчинами 2 групп статистически значимой разницы в возрасте не наблюдалось.

Клиническую стадию заболевания определяли, используя классификацию Durie – Salmon. У большинства пациентов заболевание было диагностировано на III стадии. Стадий I, II не было зарегистрировано, в то время как на стадии IIA находилось 3 (3,3%) пациентов, на стадии IIIA – 60 (66,7%) пациентов, IIIB – 27 (30%) пациентов из 1-й группы. Во 2-й группе всем пациентам была диагностирована III стадия заболевания, IIIA установлена у 26 (44%) пациентов, IIIB – у 33 (56%) пациентов. Отмечено, что во 2-й группе по сравнению с 1-й большинство пациентов имели В подгруппу, связанную с дисфункцией почек ($p = 0,002$).

Длительность заболевания пациентов 2 групп не имела статистически значимых различий.

При оценке основных жалоб следует отметить преобладающий у всех пациентов астенический синдром, включающий слабость, утомляемость, а также наиболее часто встречающиеся болевой синдром в костях и одышку. Оссалгии чаще встречались в 1-й группе

пациентов – 58 человек (64,4%) предъявляли такие жалобы ($p = 0,003$). Во 2-й группе статистически значимо чаще встречалась одышка ($p = 0,048$).

Для симптоматической ММ характерен CRAB-синдром – симптомокомплекс, включающий некоторые присущие данной патологии лабораторно-инструментальные проявления: гиперкальциемию (уровень $\text{Ca}^{2+} > 2,75$ ммоль/л), анемию ($\text{Hb} < 100$ г/л), почечную недостаточность (уровень креатинина > 173 мкмоль/л, клиренс креатинина < 40 мл/мин) и деструкции костной ткани. При сравнении частоты встречаемости этих признаков CRAB-синдрома выявлено, что снижение гемоглобина, наличие почечной недостаточности и костных деструкций существенно различались в исследуемых группах. Так, анемия и дисфункция почек встречались статистически значимо чаще во 2-й группе пациентов ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно); остеодеструкции преобладали в 1-й группе пациентов ($p = 0,012$).

Проведен сравнительный анализ основных лабораторных показателей между группами (табл. 2), в ходе которого выявлены следующие закономерности: в гемограмме 1-й группы пациентов уровень эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов был значимо выше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Уровень лейкоцитов не продемонстрировал межгрупповых различий.

Уровни маркеров, отвечающих за дисфункцию почек, проявления миеломной нефропатии существенно

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	1-я группа, живые (n = 90)	2-я группа, умершие (n = 59)	p
Мужчины, n (%)	35 (39)	27 (46)	0,553
Женщины, n (%)	55 (61)	32 (54)	0,016
Средний возраст, M ± m (ДИ) лет	$67,0 \pm 9,1$ (ДИ 65,1–68,9)	$63,7 \pm 7,6$ (ДИ 61,7–65,6)	0,021
I стадия ММ по DS, n (%)	0	0	
IIA стадия ММ по DS, n (%)	3 (3,3)	0	<0,001
IIIB стадия ММ по DS, n (%)	0	0	
IIIA стадия ММ по DS, n (%)	60 (66,7)	26 (44)	0,007
IIIB стадия ММ по DS, n (%)	27 (30)	33 (56)	0,002
Длительность заболевания, Me (Q1;Q3) лет	1 (1; 4)	2 (1; 5)	0,177
Боли в костях, n (%)	58 (64,4)	23 (39)	0,003
Одышка, n (%)	6 (6,7)	10 (17)	0,048
Гиперкальциемия, n (%)	28 (31,1)	10 (17)	0,053
Почечная недостаточность, n (%)	27 (30)	33 (56)	0,002
Анемия, n (%)	34 (37,8)	53 (89,8)	<0,001
Деструкции костной ткани, n (%)	51 (56,7)	21 (35,6)	0,012

Примечание.ДИ – доверительный интервал, ММ – множественная миелома, DS – Durie-Salmon.

различались. Так, медианное значение креатинина, мочевины во 2-й группе пациентов было 194 мкмоль/л и 12,6 ммоль/л соответственно, что в 1,8 раза выше, чем в 1-й группе пациентов ($p < 0,05$). СКФ по формуле CKD-EPI во 2-й группе статистически значимо ниже, чем в 1-й группе (28,5 (9,9; 59) мл/мин/1,73 м² против 53,5 (33,0; 64,6) мл/мин/1,73 м², $p < 0,05$). Степень протеинурии статистически значимо выше среди пациентов 2-й группы ($p < 0,05$).

Помимо анализа клинико-лабораторных показателей пациентов нами проведена оценка коморбидной патологии, в том числе с расчетом индекса коморбидности Charlson. Данные представлены в табл. 3. Первое место по частоте встречаемости занимает гипертоническая болезнь (58,8% в 1-й группе, 50,8% во 2-й группе). Далее следует сахарный диабет 2-го типа (8,9 и 11,9% соответственно). Частота встречаемости хронической сердечной недостаточности (ХСН) продемонстрировала статистически значимые различия в изучаемых группах. Во 2-й группе ХСН встречалась статистически значимо чаще, чем в 1-й группе (22 против 7,8%, $p = 0,025$).

Следует отметить, что в анализируемых когортах пациентов встречалась сопутствующая онкопатология. В 1-й группе 2 пациенткам были диагностированы новообразования молочной железы и шейки матки до момента нахождения пациенток в гематологическом химиотерапевтическом отделении, во 2-й группе у 2 пациентов

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей

Table 2. Comparative analysis of laboratory test results

Показатель	1-я группа, живые (n = 90)	2-я группа, умершие (n = 59)	p
Эритроциты, M ± m (ДИ) × 10 ¹² /л	3,8 ± 0,9 (3,59–3,99)	2,8 ± 0,9 (2,59–3,08)	<0,001
Гемоглобин, M ± m (ДИ) г/л	111,0 ± 28,3 (105–117)	82,0 ± 24,5 (75,7–88,7)	<0,001
Лейкоциты, Me (Q1; Q3) × 10 ⁹ /л	7,5 (5,2; 9,7)	7,1 (3,6; 10,8)	0,517
Тромбоциты, Me (Q1; Q3) × 10 ⁹ /л	226 (176; 262)	110,5 (52,0; 207,0)	<0,001
СОЭ, Me (Q1; Q3) мм/ч	28 (10; 57)	58 (41; 70)	<0,001
Общий белок, Me (Q1; Q3) г/л	70 (64; 86)	77 (59; 102)	0,491
Альбумин, M ± m (ДИ) г/л	32,9 ± 7,1 (31,3–34,5)	33,5 ± 9,3 (29,8–37,2)	0,744
Креатинин, Me (Q1; Q3) мкмоль/л	108 (90; 152)	194 (112; 387)	<0,001
Мочевина, Me (Q1; Q3) ммоль/л	7,0 (5,6; 9,8)	12,6 (7,4; 32,8)	<0,001
СКФ по CKD-EPI, Me (Q1; Q3) мл/мин/1,73 м ²	53,5 (33,0; 64,6)	28,5 (9,9; 59)	<0,001
Протеинурия, Me (Q1; Q3) г/л	0 (0; 0,06)	0,70 (0,06; 1,19)	<0,001

Примечание. ДИ – доверительный интервал, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

в анамнезе были неходжкинские лимфомы. Индекс коморбидности не продемонстрировал статистически значимых различий между группами пациентов.

Отдельно от индекса коморбидности проанализирована частота развития пневмонии в исследуемых когортах (рисунок). Статистически значимо чаще данное заболевание встречалось во 2-й группе пациентов – 26 человек (44%) против 10 (11%) из 1-й группы ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами анализ показал, что в 1-й группе пациентов мужчин было 35 (39%), женщин 55 (61%). Соотношение 1 : 1,6, что согласуется с полученными данными по другим регионам РФ [11]. Средний возраст мужчин (65,9 ± 8,83 года) был ниже, чем возраст женщин (67,7 ± 9,33 лет) в 1-й группе пациентов, что согласуется с эпидемиологической характеристикой пациентов Кировской области, однако во 2-й группе средний возраст мужчин (64,6 ± 7,21 лет) был выше, чем женщин (62,9 ± 7,95 лет).

Таблица 3. Характеристика коморбидной патологии

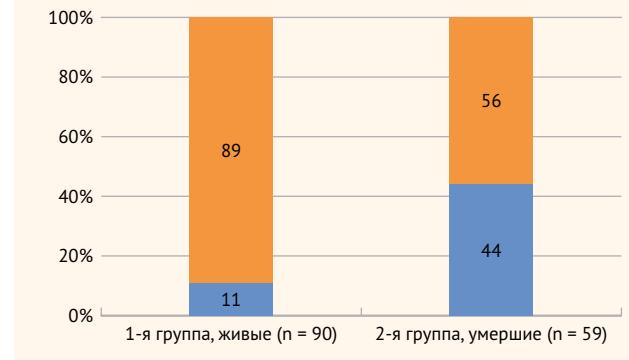
Table 3. Characteristics of comorbid pathology

Показатель	1-я группа, живые (n = 90)	2-я группа, умершие (n = 59)	p
Гипертоническая болезнь, п (%)	53 (58,8)	30 (50,8)	0,334
ИБС: ФП, п (%)	2 (2,2)	5 (8,4)	0,113
ИБС: ПИКС, п (%)	4 (4,4)	2 (3,4)	>0,05
ХСН, п (%)	7 (7,8)	13 (22)	0,025
Легочная патология (ХОБЛ, БА, БЭБ), п (%)	3 (3,3)	2 (3,4)	>0,05
Язвенная болезнь желудка или ДПК, п (%)	2 (2,2)	4 (6,8)	0,214
Сахарный диабет 2-го типа, п (%)	8 (8,9)	7 (11,9)	0,756
Сопутствующее онкозаболевание, п (%)	2 (2,2)	2 (3,4)	0,648
Индекс коморбидности Charlson, баллы	5,06 (4–6)	5,51 (4–6)	0,404

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрillation предсердий, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, БЭБ – бронхэкстазическая болезнь, ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Рисунок. Частота пневмонии в исследуемых группах

Figure. Frequency of pneumonia in the studied groups



Сравнивая частоту распределения пациентов 2 групп по стадиям заболевания, обращает на себя внимание статистически значимое превалирование IIIA стадии (66,7%) по DS в 1-й группе пациентов ($p = 0,007$). Подобный процент (65,5%) можем наблюдать в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Иркутской области в 2019–2021 гг. [12]. По данным, полученным нами во 2-й группе пациентов, значимо чаще диагностирована IIIB стадия с развитием почечной недостаточности ($p = 0,002$). Логично предположить, что наличие почечной недостаточности, обусловленной специфической миеломной нефропатией, оказывает влияние на прогноз пациента.

В исследовании M. Mohty et al., отражающем причины и предикторы смертности пациентов с ММ, показана частота возникновения костных деструкций в группе умерших. Только 25% пациентов имели костные деструкции в анамнезе, что ожидаемо ниже, т. к. более 80% пациентов имеют поражение скелета при постановке диагноза [6]. Данные нашего анализа также демонстрируют статистически значимую разницу в частоте встречаемости костных проявлений заболевания между сравниваемыми группами (35,6% во 2-й группе против 56,7% в 1-й группе, $p = 0,012$).

Многие зарубежные исследователи выделяют следующие предикторы летального исхода у пациентов с ММ: анемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность, легочные инфекционные осложнения, заболевания сердечно-сосудистой системы, высокий уровень коморбидности [6, 9, 10, 13, 14]. В ходе сравнительного анализа групп пациентов нами получены данные, коррелирующие с данными зарубежных авторов. Анемия и тромбоцитопения статистически значимо чаще встречались во 2-й группе пациентов ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Почечная дисфункция была более выражена во 2-й группе пациентов, чем в когорте 1-й группы ($p < 0,001$).

По данным литературы, кардиоспецифические маркеры дисфункции миокарда, помимо стандартных клинико-инструментальных подходов, могут рассматриваться в качестве предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с парапротеинемическим гемобластозом [15]. В частности, N-концевой натрийуретический пептид типа В является одним из таких биомаркеров [16, 17]. Мы не проводили определение лабораторных маркеров дисфункции миокарда, однако нами была проанализирована коморбидность пациентов и выявлены пациенты с клиническими проявлениями ХСН [18]. Обращает на себя внимание частота встречаемости ХСН у пациентов 2 групп. В когорте умерших сердечная недостаточность диагностирована у 13 (22%) пациентов, в то время как среди когорты живых только у 7 человек (7,8%) имелись данные о ХСН. Разница статистически значима ($p = 0,025$). Полученные нами результаты согласуются с данными исследователей, которые выделили в независимый предиктор летального исхода при ММ заболевания сердечно-сосудистой системы [10, 19]. Стоит упомянуть, что сочетание ХСН и анемии в целом повышает процент неблагоприятных исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях [20].

Наличие сопутствующей патологии, полипрагмазия, возраст пациентов существенно ограничивают возможность применения стандартных схем химиотерапии ввиду плохой переносимости, как следствие, приводя к неудовлетворительным результатам лечения [21]. S.H. Jung et al. провели оценку факторов риска, связанных с высокой смертностью пациентов с ММ. В частности, индекс коморбидности Charlson ≥ 4 баллов значимо связан с летальностью [14]. По нашим данным, статистически значимой разницы между группами в количестве баллов индекса Charlson не получено, однако значение индекса в обеих группах было больше 5 баллов, что однозначно свидетельствует о значительном бремени коморбидной патологии у пациентов.

Инфекционные осложнения, в частности бактериальные инфекции, по данным N. Raje et al. в 7 раз чаще встречаются у пациентов с ММ, чем среди здоровых, что говорит о выраженному иммунокомпрометированном статусе пациентов [22, 23]. Мы проанализировали частоту встречаемости пневмонии среди пациентов 2 групп. Отмечено, что в группе умерших 26 больным (44%) диагностирована пневмония, что больше, чем в группе живых – 10 (11%) пациентов ($p < 0,001$). V. Bove et al. выделили некоторые состояния, связанные с высоким риском инфекционных осложнений у пациентов, страдающих ММ. К ним относятся анемия ($Hb < 100$ г/л), почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, возраст старше 65 лет [13]. Некоторые из этих факторов также встречались в когорте умерших пациентов с пневмонией.

ВЫВОДЫ

К факторам риска летального исхода при множественной миеломе можно отнести позднюю диагностику заболевания на III стадии. Такие проявления парапротеинемического гемобластоза, как анемия, тромбоцитопения и нарушение функции почек статистически значимо чаще встречаются у пациентов с летальным исходом. Хроническая сердечная недостаточность как осложнение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с множественной миеломой является фактором риска неблагоприятного исхода. Вклад самого опухолевого заболевания и кардиотоксичности химиотерапии в декомпенсацию сердечной недостаточности требует дальнейшего изучения.

Коморбидный фон пациента, инфекционные заболевания (пневмония) связаны с ухудшением прогноза при множественной миеломе, вероятно, из-за более низкой переносимости стандартной терапии. У таких пациентов на первый план выходит необходимость лучшего баланса между токсичностью и эффективностью лечения.

Полученные данные подчеркивают важность акцентирования внимания медицинского персонала на необходимости ранней диагностики заболевания с целью возможного улучшения прогноза пациентов, а также своевременной коррекции сопутствующей патологии.

Поступила / Received 08.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 02.10.2024
Принята в печать / Accepted 08.04.2025



Список литературы / References

1. Менделеева ЛП, Вотякова ОМ, Рехтина ИГ, Османов ЕА, Поддубная ИВ, Гривцова ЛЮ и др. Множественная миелома. *Современная онкология*. 2020;22(4):6–28. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>.
2. Менделеева LP, Votjakova OM, Rekhchina IG, Osmanov EA, Poddubnaya IV, Grivtsova LI et al. Multiple myeloma. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):6–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>.
3. Улумбекова ГЭ, Петрачков ИВ. Онкогематологические заболевания в Российской Федерации и в развитых странах: смертность, заболеваемость, ресурсы и организация медицинской помощи с учетом пандемии COVID-19. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2022;8(2):22–47. Ulumbekova GE, Petracchov IV. Oncohematological diseases in the Russian Federation and in developed countries: mortality, incidence, resources and organization of medical assistance in consideration of the COVID-19 pandemic. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obuchenie. Vestnik VSHOUZ*. 2022;8(2):22–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2411-8621-2022-8-2-22-47>.
4. Sung H, Feray 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>.
5. Болотин СГ, Зенина МС, Соловьева АВ, Приступа АС. Анализ зарегистрированной заболеваемости, распространенности и госпитальной летальности пациентов с симптоматической множественной миеломой в Рязанской области за 10 лет. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2022;30(4):547–554. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ108985>.
6. Bolotin SG, Zenina MS, Solov'yeva AV, Pristupa AS. Analysis of Recorded Morbidity, Prevalence and Hospital Mortality of Patients with Symptomatic Multiple Myeloma in the Ryazan Region for 10 Years. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(4):547–554. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ108985>.
7. Mohammadi M, Cao Y, Glimelius I, Bottai M, Eloranta S, Smedby KE. The impact of comorbid disease history on all-cause and cancer-specific mortality in myeloid leukemia and myeloma – a Swedish population-based study. *BMC Cancer*. 2015;15(5):850. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1857-x>.
8. Mohty M, Cavo M, Fink L, Gonzalez-McQuire S, Leleu H, Mateos MV et al. Understanding mortality in multiple myeloma: Findings of a European retrospective chart review. *Eur J Haematol*. 2019;103(2):107–115. <https://doi.org/10.1111/ejh.13264>.
9. Скворцова НВ, Ковынев ИБ, Хальзов КВ, Нечунаева ИН, Поспелова ТИ. Коморбидность и персонализированная терапия множественной миеломы в реальной клинической практике. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):322–334. Режим доступа: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-3-322-334>.
10. Skvortsova NV, Kovynev IB, Khalzov KV, Nechunaeva IN, Pospelova TI. Comorbidity and Personalized Treatment of Multiple Myeloma in Real Clinical Practice. *Klinicheskaya Onkogematoziya / Clinical Oncohematology*. 2020;13(3):322–334 (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-3-322-334>.
11. Cheng J, Zhang W, Zhao Y, Li X, Li R, Li H, Chen J. Association of serum calcium levels with renal impairment and all-cause death in Chinese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a cross-sectional, longitudinal study. *Nutr Metab*. 2021;18(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00525-0>.
12. Lin C, Shen H, Zhou S, Liu M, Xu A, Huang S et al. Assessment of infection in newly diagnosed multiple myeloma patients: risk factors and main characteristics. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):699. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05412-w>.
13. McQuilten Z, Wellard C, Moore E, Augustson B, Bergin K, Blacklock H et al. Predictors of early mortality in multiple myeloma: Results from the Australian and New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry (MRDR). *Br J Haematol*. 2022;198(5):830–837. <https://doi.org/10.1111/bjh.18324>.
14. Лучинин АС, Семочкин СВ, Минаева НВ, Поздеев НМ, Парамонов ИВ. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50–56. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56>.
15. Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, Pozdeev NM, Paramonov IV. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region popula-
- tion registers. *Oncogematoziya*. 2017;12(3):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56>.
16. Кошелев ЕД, Лузгин АА, Булгатова МА. Эпидемиология множественной миеломы в Иркутской области. В: Лахман ОЛ, Кудаева ИВ (ред.). *Современные проблемы экологии и здравья населения: материалы II Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 300-летию Российской академии наук, и V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых. Ангарск, 4–7 июля 2023 г. Иркутск: ИНЦХТ*. 2023. С. 193–196. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?edn=jnsok>.
17. Bove V, Riva E, Vásquez J, Peña C, Seehaus C, Samanez C et al. Epidemiology and Risk Factors for the Development of Infectious Complications in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Multicenter Prospective Cohort Study in Latin America. *JCO Glob Oncol*. 2022;8:e2200068. <https://doi.org/10.1200/GO.22.00068>.
18. Jung SH, Cho MS, Kim HK, Kim SJ, Kim K, Cheong JW et al. Risk factors associated with early mortality in patients with multiple myeloma who were treated upfront with a novel agents containing regimen. *BMC Cancer*. 2016;16(8):613. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2645-y>.
19. Фомина ЕВ, Кардовская СА, Будanova Да, Маркин ПА, Апполонова СА, Лишута АС и др. Динамика биомаркеров дисфункции и повреждения миокарда на фоне химиотерапии множественной миеломы: трудности интерпретации лабораторных данных. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2023;19(5):425–434. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2955>.
20. Фомина ЕВ, Кардовская СА, Будanova DA, Markin PA, Appolonova SA, Lishuta AS et al. Changes of myocardial dysfunction and injury biomarkers over chemotherapy for multiple myeloma: difficulties in laboratory data interpretation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(5):425–434. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2023-2955>.
21. Milani P, Vincent Rajkumar S, Merlini G, Kumar S, Gertz MA, Palladini G et al. N-terminal fragment of the type-B natriuretic peptide (NT-proBNP) contributes to a simple new frailty score in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1129–1134. <https://doi.org/10.1002/ajh.24532>.
22. Jimenez-Zepeda VH, Lee H, Tay J, Duggan P, McCulloch S, Neri P, Bahls NJ. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) in patients with symptomatic multiple myeloma: report from a single institution. *Ann Hematol*. 2021;100(10):2521–2527. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04591-z>.
23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
24. Fillmore NR, DuMontier C, Yildirim C, La J, Epstein MM, Cheng D et al. Defining Multimorbidity and Its Impact in Older United States Veterans Newly Treated for Multiple Myeloma. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(8):1084–1093. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab007>.
25. Будневский АВ, Симон АЮ, Шаповалова ММ. Патофизиология анемического синдрома при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Наука молодых (Eрудитio Juvenium)*. 2021;9(2):301–312. <https://doi.org/10.23888/HMJ202192301-312>.
26. Budnevsky AV, Simon AYu, Shapovalova MM. Pathophysiology of anemic syndrome in cardiovascular diseases. *Science of the Young (Eрудитio Juvenium)*. 2021;9(2):301–312. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ202192301-312>.
27. Rittberg R, Decker K, Lambert P, Bravo J, St John P, Turner D et al. Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on receipt of systemic therapy in advanced cancers: A retrospective population-based study. *J Geriatr Oncol*. 2024;15(2):101689. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101689>.
28. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, Lonial S, Martin T, Gertz MA et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022;9(2):e143–e161. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00283-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00283-0).
29. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, Landgren O, Björkholm M, Hultcrantz M et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(1):107–113. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107714>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Соловьева, С.Г. Болотин

Написание текста – С.Г. Болотин, А.В. Соловьева

Сбор и обработка материала – А.В. Соловьева, С.Г. Болотин, Н.В. Сергеева, А.С. Приступа

Обзор литературы – С.Г. Болотин, А.В. Соловьева

Анализ материала – С.Г. Болотин, А.В. Соловьева, Н.В. Сергеева, А.С. Приступа

Статистическая обработка – С.Г. Болотин, А.В. Соловьева

Редактирование – А.В. Соловьева, С.Г. Болотин, А.С. Приступа

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Соловьева

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexandra V. Solovieva, Sergey G. Bolotin

Text development – Sergey G. Bolotin, Alexandra V. Solovieva

Collection and processing of material – Alexandra V. Solovieva, Sergey G. Bolotin, Natalya V. Sergeeva, Alexander S. Pristupa

Literature review – Sergey G. Bolotin, Alexandra V. Solovieva

Material analysis – Sergey G. Bolotin, Alexandra V. Solovieva, Natalya V. Sergeeva, Alexander S. Pristupa

Statistical processing – Sergey G. Bolotin, Alexandra V. Solovieva

Editing – Alexandra V. Solovieva, Sergey G. Bolotin, Alexander S. Pristupa

Approval of the final version of the article – Alexandra V. Solovieva

Информация об авторах:

Болотин Сергей Геннадьевич, врач-гематолог химиотерапевтического отделения, Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а; s.bolotin5@gmail.com

Соловьева Александра Викторовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; savva2005@bk.ru

Приступа Александр Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; врач-гематолог гематологического химиотерапевтического отделения, Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а; alpristupa@mail.ru

Сергеева Наталья Викторовна, студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; natalyas2404@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey G. Bolotin, Hematologist of the Hematology and Chemotherapy Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Internationalnaya St., Ryazan, 390039, Russia; s.bolotin5@gmail.com

Alexandra V. Solovieva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Faculty Therapy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; savva2005@bk.ru

Alexander S. Pristupa, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Faculty Therapy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; Hematologist of the Hematology and Chemotherapy Department Regional Clinical Hospital; 3a, Internationalnaya St., Ryazan, 390039, Russia; alpristupa@mail.ru

Natalya V. Sergeeva, Student, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; natalyas2404@yandex.ru

Доступность инновационных препаратов для терапии рака молочной железы в России

М.Н. Денисова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1704-876X>, m.denisova@nriph.ru

А.А. Синицына^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7023-8549>, sinitsyna_a_a@staff.sechenov.ru

¹ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Доступ к современным методам лечения, а следовательно, и инновационным лекарственным препаратам (ЛП) является одним из основных показателей развитости фармацевтической отрасли страны и системы здравоохранения в целом. Понятие «доступность лекарственных средств» может рассматриваться в двух аспектах: физическом и экономическом. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваний онкологической природы среди женщин. С начала 2023 г. врачи выявили в России 77 тыс. случаев заболевания РМЖ.

