



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 21

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ОНКОЛОГИЯ / ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

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

Ответственный секретарь: Мария Панарина

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

Отдел продвижения и распространения:

podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

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

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и 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 «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 28 ноября 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 Юльевна гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна	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. Авдеев 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. Минускин Олег Николаевич	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	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. Авдеев 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:
REMEDIMUM 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.ФЦ77-30814 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, Infor-
mation 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. Repro-
duction of materials is allowed under Creative
Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on
November 28, 2025.

The circulation is 7,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2025

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

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

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2025
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i> <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Sivistushkin</i>	30.04.2025
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2025
No.9	Pulmonology / Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2025
No.10	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2025
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2025
No.12	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.07.2025
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2025
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2025
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2025
No.16	Cardiology / Endocrinology <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i> <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2025
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2025
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2025
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2025
No.20	Pulmonology / Allergology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2025
No.21	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2025
No.22	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2025
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2025

Главный редактор журнала:

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

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

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

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

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (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*)

Вялова А.А., д.м.н., доцент, 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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

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

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

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

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 Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

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

Editorial Review Board:

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

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

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

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

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

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

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

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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

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.), Ass. Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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. Sumina, Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Новости. Открытия и события. 8

Иммунотерапия

Юдин Д.И., Лактионов К.К., Джанян И.А., Кузьминов А.Е., Бредер В.В., Горохов А.Е.
Валидация модифицированного легочного иммунного прогностического индекса у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию. 12

Мансурова Ю.С., Лядова М.А., Денисова Е.А., Кузьмина Е.С., Лядов В.К.
Атезолизумаб в первой линии терапии мелкоклеточного рака легкого: токсичность и безопасность в реальной клинической практике. 20

Теляшкин Д.В., Анжиганова Ю.В., Сафонцев И.П., Андриянова Е.В., Зуков Р.А.
Возможности влияния современной противоопухолевой лекарственной терапии на онкоэпидемиологические показатели при раке шейки матки в Красноярском крае 25

Джанян И.А., Олисов О.Д., Антонова Е.Ю., Новрузбеков М.С., Савченко И.В., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Романова К.А., Юдин Д.И., Хагажеева М.Н., Бредер В.В.
Эффективность и безопасность атезолизумаба и бевацизумаба в конверсионной терапии пациентов с нерезектабельным и распространенным гепатоцеллюлярным раком в российской реальной клинической практике: мультицентровое ретроспективное наблюдательное исследование. 36

Таргетная терапия

Реутова Е.В., Лактионов К.К.
Датопотамаб дерукстекан – расширение возможностей в лечении пациентов с EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого. 44

Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф., Призова Н.С., Карагодина Ю.Б.
Комбинация капивасертиба и фулвестранта: новые возможности терапии HR⁺/HER2⁺ метастатического рака молочной железы. 52

Стукань А.И., Елкин А.В., Хорева Д.В., Бодня В.Н., Порханов В.А.
Эффективность таргетной терапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с редкими мутациями гена *EGFR* и сочетаниями мутаций 60

Фролова М.А., Труилова Е.В.
Клинический случай применения трастузумаба дерукстекана в лечении HER2-позитивного рака молочной железы, резистентного к стандартной терапии 67

Призова Н.С., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Евдокимова С.Ф.
Мутация *BRCA* как предиктор эффективности системного лечения у пациентки с первично-множественным синхронным раком (молочной железы, яичников и желудка) 73

Поддерживающая терапия

Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Дмитриева Т.А.
Опыт применения комбинации нетупитант/палонсетрон у пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию по поводу рака мочевого пузыря. 81

Громова Г.А., Канноева В.С., Химич Т.В., Зинчук И.Ю., Присяникова О.Н.