Цель. Оценить доступность на российском рынке инновационных ЛП, применяемых для лечения РМЖ.

Материалы и методы. В качестве материала анализа были использованы данные из открытых источников информации: базы данных компании IQVIA, данные о клинических исследованиях в Европе и США, клинические рекомендации РФ. Также поиск осуществлялся в научных электронных библиотеках eLibrary и PubMed.

Результаты. За период с 2018 по 2023 г. FDA одобрило 8 лекарственных препаратов и один диагностический для РМЖ. Европейское агентство за аналогичный 5-летний период времени зарегистрировало 6 лекарственных препаратов. В РФ из этих препаратов до регистрации дошли только четыре и еще два продолжают оставаться в российских клинических исследованиях со статусом «проводится». Лишь один ЛП – талазопареб (Талценна, Пфайзер), согласно принятым критериям, можно считать доступным для российского пациента. При этом три препарата, несмотря на отсутствие их в перечне ЖНВЛП, покрываются за счет государственного финансирования в каналах госпитальных закупок и льготного отпуска. За последние 5 лет терапия РМЖ была сфокусирована на инновационных препаратах, которые показали высокую эффективность в лечении тяжело предлеченных пациентов или превосходящую эффективность в сравнении со сложившимися алгоритмами терапии.

Ключевые слова: РМЖ, фармацевтический рынок, лекарственные препараты, инновационные лекарственные препараты, доступность лекарственных средств

Для цитирования: Денисова МН, Синицына АА. Доступность инновационных препаратов для терапии рака молочной железы в России. *Медицинский совет*. 2025;19(10):143–148. <https://doi.org/10.21518/ms2025-205>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Availability of innovative drugs for breast cancer therapy in Russia

Maria N. Denisova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1704-876X>, m.denisova@nriph.ru

Anastasia A. Sinitsyna^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7023-8549>, sinitsyna_a_a@staff.sechenov.ru

¹Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract.

Introduction. Access to modern methods of treatment and, consequently, innovative medicines, is one of the main indicators of the pharmaceutical industry development in the country and the healthcare system as a whole. The concept of “accessibility of medicines” can be considered in two aspects: physical and economic. Breast cancer confidently occupies the first place in the structure of oncological diseases among women. Since the beginning of 2023, doctors have identified 77 000 cases of breast cancer in Russia.

Aim. To assess the availability of innovative drugs used for the treatment of breast cancer on the Russian market.

Materials and methods. Data from open information sources were used as the analysis material: the IQVIA database; data on clinical trials in Europe and the USA; clinical guidelines of the Russian Federation. A search was also carried out in the scientific electronic libraries eLibrary and PubMed.

Results. From 2018 to 2023, the FDA approved 8 drugs and one diagnostic medicine for breast cancer. The European Agency has registered 6 medicines over the same 5-year period. In the Russian Federation, only three of these drugs have reached registration, and two more remain in Russian clinical trials with the status of “ongoing”.

Conclusions. Only one drug, Talazoparib (Talcenna, Pfizer), can be considered available to a Russian patient according to accepted criteria. Over the past 5 years, breast cancer therapy has focused on the new innovative drugs that have shown high efficacy in the treatment of severely treated patients or superior efficacy in comparison with established therapy algorithms.

Keywords: breast cancer, pharmaceutical market, medicines, innovative medicines, accessibility of medicines

For citation: Denisova MN, Sinitsyna AA. Availability of innovative drugs for breast cancer therapy in Russia. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(10):143–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-205>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Доступ к современным методам лечения, а следовательно, и к инновационным лекарственным препаратам (ЛП) является одним из основных показателей развитости фармацевтической отрасли страны и системы здравоохранения в целом¹. Согласно трактовке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), понятие «доступность лекарственных средств» может рассматриваться в двух аспектах:

- наличие эффективных лекарственных препаратов в стране: на полках аптеки или в стационаре (физическкая доступность);
 - наличие доступных по стоимости эффективных лекарственных препаратов, т. е. возможности приобретения данного препарата пациентом или доступность препарата в системе государственного финансирования (экономическая доступность)² [1, 2].
- Актуальная повестка ВОЗ включает план действий в рамках глобальной стратегии в области общественно-го здравоохранения [3], инноваций и интеллектуальной собственности [4, с. 7–37] и расширение патентного пула лекарственных средств путем включения в него всех патентованных лекарственных средств³, входящих в примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств⁴, уделяя особенное внимание наиболее опасным и распространенным заболеваниям [5–7].

Рак молочной железы (РМЖ) уверенно занимает первое место в структуре заболеваний онкологической природы среди женщин [8–10]: заболевание встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения половой зрелости [11, 12], при этом показатели заболеваемости увеличиваются с возрастом [13–15]. В 2022 г. рак молочной железы был диагностирован у 2,3 млн женщин [16] и вызвал 685 тыс. случаев смерти во всем мире. В странах с очень высоким индексом развития человеческого потенциала РМЖ диагностируется у каждой 12-й женщины в течение жизни, а смерть от него наступает у каждой 71-й женщины [17].

С начала 2023 г. в России было выявлено 77 тыс. случаев заболевания РМЖ⁵. РМЖ занимает одну из ведущих

локализаций в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями для обоих полов [18–20]. Необходимо отметить, что за последние 10 лет рост впервые в жизни установленного диагноза «рак молочной железы» составил порядка 35% (с 60 тыс. в 2013 г. до 83 тыс. – в 2023 г.) [21–23]. По итогам 2023 г. в структуре смертности женщин злокачественные новообразования молочной железы имеют наибольший удельный вес и составляют 15,9% [19].

Наибольшая доля случаев рака молочной железы выявляется у женщин в возрасте от 35 до 55 лет [24].

Подходы к терапии РМЖ четко регламентируются клиническими рекомендациями, которые не имеют принципиальных отличий в различных странах и согласуются между собой вне зависимости от того, сообществом каких специалистов они сформированы [25, 26]. Появление новых лекарственных препаратов, демонстрирующих более высокие показатели эффективности, заставляют предполагать возможность пересмотра текущих стратегий в ближайшие годы [27–29].

В связи с вышеописанным, **целью** исследования стала оценка доступности на российском рынке инновационных ЛП, применяемых для лечения РМЖ: какие инновационные ЛП доступны в России в настоящее время? Какие перспективы у инновационной терапии в России?

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала анализа были использованы данные из открытых источников информации: база данных компании IQVIA (розничный, госпитальный и льготный рынок лекарственных препаратов); материалы, размещенные на сайте FDA; данные о клинических исследованиях в Европе и США; клинические рекомендации РФ. Также осуществлялся поиск в научных электронных библиотеках eLibrary и PubMed. Необходимо отметить, что для России под доступностью препарата в системе государственного финансирования (экономическая доступность) мы подразумевали включение в список ЖНВЛП и закупки препаратов через «Круг добра».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика доступности инновационных препаратов

Компания IQVIA совместно с Европейской федерацией фармацевтической индустрии и ассоциаций (EFPIA) проводит исследование доступности инновационной терапии в 39 европейских странах и ряде присоединившихся (Турция, Казахстан, Македония), включая Россию (до 2022 г.).

¹ Повышение доступности медицинских технологий и инноваций. На стыке здравоохранения, интеллектуальной собственности и торговли. WIPO. Режим доступа: https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/ru/wipo_pub_628.pdf.

² На шаг ближе к тому, чтобы сделать новые лекарства более доступными. World Health Organization: WHO; 2024. Режим доступа: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/15-04-2024-one-step-closer-to-making-novel-medicines-more-accessible>.

³ Решение проблем глобальной нехватки лекарственных средств и вакцин и доступа к ним. Доклад Генерального директора. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB142/B142_13-ru.pdf.

⁴ WHO Model Lists of Essential Medicines. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>.

⁵ В России с начала года выявили 77 тыс. новых случаев рака груди. 2023. Режим доступа: <https://tass.ru/obschestvo/18964733>.

Под доступностью понимается включение централизовано разрешенного Европейским союзом (ЕС) ЛП в государственный список возмещения в стране. На рисунке представлена динамика выхода инновационных ЛП (находящихся под патентной защитой), по данным IQVIA в Европе и других странам.

В Европейском союзе с 2018 по 2021 г. было зарегистрировано 168 инновационных молекул, из них большая часть (73%) в таких областях, как онкология и орфанные заболевания.

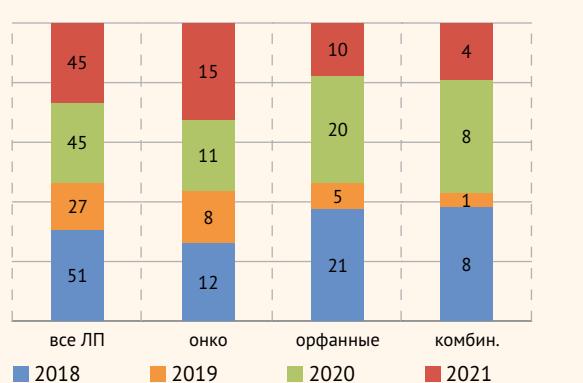
Что касается предоставления доступа к инновационной терапии (оцениваемого по количеству зарегистрированных инновационных препаратов в период с 2018 по 2021 г.), Россия находится в нижней части глобального рейтинга. Занимая место в конце третьего десятка из 39 стран, показатели России сопоставимы с показателями восточно-европейских стран, таких как Словакия, Латвия и Литва, но выше, чем у Польши, Турции и Болгарии.

В России за этот период зарегистрировано 35 инновационных лекарств из 168 молекул. Для сравнения: в Германии – 147 молекул, в Великобритании – 108, в Болгарии – 49. За последние пять лет в России было внедрено лишь немногим более 20% инновационных препаратов, одобренных Европейским медицинским агентством (EMA) за тот же период, что свидетельствует о значительном разрыве в доступности передовых методов лечения.

Доля инновационных/оригинальных (находящихся под патентной защитой) лекарственных препаратов на российском рынке незначительна. Данные IQVIA за 2018 г. показали, что запатентованные лекарства (всего чуть более 250 торговых наименований) составили 15,8% денежной стоимости российского фармацевтического рынка (в рублях). По итогам первого полугодия 2023 г. это показатель вырос и составил 264 торговых наименований с долей рынка 22% в стоимостном выражении (в рублях). Необходимо отметить, что из 264 инновационных ТН 65 закуплены в рамках проекта «Круг добра», что означает частичную ограниченную доступность инноваций.

Рисунок. Динамика выхода инновационных лекарственных препаратов

Figure. Changes in output of innovator drugs



Все ЛП – продукты с централизованной регистрацией EMA/EPAR

Онко – онкологические ЛП. АТС-группы L1, L2, V3C

Орфанный – статус орфанного препарата от EMA

Комбинированные – любые ЛП, содержащие более одной молекулы, в т. ч. бренд/дженерик комбинации в фиксированных дозах

Лекарственная терапия РМЖ

Для выявления инновационных ЛП в лечении РМЖ на основании данных клинических исследований, регистрации, данных об интеллектуальной собственности нами был проведен анализ лекарственных препаратов на степень инновационности по следующим критериям:

1) наличие патента;

2) приоритетное рассмотрение – “Priority Review” (право предоставляется ЛП для лечения серьезных состояний, способным обеспечить значимые улучшения в плане безопасности и эффективности при лечении, профилактике или диагностике серьезных заболеваний); терапия прорыва – “Breakthrough Therapy”; ускоренная регистрация – “Fast track” и первый в своем классе – “First in class”. Результаты отбора приведены в табл. 1

Более глубокий анализ в области терапии РМЖ показал, что за период с 2018 по 2023 г. FDA одобрило 8 лекарственных препаратов и один диагностический для РМЖ (табл. 2). Следует отметить, что в 2021 и 2022 гг. регистраций новых препаратов в данной нозологии не было. Европейское агентство за аналогичный 5-летний период времени зарегистрировало 6 лекарственных препаратов. В РФ из этих препаратов до регистрации дошли только три и еще два продолжают оставаться в российских клинических исследованиях со статусом «проводится».

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании на основании открытых данных о регистрации лекарственных препаратов (РФ, FDA), о клинических исследованиях (РФ, Европа, США); клинических рекомендациях РФ, а также данных о закупках/продажах препаратов на российском и мировом фармацевтическом рынке компанией IQVIA (розничный, госпитальный и льготный рынок лекарственных препаратов) мы проанализировали доступность инновационных ЛП, применяемых для лечения РМЖ.

Поскольку мы определились, что доступность в этом исследовании мы рассматриваем как наличие препарата в системе государственного возмещения для корректного сопоставления с мировыми данными, то факт включения препарата в список ЖНВЛП явился отправной точкой.

Отвечая на вопрос, *какие инновационные ЛП доступны в России в настоящее время*, нами было установлено, что из 9 инновационных препаратов для лечения РМЖ (зарегистрированных в Европе и США) в России на конец 2024 г. были доступны 4. Из них только один препарат – талазопариб (Талценна, Пфайзер) включен в перечень ЖНВЛП, что обеспечивает свободный закуп данного препарата в системе государственного финансирования.

Однако, учитывая правила игры на российском фармрынке, мы проанализировали закупки и продажи в различных каналах (госпитальный, льготный и розничный сегмент) и пришли к следующему заключению.

Первые закупки алпелисиба (Пикрей) появились в 2021 г. в сегменте государственного финансирования (стационары) в количестве чуть менее 1 000 упаковок,

Таблица 1. Определение статуса инновационности (терапия прорыва, ускоренная регистрация FDA, первый в своем классе)
Table 1. Defining innovativeness status (breakthrough therapy, accelerated FDA approval, the first in its class)

Препарат	Статус	Класс / показание
16.10.2018 Талазопариб (Талценна, Пфайзер)	Приоритетное рассмотрение ⁶	PARP-ингибитор (поли-ADP-полимераза), показан для терапии BRCA-мутированного HER2-негативного РМЖ
20.12.2019 Трастузумаб дерукстекан (Энхерту, АстраЗенека)	Приоритетное рассмотрение и потенциально новая медицинская опция ⁷	Коньюгат анти-HER2-направленной терапии и топоизомеразы, показанный для терапии HER2-позитивного РМЖ
24.05.2019 Алпелисиб (Пикрэй, Новартис)	Приоритетное рассмотрение ⁸	Ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), показан в комбинации с фульвострантом для терапии женщин в постменопаузе и мужчин с гормон-позитивным HER2-негативным PIK3CA-мутированным РМЖ
16.12.2020 Маргетуксимаб (Маргенза, МакроГеникс инк.)	Ускоренная регистрация FDA ⁹	Антагонист рецептора HER2, показан в комбинации с химиотерапией для лечения взрослых пациентов с метастатическим HER2-позитивным РМЖ
20.05.2020 Флуороэстрдиол Ф18 (Серианна, Зионекса)	Первая одобренная FDA терапия ¹⁰	Радиоактивный диагностический агент, показан для диагностики с помощью ПЭТ-КТ эстроген-позитивного рецидивирующего или метастатического РМЖ
22.04.2020 Сацитузумаб говитекан (Троделви, Гилеад)	Терапия прорыва и приоритетное рассмотрение ¹¹	Коньюгат моноклонального антитела против Тrop-2 (опухолеассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала-2), связанный с активным метаболитом химиотерапевтического агента иринотекана, показан для терапии РМЖ
17.04.2020 Тукатиниб (Тукайза, Ситтле Генетикс инк.)	Терапия прорыва и приоритетное рассмотрение ¹²	Ингибитор киназ, показан в составе комбинированной терапии для пациентов с HER2-позитивным РМЖ
16.11.2023 Капивасертиб (Труквал, АстраЗенека)	Приоритетное рассмотрение ¹³	Ингибитор-АКТ, показан в составе комбинированной терапии для пациентов с гормон-позитивным РМЖ
27.01.2023 Элацестрант (Орсерду)	Приоритетное рассмотрение и ускоренная регистрация ¹⁴	Антагонист эстрогеновых рецепторов, показан для терапии женщин в постменопаузе или мужчин, эстроген-позитивного HER2-негативного ESR1-мутированного местнораспространенного или метастатического РМЖ при прогрессии как минимум после одной линии эндокринной терапии

Таблица 2. Регистрация лекарственных препаратов для терапии рака молочной железы в FDA и EMA за период с 2018 по 2023 г.

Table 2. FDA and the EMA approvals of breast cancer drugs in the period from 2018 to 2023

№	Регистрация FDA ¹⁵	Регистрация EMA ¹⁶	Примечание (регистрация в РФ, КИ в РФ и т. д.)
1	16.10.2018 Талазопариб (Талценна, Пфайзер)*	20.06.2019	РУ от 14.03.2020
2	20.12.2019 Трастузумаб дерукстекан (Энхерту, АстраЗенека)	18.01.2021	РУ от 21.09.2022
3	24.05.2019 Алпелисиб (Пикрэй, Новартис)	27.07.2020	РУ от 29.07.2021
4	16.12.2020 Маргетуксимаб (Маргенза)	Нет	РУ нет КИ не проводились
5	20.05.2020 Флуороэстрдиол Ф18	Нет	РУ нет КИ не проводились
6	22.04.2020 Сацитузумаб говитекан (Троделви, Гилеад)	22.11.2021	РУ нет КИ не проводились
7	17.04.2020 Тукатиниб (Тукайза, Ситтле Генетикс инк.)	11.02.2021	РУ нет КИ 1–2-й фазы до 2025 г. ¹⁷
8	16.11.2023 Капивасертиб (Труквал/Акдайна, Астра Зенека)	17.06.2024	РУ от 22.07.2024
9	27.01.2023 Элацестрант (Орсерду)	15.09.2023	Нет КИ не проводились

*Включен в список ЖНВЛП в РФ.

и по итогам 2024 г. объем в госсегменте составил порядка 30 000 упаковок, в розничных продажах (за счет средств населения) – около 12 000 упаковок по всей стране.

Второй препарат – трастузумаб дерукстекан (Энхерту) был закуплен в 2023 г. в количестве порядка 3 600 упаковок, в 2024 г. – 11 000 упаковок. При этом также основной канал обеспечения пациентов – канал государственного финансирования (стационарные закупки и сегмент льготного лекарственного обеспечения) в отличие от предыдущего препарата Алпелисиба, где порядка 40% были

⁶ Talzenna. Drugs.com. Know more, be sure. Available at: https://www.drugs.com/nda/talazoparib_180607.html.

⁷ [Fam-] Trastuzumab Deruxtecan Granted FDA Priority Review for Treatment of Patients with HER2-positive Metastatic Breast Cancer. Drugs.com. Know more, be sure. Available at: https://www.drugs.com/clinical_trials/fam-trastuzumab-deruxtecan-granted-fda-priority-review-patients-with-her2-positive-metastatic-breast-18310.html.

⁸ FDA Approves Piqray. Drugs.com. Know more, be sure. Available at: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-piqray-alpelisib-first-pi3k-inhibitor-breast-cancer-4979.html>.

⁹ FDA Approves Margenza. Drugs.com. Know more, be sure. Available at: <https://www.drugs.com/search.php?searchterm=Margenza>.

¹⁰ FDA Approves Carianna. Drugs.com. Know more, be sure. Available at: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-carianna-fluoroestradiol-f18-pet-imaging-agent-patients-recurrent-metastatic-breast-5249.html>.

¹¹ FDA Approves Trodelvy. Drugs.com. Know more, be sure. Available at: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-trodelvy-sacituzumab-govitecan-hziy-previously-treated-metastatic-triple-negative-5213.html>.

¹² FDA Approves Tukysa. Drugs.com. Know more, be sure. Available at: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-tukysa-tucatinib-advanced-unresectable-metastatic-her2-positive-breast-cancer-6148.html>.

¹³ FDA Approves Truqap. Drugs.com. Know more, be sure. Available at: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-truqap-capivasertib-plus-faslodex-patients-advanced-hr-positive-breast-cancer-5964.html>.

¹⁴ FDA Approves Orserdu. Drugs.com. Know more, be sure. Available at: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-orserdu-elacestrant-patients-esr1-mutations-er-her2-advanced-metastatic-breast-cancer-5964.html>.

¹⁵ Novel Drug Approvals for 2023. FDA. Food & drug administration. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2023>.

¹⁶ New Drug Approvals in the USA, Europe and Japan. KEGG. Available at: <https://www.genome.jp/kegg/drug/dr08328.html>.

¹⁷ A Phase 1b/2 Study of T-DXd Combinations in HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DB-07). ClinicalTrials.gov Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04538742?term=Tucatinib&cntry=RU&draw=2&rank=1>.

поставлены через региональную льготу. Менее 10% трастузумаба дерукстекана реализуется через розничные аптечные организации.

Единственный препарат из нашего списка, который входит в перечень жизненно важных лекарственных препаратов, – талазопарив (Талценна) показал наименьшие объемы закупок в 2021 г. – 139 упаковок и 2 000 упаковок – в 2024 г. Основной канал закупок – госсегмент, где в равных долях препарат распространялся в льготном (региональном) и госпитальном сегментах.

Препарат Капивасертиб (Акдайна), зарегистрированный в июле 2024 г., пока в закупках зафиксирован не был, хотя присутствует в интернете в единственной аптеке г. Москвы в количестве одной упаковки¹⁸.

Таким образом, включение в перечень ЖНВЛП не стало преимуществом для закупки препаратов. Три препарата из четырех, не включенные в перечень ЖНВЛП, имели большие объемы поставок в системе государственного финансирования.

Какие перспективы у инновационной терапии в России?

По данным исследования ученых РАНХиГС, в России с 2019 по 2022 г. удалось сохранить более 900 жизней пациентов с раком молочной железы (РМЖ) благодаря применению современных препаратов¹⁹. Это, безусловно, говорит о перспективах инновационной терапии. Но с учетом текущей ситуации в России (прекращение клинических исследований со стороны международных компаний и, как следствие, остановка выведения инновационных препаратов) перспектива выхода новых препаратов в ближайшие годы весьма условна. И здесь возлагается надежда на отечественные разработки и на меры, которые предпринимает или, возможно, предпримет государство (например, регистрация без локальных клинических исследований).

¹⁸ <https://aptækayg.ru>.

¹⁹ Препаратная борьба: насколько в РФ доступны современные онколекарства. Известия Редакции доступа: <https://iz.ru/1643989/sofia-prokhorchuk-valeria-mishina/preparatnaya-borba-naskolko-v-rrf-dostupnye-sovremennye-onkolekarstva> (дата обращения: 18.04.2025).

Таким образом, ответив на поставленные в начале исследования вопросы о доступности и перспективах инновационных лекарственных препаратах, сформировался новый вопрос: является ли перечень ЖНВЛП необходимым и достаточным условием для обеспечения доступности инновационной терапии?

ВЫВОДЫ

Необходимо отметить, что включение инновационных ЛП в государственную систему лекарственного обеспечения позволяет сформировать баланс между обеспечением пациентов современными и эффективными ЛП и расходами бюджета на дорогие инновационные препараты. Достижение такого баланса – задача развитого государства.

Согласно действующему законодательству, включение ЛП в список ЖНВЛП означает возможность для его дальнейшего включения в различные разрешительные списки (перечень дорогостоящих лекарственных препаратов, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи) и льготное обеспечение. Таким образом, лишь один ЛП – Талазопарив (Талценна, Пфайзер), согласно вышеописанным критериям, можно считать доступным для российского пациента. Однако исследование показало, что доступность других препаратов – алпелисиба (Пикрей) и трастузумаба дерукстекана (Энхерту), несмотря на их отсутствие в перечне ЖНВЛП, была обеспечена за счет государственного финансирования.

Таким образом, за последние 5 лет терапия РМЖ была сфокусирована на новых инновационных препаратах, которые показали высокую эффективность в лечении тяжело предлеченных пациентов или превосходящую эффективность в сравнении со сложившимися алгоритмами терапии.

Поступила / Received 11.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2025

Принята в печать / Accepted 07.05.2025

Список литературы / References

1. Тельнова ЕА. Об уровнях, характеризующих систему доступности лекарственных препаратов. Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2016;(4):83–94. Режим доступа: <https://bulleten-nriph.ru/journal/article/view/2199>. Telnova EA. On the level of describing a system of affordable drugs. Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. 2016;(4):83–94. (In Russ.) Available at: <https://bulleten-nriph.ru/journal/article/view/2199>.
2. Robertson J, Barr R, Shulman LN, Forte GB, Magrini N. Essential medicines for cancer: WHO recommendations and national priorities. *Bull World Health Organ.* 2016;94(10):735–742. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.163998>.
3. Eaton K, Yusuf H, Vassallo P. Editorial: The WHO Global Oral Health Action Plan 2023–2030. *Community Dent Health.* 2023;40(2):68–69. https://doi.org/10.1922/CDH_Jun23Editorial02.
4. Velásquez G. Medicines and Intellectual Property: 10 Years of the WHO Global Strategy. In: *Vaccines, Medicines and COVID-19*. Cham: Springer; 2022. pp. 7–37. https://doi.org/10.1007/978-3-030-89125-1_2.
5. Papola D, Ostuzzi G, Tedesco B, Gastaldon C, Hanna F, Chatterjee S, van Ommeren M, Barbu C. Updating the WHO Model Lists of Essential Medicines to promote global access to the most cost-effective and safe medicines for mental disorders. *Lancet Psychiatry.* 2023;10(10):809–816. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(23\)00176-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00176-1).
6. Jenei K, Aziz Z, Booth C, Cappello B, Ceppi F, de Vries EGE et al. Cancer medicines on the WHO Model List of Essential Medicines: processes, challenges, and opportunities. *Lancet Glob Health.* 2022;10(12):e1860–e1866. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00376-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00376-X).
7. Zhou Y, Naci H, Chen D, Bai L, Shi L, Guan X, Wagner AK. Overall survival benefits of cancer drugs in the WHO Model List of Essential Medicines, 2015–2021. *BMJ Glob Health.* 2023;8(9):e012899. <https://doi.org/10.1136/bmigh-2023-012899>.
8. Loibl S, Varga A, Bachelt T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;35(2):159–182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>.
9. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022;95(1130):20211033. <https://doi.org/10.1259/bjr.20211033>.
10. Васильева ММ, Мошуров ИП, Грицова ЛЮ, Тупицын НН, Козлов НА, Васильев МБ. Влияние иммуноадьювантов на течение рака молочной железы у больных с операбельным раком молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018;14(4):20–23. [\(In Russ.\)](https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-20-23) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-20-23>. Vasil'yeva MM, Moshurov IP, Grivtsova LYU, Tupitsyn NN, Kozlov NA, Vasil'yev MB. Effect of immunoadjuvants on the disease course in patients with operable breast cancer. *Opuholi Zenskoj Reproduktivnoj Sistemy.* 2018;14(4):20–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-20-23>.
11. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology.* 2020;77(2):181–185. <https://doi.org/10.1111/his.14091>.

12. Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, Freedman RA, Smith RA, Star J et al. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(6):477–495. <https://doi.org/10.3322/caac.21863>.
13. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
14. Meattini I, Becherini C, Caini S, Coles CE, Cortes J, Curigliano G et al. International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations. *Lancet Oncol.* 2024;25(2):e73–e83. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00534-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00534-X).
15. Johnson AB, Clark DJ. A Review of the Literature for Individualizing Women's Care Through Breast Cancer Risk Assessment. *Nurs Womens Health.* 2023;27(3):220–230. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2022.12.006>.
16. Luo C, Wang P, He S, Zhu J, Shi Y, Wang J. Progress and Prospect of Immunotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. *Front Oncol.* 2022;20(12):919–1072. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.919072>.
17. Kufel-Grobowska J, Podolak A, Maliszewski D, Bartoszkiewicz M, Ramlau R, Lukaszuk K. Fertility Counseling in BRCA1/2-Mutated Women with Breast Cancer and Healthy Individuals. *J Clin Med.* 2022;11(14):39–96. <https://doi.org/10.3390/jcm11143996>.
18. Мерабишвили ВМ. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование на уровне федерального округа): материалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2022». *Вопросы онкологии.* 2022;68(3):286–293. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293>. Merabishvili V. The state of cancer care in Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, index of accuracy, detailed localization and histological structure. (Population study at the federal district level). *Voprosy Onkologii.* 2022;68(3):286–293. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293>
19. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
20. Ройтберг ГЕ, Кондратова НВ. Скрининг и профилактика рака молочной железы в работе врача первичного звена. *Вестник Росздравнадзора.* 2018;(1):57–61. Режим доступа: <https://fgu.ru/upload/iblock/862/8627c576597fb17ccb976737d2d704e.pdf>. Roytberg GE, Kondratova NV. Screening and prophylaxis of breast cancer in primary care. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2018;(1):57–61. (In Russ.) Available at: <https://fgu.ru/upload/iblock/862/8627c576597fb17ccb976737d2d704e.pdf>.
21. Мерабишвили ВМ, Семиглазов ВФ, Комяхов АВ, Семиглазова ТЮ, Криворотко ПВ, Беляев АМ. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы. Эпидемиология и выживаемость больных. Влияние эпидемии бета-варианта коронавируса SARS-CoV-2 (клинико-популяционное исследование). *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2023;19(3):16–24. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-242023>. Merabishvili VM, Semiglazov VF, Komakhov AV, Semiglazova TYu, Krivorotko PV, Belyaev AM. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Krivorotko PV, Belyaev AM. The state of cancer care in Russia: breast cancer.
22. Шрамко СВ, Жилина НМ, Дуреев ВН, Сабанцев МА. Анализ медико-статистических показателей рака молочной железы в г. Новокузнецк (2011–2020 гг.). *Бюллетень медицинской науки.* 2024;33(1):5–10. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-5>. Shramko SV, Zhilina NM, Dureev VN, Sabantsev MA. Trends in breast cancer: a decade of medical and statistical analysis in Novokuznetsk. *Bulletin of Medical Science.* 2024;33(1):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-1-5>.
23. Литвякова ЕВ, Денисов МС, Лунькова МН, Иванов СА, Каприн АД, Белякова АС и др. Вопросы диагностики рака молочной железы. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(12):6–9. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.12.00323>. Litvyakova EV, Denisov MS, Lunkova MN, Ivanov SA, Kaprin AD, Belyakova AS et al. Issues of breast cancer diagnosis. *Clinical Review for General Practice.* 2023;4(12):6–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.12.00323>.
24. Выхристюк ЮВ, Ройтберг ГЕ, Дорош ЖВ, Карасева НВ, Акобова РА. Профилактика развития рака молочной железы. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2021;2(1):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>. Vykhristyuk YuV, Roitberg GE, Dorosh JV, Karaseva NV, Akobova RA. Preventive measures against development of breast cancer. *Yuzhno-Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2021;2(1):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-1-6>.
25. Болотина ЛВ. Стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы в условиях расширения палитры противоопухолевых средств. *Вопросы онкологии.* 2024;70(2):248–258. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-248-258>. Bolotina LV. Drug Therapy Strategy for Metastatic Breast Cancer in the Context of Expanding Anti-Tumor Drug Pallet. *Voprosy Onkologii.* 2024;70(2):248–258. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-248-258>.
26. Ракутундрамбула КС, Мансурова НМ. Молекулярный канцерогенез рака молочной железы в условиях расширения палитры противоопухолевых средств. *Вестник науки.* 2025;82(1):354–363. Режим доступа: <https://elibrary.ru/jirhr>. Rakutundrambula KS, Mansurova NM. Molecular carcinogenesis of breast cancer. *Vestnik Nauki.* 2025;82(1):354–363. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/jirhr>.
27. Андреев ДА, Завьялов АА. Результаты клинических разработок по лекарственному лечению раннего тройного негативного рака молочной железы: ASCO-202. *Здоровье мегаполиса.* 2022;3(4):122–131. <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2022.v3i4;122-1312022>. Andreev DA, Zavyalov AA. Results of clinical developments of early triple negative breast cancer drug treatment: ASCO-2022. *Zdorovye Megapolisa.* 2022;3(4):122–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2022.v3i4;122-131>.
28. Bhinder B, Gilvary C, Madhukar NS, Elemento O. Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine. *Cancer Discov.* 2021;11(4):900–915. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0090>.
29. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;93:52–79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>.

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:

Денисова Мария Николаевна, д.фарм.н., доцент, главный научный сотрудник, руководитель экспертизно-аналитического центра, Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1; m.denisova@nriph.ru

Синицына Анастасия Андреевна, младший научный сотрудник, Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1; ассистент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; sinitsyna_a_a@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Maria N. Denisova, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Chief Researcher, Head of the Expert and Analytical Center, Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia; m.denisova@nriph.ru

Anastasia A. Sinitsyna, Junior Research Assistant, Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia; Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; sinitsyna_a_a@staff.sechenov.ru

Адъювантная терапия ALK-позитивного рака легких: клинический случай

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

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

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

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) является вторым по распространенности злокачественным новообразованием (ЗНО) и основной причиной смертности, связанной с опухолями, во всем мире. Долгие годы стандартом послеоперационного лечения при ранней и местнораспространенной стадиях заболевания оставалась химиотерапия на основе препаратов платины, что позволило увеличить 5-летнюю выживаемость всего на 4–5%. Последние достижения в области биомаркеров изменили парадигму лекарственного лечения НМРЛ сначала для поздних стадий заболевания, а затем ожидаемо были интегрированы и нашли свое успешное применение в рамках адъювантной терапии, что привело к значимому улучшению результатов онкологической помощи. Первым примером эффективной адъювантной таргетной терапии при НМРЛ стал осимертиниб для лечения опухолей с мутацией рецептора эпидермального фактора роста, что актуализировало целесообразность использования данной стратегии и при других драйверных нарушениях, в частности транслокации гена *ALK*. 18 апреля 2024 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило аlectиниб для адъювантной терапии пациентов с НМРЛ, положительных по киназе анапластической лимфомы (*ALK*). Это одобрение было основано на результатах исследования ALINA, которое продемонстрировало, что аlectиниб значительно увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению со стандартной платиносодержащей химиотерапией. В представленном клиническом случае описывается опыт терапии женщины 41 года с *ALK*-позитивным НМРЛ IIIA стадии, которой после хирургического лечения с ноября 2023 г. начато проведение послеоперационной терапии аlectинибом.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, аlectиниб, *ALK*-позитивный рак легкого, ингибиторы тирозинкиназы, клинический случай

Для цитирования: Корниецкая АЛ, Евдокимова СФ, Болотина ЛВ. Адъювантная терапия *ALK*-позитивного рака легких: клинический случай. *Медицинский совет*. 2025;19(10):149–153. <https://doi.org/10.21518/ms2025-239>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ALK-targeted adjuvant treatment in NSCLC: A Case Report

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

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

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

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the second most common malignancy and the leading cause of cancer-related death worldwide. Platinum-based chemotherapy has been the standard of postsurgery care for early and locally advanced disease for many years, which only accounted for 4–5% increase in 5-year survival. Recent advances in biomarkers have altered the drug treatment paradigm for patients with NSCLC, first of all for advanced stages of disease. They were predictably integrated and successfully applied in the adjuvant settings, resulting in significant improvements in cancer care outcomes. Osimertinib was the first example of effective adjuvant targeted therapy in NSCLC for the treatment of tumours with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations, which updated the feasibility of using this strategy for other oncogenic drivers, in particular, *ALK* translocation. The Food and Drug Administration (FDA) approved alectinib as adjuvant treatment for anaplastic lymphoma kinase (*ALK*)-positive NSCLC on April 18, 2024. This approval was based on the results of the ALINA trial, which demonstrated that alectinib significantly prolonged a disease-free survival compared with the standard platinum-based chemotherapy. The clinical case described in the article demonstrates the experience of treating a 41-year-old woman with *ALK*-positive stage IIIA NSCLC, who started the postoperative therapy with alectinib after surgical treatment in November 2023.

Keywords: non-small cell lung cancer, alectinib, *ALK*-positive lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, clinical case

For citation: Kornietskaya AL, Evdokimova SF, Bolotina LV. ALK-targeted adjuvant treatment in NSCLC: A Case Report. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(10):149–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-239>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легких по-прежнему остается основной причиной смерти от ЗНО во всем мире [1]. На долю пациентов с немелкоклеточным вариантом заболевания приходится порядка 80–85% случаев [2, 3]. На протяжении долгих лет проведение послеоперационной платиносодержащей химиотерапии у пациентов с локализованной IB-II стадией и местнораспространенной IIIA стадией НМРЛ оставалось единственным вариантом системного противоопухолевого лекарственного лечения с доказанным преимуществом в отношении общей выживаемости (ОВ). Тем не менее у большинства пациентов в последующем регистрируется прогрессирование заболевания, что снижает 5-летнюю выживаемость с 90 до 24% по мере увеличения стадии заболевания [4]. С развитием таргетной терапии (ТТ) и терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, эффективность которых была продемонстрирована у пациентов с распространенным или метастатическим процессом, целесообразность данных вариантов лечения была подтверждена и одобрена регулирующими органами и для лечения локализованного резектабельного НМРЛ. Стоит отметить, у пациентов с драйверными мутациями в генах *EGFR* и *ALK* проведение иммунотерапии, как правило, демонстрирует ограниченную пользу или ее отсутствие даже по сравнению с химиотерапией (ХТ) [5–8], а применение в последующем ТТ увеличивает риск развития токсичности [9].

Киназа анапластической лимфомы (*ALK*) является рецепторной тирозинкиназой из семейства инсулинзависимых рецепторов. Существует три основных типа перестройки гена *ALK*: перегруппировка (слияние), амплификация и точечная мутация [10]. Пациентов с *ALK*-позитивным НМРЛ, как правило, отличают более молодой возраст, отсутствие в анамнезе курения [11] и, к сожалению, более агрессивное течение заболевания с высокой частотой прогрессирования на послеоперационном этапе, что приводит к снижению показателей выживаемости, особенно при III стадии [12]. Таким образом, неудовлетворенная потребность в высокоэффективной противоопухолевой терапии резектабельного *ALK*-позитивного НМРЛ и беспрецедентные успехи ТТ при распространенных стадиях заболевания послужили основанием для изучения эффективности применения ингибитора тирозинкиназы *ALK* в качестве адьювантной терапии после радикального хирургического лечения.

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы ALINA оценивалась эффективность и безопасность адьювантной терапии алектинибом по сравнению с химиотерапией на основе препаратов платины после радикального хирургического лечения у пациентов с *ALK*-положительным НМРЛ стадий IB (≥ 4 см) – IIIA. Участники были рандомизированы в группу алектиниба (600 мг 2 раза в сутки в течение двух лет, $n = 130$) либо в группу платиносодержащей химиотерапии по выбору исследователя (4 курса, $n = 127$). Первичной конечной точкой исследования являлась безрецидивная выживаемость (БРВ) [13], которая была проверена иерархически. Вторичными конечными точками исследования были ОВ, БРВ без признаков интракраниального прогрессирования и безопасность.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 54 года в исследовательской группе и 57 лет в группе ХТ. В зависимости от клинической стадии заболевания и статуса вовлечения лимфатическихузлов в экспериментальной и контрольной группах пациенты распределились следующим образом: IB – 11 и 9%; II – 36 и 35%; IIIA – 53 и 55%; NO – 16 и 14%; N1 – 35 и 34% и N2 – 49 и 52% соответственно.

При медиане наблюдения 28 мес. у пациентов с II–IIIA стадиями заболевания медиана БРВ в группе алектиниба не достигнута, тогда как в контрольной группе она составила 44,4 мес. (OP 0,24; $p < 0,0001$), а трехлетняя БРВ – 88,3 и 53,3%. Преимущество в пользу алектиниба наблюдалось во всех заранее определенных подгруппах, включая стадию заболевания и статус регионарных лимфатическихузлов. Безрецидивная выживаемость без признаков интракраниального прогрессирования, являвшаяся важной исследовательской конечной точкой, через 36 мес. составила 95,5% в группе алектиниба и 79,7% в группе ХТ, что соответствовало снижению риска рецидива на 78% (OP 0,22).

Адьювантная терапия алектинибом привела к снижению доли пациентов с местным или локо-регионарным рецидивом ($n = 9$ против 22), а также с отдаленным метастазированием (3 против 22). Уменьшение частоты отдаленного метастазирования оказалось особенно значимым в отношении поражения головного мозга (4 против 14).

Терапия алектинибом, несмотря на ее продолжительность, была хорошо переносима, а профиль нежелательных явлений (НЯ), возникших в процессе лечения, соответствовал изученным данным. Наиболее частыми ($\geq 20\%$) НЯ у пациентов, принимавших алектиниб, были гепатотоксичность, запор, миалгия, COVID-19, усталость, сыпь и кашель. Связанные с лечением НЯ 3–4-й степени были зарегистрированы у 18,0% пациентов в группе алектиниба и 27,5% – в группе ХТ. При этом частота прекращения лечения по причине токсичности составила 5,5 и 12,5% в исследовательской и контрольной группах соответственно [14]. Таким образом, результаты исследования ALINA кардинальным образом меняют тактику лечения пациентов с *ALK*-положительным резектабельным НМРЛ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина, 41 год, никогда не курила. В мае 2023 г. при обследовании перед проведением ЭКО было выявлено очаговое образование в нижней доле правого легкого. Пациентка была направлена на компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, выполненную в сентябре 2023 г., по результатам которой был заподозрен рак легких. В связи с этим 19.10.2023 г. проведено хирургическое лечения в объеме: нижняя лобэктомия справа с медиастинальной лимфаденэктомией. По результатам планового патоморфологического исследования: недифференцированная (G3) аденокарцинома легкого смешанного строения (солидный и микропапиллярный паттерн), размер опухоли в наибольшем измерении 25 мм, с признаками лимfovаскулярной инвазии без периневральной инвазии, с прорастанием через весь эластический слой висцеральной плевры – PL1. В двух

лимфатических узлах – метастазы с субтотальным замещением лимфоидной ткани и экстракапсулярной инвазией.

Пациентка обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена, где после дообследования и пересмотра стекол гистопрепараторов морфологический диагноз был подтвержден. Исследование 02.11.2023 г.: низкодифференцированная аденокарцинома легкого, солидного, криброзного, ацинарного строения с очагами микропапиллярного типа строения, полями некроза, отложением кальцинатов, лимфоваскулярной инвазией, врастание в висцеральную плевру (PL1). В краях резекции по сосудам и бронху опухолевый рост не выявлен. В 8 из 20 исследованных лимфатических узлах – метастазы карциномы преимущественно микропапиллярного типа строения с выраженным отложением кальцинатов. Выполнено ИГХ от 07.11.2023 г. с использованием антител: CA125 – положительная экспрессия в части клеток, WT1 – отрицательная экспрессия, P53 – экспрессия не выявлена, TTF1 – положительная экспрессия, что соответствует умеренно дифференцированной аденокарциноме легкого, преимущественно микропапиллярного типа строения.

ИГХ 08.11.2023 г. с использованием набора PD-L1 SP263 (Ventana): TPS – 0%, экспрессия PD-L1 не выявлена.

С учетом гистологической структуры опухоли, молодого возраста пациентки было выполнено молекулярно-генетическое исследование: в 18, 19, 20 и 21-м экзонах гена EGFR соматических мутаций T790M, L858R, Del19ex, Ins19ex, G719X, Ins20ex, L861Q, S768I не выявлено. Однако при проведении FISH с использованием набора ALK Gene Probe Detection Kit (Wuhan Health Care) была обнаружена перестройка гена ALK.

Таким образом, у молодой женщины диагностирован периферический рак нижней доли бронхов или легкого, pT2aN2M0, IIIA стадии, по поводу которого было выполнено радикальное хирургическое лечение. С учетом возраста пациентки, стадии заболевания, морфологической структуры опухоли и выявленной транслокации ALK, а также результатов исследования ALINA, которые были представлены в октябре 2023 г., больной с 22.11.2023 г. начало проведение адьювантной таргетной терапии аlectинибом в дозе 1200 мг/сут. До начала лечения выполнено контрольное обследование в объеме КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием с целью исключения прогрессирования заболевания и полноценного стартового обследования для дальнейшего контроля, по данным которого данных за рецидив или прогрессирование не выявлено.

Пациентка продолжает адьювантную терапию аlectинибом по настоящее время без признаков прогрессирования заболевания согласно результатам контрольных обследований, которые проводятся каждые 3 мес. Следует отметить удовлетворительный профиль безопасности проводимого лечения, на протяжении всего периода лечения состояние пациентки остается удовлетворительным, она продолжает заниматься привычной профессиональной и повседневной деятельностью, спортом. По данным лабораторных исследований отмечено незначительное повышение уровня креатинина без снижения скорости клубочковой фильтрации, которое разрешилось самостоятельно (*таблица*).

● **Таблица.** Динамика уровня креатинина в процессе адьювантной таргетной терапии аlectинибом

● **Table.** Changes in creatinine levels during adjuvant targeted therapy with alectinib

Дата	Уровень креатинина	Норма	СКФ	Норма
31.07.2024	87,0 мкмоль/л	44,00–80,00	71,01 мл/мин	более 60
27.08.2024	89,21 мкмоль/л	-	68,89 мл/мин	-
29.09.2024	83,0 мкмоль/л	-	75,17 мл/мин	-
30.10.2024	81,0 мкмоль/л	-	77,42 мл/мин	-
28.11.2024	75,00 мкмоль/л	-	84,97 мл/мин	-

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожидается, что более раннее использование аlectиниба в алгоритме лечения пациентов с ALK-положительным НМРЛ позитивно влияет на течение и прогноз заболевания у пациентов после радикального хирургического лечения. Безусловно, говоря о проведении адьювантной терапии, наиболее надежным и ценным показателем для одобрения препарата является общая выживаемость¹ [15]. Однако, когда речь идет о проведении адьювантной терапии, получение зрелых данных в отношении ОВ часто требует длительного времени, в связи с чем в подобных исследованиях используются такие суррогатные конечные точки, как выживаемость без рецидива, что способствует ускоренному, хотя иногда и временному одобрению препаратов до момента получения данных по ОВ [16]. Подобный подход требует использования пороговых значений для суррогатных конечных точек, который, как ожидается, будет коррелировать с потенциальным преимуществом в отношении ОВ.