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы для первичной профилактики фебрильной нейтропении: анализ затрат и влияния на показатели выживаемости 88

Оригинальные исследования

Юдин Д.И., Лактионов К.К., Зуков Р.А., Образ И.Л., Перунов Д.В., Магамедова М.М., Моисеенко Ф.В., Елсакова Е.О., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Зафиров А.А., Гамаюнов С.В., Абдельгафур А.М., Петкау В.В., Моисеенко В.М.
REACT: анализ общей выживаемости в реальной клинической практике при применении атезолизумаба в сочетании с бевацизумабом и химиотерапией при распространенном неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого. 96

Самойленко И.В., Колонтарева Ю.М., Когай Е.В., Жукова Н.В., Утяшев И.А., Иванников М.Е., Меньшиков К.В., Зинкевич М.В., Орлова К.В., Вахабова Ю.В., Волконский М.В., Беляева Н.А., Шмальц Е.А., Карабина Е.В., Московкина Т.Л., Мошкова К.А., Плишкина О.В., Сычев В.Д., Чеплухова О.С., Чернова В.В., Юрченков А.Н., Бабина К.Г., Савелов Н.А., Демидов Л.В.
Тройная комбинация атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба при метастатической меланоме кожи с мутацией в гене *BRAF*: 4-летний анализ выживаемости в реальной клинической практике. 110

Васильев Ю.А., Блохин И.А., Коденко М.Р., Сучилова М.М., Владимировский А.В., Омелянская О.В., Решетников Р.В.
Оценка надежности измерений легочных узлов при компьютерной томографии: ретроспективное исследование. 123

Кудрявцева Е.В., Кыш О.Е., Петкау В.В., Бикбулатова Э.Р., Усынин И.Г.
Генетические особенности пациенток с диагнозом «рак молочной железы» и женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом 130

Клиническое наблюдение

Филиппов И.А., Шведский М.С., Прохорова Е.А., Андреева В.А., Логинова А.С., Неверов Д.А., Медюхина Е.С., Бахова Л.А.
Длительный ответ на алектиниб у пациентки с распространенным ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого: описание клинического случая. 142

Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Волков А.А., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф., Айматова А.Ф., Султанбаев А.В., Тузанкина И.А.
Холангиокарцинома: клинический случай длительного ответа на иммунотерапию 147

Попов А.Ю., Симонов А.Д., Байтман Т.П., Макаров В.А., Мудунов А.М., Кондратьев Е.В., Калинин Д.В., Грицкевич А.А.
Ацинарно-клеточная карцинома слюнной железы: опыт длительного лечения. 156

Цибульская Н.Ю., Харьков Е.И., Петрова М.М., Дукалев Н.С., Помазкина Я.А., Приходько В.С.
Сложность прижизненной диагностики лимфомы Ходжкина: клинический случай. 162

Тонеев Е.А., Крымзалова Н.Д., Куликов В.Д., Лисютин Р.И., Анохина Е.П., Мартынов А.А., Карабанова Ю.А., Пономаренко А.М.
Успешное хирургическое лечение первично-множественного синхронного рака желудка и желчного пузыря 170

Content

News, discoveries and events..... 8

Immunotherapy

Yudin D.I., Laktionov K.K., Dzhanyan I.A., Kuzminov A.E., Breder V.V., Gorokhov A.E.
Validation of modified of lung immune prognostic index in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy..... 12

Mansurova Ju.S., Lyadova M.A., Denisova E.A., Kuzmina E.S., Lyadov V.K.
Atezolizumab in the first-line treatment of small cell lung cancer: Toxicity and safety in real-world clinical practice..... 20

Telyashkin D.V., Anzhiganova Yu.V., Safontsev I.P., Andriyanova E.V., Zukov R.A.
The impact of modern antitumor drug therapy on oncoepidemiological indicators of cervical cancer in Krasnoyarsk Krai..... 25

Dzhanyan I.A., Olisov O.D., Antonova E.Yu., Novruzbekov M.S., Savchenko I.V., Moroz E.A., Laktionov K.K., Romanova K.A., Yudin D.I., Khagazheeva M.N., Breder V.V.
Effectiveness and safety of Atezolizumab and Bevacizumab as conversion therapy for unresectable or advanced HCC in real-world clinical practice in Russia: Multicenter retrospective observational study..... 36

Target therapy

Reutova E.V., Laktionov K.K.
Datopotamab deruxtecán: Expanding treatment options for patients with EGFR-positive non-small cell lung cancer.... 44

Kornietskaya A.L., Bolotina L.V., Evdokimova S.F., Prizova N.S., Karagodina Yu.B.
Capivasertib in combination with fulvestrant: New treatment options for HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer..... 52