Аналогичная неопределенность имеется и в отношении оптимальной продолжительности таргетной адьювантной терапии при НМРЛ. В исследовании ALINA длительность лечения составила 2 года с целью соблюдения баланса эффективности и токсичности. В то же время в исследовании ADAURA продолжительность терапии осиметринибом после радикального хирургического лечения составила 3 года. Следует отметить, что, несмотря на значимое улучшение БРВ и ОВ, продолжающееся наблюдение за пациентами показало, что кривые БРВ и БРВ без поражения ЦНС демонстрируют более резкое снижение после завершения приема осиметриниба [17, 18]. Завершение таргетной терапии аlectинибом также может быть сопряжено с увеличением частоты рецидивов, что требует дополнительного уточнения влияния различных факторов риска, таких как молекулярно-генетический профиль опухоли, минимальный остаточный объем болезни для идентификации подгруппы пациентов, которые могут получить пользу от продленной терапии. В свете этого крайне актуальны результаты анализа биомаркеров, проведенного в исследовании ALINA. Напомним, что выборка, в которой

¹ FDA approves Genentech's Alectensa as first adjuvant treatment for people with ALK-positive early-stage lung cancer. News release. Genentech. April 18, 2024. Available at: <https://www.gen.com/media/press-releases/15023/2024-04-18/fda-approves-genentechs-alectensa-as-firs>.

удалось оценить биомаркеры, представляла собой часть общей выборки исследования ALINA и включала пациентов из обеих групп, у которых было достаточно исходной опухолевой ткани для анализа, на основании чего был получен результат отчета FoundationOne® CDx [19]. Исходные характеристики и БРВ пациентам, которым был проведен биомаркерный анализ ($n = 193$), были со-поставимы с общей популяцией ($n = 257$). В когорте пациентов, которым был проведен биомаркерный анализ, у 81% ($n = 157$) выявлены транслокации *EML4-ALK*. Наиболее распространенными вариантами были V1 (37%) и V3 (33%). Независимо от варианта слияния *EML4-ALK* алектиниб продемонстрировал преимущество в БРВ по сравнению с химиотерапией. Сопутствующие мутации чаще всего выявлялись в генах *CDKN2A*, *CDKN2B*, *TP53* и *MTAP*, но не были ассоциированы с влиянием на БРВ. Частота мутаций *TP53* у пациентов с резектабельным ALK-позитивным НМРЛ в исследовании ALINA оказалась значительно ниже – 24% по сравнению с метастатическим ALK-позитивным НМРЛ в исследовании ALEX – 41%. При этом в группе алектиниба у пациентов с мутациями в гене *TP53* была отмечена тенденция к снижению БРВ по сравнению с пациентами с диким типом *TP53* (ОР = 2,73). Аналогичной закономерности в группе химиотерапии не наблюдалось. При анализе рецидивов не было выявлено механизмов резистентности к ALK-ингибиторам. В свете

полученных результатов крайне актуальным становится вопрос в отношении целесообразности последовательного назначения послеоперационной ХТ и ТТ, в частности у пациентов с мутациями в гене *TP53*. Обладая широким механизмом действия, ХТ потенциально может воздействовать на различные клеточные популяции внутри опухоли, потенциально снижая риск рецидива в тех случаях, когда таргетная терапия может пропустить определенные субкллоны опухолевых клеток. Все сказанное выше, безусловно, требует дальнейших исследований, что позволит персонализировать подход к выбору варианта и длительности адъювантной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример наглядно демонстрирует изменение парадигмы лечения пациентов с резектабельным ALK-позитивным НМРЛ. Наряду с высокой эффективностью и значительным снижением токсичности алектиниба по сравнению с ХТ в адъювантных условиях, дальнейшие наблюдения и исследования должны быть направлены на оценку ОВ и поиск дополнительных предиктивных маркеров.

Поступила / Received 12.05.2025
Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2025
Принята в печать / Accepted 03.06.2025



Список литературы / References

- 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>.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
- Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B, Ackermann CJ, Peters S, De Ryussscher D. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1244–1253. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz175>.
- 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>.
- Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res.* 2016;22(18):4585–4593. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3101>.
- Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1321–1328. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>.
- Yang JC, Lee DH, Lee JS, Fan Y, de Marinis F, Iwama E et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: phase 3 KEYNOTE-789 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(17 Suppl):LBA9000–LBA9000. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02747>.
- Mok TSK, Nakagawa K, Park K, Ohe Y, Girard N, Kim HR et al. LBA1568: nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) with disease progression after EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in CheckMate 722. *Ann Oncol.* 2022;33:S1561–S1562. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.350>.
- Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol.* 2018;13(9):1302–1311. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.013>.
- Zito Marino F, Botti G, Aquino G, Ferrero S, Gaudioso G, Palleschi A et al. Unproductive Effects of ALK Gene Amplification and Copy Number Gain in Non-Small-Cell Lung Cancer. ALK Gene Amplification and Copy Gain in NSCLC. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4927. <https://doi.org/10.3390/ijms21144927>.
- Remon J, Pignataro D, Novello S, Passiglia F. Current treatment and future challenges in ROS1- and ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2021;95:102178. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102178>.
- Chaff JE, Dagogo-Jack I, Santini FC, Eng J, Yeap BY, Izar B et al. Clinical outcomes of patients with resected, early-stage ALK-positive lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;122:67–71. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.020>.
- Solomon B, Ahn J, Dziadziszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee D et al. LBA2 ALINA: efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S1295–S1296. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.051>.
- Wu YL, Dziadziszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(14):1265–1276. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310532>.
- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2340–2366. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310>.
- Gyawali B, Hwang TJ, Vokinger KN, Booth CM, Amir E, Tibau A. Patient-Centered Cancer Drug Development: Clinical Trials, Regulatory Approval, and Value Assessment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:374–387. https://doi.org/10.1200/EDBK_242229.
- Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M et al.; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
- 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>.
- Solomon B, Wu Y, Dziadziszko R, Barlesi F, Nishio M, Ahn J et al. L206MO ALINA: Exploratory biomarker analyses in patients (pts) with resected ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with adjuvant alectinib vs chemotherapy (chemo). *Ann Oncol.* 2024;35(2):S775. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.1265>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Л. Корниецкая
Написание текста – А.Л. Корниецкая
Сбор и обработка материала – С.Ф. Евдокимова
Обзор литературы – Л.В. Болотина
Редактирование – Л.В. Болотина

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna L. Kornietskaya
Text development – Anna L. Kornietskaya
Collection and processing of material – Sevindzh F. Evdokimova
Literature review – Larisa V. Bolotina
Editing – Larisa V. Bolotina

Согласие пациентов на публикацию: пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Информация об авторах:

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; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.ru

Евдокимова Севиндж Физулиевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2449-5866; 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; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Information about the authors:

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; kornietskaya@mail.ru

Sevindzh F. Evdokimova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; lbolotina@yandex.ru

Клинический случай длительного ответа на терапию распространенного гепатоцеллюлярного рака

И.А. Филиппов¹, М.С. Шведский²✉, Shvedsky99@gmail.com, Л.А. Бахова^{1,2}, В.А. Шведская³, А.Н. Бурдукова⁴, К.М. Зиновьева³, Н.М. Федоров²

¹ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

³ Городская поликлиника №3; 625003, Россия, Тюмень, ул. Ленина, д. 23, стр. 1

⁴ Городская поликлиника №17; 625046, Россия, Тюмень, ул. Монтажников, д. 41, корп. 1

Резюме

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается одной из ведущих причин онкологической смертности в мире, в особенности в регионах с высокой распространенностью вирусных гепатитов и цирроза печени. Системные методы лечения остаются стандартом терапии распространенного ГЦР. Наиболее значимым прорывом стало появление комбинации ингибитора PD-L1 атезолизумаба и антиангиогенного препарата бевацизумаба, показавшей превосходство над тирозинкиназным ингибитором сорafenibом в ключевых исследованиях. Представлен клинический случай лечения пациента 61 года с распространенным ГЦР на фоне цирроза печени вирусной этиологии, тромбоза воротной вены и нижней полой вены с экстрапеченочными очагами. На первом этапе была проведена терапия по схеме «атезолизумаб + бевацизумаб» в соответствии с протоколом первой линии лечения. Несмотря на развитие иммуноопосредованного токсического гепатита и клинически значимого кровотечения, потребовавших временной отмены лечения, повторное введение препаратов привело к длительной стабилизации процесса, подтвержденной данными последующих контрольных рентгенологических исследований. Случай иллюстрирует эффективность комбинации иммунотаргетной терапии, в том числе у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, а также важность мультидисциплинарного подхода и гибкости в коррекции возникающих осложнений.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, тромбоз, иммунотерапия, таргетная терапия, длительный ответ, кровотечение, химиотерапия

Для цитирования: Филиппов ИА, Шведский МС, Бахова ЛА, Шведская ВА, Бурдукова АН, Зиновьева КМ, Федоров НМ. Клинический случай длительного ответа на терапию распространенного гепатоцеллюлярного рака. *Медицинский совет*. 2025;19(10):154–157. <https://doi.org/10.21518/ms2025-202>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of prolonged response to therapy for advanced hepatocellular carcinoma

Illarion A. Filippov¹, Maksim S. Shvedsky²✉, Shvedsky99@gmail.com, Lilia A. Bakhova^{1,2}, Victoria A. Shvedskaya³, Anastasiya N. Burdukova⁴, Kamila M. Zinov'yeva³, Nikolay M. Fedorov²

¹ Medical Center “Medical City”; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

³ City Polyclinic No. 3; 23, Bldg. 1, Lenin St., Tyumen, 625003, Russia

⁴ City Polyclinic No. 17; 41, Bldg. 1, Montazhnikov St., Tyumen, 625046, Russia

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) remains one of the leading causes of cancer mortality in the world, especially in regions with a high prevalence of viral hepatitis and cirrhosis of the liver. Systemic treatments remain the standard of treatment for common HCC. The most significant breakthrough was the appearance of a combination of the PD-L1 inhibitor Atezolizumab and the antiangiogenic drug Bevacizumab, which showed superiority over the tyrosine kinase inhibitor Sorafenib in key studies. A clinical case of treatment of a 61-year-old patient with advanced HCC on the background of cirrhosis of the liver of viral etiology, thrombosis of the portal vein and inferior vena cava with extrahepatic foci is presented. At the first stage, Atezolizumab and Bevacizumab were treated according to the first-line treatment protocol. Despite the development of immune-mediated toxic hepatitis and clinically significant bleeding, which required temporary discontinuation of treatment, repeated administration of the drugs led to a long-term stabilization of the process, confirmed by data from subsequent X-ray control studies. The case illustrates the effectiveness of a combination of immunotargeting therapy, including in patients with severe concomitant pathology, as well as the importance of a multidisciplinary approach and flexibility in correcting emerging complications.

Keywords: hepatocellular carcinoma, thrombosis, immunotherapy, targeted therapy, long-term response, bleeding, chemotherapy

For citation: Filippov IA, Shvedsky MS, Bakhova LA, Shvedskaya VA, Burdukova AN, Zinovyeva KM, Fedorov NM. A clinical case of prolonged response to therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(10):154–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-202>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается одной из ведущих причин онкологической смертности в мире, особенно в регионах с высокой распространенностью вирусных гепатитов и цирроза печени. В Российской Федерации более чем у 60% пациентов ГЦР впервые диагностируется на запущенных стадиях, что приводит к росту одногодичной летальности, которая составляет 61,9% [1].

Локальные методы лечения ГЦР занимают ведущую роль в терапии пациентов без признаков внепечечночного распространения или сосудистой инвазии. К таким методам относят резекцию, трансплантацию печени, аблацию, трансартериальную химио- или радиоэмболизацию и стереотаксическую лучевую терапию. Согласно рекомендациям Barcelona Clinic Liver Cancer (BCCLC), локальные методы являются стандартом для лечения стадий 0 и А, а также В1 и В2, обеспечивая 5-летнюю выживаемость до 60–70% [2]. Однако их эффективность резко снижается при экстрапеченочном распространении процесса, наличии множественных очагов или макроваскулярной инвазии, что диктует необходимость перехода к применению противоопухолевой лекарственной терапии [3].

Системные методы лечения являются стандартом терапии распространенного ГЦР. В течение 10 лет сорафениб был единственной опцией системной терапии для лечения ГЦР со статистически значимым ($p < 0,001$) улучшением общей выживаемости по сравнению с лучшей поддерживающей терапией (5,5 мес. против 2,8 мес.) [4]. Наиболее значимым прорывом стало появление комбинации ингибитора PD-L1 атезолизумаба и антиангиогенного препарата бевацизумаба, показавшей превосходство над сорафенибом в ключевых исследованиях. Механизм действия данной комбинации основан на синергическом эффекте: атезолизумаб блокирует взаимодействие PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7-1, восстанавливая противоопухолевый иммунный ответ Т-лимфоцитов, тогда как бевацизумаб подавляет ангиогенез через ингибирование VEGF, одновременно модулируя иммуносупрессивную микросреду опухоли [5]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что антиангиогенная терапия может усиливать проникновение цитотоксических Т-клеток в опухоль, потенцируя эффект иммунотерапии [6]. Ключевые данные получены в рандомизированном исследовании III фазы IMbrave150, где комбинация атезолизумаба и бевацизумаба продемонстрировала статистически значимое улучшение медианы общей выживаемости (19,2 мес. против 13,4 мес. при терапии сорафенибом; HR = 0,66, $p < 0,001$) и выживаемости без прогрессирования (6,9 мес. против 4,3 мес.; HR = 0,65, $p < 0,001$) [7]. Отдаленные результаты исследования подтвердили устойчивый эффект: 2-летняя общая выживаемость составила 40,5% в исследуемой группе против 32,7% в контроле [8],

что позволило внести данную схему в качестве стандарта первой линии лечения нерезектабельного ГЦР. Отдаленные результаты исследований реальной практики также подтверждают длительный эффект. Например, в исследовании Тайваня 5-летняя общая выживаемость у пациентов с ГЦР на терапии комбинацией атезолизумаб и бевацизумаб составила 25,7% [9]. Ретроспективный анализ 23 пациентов с опухолевым тромбозом воротной вены показал одногодичную общую выживаемость 75,4%, одногодичную выживаемость без прогрессирования 51,6% [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С. 61 года в сентябре 2023 г. обратился к участковому терапевту с жалобами на тяжесть в правом подреберье. Проведено комплексное обследование в объеме компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастированием, где были обнаружены множественные очаги в легких, а также объемное образование печени с тромбозом воротной вены. Конгломерат увеличенных забрюшинных лимфоузлов с прорастанием нижней полой вены и ее тромбозом. Из анамнеза известно, что был подтвержден факт инфицирования вирусным гепатитом С. Уровень альфа-фетопротеина (АФП) от октября 2023 г. = 23 871 нг/мл.

В октябре 2023 г. на мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о том, что морфологическое подтверждение диагноза, согласно клиническим рекомендациям, не требуется. Установлен диагноз «ГЦР правой доли (без морфологической верификации). Тромбоз правой ветви воротной вены. Цирроз печени. Варикозное расширение вен пищевода. Множественные метастазы в легкие, в забрюшинные лимфоузлы с инвазией и тромбозом нижней полой вены, сT3a, N1, M1, Стадия IVB».

С учетом установленного диагноза было показано начало противоопухолевого лечения в рамках стандарта 1-й линии терапии комбинацией атезолизумаба 1 200 мг с бевацизумабом 15 мг/кг каждый 21-й день.

На фоне проведения первого цикла иммунотаргетной терапии (ИТ + ТТ) (от 17.10.2023) наблюдалось развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений (токсический гепатит 2-й степени тяжести), в связи с чем проведение очередного введения ИТ + ТТ было противопоказано. 23.11.2023 проведен 2-й курс. При поступлении на очередной курс лечения – кровотечение из геморроидально расширенных вен прямой кишки, анемия средней степени тяжести. Учитывая сочетание тромбоза и кровотечения, поднимался вопрос об отмене текущего режима лекарственной терапии. Согласно данным КТ контроля от 10.01.2024, динамика положительная за счет уменьшения количества и размеров метастатических очагов в паренхиме легких, забрюшинных лимфоузлов, восстановления контрастирования

нижней полой и подвздошных вен. Достигнут быстрый рентгенологический и клинический ответ на лечение спустя 2 курса, что позволило возобновить терапию по схеме «атезолизумаб + бевацизумаб». С 16.05.2024 по 20.05.2024 находился на стационарном лечении в Областной клинической больнице №1 г. Тюмени с желудочно-кишечным кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода 3-й степени. Выполнено лигирование. В межкурсовом периоде с 27.12.2024 по 06.01.2025 получал лечение в кардиохирургическом отделении ОКБ №1 с диагнозом «Атеросклероз висцеральных ветвей аорты. Субокклюзия верхней брыжеечной артерии (85%)». 28.12.2024 выполнено стентирование висцеральных артерий, стентирование верхней брыжеечной артерии. По данным контрольного КТ от февраля 2025 г. отмечена стабилизация процесса. Суммарно пациенту проведено 19 курсов ИТ + ТТ. Лечение переносит удовлетворительно. Уровень АФП от апреля 2025 г. = 1,94 нг/мл. На момент описания данного клинического случая пациент продолжает терапию в прежнем объеме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложности в коррекции осложнений, возникающих в процессе лечения, и демонстрирует эффективность терапии распространенного ГЦР у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Успешное применение комбинации атезолизумаба и бевацизумаба, несмотря на развитие иммуноопосредованного токсического гепатита 2-й степени тяжести и кровотечения на фоне тромбоза воротной и нижней полой вены, подтверждает данные исследования IMbrave150, где эта схема показала превосходство над сорафенибом в улучшении общей выживаемости [11]. Уникальность данного случая заключается в сочетании тромбоза воротной

вен и нижней полой вены, экстрапеченочных очагов и цирроза печени, что традиционно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [12]. Стабилизация процесса и регресс метастатических очагов после возобновления терапии подчеркивают потенциал комбинации у пациентов с исходно высоким риском осложнений. Возникновение токсического гепатита 2-й степени и кровотечения соответствует известному профилю безопасности атезолизумаба и бевацизумаба, где иммуноопосредованные реакции и геморрагические события встречаются в 15–20% случаев [13]. Временная отмена терапии с последующим возобновлением после стабилизации состояния отражает клинические рекомендации, предусматривающие гибкий подход к управлению токсичностью [14]. Ограничением случая является отсутствие морфологической верификации ГЦР, что, однако, соответствует современным рекомендациям, допускающим установление диагноза на основе клинико-рентгенологических критериев у пациентов с циррозом и типичными признаками опухоли [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комбинации атезолизумаба и бевацизумаба продемонстрировало клиническую эффективность у пациента с распространенным ГЦР, включая регресс метастатических очагов и восстановление проходимости воротной и нижней полой вены. Случай подтверждает возможность применения комбинации у пациентов с макроваскулярной инвазией, тромбозом и кровотечением после разрешения осложнений, что расширяет представления о ее безопасности в реальной клинической практике.

Поступила / Received 16.04.2025
Поступила после рецензирования / Revised 05.05.2025
Принята в печать / Accepted 12.05.2025



Список литературы / References

- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>.
- Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301–1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025;82(2):315–374. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.028>.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzafferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
- Petitprez F, Meylan M, De Reyniès A, Sautès-Fridman C, Fridman WH. The Tumor Microenvironment in the Response to Immune Checkpoint Blockade Therapies. *Front Immunol.* 2020;11:784. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00784>.
- Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(5):325–340. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862–873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>.
- Chen CT, Feng YH, Yen CL, Chen SC, Hsu CH, Shao YY. Long-term survival outcomes of atezolizumab plus bevacizumab treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2025;43(4 Suppl):600. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.L600.
- Джанян ИА, Хагажеева МН, Бредер ВВ, Юдин ДИ, Погребняков ИВ, Кузьминов АЕ и др. Атезолизумаб и бевацизумаб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака с неблагоприятными факторами и опухолевым тромбозом. *Медицинский совет.* 2023;17(11):10–16. <https://doi.org/10.21518/ms2023-177>.
- Dzhanyan IA, Khagazheeva MN, Breder VV, Yudin DI, Pogrebnyakov IV, Kuzminov AE et al. Atezolizumab and bevacizumab in the treatment of advanced hepatocellular cancer with adverse factors and tumor thrombosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.5009/gnl240085>.
- 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>.
- Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):991–1001. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00151-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00151-0).
- Celsa C, Cabibbo G, Fulgenzi CAM, Scheiner B, D'Alessio A, Manfredi GF et al. Characteristics and outcomes of immunotherapy-related liver injury in patients with hepatocellular carcinoma versus other advanced solid tumours. *J Hepatol.* 2024;80(3):431–442. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.040>.
- Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs G, Boktour M, Saharia A et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma.* 2016;3:41–53. <https://doi.org/10.2147/JHC.S61146>.
- Tümen D, Heumann P, Gülow K, Demirci CN, Cosma LS, Müller M, Kandulski A. Pathogenesis and Current Treatment Strategies of Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicines.* 2022;10(12):3202. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123202>.
- Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2022;400(10360):1345–1362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01200-4).