Stukan A.I., Elkin A.V., Khoreva D.V., Bodnya V.N., Porkhanov V.A.
Efficacy of targeted therapy in advanced NSCLC patients with rare EGFR mutations and combinations of mutations..... 60

Frolova M.A., Trusilova E.V.
Clinical case of trastuzumab deruxtecán use in treatment of patient with metastatic HER2-positive breast cancer and failure to standard therapy..... 67

Prizova N.S., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L., Evdokimova S.F.
BRCA mutation as a predictor of systemic therapy response in a patient with synchronous multiple primary cancer (breast, ovarian, and gastric cancer)..... 73

Supportive therapy

Gritskevich A.A., Baitman T.P., Dmitrieva T.A.
Netupitant/palonosetron combination in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with bladder cancer..... 81

Gromova G.A., Kannoeva V.S., Khimich T.V., Zinchuk I.Yu., Proslanikova O.N.
Granulocyte colony-stimulating factors for primary prophylaxis of febrile neutropenia: Cost-effectiveness analysis and impact on survival outcomes..... 88

Original research

Yudin D.I., Laktionov K.K., Zukov R.A., Obraz I.L., Perunov D.V., Magamedova M.M., Moiseenko F.V., Elsakova O.E., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Zafirova M.A., Gamayunov S.V., Abdelgafur O.A., Petkau V.V., Moiseenko V.M.
REACT: Real-world survival outcomes with atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for treatment of advanced non-squamous NSCLC..... 96

Samoylenko I.V., Kolontareva Yu.M., Kogay E.V., Zhukova N.V., Utyashev I.A., Ivannikov M.E., Menshikov K.V., Zinkevich M.V., Orlova K.V., Vakhobova Yu.V., Volkonskiy M.V., Beliaeva N.A., Shmalts E.A., Karabina E.V., Moskovkina T.L., Moshkova K.A., Plishkina O.V., Sychev V.D., Cheplukhova O.S., Chernova V.V., Yurchenkov A.N., Babina K.G., Savelov N.A., Demidov L.V.
Triple combination of vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab in real clinical practice in BRAF metastatic melanoma: updated 4-year OS analyses..... 110

Vasilev Yu.A., Blokhin I.A., Kodenko M.R., Suchilova M.M., Vladymyrskiy A.V., Omelyanskaya O.V., Reshetnikov R.V.
Lung nodule measurement reliability in computed tomography: A retrospective study..... 123

Kudryavtseva E.V., Knysh O.E., Petkau V.V., Bikbulatova E.R., Usynin I.G.
Genetic features of breast cancer patients and women with a cancer-prone family history..... 130

Clinical observation

Filippov I.A., Filippov M.S., Prokhorova E.A., Andreeva V.A., Loginova A.S., Neverov D.A., Medyukhina E.S., Bakhova L.A.
Durable response to alectinib in a patient with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: A case report..... 142

Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaeva N.I., Volkov A.A., Menshikova I.A., Nasretdinov A.F., Aymatova A.F., Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A.
Cholangiocarcinoma: A clinical case of long-lasting response to immunochemotherapy..... 147

Popov A.Yu., Simonov A.D., Baitman T.P., Makarov V.A., Mudunov A.M., Kondratyev E.V., Kalinin D.V., Gritskevich A.A.
Salivary gland acinar cell carcinoma: Long-term treatment experience..... 156

Tsibulskaya N.Yu., Kharkov E.I., Petrova M.M., Dukalev N.S., Pomazkina Ya.A., Prikhodko V.S.
Difficulty of lifetime diagnosis of Hodgkin lymphoma: Case report..... 162

Toneev E.A., Krymzalova N.D., Kulikov V.D., Lisyutin R.I., Anokhina E.P., Martynov A.A., Karabanova Yu.A., Ponomarenko A.M.
Successful surgical treatment of primary synchronous multiple cancer of the stomach and gallbladder..... 170

Валидация модифицированного легочного иммунного прогностического индекса у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию

Д.И. Юдин^{1✉}, yudinden@mail.ru, К.К. Лактионов^{1,2}, И.А. Джанян¹, А.Е. Кузьминов¹, В.В. Бредер¹, А.Е. Горохов¹

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

Резюме

Введение. Легочный иммунный прогностический индекс (LPI) является одной из доступных моделей для прогнозирования результатов лечения ингибиторами иммунных контрольных точек для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Недостатком модели является наличие группы с неопределенным прогнозом. Данное одноцентровое ретроспективное исследование было проведено с целью валидации модифицированного легочного иммунного прогностического индекса (mLPI) для более точного прогнозирования ответа на иммунотерапию и исключения группы неопределенного прогноза из предлагаемой модели. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). **Цель.** Валидация модифицированного варианта легочного иммунного прогностического индекса (mLPI) для более точного прогнозирования ответа на иммунотерапию.