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.А. Филиппов

Написание текста – И.А. Филиппов, М.С. Шведский

Сбор и обработка материала – Л.А. Бахова, Н.М. Федоров

Обзор литературы – В.А. Шведская

Анализ материала – А.Н. Бурдукова, К.М. Зиновьева

Редактирование – И.А. Филиппов, М.С. Шведский

Утверждение окончательного варианта статьи – И.А. Филиппов

Contribution of authors:

Concept of the article – Illarion A. Filippov

Text development – Illarion A. Filippov, Maksim S. Shvedsky

Collection and processing of material – Lilia A. Bakhova, Nikolay M. Fedorov

Literature review – Victoria A. Shvedskaya

Material analysis – Anastasiya N. Burdukova, Kamila M. Zinov'yeva

Editing – Illarion A. Filippov, Maksim S. Shvedsky

Approval of the final version of the article – Illarion A. Filippov

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:

Филиппов Илларион Александрович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1, Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский городок»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32; <https://orcid.org/0009-0009-9573-6478>; Zelananas@mail.ru

Шведский Максим Сергеевич, аспирант кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>; Shvedsky99@gmail.com

Бахова Лилия Адиповна, старший преподаватель кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский городок»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-8918-6264>; lilya8913@mail.ru

Шведская Виктория Андреевна, врач – участковый терапевт, Городская поликлиника №3; 625003, Россия, Тюмень, ул. Ленина, д. 23, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0000-4948-2475>; Shvedsky99@mail.ru

Бурдукова Анастасия Николаевна, врач-терапевт, Городская поликлиника №17; 625046, Россия, Тюмень, ул. Монтажников, д. 41, корп. 1; <https://orcid.org/0009-0004-6338-3595>; burdukovanasty45@gmail.com

Зиновьевна Камила Маликова, врач – участковый терапевт, Городская поликлиника №3; 625003, Россия, Тюмень, ул. Ленина, д. 23, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0009-4022-5929>; kamili4ka9@yandex.com

Федоров Николай Михайлович, к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; fnm1948@mail.ru

Information about the authors:

Illarion A. Filippov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Medical Center “Medical City”; 32, Barnaulskaya St.; Tyumen, 625041, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9573-6478>; Zelananas@mail.ru

Maksim S. Shvedsky, Postgraduate Student of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>; Shvedsky99@gmail.com

Lilia A. Bakhova, Senior Lecturer of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tumen, 625023, Russia; Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Medical Center “Medical City”; 32, Barnaulskaya St.; Tumen, 625041, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8918-6264>; lilya8913@mail.ru

Victoria A. Shvedskaya, District Therapist, City Polyclinic No. 3; 23, Bldg. 1, Lenin St., Tumen, 625003, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-4948-2475>; Shvedsky99@mail.ru

Anastasiya N. Burdukova, Therapist, City Polyclinic No. 17; 41, Bldg. 1, Montazhnikov St., Tumen, 625046, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6338-3595>; burdukovanasty45@gmail.com

Kamila M. Zinov'yeva, District Therapist, City Polyclinic No. 3; 23, Bldg. 1, Lenin St., Tumen, 625003, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-4022-5929>; kamili4ka9@yandex.com

Nikolay M. Fedorov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tumen, 625023, Russia; fnm1948@mail.ru

DPYD-ассоциированная токсичность в терапии рака желудка: клинический случай

М.Ф. Кильмяшкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-6440-0172>, marina.kilmyashkina.1998@mail.ru

И.В. Колобаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, Kolobaeviv@yandex.ru

Ю.Б. Карагодина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

В.М. Хомяков¹, <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, vladimirkhom@mail.ru

Л.Н. Любченко^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>, clingen@mail.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 Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме

С учетом высокой распространенности и смертности от рака желудка в мировой популяции интерес к терапии данного заболевания растет. Стандартом лечения местнораспространенного рака желудка является комбинированный метод, включающий в себя радикальное хирургическое вмешательство с periоперационной полихимиотерапией (ПХТ). При злокачественном новообразовании желудка с удаленными метастазами и/или индексом перитонеального канцероматоза более 7, как и при местнораспространенной стадии, используется ПХТ на основе фторпиримидинов (ФП) (5-фторурацил, капецитабин), для которых характерно частое развитие токсических реакций. Анализ зарубежных литературных данных с представленными клиническими случаями токсичности ФП продемонстрировал, что характерными нежелательными явлениями при применении ФП являются диарея, тошнота/рвота, мукозиты, миелосупрессия,нейротоксичность и ладонно-подошвенный синдром. Примерно у 20–30% пациентов, получающих ФП, наблюдается тяжелая токсичность, которая может привести к летальному исходу в 1% случаев, при этом основной причиной является дефицит фермента дигидропиримидиндегидрогеназы. В связи с отсутствием рекомендаций по тестированию мутаций и полиморфизмов в гене *DPYD* при раке желудка в Российской Федерации актуальна информация о терапии токсических постхимиотерапевтических явлений в отдельных клинических случаях. Особый интерес представляет клиническое наблюдение пациентки 43 лет с морфологически верифицированной аденокарциномой желудка, индексом перитонеального канцероматоза 7 и отсутствием иных удаленных метастазов. После трех реализованных курсов химиотерапии с включением 5-фторурацила и оксалиплатина у пациентки развилась тяжелая гематологическая, гастроинтестинальная токсичность, полинейропатия, в связи с чем было выполнено молекулярно-генетическое исследование – определение генотипа *DPYD*2A/13*, ассоциированного с высоким риском развития токсичности при ПХТ. По результатам исследования в гене *DPYD* выявлена герминальная миссенс-мутация NM_000110.4(DPYD): c.2194G>A (p.Val732Ile). Представленный анализ информации научных источников и данные собственного клинического наблюдения демонстрируют необходимость оценки статуса гена *DPYD* у пациентов с раком желудка, подлежащих терапии ФП. Также остается открытым вопрос регистрации антидота к 5-фторурацилу и капецитабину – триацетата уридина – в Российской Федерации.

Ключевые слова: рак желудка, аденокарцинома, мутация, ген *DPYD*, полихимиотерапия

Для цитирования: Кильмяшкина МФ, Колобаев ИВ, Карагодина ЮБ, Хомяков ВМ, Любченко ЛН. DPYD-ассоциированная токсичность в терапии рака желудка: клинический случай. *Медицинский совет*. 2025;19(10):158–163. <https://doi.org/10.21518/ms2025-245>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DPYD-associated toxicity in gastric cancer therapy: Clinical case

Marina F. Kilmyashkina¹, <https://orcid.org/0000-0002-6440-0172>, marina.kilmyashkina.1998@mail.ru

Ilya V. Kolobaev¹, <https://orcid.org/0000-0002-3573-6996>, Kolobaeviv@yandex.ru

Yulia B. Karagodina¹, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Vladimir M. Khomyakov¹, <https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>, vladimirkhom@mail.ru

Liudmila N. Lyubchenko^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>, clingen@mail.ru

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

² Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 51, Bldg. 4, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

³ National Medical Research Radiological Center; 4, Korolev St., Obninsk, 249036, Russia

Abstract

Given the high prevalence and mortality from gastric cancer in the global population, interest in the treatment of this disease is growing. The standard treatment for locally advanced gastric cancer is a combined method that includes radical surgery with perioperative polychemotherapy. For gastric cancer with distant metastases and/or a peritoneal carcinomatosis index of more than 7, as well as for the locally advanced stage, polychemotherapy based on fluoropyrimidines (FP) (5-fluorouracil, capecitabine) is used, which are characterized by the frequent development of toxic reactions. Analysis of foreign literature data with presented clinical cases of FP toxicity demonstrated that characteristic adverse events when using FP are diarrhea, nausea/vomiting, mucositis, myelosuppression, neurotoxicity and palmar-plantar syndrome. Approximately 20–30% of patients receiving FP experience severe toxicity, which can lead to death in 1% of cases, with the main cause being a deficiency of the enzyme dihydropyrimidine dihydrogenase. Due to the lack of recommendations for testing mutations and polymorphisms in the *DYPD* gene for gastric cancer in the Russian Federation, information on the treatment of toxic post-chemotherapy phenomena in individual clinical cases is relevant. Of particular interest is the clinical observation of a forty-three-year-old patient with morphologically verified gastric adenocarcinoma, a peritoneal carcinomatosis index of 7 and the absence of other distant metastases. After three courses of chemotherapy with the inclusion of 5-fluorouracil and oxaliplatin, the patient developed severe hematological, gastrointestinal toxicity, polyneuropathy, and therefore, on a planned basis. A molecular genetic study was performed to determine the genotype of *DYPD**2A/13 associated with a high risk of toxicity during chemotherapy. According to the results of the study, a germinal missense mutation NM_000110.4(*DYPD*): c.2194G>A (p.Val732Ile) was detected in the *DYPD* gene. The presented analysis of information from scientific sources and the data of our own clinical observation demonstrate the need to assess the status of the *DYPD* gene in patients subject to FP therapy. The issue of registering an antidote to 5-fluorouracil and capecitabine – uridine triacetate in the Russian Federation also remains open.

Keywords: gastric cancer, adenocarcinoma, mutation, *DYPD* gene, polychemotherapy

For citation: Kilmyashkina MF, Kolobaev IV, Karagodina YuB, Khomyakov VM, Lyubchenko LN. DYPD-associated toxicity in gastric cancer therapy: Clinical case. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(10):158–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-245>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аденокарцинома желудка (АКЖ) является пятым по распространенности видом рака и пятой причиной смерти от рака во всем мире, на ее долю приходится почти 660 000 смертей в год [1]. Заболеваемость и распространенность АКЖ варьируются в зависимости от региона, при этом ее распространенность среди мужчин в два раза выше, чем среди женщин. Новые данные продемонстрировали, что в Восточной Азии, Центральной и Восточной Европе наблюдается самый высокий уровень заболеваемости АКЖ. На эти регионы в совокупности приходится 87% всех новых случаев, зарегистрированных в мире. В Африке и Северной Америке наблюдались значительно более низкие показатели [2, 3].

В Российской Федерации среди заболевших в 2022 г. с впервые в жизни установленным диагнозом на поздних стадиях зафиксировано 57,5% случаев рака желудка (РЖ) [4]. В структуре онкологической заболеваемости в 2023 г. РЖ составил 3,9% случаев у женщин и 6,3% случаев у мужчин соответственно, также отмечено постепенное снижение заболеваемости в течение последних 10 лет [5].

К традиционным факторам риска развития РЖ относятся инфекция *Helicobacter pylori*, курение, ожирение и употребление алкоголя, однако существуют заметные различия в относительном риске развития РЖ в зависимости от этих факторов [6].

Для оценки поведения опухоли при РЖ было предложено множество классификаций. Классификация Лоренса, предложенная в 1965 г., является наиболее полезной и широко применяемой классификационной системой при РЖ [7]. Согласно данной классификации, РЖ подразделяется на кишечный тип и диффузный (перстневидноклеточный) тип. Два гистологических подтипа имеют

различную эпидемиологию и прогноз при РЖ. Кроме того, у группы пациентов в образцах обнаруживаются как кишечный, так и диффузный типы, которые относятся к смешанному типу [8].

На сегодняшний день общепризнанным стандартом лечения местнораспространенного РЖ является комбинированный метод, включающий в себя радикальное хирургическое вмешательство с periоперационной полихимиотерапией (ПХТ) по схеме FLOT (доцетаксел 50 мг/м² в/в, оксалиплатин 85 мг/м² в/в, кальция фолинат 200 мг/м² в/в, 5-фторурацил 2 600 мг/м² в/в 24 ч) [9]. Однако зачастую пациенты с РЖ обращаются за медицинской помощью на генерализованных стадиях заболевания. Перитонеальная диссеминация как форма метастазирования более всего характерна для заболевания с перстневидноклеточной структурой. Так, в популяционном анализе данных 5 220 пациентов с РЖ из Нидерландов общая частота перитонеальных метастазов (ПМ) составила 14%, а частота только перитонеальных метастазов – 9%. Медиана выживаемости пациентов с ПМРЖ в этом национальном реестре составила 4 мес. [10].

В соответствии с текущими международными рекомендациями при неоперабельном РЖ рекомендуется системная терапия фторурацилом (ФУ) и оксалиплатином или капцитабином и оксалиплатином. Режим лечения может быть изменен, если опухоль имеет сверхэкспрессию HER2, экспрессию PD-L1 или MSI-H-статус. Пациенты с положительной цитологией или малообъемным поражением брюшины (индекс перитонеального карциноматоза [PCI] < 7) могут «перейти» к отрицательной цитологии или разрешению ПМ после внутрибрюшинной терапии и могут быть кандидатами на последующую гастрэктомию [11].

Характерными побочными эффектами для фторпирамидинов (ФП) являются диарея, тошнота и рвота, мукозиты,

миелосупрессия, ладонно-подошвенный синдром, а также нейротоксические явления, чаще энцефалопатия у женщин [12, 13].

Примерно у 20–30% пациентов, получающих ФП, наблюдается тяжелая токсичность, которая может привести к летальному исходу в 1% случаев, при этом основной причиной является дефицит фермента дигидропириимидиндегидрогеназы (DPD) [14, 15].

Ген *DYPD*, кодирующий дигидропириимидиндегидрогеназу, расположен на хромосоме 1p21.3 и занимает 850,3 килобаз, из которых только 3 078 пар оснований кодируют белок. *DYPD* состоит из 23 экзонов размером от 69 до 961 пар оснований, а также инtronных участков, протяженность которых составляет 43 килобазы [16]. В настоящее время в базе данных ClinVar зарегистрировано более 400 одноклеточных вариантов гена *DYPD*, однако лишь небольшое их количество было классифицировано как патогенные/вероятно патогенные или функционально связанные с токсичностью 5-фторурацила. Клинические исследования установили, что четыре варианта гена *DYPD*: c.1679 T>G p.(Ile560Ser) (rs55886062), c.2846A>T p.(Asp949Val) (rs67376798), c.1129-5923C>G (rs75017182) и c.1905+1G>A (rs3918290) ассоциированы с повышенным риском развития 5-FU-ассоциированной токсичности [17, 18].

Примерно у 3–5% населения в целом наблюдается частичное снижение активности DPD, тогда как у 0,2% наблюдается полный дефицит DPD [19, 20].

Учитывая применение ФУ и капецитабина в терапии АКЖ, стоит обратить особое внимание на статус гена *DYPD* у пациентов, подлежащих специализированному лекарственному лечению.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 43 лет. В январе 2024 г. обнаружено злокачественное новообразование желудка. По данным морфологического и иммуногистохимического исследований: перстневидноклеточный рак, MSS, Her2/neu – негативный.

При эзофагогастродуоденоскопии по малой кривизне, начиная с верхней трети и до нижней трети тела желудка, определяется язвенный дефект размером 5 × 3 см с фибрином в дне, края подрыты, воспалительный вал выражен. ПЭТ/КТ с 18-ФДГ: определяется гиперметаболическая протяженная опухоль по малой кривизне желудка – толщина до 19 мм, SUVmax 11,6.

Пациентка обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена с целью дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения. Выполнена диагностическая лапароскопия, биопсия брюшины – индекс перитонеального канцероматоза (PCI) 7. По данным планового гистологического исследования: метастаз перстневидноклеточного рака в брюшину, что подтверждено ИЦХ-исследованием с эпителиальным маркером BerEp4, экспрессия которого положительная в опухолевых клетках. Цитологическое исследование асцитической жидкости выявило специфический метастатический экссудат с наличием единичных клеток перстневидноклеточного рака. Клиническая ситуация обсуждена на онкологическом

консилиуме: рекомендовано проведение лекарственного лечения по схеме mFOLFOX6 в количестве 4 курсов с последующим контрольным обследованием.

После двух проведенных курсов ПХТ отмечена полинейропатия 2-й степени тяжести, в связи с чем принято решение о редукции дозы оксалиплатина до 65 мг/м². После окончания третьего курса ПХТ пациентка отметила повышение температуры тела до 37,4 °C, в течение недели нарастала слабость, сохранялись эпизоды повышения температуры тела, диарея до 9 раз в день, не купирующаяся приемом лоперамида, выраженный болевой синдром в околопупочной области живота. Самостоятельно принимала смеся в течение одного дня без эффекта. Пациентка госпитализирована с клинико-лабораторной картиной агранулоцитоза, гипербилирубинемии, токсического гастроэнтероколита, абдоминального болевого синдрома после проведенного курса ПХТ.

При дообследовании с использованием ультразвукового и рентгенологического методов исследований органов брюшной полости данных, свидетельствующих об острой хирургической патологии, не получено. Начата антибактериальная (цефоперазон + сульбактам, ванкомицин), анальгетическая, инфузционная, гепатопротекторная терапия, введение Г-КСФ. По данным компьютерной томографии выявлена динамическая кишечная непроходимость на фоне энтероколита, продолжена консервативная терапия. Начаты трансфузии свежезамороженной плазмы с целью терапии коагулопатии, добавлен флюконазол из-за повторяющихся эпизодов лихорадки, несмотря на восстановление лейкоцитарного ростка.

Через 5 сут. после госпитализации отмечено нарастание уровня прокальцитонина, выполнена смена схемы антибиотикотерапии (меропенем, линезолид). Через неделю после госпитализации при рентгенологическом исследовании органов брюшной полости с пероральным контрастированием бария сульфатом выявлена инструментальная картина тонкокишечной непроходимости. Принято решение о выполнении хирургического лечения в объеме: лапаротомия, ревизия брюшной полости, устранение кишечной непроходимости на фоне трансфузии компонентов крови. Интраоперационно тонкая и толстая кишки раздуты, локально отмечаются спазмированные участки тонкой кишки, клиническая ситуация трактована как динамическая кишечная непроходимость на фоне лекарственного энтероколита. Пациентка 2 сут. находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), далее в стабильном состоянии переведена в профильное отделение, продолжена антибактериальная, инфузционная, нейропротекторная терапия, нутритивная поддержка, трансфузии свежезамороженной плазмы.

Спустя 2 сут. отмечены эпизоды диареи с примесью несвернувшейся крови. По результатам клинического анализа крови: гемоглобин – 67 г/л. Начата трансфузия свежезамороженной плазмы, эритроцитарной взвеси, транексамовой кислоты, повторный перевод в ОРИТ. При эзофагогастродуоденоскопии признаков продолжающегося кровотечения не выявлено. По данным экстренной колоноскопии источник кровотечения не выявлен. Ангиография

висцеральных ветвей аорты: без признаков выхода контрастного вещества в полость кишечника.

В связи с дестабилизацией гемодинамики на фоне продолжающегося кишечного кровотечения начата вазопрессорная поддержка норадреналином. Однако через несколько часов с учетом неэффективности консервативной гемостатической терапии принято решение об экстренном хирургическом лечении. Выполнена релапаротомия, ревизия органов брюшной полости, резекция подвздошной кишки, формирование ручного межкишечного анастомоза «бок в бок», дренирование. Интраоперационно, при проведении колоноскопии, обнаружена эндоскопическая картина состоявшегося кишечного кровотечения. Во всех отделах толстой кишки источника кровотечения не выявлено.

Далее, при нахождении в ОРИТ, многократные эпизоды диареи с кровью, постоянные гемотрансфузии. Принято решение о повторном экстренном хирургическом лечении в объеме релапаротомии, ревизии брюшной полости, интраоперационной энтероскопии. При ревизии петли тонкой кишки и толстая кишка расширены (парез), заполнены жидкой кровью на всем протяжении. На расстоянии 120 см от связки Трейтца в просвете тощей кишки определяется плотная тромботическая масса на протяжении 15 см, стена кишки в этом месте багрово-синюшного цвета. Выше этого участка на 20 см и ниже на 80 см отмечается умеренное утолщение стенки тонкой кишки с патологическими инъецированными и извитыми сосудами по брыжеечному краю. Остальные отделы тонкой кишки и толстая кишка без видимых изменений. Ранее сформированный межкишечный анастомоз без особенностей. Выполнена энтеротомия выше и ниже на 5 см от участка измененной тонкой кишки с тромбом, проведена энтероскопия, при которой выявлена протяженная язвенная поверхность тонкой кишки с отсутствием эпителия слизистой, являющаяся источником кровотечения. Интраоперационная картина расценена как результат системного токсического воздействия химиотерапевтических препаратов на тонкую кишку.

Выполнена резекция измененного участка тонкой кишки, сформирован 2-рядный межкишечный анастомоз «бок в бок», продолжена консервативная гемостатическая терапия. Проведена телемедицинская консультация с профильным колопроктологическим учреждением, рекомендовано добавление топического стероида будесонида к терапии эрозивно-язвенного энтерита.

С учетом развития серьезных токсических эффектов выполнено молекулярно-генетическое исследование – определение генотипа DPYD*2A/13 (c.2194G>A, c.2846A>T, c.1905+1G>A, c.1129-5923C>G, c.1236G>A/1905+1A, c.2194G>A), ассоциированного с высоким риском развития токсичности при ПХТ. Были использованы метод PCR (Veriti Thermal Cycler, Applied Biosystems) и секвенирование (платформа ABI Prism 3500xL Genetic Analyzer, Applied Biosystems). По результатам исследования ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови с использованием набора «РеалБест экстракция 100», в гене DPYD выявлена герминальная миссенс-мутация NM_000110.4(DPYD):c.2194G>A (p.Val732Ile), DPYD DEFICIENCY.

Мутация c.2194G>A в гене *DPYD* зарегистрирована в международной базе данных ClinVar¹ как вариант, ассоциированный с дефицитом фермента дигидропиридимиднегидрогеназы и высоким риском развития токсичности в процессе ПХТ с использованием ФУ, капецитабина в моно- и комбинированной ПХТ.

В дальнейшем проведены сеансы плазмообмена, терапия местными противовспалительными препаратами (месалазин) и местными глюокортикоидами (будесонид) а также инфузционная, антибактериальная, нутритивная поддерживающая терапия и гемотрансфузии. Состояние пациентки остается стабильно тяжелым. Несмотря на проводимую терапию, кишечные кровотечения продолжают рецидивировать.

Пациентка продолжала находиться в условиях отделения клиники. Спустя 2 мес. после госпитализации выполнена повторная релапаротомия в связи с развитием клинико-инструментальной картины механической тонко-кишечной непроходимости. Однако интраоперационно выявлен обширный спаечный процесс, который не позволяет сформировать питательную юностому.

Суммарно больная провела в стационаре 108 койко-дней, из которых 50 койко-дней – в ОРИТ. Реализовано пять хирургических вмешательств, проведена трансфузия более пятидесяти доз свежезамороженной плазмы и сорока доз эритроцитарной взвеси, многочисленные лабораторные и инструментальные исследования. Несмотря на проведенное в полном объеме симптоматическое лечение, больная погибла от токсических осложнений химиотерапии, развившегося спаечного процесса и, как следствие, кахексии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В международной литературе представлены многочисленные публикации случаев токсичности при использовании ФП в лекарственной терапии злокачественных новообразований при наличии мутаций в гене *DPYD*. В работе M. Ishiguro et al. описан подобный клинический пример 63-летнего пациента из Японии с АКЖ, который получал лекарственное лечение с пероральным приемом капецитабина, внутривенными введениями цисплатина и трастузумаба [21]. На 8-й день терапии у него развились сильная диарея и мукозит. На этом фоне лекарственное противоопухолевое лечение прекращено. На 14-й день у пациента развились почечная недостаточность и фебрильная нейтропения, а также пневмония, вызванная *Candida albicans*. После интенсивного консервативного лечения началось клиническое улучшение. Паллиативная помощь продолжалась до тех пор, пока пациент не погиб от основного заболевания.

Согласно результатам проведенных лабораторных исследований, уровень дигидропиридимиднегидрогеназы был низким и составлял 3,18 Ед/мг белка. Результат генотипирования *DPYD* выявил три варианта в положениях 1615 (G>A), 1627 (A>G) и 1896 (T>C), в экзонах 13, 13 и 14 соответственно [21].

D. Mukherji et al. из Американского университета Бейрута сообщили о клиническом случае лечения 59-летней

¹ NM_000110.4(DPYD):c.2194G>A (p.Val732Ile) AND Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/267058348/>.

ливанской женщины, которая получала ПХТ по протоколу FOLFIRINOX (иринотекан 180 мг/м² в/в, оксалиплатин 85 мг/м² в/в, кальция фолинат 400 мг/м² в/в, 5-фторурацил 250–400 мг/м² в/в струйно + 2200–2400 мг/м² в/в 46–48 ч) по поводу метастатической adenокарциномы поджелудочной железы. В течение недели пациентка обратилась с жалобами на потерю веса и снижение аппетита из-за одиночной. Был выставлен диагноз «мукозит 4-й степени» и назначен флюконазол, а затем ацикловир. Из-за невозможности самостоятельного питания пациентка была переведена на полное парентеральное питание с коррекцией электролитов. Отмечена диарея (3–4 эпизода в сутки), назначен лоперамид. На 2-й день госпитализации у пациентки развилась фебрильная нейтропения, поэтому ей была назначена антибиотикотерапия: пиперациллин и тазобактам + ванкомицин. Также использовались гранулоцитарные колониестимулирующие факторы ежедневно в течение 9 дней, а затем дважды в день в течение 3 дней, пока нейтропения не разрешилась. Во время пребывания в больнице у пациентки также развились анемия и тромбоцитопения. Из-за серьезных побочных эффектов лечение по протоколу FOLFIRINOX было прекращено, несмотря на снижение уровня опухолевого маркера, схема лечения была изменена на гемцитабин и наб-паклитаксел с хорошим ответом на лечение. При исследовании генов DPYD и UGT1A1 у пациентки были обнаружены три различных варианта гена DPYD: гетерозиготные патогенные варианты DPYD*2A – вариант сайта сплайсинга 1905+1G>A, (IVS14+1), миссенс-мутации c.1601G>A (p.Ser534Asn) и c.2194G>A (p.Val732Ile), ассоциированные с дефицитом фермента дигидропиридимиднегидрогеназы и высоким риском развития токсичности [22].

В международном онкологическом сообществе ДНК-тестирование с целью оценки дефицита DPD до начала лечения получило широкое распространение. Первой страной, внесшей обязательное тестирование мутации гена DPYD при применении ФУ и его производных в терапии онкологических заболеваний, стала Франция в 2018 г. [23].

С целью купирования нежелательных токсических реакций при применении ФП в 2015 г. разработан и одобрен FDA триацетат уридина – пероральное пролекарство уридина, которое конкурирует с цитотоксическими метаболитами ФП за встраивание в нуклеотиды. Первоначальные исследования на людях показали, что триацетат уридина более чем в два раза увеличивает максимально переносимую еженедельную болячную дозу 5-фторурацила. Было обнаружено, что препарат повышает выживаемость пациентов с передозировкой ФП и тяжелой токсичностью с 16 до 94%, при этом 34% пациентов смогли возобновить химиотерапию в течение 30 дней. В пяти отчетах о случаях отсроченной токсичности ФП показано улучшение состояния после лечения триацетатом уридина через 120–504 ч после последнего приема ФП, что свидетельствует об эффективности за пределами показаний, указанных в лицензии FDA (триацетат уридина является эффективным противоядием, если его вводить в течение 96 ч после воздействия) [24]. Триацетат уридина доступен на международном уровне по схеме расширенного доступа.

ВЫВОДЫ

Представленный обзор мировой литературы и собственное клиническое наблюдение не только демонстрируют необходимость оценки статуса гена DPYD у пациентов, подлежащих терапии ФП, но и подтверждают целесообразность дальнейшего изучения дозировок вводимых лекарственных препаратов при наличии мутаций в вышеуказанным гене. Это связано с тем, что стандартные дозировки препаратов способны привести к смертельному исходу или значимым осложнениям при терапии злокачественных новообразований, а также к увеличению частоты и длительности госпитализаций и росту экономического бремени системы здравоохранения.



Поступила / Received 06.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2025

Принята в печать / Accepted 03.06.2025

Список литературы / References

- 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>.
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
- Röcken C. Predictive biomarkers in gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(1):467–481. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04408-0>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, ШахзадоваАО, Лисичникова ИВ (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 275 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/zis-2022-elektronnaya-versiya.pdf.
- Каприн АД, Старинский ВВ, ШахзадоваАО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 276 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/zis-2023.pdf.
- Wu LW, Jang SJ, Shapiro C, Fazlollahi L, Wang TC, Ryem SW, Moy RH. Diffuse Gastric Cancer: A Comprehensive Review of Molecular Features and Emerging Therapeutics. *Target Oncol.* 2024;19(6):845–865. <https://doi.org/10.1007/s11523-024-01097-2>.
- Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>.
- Chen YC, Fang WL, Wang RF, Liu CA, Yang MH, Lo SS et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2016;22(1):197–202. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-9996-6>.
- Бесова НС, Калинин АЕ, Неред СН, Трякин АА, Гамаюнов СВ, Козлов НА и др. *Рак желудка: клинические рекомендации*. М.; 2020. 83 с. Режим доступа: https://cr.mrzdrav.gov.ru/view-cr/574_1.
- Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: A population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014;134(3):622–628. <https://doi.org/10.1002/ijc.28373>.
- Gingrich A, Manguso N, Zuckerman R. Treatment of Gastric Cancer Carcinomatosis. *Surg Clin North Am.* 2025;105(1):95–107. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2024.06.008>.
- Ong CS, Gao JL, Tan YJ. Capecitabine related neurotoxicity: Clinical and radiologic features. *J Neurol Sci.* 2022;442:120444. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120444>.
- Iscan D, Tolay R, Bayram E, Demir T, Bicakci S. Capecitabine-related neurotoxicity presenting with aphagia. *J Oncol Pharm Pract.* 2023;29(3):746–749. <https://doi.org/10.1177/10781552221116329>.
- van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer.* 2004;40(7):939–950. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.12.004>.

15. Pan X, Wang C, Wang F, Li P, Hu Z, Shan Y, Zhang J. Development of 5-Fluorouracil derivatives as anticancer agents. *Curr Med Chem.* 2011;18(29):4538–4556. <https://doi.org/10.2174/092986711797287584>.
16. Wei X, Elizondo G, Sapone A, McLeod HL, Raunio H, Fernandez-Salgado P, Gonzalez FJ. Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Genomics.* 1998;51(3):391–400. <https://doi.org/10.1006/geno.1998.5379>.
17. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1639–1650. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00286-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00286-7).
18. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210–216. <https://doi.org/10.1002/cpt.911>.
19. Wei Y, Yang P, Cao S, Zhao L. The combination of curcumin and 5-fluorouracil in cancer therapy. *Arch Pharm Res.* 2018;41(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s12272-017-0979-x>.
20. Diasio RB, Offer SM. Testing for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency to Individualize 5-Fluorouracil Therapy. *Cancers.* 2022;14(13):3207. <https://doi.org/10.3390/cancers14133207>.
21. Ishiguro M, Takenaka R, Ogura K, Hiratsuka A, Takeda H, Kawai D et al. A Japanese Patient with Gastric Cancer and Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency Presenting with DPYD Variants. *Acta Med Okayama.* 2020;74(6):557–562. <https://doi.org/10.18926/AMO/61217>.
22. Mukherji D, Massih SA, Tfayli A, Kanso M, Faraj W. Three different polymorphisms of the DPYD gene associated with severe toxicity following administration of 5-FU: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2013-z>.
23. Loriot MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G et al. Dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-UnionCancer and RNPgx networks. *Bull Cancer.* 2018;105(4):397–407. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.02.001>.
24. Thompson JT, Wood DM, Dargan PI. Review of the fluoropyrimidine anti-dote uridine triacetate. *Br J Clin Pharmacol.* 2025;91(3):615–627. <https://doi.org/10.1111/bcpt.16319>.

Вклад авторов:**Концепция статьи – Л.Н. Любченко, М.Ф. Кильмяшкина****Написание текста – М.Ф. Кильмяшкина, И.В. Колобаев, В.М. Хомяков****Обзор литературы – М.Ф. Кильмяшкина, Ю.Б. Карагодина****Анализ материала – И.В. Колобаев, В.М. Хомяков,****Ю.Б. Карагодина****Редактирование – М.Ф. Кильмяшкина****Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Н. Любченко****Contribution of authors:****Concept of the article – Liudmila N. Lyubchenko, Marina F. Kilmyashkina****Text development – Marina F. Kilmyashkina, Ilya V. Kolobaev,****Vladimir M. Khomyakov****Literature review – Marina F. Kilmyashkina, Yulia B. Karagodina****Material analysis – Ilya V. Kolobaev, Vladimir M. Khomyakov,****Yulia B. Karagodina****Editing – Marina F. Kilmyashkina****Approval of the final version of the article – Liudmila N. Lyubchenko****Согласие пациентов на публикацию:** законный представитель пациента подписал информированное согласие на публикацию своих данных.**Basic patient privacy consent:** the patient's legal representative has signed an informed consent to the publication of their data.**Информация об авторах:****Кильмяшкина Марина Федоровна**, аспирант, врач-онколог хирургического отделения комбинированных методов лечения с химиотерапией, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; marina.kilmyashkina.1998@mail.ru**Колобаев Илья Владимирович**, к.м.н., заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением отдела торакоабдоминальной онкохирургии, 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; Kolobaeviv@yandex.ru**Карагодина Юлия Борисовна**, 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; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com**Хомяков Владимир Михайлович**, к.м.н., заведующий научным торакоабдоминальным хирургическим отделением отдела торакоабдоминальной онкохирургии 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; vladimirkhom@mail.ru**Любченко Людмила Николаевна**, д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий, онколог, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 4; Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; clingen@mail.ru**Information about the authors:****Marina F. Kilmyashkina**, Postgraduate Student, Oncologist of the Surgical Department of Combined Treatment Methods with Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; marina.kilmyashkina.1998@mail.ru**Ilya V. Kolobaev**, Cand. Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; Kolobaeviv@yandex.ru**Yulia B. Karagodina**, Researcher, 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; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com**Vladimir M. Khomyakov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Thoracoabdominal Surgical Department of the Department of Thoracoabdominal Oncosurgery, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; vladimirkhom@mail.ru**Liudmila N. Lyubchenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 51, Bldg. 4, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia; Oncologist, National Medical Research Radiological Center; 4, Korolev St., Obninsk, 249036, Russia; clingen@mail.ru

<https://doi.org/10.21518/ms2025-247>

Клинический случай / Clinical case

Достижение полного ответа у пациента с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого на химиоиммунотерапии: клинический случай

Л.В. Криволапова[✉], <https://orcid.org/0009-0009-2544-068X>, Krivllv@yandex.ru

В.О. Мещерин, <https://orcid.org/0009-0000-9412-1302>, Doconco@yandex.ru

С.О. Попов, <https://orcid.org/0000-0002-4488-1597>, dr.Popov_S@mail.ru

Н.А. Аверина, <https://orcid.org/0009-0003-6353-8457>, nat0007@mail.ru

Научно-клинический центр №1 Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, корп. 1

Резюме

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – распространенный тип злокачественных новообразований, являющийся ведущей причиной смерти от рака во всем мире. В Российской Федерации, по данным статистических отчетов, отмечается рост заболеваемости. Плоскоклеточный гистологический вариант НМРЛ выявляется в 25–30% случаев рака легкого и относится к неблагоприятным подтипу. Более 10 лет назад химиотерапия была единственным зарегистрированным средством лечения метастатического плоскоклеточного НМРЛ. В эру ингибиторов контрольных точек количество опций терапии НМРЛ возросло. Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 3-й фазы KEYNOTE-407 показали несомненно лучшую эффективность комбинации пембролизумаба и химиотерапии по сравнению с химиотерапией и плацебо у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ в отношении медианы выживаемости без прогрессирования – 8,0 против 5,1 мес. и медианы общей выживаемости – 17,1 против 11,6 мес. В данной работе представлено клиническое наблюдение эффективного лечения некурящего мужчины с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ с большой распространенностью опухолевого процесса комбинацией пембролизумаба и стандартной химиотерапии. После 2 курсов химиоиммунотерапии наблюдалось значительное уменьшение симптомов заболевания, достижение частичного ответа, а после 4 курсов достигнут полный ответ с исчезновением всех опухолевых очагов. Далее была назначена поддерживающая терапия пембролизумабом. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки в марте 2025 г. сохраняется полный ответ. Комбинация пембролизумаба и химиотерапии в реальной клинической практике терапии пациента с большой распространенностью опухоли плоскоклеточного НМРЛ демонстрирует высокую эффективность в лечении.

Ключевые слова: плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, пембролизумаб, химиотерапия, ингибиторы контрольных точек, полный ответ, клинический случай

Для цитирования: Криволапова ЛВ, Мещерин ВО, Попов СО, Аверина НА. Достижение полного ответа у пациента с метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого на химиоиммунотерапии: клинический случай. Медицинский совет. 2025;19(10):164–169. <https://doi.org/10.21518/ms2025-247>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complete response to chemoimmunotherapy in a patient with metastatic squamous cell non-small cell lung cancer: A case report

Lyubov V. Krivolapova[✉], <https://orcid.org/0009-0009-2544-068X>, Krivllv@yandex.ru

Vladislav O. Meshcherin, <https://orcid.org/0009-0000-9412-1302>, Doconco@yandex.ru

Sergey O. Popov, <https://orcid.org/0000-0002-4488-1597>, dr.Popov_S@mail.ru

Natalya A. Averina, <https://orcid.org/0009-0003-6353-8457>, nat0007@mail.ru

Scientific and Clinical Center No. 1 of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2, Bldg. 1, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a common type of malignant neoplasm that is the leading cause of cancer death worldwide. In the Russian Federation, according to statistical reports, there is also an increase in morbidity. Squamous cell histological variant of NSCLC is detected in 25–30% of lung cancer cases and belongs to unfavorable subtype. More than 10 years ago, chemotherapy was approved the treatment for metastatic squamous cell NSCLC only. In the era of checkpoint inhibitors, the number of treatment options for NSCLC has increased. The results of a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial of KEYNOTE-407 showed undoubtedly better efficacy of the combination of pembrolizumab + chemotherapy compared with

chemotherapy and placebo in patients with metastatic squamous cell carcinoma in terms of median progression-free survival – 8.0 versus 5.1 months and median overall survival – 17.1 versus 11.6 months. This article presents a clinical observation efficacy combination of pembrolizumab and standard chemotherapy for the treatment of metastatic squamous cell NSCLC with high tumor burden. A significant reduction in disease symptoms and partial response were recorded after two courses of chemoimmunotherapy. Complete response achieved after four courses. Maintenance therapy with pembrolizumab was prescribed. According to the results of chest CT scans in March 2025, a complete response was maintained. Combination of pembrolizumab and chemotherapy in real clinical practice of therapy of a patient with a big tumor burden of squamous cell NSCLC demonstrates high efficacy in the treatment.

Keywords: squamous cell non-small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, chemotherapy, checkpoint inhibitors, complete response, case report

For citation: Krivolapova LV, Meshcherin VO, Popov SO, Averina NA. Complete response to chemoimmunotherapy in a patient with metastatic squamous cell non-small cell lung cancer: A case report. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(10):164–169. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-247>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого – нозологическая единица, котораяочно занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. самым распространенным онкологическим заболеванием был именно рак легких, составляя 12,4% от общего числа новых случаев рака (2,5 млн). Он же и основная причина смертности – 1,8 млн случаев (18,7% от общего числа смертей от рака) [1].

Не менее важным представляется факт запущенности процесса на момент постановки первоначального диагноза. Так, за 2023 г. в России около 42,5% новых случаев рака легкого приходилось на IV стадию, тогда как в 2013 г. данный показатель составлял 39,4% [2]. Это, несомненно, говорит о необходимости совершенствования мер первичной и вторичной профилактики, а также повышения осведомленности врачей первичного звена о данной проблеме.

Однако стоит отметить и позитивные тенденции, например, в отношении показателей одногодичной летальности с момента постановки диагноза, составлявших 51,8% в 2013 г. и 44,3% в 2023 г. [2]. Такая динамика, безусловно, связана с совершенствованием стандартов оказания помощи пациентам, появлением новых лекарственных препаратов, а также определением предиктивных маркеров и оптимальной последовательности данной терапии.

Несмотря на то что применение химиотерапии (ХТ) до сих пор остается важным компонентом лечения больных распространенным немелоклеточным раком легкого (НМРЛ), наибольшие успехи последних лет связаны с внедрением иммунотерапии. Терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета позволяет достигать длительного контроля над заболеванием при сохранении удовлетворительного качества жизни за счет меньшей частоты развития нежелательных явлений и связанных с ними перерывов в лечении.

На сегодняшний день сформирована обширная доказательная база эффективности терапии распространенного НМРЛ ингибиторами контрольных точек иммунитета как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. Знаковым событием в области клинической онкологии, впоследствии

сформировавшим новый подход к лечению пациентов с НМРЛ, стали результаты многоцентрового рандомизированного исследования 3-й фазы KEYNOTE-024. В анализ было включено 305 пациентов с распространенным плоско- и неплоскоклеточным (аденокарциномой) НМРЛ, где было показано, что монотерапия анти-PD1 препаратом пембролизумаб у пациентов с уровнем экспрессии в опухоли PD-L1 TPS 50% и более, а также отсутствием активирующих мутаций EGFR и ALK транслокаций позволила достичь медианы общей выживаемости (ОВ) 26,3 мес. (95% ДИ 18,3–40,4) по сравнению с 13,4 мес. (95% ДИ 9,4–18,3) в группе пациентов, получающих ХТ 1-й линии на основе платиновых агентов (HR = 0,62; 95% ДИ 0,48–0,81). 5-летняя ОВ составила 31,9% для терапии пембролизумабом и 16,3% для ХТ [3]. Достигнутый успех стал поводом для дальнейшего изучения возможностей применения терапии ингибиторами контрольным точек иммунитета у пациентов с впервые диагностированным распространенным НМРЛ, в том числе в комбинации с уже существующими режимами лечения. Этому также способствовало накопление данных о косвенном влиянии ХТ на иммуногенность опухоли путем изменения соотношения популяций иммунокомпетентных клеток, в первую очередь за счет истощения более чувствительных к цитотоксическим агентам миелоидных супрессорных клеток и Т-регуляторных клеток [4, 5].

Пембролизумаб в комбинации с химиотерапевтическими режимами показал свою эффективность при неплоскоклеточном и плоскоклеточном гистологическом варианте распространенного НМРЛ вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1.

Далее будет представлен клинический случай, который демонстрирует достижение полного ответа на фоне лечения комбинированным режимом химиоиммунотерапии пациента с плоскоклеточным раком легкого, имеющего большую исходную распространенность опухолевого процесса и высокий уровень экспрессии PD-L1.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Впервые в клинику пациент К. 39 лет обратился в конце февраля 2024 г. с жалобами на периодический сухой кашель, выраженную одышку при умеренной физической нагрузке и болевой синдром, оцениваемый в 6 баллов по

числовой рейтинговой шкале. Наследственный анамнез со стороны онкопатологии не отягощен, вредные привычки отрицают. Ранее, в середине января 2024 г., по месту жительства в связи с жалобами на сухой кашель и быструю утомляемость пациенту было рекомендовано проведение бронхоскопии, в ходе которой выявлено объемное образование левого верхнедолевого бронха, полностью обтурирующее его просвет. Проведена биопсия, гистологически – низкодифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак бронха.

Опухолевый материал был отдан на консультативный пересмотр в отделение патоморфологии РНЦХ им. Б.В. Петровского (НКЦ №1). По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований гистологическая картина более всего соответствует низкодифференцированному плоскоклеточному раку бронха с признаками сосудистой инвазии. PD-L1 (SP263) – позитивный (80% ТС, 10% IC, CPS – 84).

В последующем было проведено комплексное обследование с целью стадирования опухолевого процесса в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), брюшной полости и малого таза с в/в контрастированием, магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с в/в контрастированием.

КТ ОГК от 20.03.2024: верхнедолевой бронх слева обтурирован, вероятно, опухолью, верхняя доля представлена солидной массой $98 \times 83 \times 130$ мм с неравномерным накоплением контраста, преимущественно по перipherии. В верхней и средней долях правого легкого множественные узловые образования неправильной формы с интенсивным накоплением контраста, размером 35×25 мм. Лимфатические узлы (л/у) средостения в виде конгломерата 43×33 мм, преваскулярные – до 19 мм (рис. 1). Со стороны органов брюшной полости, малого таза, а также центральной нервной системы – без признаков отдаленного метастазирования. Пациенту был установлен диагноз: плоскоклеточный рак левого легкого, cT4N3M1, IV ст, метастатическое поражение правого легкого, PD-L1 CPS – 84.

Назначена терапия трамадолом пролонгированного действия по 100 мг 2 раза в день с целью обезболивания. В ходе обсуждения тактики дальнейшего ведения на онкологическом консилиуме РНЦХ им. Б.В. Петровского (НКЦ №1) принято решение о проведении 1-й линии лечения по схеме: пембролизумаб 200 мг в/в капельно в 1-й день + паклитаксел 200 мг/м² в/в капельно в 1-й день + карбоплатин AUC-6 в/в капельно в 1-й день. Цикл – 21 день. Всего 4 курса. Контрольное обследование каждые 6–8 нед. При отсутствии отрицательной динамики после 4 курсов химиоиммунотерапии рекомендовано проведение поддерживающей иммунотерапии по схеме: пембролизумаб 200 мг в/в капельно в 1-й день. Цикл – 21 день. Лечение продолжается до прогрессирования или развития непереносимой токсичности, максимально до 2 лет.

С 29.03.2024 по 19.04.2024 было проведено 2 курса 1-й линии лечения по вышеуказанной схеме. Серьезных нежелательных явлений (3-й и 4-й степени) на фоне проводимой терапии зафиксировано не было. Пациент отмечал выраженное уменьшение одышки, а также потребности в использовании опиоидных анальгетиков.

При проведении контрольного обследования 10.05.2024, по сравнению с данными КТ от 20.03.2024 (рис. 2), отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли левого легкого с $130 \times 83 \times 98$ мм до $46 \times 36 \times 44$ мм. Левая легочная артерия в настоящий момент не сужена (ранее была сдавлена на 2/3 диаметра опухолевыми массами). Правая легочная артерия также не сужена (ранее была сдавлена прикорневыми л/у на 3/4 диаметра). Л/у корней обоих легких, л/у на уровне бифуркации, аортопульмонального окна и паратрахеальные значительно уменьшились в размерах вплоть до полного их регресса. Помимо этого, отмечается уменьшение размеров и количества очагов в верхней и средней долях правого легкого, в настоящий момент максимальные размеры очагов – до 12 мм (ранее до 35×25 мм). Частичный ответ согласно критериям RECIST 1.1 и iRECIST.

С 17.05.2024 по 07.06.2024 проведены 3-й и 4-й курсы 1-й линии лечения по схеме «пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин». Пациент отмечает полное отсутствие одышки и болевого синдрома, в связи с чем суточная дозировка трамадола была постепенно снижена с последующей полной отменой препарата. По данным КТ от 20.06.2024 (рис. 3),

• Рисунок 1. Результаты компьютерной томографии до начала 1-й линии терапии

• Figure 1. Chest CT scan before 1st line treatment



• Рисунок 2. Результаты компьютерной томографии спустя 2 курса терапии

• Figure 2. Chest CT scan after 2 course of treatment



по сравнению с исследованием от 10.05.2024, отмечается выраженная положительная динамика в виде регресса образования верхней доли левого легкого (размеры образования от 03.2024 составляли $98 \times 83 \times 130$ мм), регресса ранее определяемых метастатических очагов в верхней и средней долях правого легкого (ранее, от 03.2024, множественные узловые образования неправильной формы размером 35×25 мм). Внутригрудная лимфаденопатия не определяется (ранее, 03.2024, л/у средостения и правого легкого – в виде конгломерата 43×33 мм, преваскулярные – до 19 мм). Слева по ходу бронха C3 невыраженный фиброз с наличием уплотнения по медиастинальной плевре размером 17×27 мм (ранее 26×36 мм). Полный ответ согласно критериям RECIST 1.1 и iRECIST.

С учетом достигнутой положительной динамики пациент был переведен на поддерживающую иммунотерапию пембролизумабом. На настоящий момент проведено 13 курсов поддерживающей терапии с 28.06.2024 по 14.03.2025. Последнее контрольное обследование выполнено 14.03.2025 (рис. 4), по результатам которого сохраняется полный ответ. Пациент полностью трудоспособен и ведет активный образ жизни

■ Рисунок 3. Результаты компьютерной томографии спустя 4 курса терапии

■ Figure 3. Chest CT scan after 4 course of treatment



■ Рисунок 4. Результаты компьютерной томографии спустя 11 мес. терапии

■ Figure 4. Chest CT scan after 11 month of treatment



ОБСУЖДЕНИЕ

Назначение иммунотерапии пациентам с распространенным НМРЛ в 1-й линии является новым стандартом лечения [6]. Выбор схемы лечения основывается на гистологической структуре опухоли, распространенности заболевания, степени экспрессии PD-L1 (TPS), функциональном статусе пациента и наличии неблагоприятных факторов (среднее число висцеральных метастазов ≥ 2 или локализация метастазов в головной мозг, печень и т. д.; сумма диаметров измеряемых очагов > 108 мм). При наличии неблагоприятных факторов заболевания предпочтение следует отдавать комбинированным схемам, содержащим ингибиторы контрольных точек иммунного надзора и комбинацию химиопрепараторов на основе платины [7]. Выбор ингибитора контрольных точек зависит от уровня PD-L1 [8, 9].

Эффективность комбинации пембролизумаба с карбоплатином и пеметрекседом в 1-й линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ с любым уровнем экспрессии PD-L1 была изучена в открытом рандомизированном многоцентровом мультигортном исследовании 2-й фазы KEYNOTE-021G [10]. По данным независимой заслепленной центральной оценки, частота объективного ответа (ЧОО) составила 55% ($n = 33$) в группе химиоиммунотерапии по сравнению с 29% ($n = 18$) в группе ХТ ($p = 0,0016$). Среди 60 пациентов когорты, получавшей комбинации пембролизумаба, 33 пациента достигли частичного ответа, 20 – стабилизации, а среди 63 пациентов когорты ХТ у 18 пациентов наблюдался частичный ответ, у 26 – стабилизация. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 19,0 мес. в группе пембролизума-ба и 8,9 мес. в группе ХТ ($HR = 0,54$; $p = 0,0067$). Медиана ОВ в группе пембролизумаба не была достигнута, в группе ХТ со-ставила 20,9 мес. ($HR = 0,59$; $p = 0,03$).

Такие же впечатляющие результаты применения комбинации пембролизумаба с карбоплатином и пеметрекседом в 1-й линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ с любым уровнем экспрессии PD-L1 без драйверных мутаций EGFR и ALK были получены в более крупном исследовании 3-й фазы KEYNOTE-189 [11].

По данным заключительного анализа исследования, при медиане времени наблюдения 31 мес. (от 26,5 до 38,8 мес.) медиана ОВ в группе пембролизумаба составила 22 мес. (95% ДИ 19,5–24,5.) по сравнению с 10,6 мес. (95% ДИ 8,7–13,6) в группе ХТ ($HR = 0,56$; 95% ДИ 0,46–0,69), ме-диана ВБП составила 9,0 мес. (95% ДИ 8,1–10,4) по сравнению с 4,9 мес. (95% ДИ 4,7–5,5) соответственно ($HR = 0,49$; 95% ДИ 0,41–0,59). Двухгодичная ОВ составила 45,7% в группе пембролизумаба и 27,3% в группе ХТ, двух-годичная ВБП – 22 и 3% соответственно. Уровень объективного ответа составлял 48,3 и 19,9% соответственно.

Плоскоклеточный рак выявляется в 25–30% случаев рака легкого [12, 13] и относится к наименее благоприятному подтипу немелкоклеточного рака. Так, медиана выживаемости у пациентов с плоскоклеточной карциномой легкого примерно на 30% короче, чем у пациентов с другими гистологическими вариантами [14]. Такая тенденция обусловлена соматическим статусом пациента, агрессивностью течения процесса и ограниченными терапевтическими опциями [15].

По некоторым литературным данным, пациенты с плоскоклеточным НМРЛ и высоким уровнем экспрессии PD-L1 имеют худший прогноз по сравнению с пациентами с низким уровнем экспрессии или отрицательным TPS [16]. Это связано с процессом уклонения опухолевых клеток от «иммунного надзора» вследствие вторичного Т-клеточного истощения при взаимодействии PD-1 со своим лигандом PDL-1 [17]. Истощение Т-клеток, в свою очередь, является хорошо описанным механизмом прогрессирования рака и резистентности к иммунотерапии [18].

Пембролизумаб также продемонстрировал свою эффективность в режиме комбинированной химиоиммунотерапии у пациентов с распространенным плоскоклеточным НМРЛ вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1.

В многоцентровом рандомизированном исследовании 3-й фазы KEYNOTE-407, в котором сравнили эффективность добавления терапии пембролизумабом к стандартной ХТ 1-й линии на основе карбоплатина и паклитаксела (или наб-паклитаксела), удалось достичь медианы ОВ 17,2 мес. (95% ДИ 14,4–19,7) в исследуемой группе против 11,6 мес. (95% ДИ 10,1–13,7) в группе ХТ + плацебо. В популяции пациентов с экспрессией PD-L1 TPS 50% и выше медиана ОВ составила 19,9 мес. (95% ДИ 14,4–33,5) против 11,5 мес. (95% ДИ 7,5–17,1) в исследуемой и контрольной группах соответственно. Показатели 5-летней ОВ для групп пембролизумаба + ХТ и плацебо + ХТ составили 18,4% (95% ДИ 13,8–23,4) против 9,7% (95% ДИ 6,5–13,7) в общей популяции больных ($HR = 0,71; 0,59–0,85$) и 23,3% (95% ДИ 14,4–33,5) против 8,3% (95% ДИ 3,2–16,4) для пациентов с экспрессией PD-L1 TPS 50% и выше соответственно ($HR = 0,68; 0,47–0,97$). В общей популяции пациентов ЧОО составила 62,2% в группе комбинации пембролизумаба по сравнению с 38,8% в группе химиотерапии по результатам независимой заслепленной оценки. Не менее интересен анализ ЧОО у пациентов с различным уровнем экспрессии PD-L1. В группе пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ ЧОО составила 64,4% в группе пембролизумаба и 30,1% в группе ХТ, при экспрессии PD-L1 $\geq 1–49\%$ ЧОО – 54,4 и 43,3% соответственно. Медиана длительности ответа составила 9,0 (от 1,3+ до 61,5+) мес. в группе, получавшей комбинацию с пембролизумабом, и 4,9 (от 1,3+ до 58,6+) мес. в группе ХТ. Более высокая ЧОО и длительное сохранение ответа наблюдалось в группе пембролизумаба в сочетании с ХТ во всех подгруппах независимо от уровня экспрессии PD-L1. Среди пациентов, которые завершили 35 циклов терапии пембролизумабом в соответствии с протоколом клинического исследования, ответы были устойчивыми. Медиана продолжительности ответа не была достигнута (диапазон 7,1–61,5+ мес.). При этом 69% пациентов

были живы на момент отсечения данных, т. е. приблизительно через 5 лет после рандомизации. Эти результаты свидетельствуют о долгосрочной эффективности комбинации пембролизумаба и ХТ в 1-й линии терапии плоскоклеточного НМРЛ [19]. Результаты исследования находят подтверждение в реальной клинической практике. В представленном клиническом случае у пациента с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ и уровнем экспрессии PD-L1 80% (TPS) полный ответ сохраняется уже в течение 11 мес.

Результаты ретроспективного наблюдательного исследования реальной практики, основанного на анализе базы данных электронных медицинских карт Flatiron Health (клиники США), свидетельствуют о преимуществах ХТ и пембролизумаба в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным плоскоклеточным НМРЛ и хорошим функциональным статусом независимо от уровня экспрессии PD-L1. Проанализированы данные 364 пациентов. Медиана длительности лечения пембролизумабом в условиях реальной клинической практики составила в общей популяции 6,5 мес. и была одинаковой для пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ в сравнении с PD-L1 $< 1\%$ (6,9 мес. против 5,8 мес. соответственно). Независимо от экспрессии PD-L1 28,6% пациентов продолжали терапию пембролизумабом через 12 мес. Примерно каждый шестой пациент оставался на терапии через 24 мес. (16,3%). Медиана ОВ в этом исследовании составила в общей популяции пациентов 15,3 мес. и была сопоставимой у PD-L1-позитивных и PD-L1-негативных больных (медиана ОВ 16,2 мес. против 17,2 мес. соответственно), а одногодичная ОВ составила 56,0% в группе экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ и 57,3% в группе PD-L1 $< 1\%$ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С началом эры иммунотерапии в современной онкологии расширились возможности лечения пациентов с НМРЛ. Иммунотерапия пембролизумабом обеспечивает персонализированный подход к выбору тактики лечения в зависимости от гистологического варианта опухоли, распространенности заболевания, степени экспрессии PD-L1 (TPS) и наличия неблагоприятных факторов. Представленный клинический случай демонстрирует высокую эффективность и безопасность комбинации ХТ и пембролизумаба в лечении распространенного плоскоклеточного НМРЛ в качестве терапии 1-й линии. Данная опция позволила достичь полного ответа с сохранением трудоспособности и высокого качества жизни.



Поступила / Received 08.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.06.2025

Принята в печать / Accepted 09.06.2025

Список литературы / References

- Zhou J, Xu Y, Liu J, Feng L, Yu J, Chen D. Global burden of lung cancer in 2022 and projections to 2050: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Cancer Epidemiol.* 2024;93:102693. <https://doi.org/10.1016/j.cancer.2024.102693>.
- Карпин 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>.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülop A et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq 50\%$. *J Clin Oncol.* 2021;39(21):2339–2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>.
- Kersten K, Salvagno C, de Visser KE. Exploiting the Immunomodulatory Properties of Chemotherapeutic Drugs to Improve the Success of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2015;6:516. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00516>.

5. Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological Mechanisms Underneath the Efficacy of Cancer Therapy. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(11):895–902. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0197>.
6. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ и др. Немелкоклеточный рак легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):65–104. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>.
7. Pardoll DM. The Blockade of Immune Checkpoints in Cancer Immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>.
8. Yu H, Chen Z, Ballman KV, Watson MA, Govindan R, Lanc I et al. Correlation of PD-L1 Expression with Tumor Mutation Burden and Gene Signatures for Prognosis in Early-Stage Squamous Cell Lung Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2019;14(1):25–36. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.09.006>.
9. Gómez-López S, Whiteman ZE, Janes SM. Mapping lung squamous cell carcinoma pathogenesis through *in vitro* and *in vivo* models. *Commun Biol.* 2021;4(1):937. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02470-x>.
10. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497–1508. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3).
11. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol.* 2021;32(7):881–895. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.008>.
12. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):362–387. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>.
13. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol.* 2008;3(8):819–831. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818020eb>.
14. Sankar V, Kothai R, Vanisri N, Akilandeswari S, Anandharaj G. Lung cancer – a review. *Int J Health Sci Res.* 2023;13(10):307–315. <https://doi.org/10.52403/ijhsr.20231042>.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>.
16. Fernández-Trujillo L, García-Robledo JE, Zúñiga-Restrepo V, Sua LF. Clinical characteristics and PD-L1 expression in primary lung squamous cell carcinoma: A case series. *Respir Med Case Rep.* 2020;30:101114. <https://doi.org/10.1016/j.rmcrr.2020.101114>.
17. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol.* 2011;12(6):492–499. <https://doi.org/10.1038/ni.2035>.
18. Jiang W, He Y, He W, Wu G, Zhou X, Sheng Q et al. Exhausted CD8+T Cells in the Tumor Immune Microenvironment: New Pathways to Therapy. *Front Immunol.* 2021;11:622509. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622509>.
19. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüs M, Vicente D, Mazières J et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1999–2006. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01990>.
20. Liu SV, Rai P, Wang D, Hu X, Schwarzenberger PO. First-Line Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Advanced Squamous NSCLC: Real-World Outcomes at U.S. Oncology Practices. *JTO Clin Res Rep.* 2022;4(2):100444. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100444>.

Вклад авторов:**Концепция статьи – Л.В. Криволапова, В.О. Мещерин, С.О. Попов, Н.А. Аверина****Написание текста – Л.В. Криволапова, В.О. Мещерин****Сбор и обработка материала – Л.В. Криволапова, В.О. Мещерин****Обзор литературы – Л.В. Криволапова, В.О. Мещерин, Н.А. Аверина****Анализ материала – Л.В. Криволапова, В.О. Мещерин, Н.А. Аверина****Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Криволапова, В.О. Мещерин, С.О. Попов, Н.А. Аверина****Contribution of authors:****Concept of the article – Lyubov V. Krivolapova, Vladislav O. Meshcherin, Sergey O. Popov, Natalya A. Averina****Text development – Lyubov V. Krivolapova, Vladislav O. Meshcherin****Collection and processing of material – Lyubov V. Krivolapova, Vladislav O. Meshcherin****Literature review – Lyubov V. Krivolapova, Vladislav O. Meshcherin, Natalya A. Averina****Material analysis – Lyubov V. Krivolapova, Vladislav O. Meshcherin, Natalya A. Averina****Approval of the final version of the article – Lyubov V. Krivolapova, Vladislav O. Meshcherin, Sergey O. Popov, Natalya A. Averina****Согласие пациентов на публикацию:** пациент подписал информированное согласие на публикацию его данных.**Basic patient privacy consent:** patient signed informed consent regarding publishing their data.**Информация об авторах:****Криволапова Любовь Владимировна**, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии с дневным стационаром, Научно-клинический центр №1 Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, корп. 1; Krivllv@yandex.ru**Мещерин Владислав Олегович**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии с дневным стационаром, Научно-клинический центр №1 Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, корп. 1; Doconco@yandex.ru**Попов Сергей Олегович**, главный врач, Научно-клинический центр №1 Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, корп. 1; dr.Popov_S@mail.ru**Аверина Наталья Алексеевна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии с дневным стационаром, Научно-клинический центр №1 Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2, корп. 1; nat0007@mail.ru**Information about the authors:****Lyubov V. Krivolapova**, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy with Day Hospital, Scientific and Clinical Center No. 1 of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2, Bldg. 1, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia; Krivllv@yandex.ru**Vladislav O. Meshcherin**, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy with Day Hospital, Scientific and Clinical Center No. 1 of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2, Bldg. 1, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia; Doconco@yandex.ru**Sergey O. Popov**, Chief Physician, Scientific and Clinical Center No. 1 of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2, Bldg. 1, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia; dr.Popov_S@mail.ru**Natalya A. Averina**, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy with Day Hospital, Scientific and Clinical Center No. 1 of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 2, Bldg. 1, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119435, Russia; nat0007@mail.ru

Результаты лечения двух пациентов с MALT-лимфомой

Е.А. Тонеев^{1,2}✉, e.toneev@inbox.ru, И.Б. Чигирёва³, Р.Ф. Шагдалеев², А.А. Фирстов², Р.В. Уренева^{1,2}, М.О. Павлов², Е.В. Мартынова²

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

³ Городская поликлиника № 1 имени С.М. Кирова; 432071, Россия, Ульяновск, ул. Гагарина, д. 20

Резюме

Введение. MALT-лимфома является редким гистологическим типом злокачественного заболевания легкого, которое развивается из лимфоидной ткани. Данный вид лимфом относится к неходжкинским лимфомам. Учитывая отсутствие единого принятого решения по лечению пациентов с MALT-лимфомой легкого, представлено собственное наблюдение по лечению данного заболевания. Каждое наблюдение является важным для дальнейшего принятия единой тактики лечения.

Цель. Продемонстрировать эффективность комплексного лечения двух пациентов с MALT-лимфомой легкого.

Материалы и методы. В работе представлено 2 клинических случая успешного лечения пациентов с MALT-лимфомой в Областном клиническом онкологическом диспансере г. Ульяновска. Представлены собственные наблюдения по лечению таких пациентов и описаны схемы использованного лечения. Одному из пациентов была проведена пункция опухоли, которая оказалась безрезультативной. Учитывая неспецифичность клинической картины и обнаруженное по результатам КТ в правом легком объемное образование с неустановленным гистогенезом, а также поражение средостения, определены показания к хирургическому вмешательству для морфологической диагностики образования в легком. В обоих случаях таргетная поддержка ритуксимабом включена в схему лечения. В одном случае выполнено 5 курсов по схеме R-B без прогрессирования, в другом – пациенту планируется проведение таргетной терапии на следующем этапе после полного курса полихимиотерапии.

Выводы. MALT-лимфома представляет собой редкую нозологическую форму. Наиболее оптимальным методом лечения может быть выбран комбинированный, который включает в себя применение хирургического лечения, полихимиотерапии и в последующем таргетной терапии. Хорошие результаты показывает применение R-B полихимиотерапии в лечении MALT-лимфом.

Ключевые слова: MALT-лимфома, лобэктомия, комбинированное лечение, ритуксимаб, полихимиотерапия

Для цитирования: Тонеев ЕА, Чигирёва ИБ, Шагдалеев РФ, Фирстов АА, Уренева РВ, Павлов МО, Мартынова ЕВ.

Результаты лечения двух пациентов с MALT-лимфомой. *Медицинский совет*. 2025;19(10):170–176.

<https://doi.org/10.21518/ms2025-099>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of treatment of two patients with malt lymphoma

Evgeny A. Toneev^{1,2}✉, e.toneev@inbox.ru, Inna B. Chigireva³, Roman F. Shagdaleev², Artemii A. Firstov², Regina V. Ureneva^{1,2}, Maksim O. Pavlov², Ekaterina V. Martynova²

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

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

³ City Clinic №1; 20, Gagarin St., Ulyanovsk, 432071, Russia

Abstract

Introduction. MALT lymphoma is a rare histological type of malignant lung disease that develops from lymphoid tissue. This type of lymphoma belongs to the non-Hodgkin lymphomas. Given the lack of a standardized treatment protocol for patients with pulmonary MALT lymphoma, this study presents a case observation of the treatment of this disease. Each case observation is crucial for establishing a unified treatment strategy.

Aim. To demonstrate the effectiveness of comprehensive treatment in two patients with pulmonary MALT lymphoma.

Methods. This study presents two clinical cases of successful treatment of patients with MALT lymphoma at the regional clinical oncological dispensary in Ulyanovsk. The authors present their observations and describe the treatment regimens used. One patient underwent a tumor biopsy, which was inconclusive. Given the non-specific clinical presentation and the CT findings of a mass in the right lung with an undetermined histogenesis, as well as mediastinal involvement, surgical intervention was indicated for the morphological diagnosis of the lung mass. In both cases, targeted support with Rituximab was included in the treatment regimen. One case involved five courses of R-B therapy without progression, while in the other case, targeted therapy is planned as the next step after polychemotherapy.

Conclusions. MALT lymphoma is a rare nosological form. According to the authors, the most optimal treatment method is a combined approach, which includes surgical treatment, polychemotherapy, and subsequent targeted therapy.

Keywords: MALT lymphoma, lobectomy, combined treatment, rituximab, polychemotherapy

For citation: Toneev EA, Chigireva IB, Shagdaleev RF, Firstov AA, Ureneva RV, Pavlov MO, Martynova EV. Results of treatment of two patients with malt lymphoma. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(10):170–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-099>.

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

ВВЕДЕНИЕ

MALT-лимфома (лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой) легких – редкий вид злокачественного новообразования легкого, формирующийся в лимфоидной ткани легких. Лимфатическая ткань является частью иммунной системы и встречается во всех органах и системах, включая легкие. MALT-лимфома относится к разновидности неходжкинской лимфомы.

В зависимости от локализации опухолевого процесса MALT-лимфома включает в себя:

- TALT – поражение носоглотки, слуховой трубы и уха;
- NALT – затрагивает носовую и ротовую полости;
- BALT – поражает трахею, бронхиальное дерево, молочные железы (у женщин) и ткань легкого;
- GALT – вовлекаются все отделы желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы;
- SALT – затрагивает кожу [1].

В настоящее время единый консенсус в отношении лечения данной нозологии не достигнут, но одним из эффективных методов лечения с хорошей переносимостью на данный момент предлагается химиотерапия с последующей таргетной поддержкой ритуксимабом [2].

Ввиду спорадического поражения легочной ткани (менее 1% всех неходжкинских лимфом), а также неустановленной единой тактики диагностики и лечения MALT-лимфом, в настоящей статье авторы считают необходимым представить два клинических случая лечения пациентов с данным злокачественным новообразованием, а также особенности их диагностики и выбора тактики лечения [3].

Цель – продемонстрировать эффективность комплексного лечения двух пациентов с MALT-лимфомой легкого.

Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки (аксиальная проекция)
Figure 1. Multislice computed tomography of the chest (axial projection)



Примечание. А – в мягкотканном режиме, В – легочный режим. Стрелкой указана опухоль в легком и конгломерат лимфатических узлов средостения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Х. 65 лет обратился в ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска с жалобами на слабость, сухой кашель в октябре 2022 г. Впервые жалобы отметил после перенесенной пневмонии в сентябре 2022-го.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, ECOG 1 балл, индекс Карновского 70%. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) справа в C2 фокус уплотнения $2,3 \times 1,4$ см, просветы бронхов прослеживаются фрагментарно, в заднем средостении образование (конгломерат л/у) $7,8 \times 5,2$ см, распространяется на пищевод, сужая, деформируя его. Бифуркационные лимфоузлы в виде конгломерата $2,8 \times 2,7$ см (рис. 1).

После комплексного дообследования патологии в головном мозге, брюшной полости не выявлено. По данным фибробронхоскопии признаков опухолевого процесса не обнаружено. По данным эндобронхиальной ультрасонографии определяется конгломерат лимфузлов средостения. Выполнена тонкоигольная биопсия, цитологическое исследование, получен малоинформативный материал. Дополнительно выполнено ПЭТ-КТ в режиме все тело 18F-ФДГ, сделано заключение: в верхней доле правого легкого очаг уплотнения легочной ткани, размером $1,5 \times 2,5$ см (SUVmax 4,86), в средостении конгломерат измененных лимфатических узлов (SUVmax 5,36). Других очагов патологического накопления РФП не отмечается.

Вредные привычки, гемотрансфузии, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекцию пациент отрицал, наследственность не отягощена.



В связи с наличием объемного образования в правом легком неясного гистогенеза с поражением средостения определены показания к оперативному лечению для морфологической верификации. В плановом порядке выполнено хирургическое лечение: видеоторакоскопия справа, анатомическая сегментэктомия C2, биопсия лимфоузлов средостения. Послеоперационный период протекал гладко, осложнений не отмечалось.

Гистологическое заключение: легочная экстранодальная лимфома маргинальной зоны из бронховоассоциированной лимфоидной ткани с поражением внутрирудных лимфатических узлов.

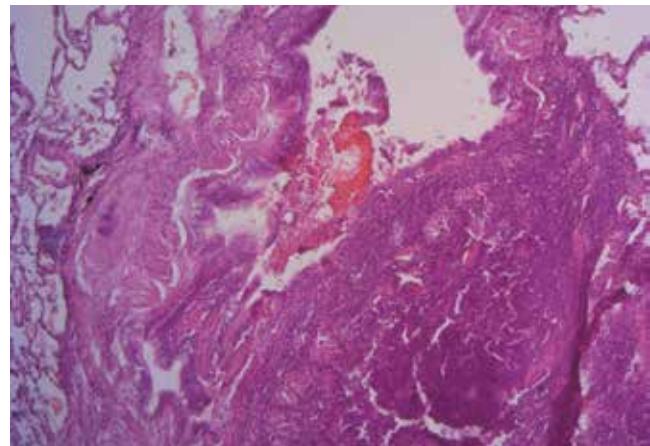
Иммуногистохимическое исследование (автоматизированное, иммуногистостейнер Leica Bond Max, Ventana Benchmark XT): опухолевые клетки экспрессируют – bcl2 (124)-негативная экспрессия в герминативном центре, CD3 (2GV6) позитивная экспрессия в активированных Т-клетках, CD10 (SP67) позитивная экспрессия в герминативном центре, Bcl6 (GI191E/A8) позитивная экспрессия в герминативном центре, Ki-67 (30-9): 20–30%, в герминативных центрах до 100%.

Микроскопическое описание: в готовых гистологических препаратах в ткани легкого рост солидной инфильтративной опухоли с едва заметными междольковыми перегородками, стирающие легочную паренхиму, представленную округлыми и полигональными клетками мелкого и среднего размера с умеренным клеточным полиморфизмом. Ядра крупные, плеоморфные, с ядрышками. Хроматин мелкодисперсный; местами визуализируются единичные остатки герминативных центров. Опухоль прорастает стенки бронхов, местами проникая в слизистую оболочку.

Дифференциальная диагностика: клетки лимфоидного инфильтрата диффузно экспрессируют CD20 (мембранные окрашивание), CD79a, bcl-2 (цитоплазматическое окрашивание), Ki-67: 20–30%, в герминативных центрах до 100%. Экспрессия CD10, bcl-6 визуализирует единичные герминативные центры.

● **Рисунок 2.** Окрашивание гематоксилином и эозином (увеличение объектива ×4)

● **Figure 2.** Hematoxylin and eosin staining (objective magnification ×4)



Примечание. На срезе лимфомы бронхиально-ассоциированной лимфоидной ткани (BALT) виден плотный лимфоидный инфильтрат, окружающий дыхательные пути.

Клетки лимфоидного инфильтрата не экспрессируют СК PAN, p63, СК5/6, TdT, CD10, CD23, Cyclin D1, CD3, CD5. При иммуногистохимии CD23 позитивная экспрессия в частично сохранившейся сети фолликулярных дендритных клеток. СК PAN окрашивает эпителий, визуализируются очаговые лимфоэпителиальные повреждения в бронхиальном эпителии (*рис. 2–7*). Среди опухолевых клеток обнаружена примесь большого количества активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3, CD5.

В послеоперационном периоде назначена полихимиотерапия (ПХТ) по схеме R-B 6 курсов (ритуксимаб 375 мг/м² в 0 день + бендамустин 90 мг/м² в/в 1-й, 2-й дни, цикл 1 раз в 28 дней). Далее была назначена поддерживающая таргетная терапия: ритуксимаб 700 мг/м² каждые 2 мес. в течение 2 лет. После проведения 6-го курса ПХТ было выполнено МСКТ грудной клетки, брюшной полости с КУ. По данным указанного обследования имеется выраженный регресс опухолевого процесса в средостении, отсутствуют новые очаги поражения.

На момент написания материала пациент получил 4 введения ритуксимаба 700 мг в консолидирующем режиме.

Лечение переносит удовлетворительно, гематологических осложнений не наблюдалось.

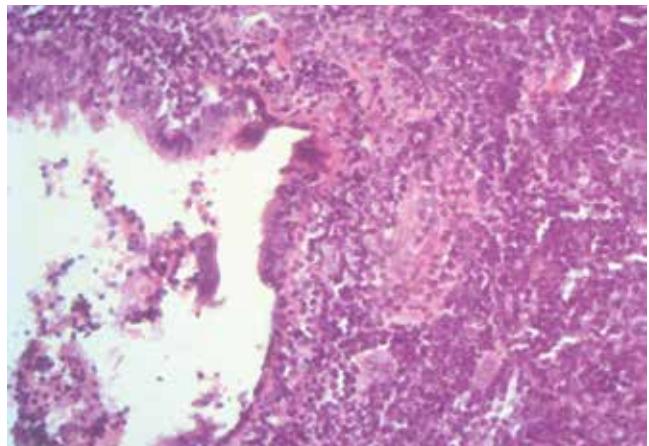
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка К. 59 лет обратилась к эндокринологу в поликлинику по месту жительства для исключения сахарного диабета, направлена на флюорографию, где выявили затемнение верхнего отдела средостения слева. На МСКТ органов грудной клетки в верхней доле слева парамедиально образование легкого размером 4×5 см, внутрирудные лимфоузлы не изменены (*рис. 8*).

Пациентка была направлена на консультацию к торакальному хирургу ГУЗ ОКОД. При обращении общее состояние удовлетворительное, ECOG 1 балл, индекс Карновского 70%. На момент осмотра торакальным хирургом

● **Рисунок 3.** Окрашивание гематоксилином и эозином (увеличение объектива ×20)

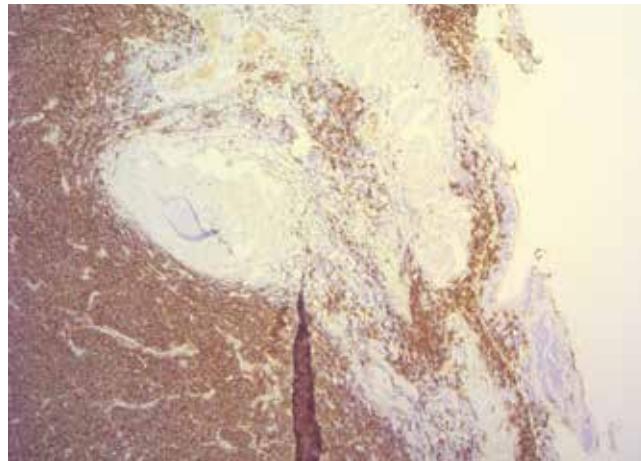
● **Figure 3.** Hematoxylin and eosin staining (objective magnification ×20)



Примечание. В срезе показана инфильтрация респираторного эпителия и дыхательных путей атипичными лимфоцитами.

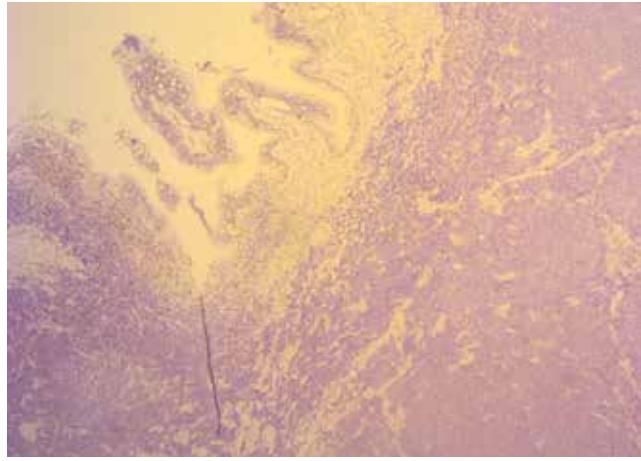
● **Рисунок 4.** Иммуногистохимическое окрашивание с анти-телом к CD20 ($\times 4$). Диффузная мембранныя экспрессия в опухлевом пролиферате

● **Figure 4.** Immunohistochemical staining with anti-CD20 antibody ($\times 4$). Diffuse membrane expression in the tumor proliferate



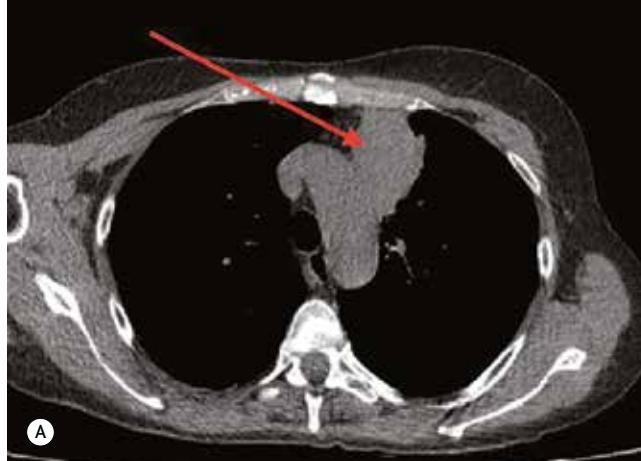
● **Рисунок 6.** Иммуногистохимическое окрашивание с анти-телем к Cyclin D1 ($\times 4$). Негативная экспрессия опухлевыми клетками

● **Figure 6.** Immunohistochemical staining with anti-Cyclin D1 antibody ($\times 4$). Negative expression in tumor cells



● **Рисунок 8.** Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки (аксиальная проекция)

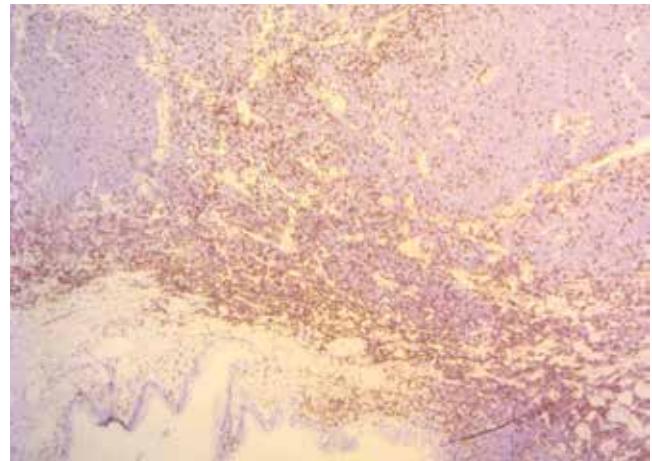
● **Figure 8.** Multislice computed tomography of the chest (axial projection)



Примечание. А – в мягкотканном режиме, Б – легочный режим. Стрелкой указана опухоль в легком.

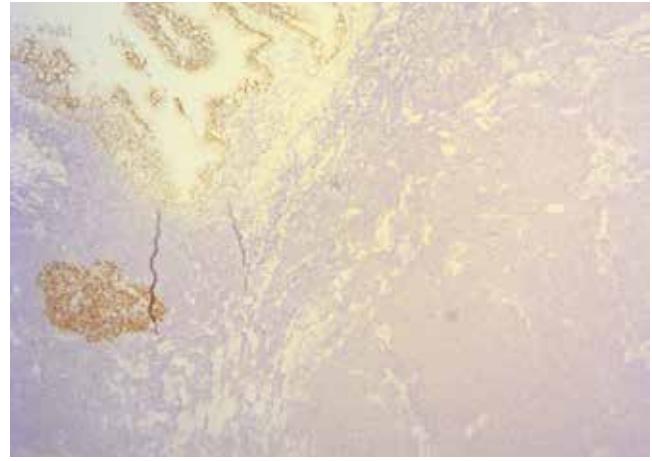
● **Рисунок 5.** Иммуногистохимическое окрашивание с анти-телем к CD3 ($\times 4$). CD3 экспрессируется небольшим количеством реактивных Т-клеток

● **Figure 5.** Immunohistochemical staining with anti-CD3 antibody ($\times 4$). CD3 is expressed by a small number of reactive T-cells



● **Рисунок 7.** Иммуногистохимическое окрашивание с анти-телем к bcl-6 ($\times 4$). Негативная экспрессия опухлевыми клетками. BCL6 показывает зародышевый центр

● **Figure 7.** Immunohistochemical staining with anti-BCL6 antibody ($\times 4$). Negative expression in tumor cells. BCL6 highlights the germinal center



активных жалоб не предъявляет. Вредные привычки, гемотрансфузии, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекцию отрицает, наследственность не отягощена. На амбулаторном этапе были проведены следующие исследования: по данным фибронхоскопии без признаков органической патологии, МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости с КУ – имеется очаг в верхней доле в С1-2,3, размером 38×45 мм, неравномерно накапливающее контраст в венозную fazу.

С учетом результатов инструментальной диагностики и ввиду отсутствия данных, исключающих злокачественное новообразование, было принято решение о хирургическом лечении. В плановом порядке выполнено вмешательство – торакотомия слева, расширенная левосторонняя верхняя лобэктомия, ипсилатеральная медиастинальная лимфодиссекция. Послеоперационный период протекал благоприятно, без осложнений.

Второй случай имеет схожую гистологическую картину и иммунопрофиль. Иммуногистохимическое исследование было выполнено в лаборатории UNIM (Сколково) антителами CD20 (L26) положительная диффузная, bcl2 (124) положительная диффузная, CD5 (4C7) положительная в лимфоцитах Т, CD3 (MRQ-39) положительная в лимфоцитах Т, Cyclin D1 (D1-GM) отрицательная, CD23 (SP23) экспрессия сетями ФДК, CD10 (56C6) отрицательная, TdT (SEN 28) отрицательная, МСК (AE1/AE3) экспрессия в эпителиальном компоненте, Ki-67 (30-9): 30%. Патологоанатомическое заключение: в ткани легкого опухоль, гистологическое строение и иммунофенотип которой соответствует лимфоме маргинальной зоны бронхо-ассоциированной лимфидной ткани.

Таким образом, учитывая характерную морфологическую картину для лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой бронхов, а также отсутствие экспрессии в опухолевом пролиферате Cyclin D1, bcl6, CD10, CD5, CD23, исключается наличие других мелкоклеточных В-клеточных лимфом.

На мультидисциплинарном консилиуме врачей ГУЗ ОКОД (торакальный хирург, онколог, радиотерапевт) назначено лечение – полихимиотерапия по схеме R-B (ритуксимаб 375 мг/м² в 0 день + бендамустин 90 мг/м² в/в 1-й, 2-й дни, цикл 1 раз в 28 дней). После завершения 6 курсов и отсутствия прогрессирования заболевания планируется проведение поддерживающей таргетной терапии: ритуксимаб 700 мг каждые 2 мес. в течение 2 лет.

На момент написания авторами данного материала пациентка получила 3 курса ХТ. По данным контрольной фибронхоскопии, МСКТ грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением, у пациентки отсутствуют признаки прогрессирования заболевания. Лечение переносит удовлетворительно, гематологических осложнений не наблюдается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Редко встречающаяся первичная лимфома легких (ПЛЛ) занимает всего 0,4% всех случаев лимфом и 3,6% экстрандальных лимфом [4, 5]. Самым распространенным видом ПЛЛ считается MALT-лимфома,

происходящая из бронхов, которая составляет от 70 до 90% всех случаев ПЛЛ [3]. Болезнь характеризуется неспецифичными симптомами, а диагностика часто затруднена из-за различий визуализации и высокого процента ошибочных диагнозов [6, 7].

В 1983 г. были зарегистрированы первые два случая MALT-лимфомы в желудочно-кишечном тракте, что стало отправной точкой для изучения этого редкого типа неходжкинской лимфомы [8]. Позже установлено, что MALT-лимфома может поражать не только слизистую оболочку, но и легкие, слюнную железу, щитовидную железу, кожу и другие органы [9]. В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированная со слизистой оболочкой, составляет 7–8% всех неходжкинских лимфом [10]. Легкие оказались вторым по частоте поражения органом этого типа злокачественного заболевания [11].

Хирургический метод лечения в самостоятельном варианте дискутабельный, в зарубежных работах исследования изучили выживаемость пациентов, перенесших лобэктомию и сублобарную резекцию легкого по поводу MALT-лимфомы легкого. В ходе наблюдения у 6 из 30 пациентов произошел рецидив, 3 пациента умерло (в связи с прогрессированием заболевания). Среднее время наблюдения и медиана выживаемости этих пациентов составили 98,3 и 96,4 мес. соответственно [12].

Одному из представленных в настоящем исследовании пациентов выполнена пункция опухоли, которая оказалась безрезультивной. Учитывая неспецифичность клинической картины и обнаруженное по результатам КТ в правом легком объемное образование с неустановленным гистогенезом, а также поражение средостения, определены показания к хирургическому вмешательству для морфологической диагностики образования в легком.

В конечном итоге после проведенных исследований оптимальными схемами лечения определены R-CHOP, R-CVP, R-FCM. Однако в дальнейшем отмечен наилучший эффект от применения схемы R-CHOP [13].

Согласно последним исследованиям препарата Бендамустин (схема R-B), в рандомизированном анализе у больных MALT-лимфомой отмечается наименьшее количество осложнений и эффективность данной схемы по сравнению с ранее применяемыми, что позволяет назначать схему R-B лицам старшей возрастной группы [14].

В данном исследовании пациентам была назначена ХТ по схеме R-B, в результате которой достигнуты приемлемые результаты переносимости, гематологической токсичности и ответа на лечение.

После проведенной индукционной химиотерапии пациентам назначается поддерживающая таргетная терапия ритуксимабом, благодаря которой значительно увеличивается выживаемость и снижается рецидивирование MALT-лимфомы у пациентов [15].

Согласно длительно проводившимся за рубежом исследованиям, наиболее оптимальным методом лечения диффузных и неоперабельных форм MALT-лимфом является индукционная иммунохимиотерапия алкилирующими антинеопластическими препаратами [16, 17].

В представленных клинических наблюдениях после хирургического лечения пациенты получали полихимиотерапию (R-B) и один пациент получает после завершения ПХТ поддерживающую таргетную терапию ритуксимабом. Данная стратегия позволила добиться контроля над заболеванием.

В обоих случаях таргетная терапия включена в программу лечения. В одном случае выполнено 5 курсов без прогрессирования, в другом – пациенту планируется проведение таргетной терапии на следующем этапе после полихимиотерапии.

В настоящий момент не разработано единой тактики и рекомендаций по лечению MALT-лимфомы легкого ввиду небольшого числа наблюдений [18]. Стратегия лечения пациентов с данным заболеванием зависит от стадии и общего состояния пациента [19]. Наиболее оптимальной тактикой лечения является комбинированная терапия, включающая в себя хирургическое вмешательство, химиотерапию или иммунотерапию, лучевую терапию [20].

При комбинированном подходе безрецидивный срок наблюдения представленных пациентов составил 18 мес. у пациента Х. 65 лет и 6 мес. у пациентки К. 59 лет, без признаков прогрессирования заболевания на момент написания статьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

MALT-лимфома представляет собой редкую нозологическую форму. Наиболее оптимальным методом лечения может быть комбинированный, который обеспечивает положительные результаты в лечении пациентов с длительным безрецидивным периодом наблюдения. Применение полихимиотерапии по схеме R-B в настоящем исследовании показало положительные результаты.

Поступила / Received 01.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2025
Принята в печать / Accepted 10.03.2025

Список литературы / References

- Toneev EA, Martynov AA, Charyshkin AL, Bazarov DV, Lazarevskiy MM. Место хирургии в комбинированном лечении MALT-лимфомы легкого. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018;3:87–93. <https://doi.org/10.23648/UMBj.2018.31.17219>. Toneev EA, Martynov AA, Charyshkin AL, Bazarov DV, Lazarevskiy MM. Surgery in combined treatment of pulmonary malt-lymphoma. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2018;3:87–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.23648/UMBj.2018.31.17219>.
- Wise LM, Arkfeld DG. A patient with primary Sjogren's syndrome, cystic lung disease, and MALT lymphoma treated successfully with rituximab: a case-based review. *Clin Rheumatol*. 2020;39(4):1357–1362. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04886-7>.
- Guo Z, Hu L, Chen Q, Hu J, Liu J, Hu W. Synchronous pulmonary MALT lymphoma and squamous cell lung cancer: a case report. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1):182. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03069-8>.
- Frolova IV, Vesnina VO, Velichko SA, Goldberg AV, Popova MV, Tabakaev SA et al. MALT-Lymphoma with Impairment of Lung, Pleura and Mediastinum Lymph Nodes: Clinical Observation. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2018;1(4):92–100. (In Russ.) Available at: <https://www.oncoradjournal.ru/jour/article/view/85/85>.
- Le Y, Zhu H, Ye C, Lin J, Wang N, Yang T. CT radiomics analysis discriminates pulmonary lesions in patients with pulmonary MALT lymphoma and non-pulmonary MALT lymphoma. *Methods*. 2024;224:54–62. <https://doi.org/10.1016/j.yethem.2024.02.003>.
- Kou L, Huan NC, Nyanti LE, Chin JS, Mohamad NB, Ramarmutty HY. Pulmonary extra-nodal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: A rare cause of persistent lung consolidation. *Respiril Case Rep*. 2023;11(8):e01197. <https://doi.org/10.1002/rcri.2.1197>.
- Dong C, Xia P, Qiu W, Dai Z, Wang Z. Evaluation of CT features for differentiating consolidation pattern of pulmonary MALT lymphoma from pneumonic-type lung adenocarcinoma. *Front Oncol*. 2023;13:1234291. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1234291>.
- Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*. 1983;52(8):1410–1416. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19831015\)52:8<1410::aid-cncr2820520813>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19831015)52:8<1410::aid-cncr2820520813>3.0.co;2-3).
- Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood*. 2003;101(7):2489–2495. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1279>.
- Di Rocco A, Petrucci L, Assanto GM, Martelli M, Pulsoni A. Extranodal Marginal Zone Lymphoma: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Cancers*. 2022;14(7):1742. <https://doi.org/10.3390/cancers14071742>.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2780–2795. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2780>.
- Borie R, Antoine M, Cadranel J, Wislez M. Pulmonary malt lymphoma. *Bull Cancer*. 2014;101(2):195–202. <https://doi.org/10.1684/bdc.2014.1885>.
- Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842–858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>.
- Kikuchi M, Nakasone H, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H et al. Reduced-dose (two-thirds) R-CHOP chemotherapy for elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Chemother*. 2015;27(2):99–105. <https://doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000219>.
- Starr AG, Cairni PF, Fu P, Massoud MR, Meyerson H, Hsi ED et al. Dual institution experience of nodal marginal zone lymphoma reveals excellent long-term outcomes in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2016;175(2):275–280. <https://doi.org/10.1111/bjh.14228>.
- Zhang CS, Yang XR, Ding W, Lu XY, Shen L, Zhao YF. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma concurrent with lung squamous cell carcinoma: a case report and literature review. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(12):1071–1076. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20200729-00859>.
- Beclnel MR, Nastoupil LJ, Samaniego F, Davis RE, You MJ, Green M et al. Lenalidomide plus rituximab (R²) in previously untreated marginal zone lymphoma: subgroup analysis and long-term follow-up of an open-label phase 2 trial. *Br J Haematol*. 2019;185(5):874–882. <https://doi.org/10.1111/bjh.15843>.
- Ishikawa E, Nakamura M, Satou A, Shimada K, Nakamura S. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma in the Gastrointestinal Tract in the Modern Era. *Cancers*. 2022;14(2):446. <https://doi.org/10.3390/cancers14020446>.
- Filip PV, Cuciureanu D, Diaconu LS, Vladareanu AM, Pop CS. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *J Med Life*. 2018;11(3):187–193. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0035>.
- Wang Y, He Z, Zhu Z, Luo R. Primary pulmonary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type: a case report and literature review. *Am J Transl Res*. 2022;14(12):9072–9077. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36628239/>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.А. Тонеев

Написание текста – А.А. Фирстов, Р.В. Уренева, М.О. Павлов, Р.Ф. Шагдалеев, И.Б. Чигирёва

Сбор и обработка материала – Р.Ф. Шагдалеев, А.А. Фирстов, М.О. Павлов, Е.В. Мартынова, И.Б. Чигирёва

Обзор литературы – А.А. Фирстов, М.О. Павлов

Анализ материала – А.А. Фирстов, Р.В. Уренева, М.О. Павлов
 Редактирование – Е.А. Тонеев, И.Б. Чигирёва, Р.Ф. Шагдалеев
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Тонеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeny A. Toneev

Text development – Artemiy A. Firstov, Regina V. Ureneva, Maksim O. Pavlov, Roman F. Shagdaleev, Inna B. Chigireva

Collection and processing of material – Roman F. Shagdaleev, Artemiy A. Firstov, Maksim O. Pavlov, Ekaterina V. Martynova, Inna B. Chigireva

Literature review – Artemiy A. Firstov, Maksim O. Pavlov

Material analysis – Artemiy A. Firstov, Regina V. Ureneva, Maksim O. Pavlov

Editing – Evgeny A. Toneev, Inna B. Chigireva, Roman F. Shagdaleev

Approval of the final version of the article – Evgeny 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, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>; e.toneev@inbox.ru

Чигирёва Инна Борисовна, к.м.н., главный врач, Городская поликлиника № 1 имени С.М. Кирова; 432071, Россия, Ульяновск, ул. Гагарина, д. 20; <https://orcid.org/0009-0008-3567-8504>; chigirevaiib@mail.ru

Шагдалеев Роман Фатыхович, ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0009-0004-0218-666X>; roman2000shagdaleev@gmail.com

Фирстов Артемий Алексеевич, ординатор кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии, факультет стоматологии, фармации и последипломного медицинского образования, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0000-0002-2551-9795>; firstart17081999@gmail.com

Уренева Регина Валерьевна, врач-патологоанатоматического отделения, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; преподаватель кафедры общей и клинической морфологии, медицинский факультет имени Т.З. Биктимирова, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0009-0008-7031-9822>; urenevarv@gmail.com

Павлов Максим Олегович, студент, медицинский факультет, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0009-0000-9695-1238>; pavlovmaxsim676@gmail.com

Мартынова Екатерина Вячеславовна, студентка, медицинский факультет, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0009-0000-2858-2688>; katun4ik0075@gmail.com

Information about the authors:

Evgeny A. Toneev, Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon of the Surgical Department of Thoracic Oncology, Regional Clinical Oncology Center; 90, 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; Associate Professor of the Faculty Surgery Department, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>; e.toneev@inbox.ru

Inna B. Chigireva, Cand. Sci. (Med.), Chief-Physician City Clinic №1; 20, Gagarin St., Ulyanovsk, 432071, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8504>; chigirevaiib@mail.ru

Roman F. Shagdaleev, Resident of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Intensive Care, 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

Artemiy A. Firstov, Resident of the Department of Hospital Surgery, Anesthesiology, Resuscitation, Urology, Traumatology and Orthopedics, Faculty of Dentistry, Pharmacy, and Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2551-9795>; firstart17081999@gmail.com

Regina V. Ureneva, Pathologist of the Pathological Department, Regional Clinical Oncology Center; 90, 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; Assistant Lecturer of the General and Clinical Morphology Department, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-7031-9822>; urenevarv@gmail.com

Maksim O. Pavlov, Student Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9695-1238>; pavlovmaxsim676@gmail.com

Ekaterina V. Martynova, Student of Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2858-2688>; katun4ik0075@gmail.com