Материалы и методы. Исходные данные по отношению нейтрофилов к лимфоцитам, уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гемоглобина, тромбоцитов и фибриногена были собраны у 195 пациентов, получавших иммунотерапию в монорежиме или в комбинации с химиотерапией в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Был проведен однофакторный и многофакторный анализ ВБП. Медиана времени наблюдения составила 39,5 мес.

Результаты. При однофакторном анализе достоверно ассоциировались с худшей выживаемостью без прогрессирования уровень гемоглобина ниже 110 г/л (ОР = 1,78, 95% ДИ 1,51–6,46), число тромбоцитов больше 2 нормальных значений (ОР = 4,97, 95% ДИ 1,19–20,63), отношение нейтрофилов к лимфоцитам 3 и более (ОР = 1,39, 95% ДИ 1,02–1,89), уровень лактатдегидрогеназы выше нормальных значений (ОР = 1,54, 95% ДИ 1,1–2,14), уровень фибриногена больше 2 нормальных значений (ОР = 1,96, 95% ДИ 1,06–3,64). При однофакторном и многофакторном анализе сочетание любых 2 и более факторов достоверно ассоциировалось с худшей выживаемостью без прогрессирования (группа «плохого» прогноза mLPI): ОР = 2,04 (95% ДИ 1,43–2,94) и ОР = 2,26 (95% ДИ 1,55–3,32) соответственно. При этом из 44 пациентов с mLPI 2 и более у 19 (44%) оценка LPI составила 1 балл (группа промежуточного прогноза LPI). Медиана ВБП для групп «хорошего» и «плохого» прогноза mLPI составила 8,4 мес. (95% ДИ 6,6–10,2) и 4 мес. (95% ДИ 2,4–5,6) ($p < 0,001$) соответственно. Трехлетняя ВБП для групп «хорошего» и «плохого» прогноза mLPI составила 24,5 и 3,4% соответственно.

Выводы. Определение базового mLPI имеет предиктивное значение. Сочетание любых 2 изученных показателей (не только отношение нейтрофилов к лимфоцитам 3 и более и повышенный уровень ЛДГ) коррелирует с худшими результатами иммунотерапии у пациентов с метастатическим НМРЛ.

Ключевые слова: НМРЛ, прогностические факторы, иммунотерапия, модифицированный легочный иммунный прогностический индекс, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Юдин ДИ, Лактионов КК, Джанян ИА, Кузьминов АЕ, Бредер ВВ, Горохов АЕ. Валидация модифицированного легочного иммунного прогностического индекса у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию. *Медицинский совет*. 2025;19(21):12–19. <https://doi.org/10.21518/ms2025-436>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Validation of modified of lung immune prognostic index in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy

Denis I. Yudin^{1✉}, yudinden@mail.ru, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Irina A. Dzhanyan¹, Alexander E. Kuzminov¹, Valeriy V. Breder¹, Arthur E. Gorokhov¹

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

Abstract

Introduction. A lung immune prognostic index (LIPI) is one of the available models that showed association with immune checkpoint inhibitors (ICI) outcomes. The disadvantage of this model is the presence of intermediate prognostic group. This single-center retrospective study aims to validate the modified lung immune prognostic index (mLIPI) to more accurately predict of the response to immunotherapy and exclusion of intermediate prognostic group from the model. The primary endpoint was progression free survival (PFS).

Aim. Validation of modified lung immune prognostic index (mLIPI) to more accurately predict of the response to immunotherapy.

Materials and methods. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio, lactate dehydrogenase, hemoglobin, platelets, and fibrinogen level were collected from 195 patients treated with ICI in monotherapy or combination in N.N. Blokhin NMRCO. Univariate and multivariate subgroups analysis by Cox regression model was performed. The median follow-up time was 39.5 months.

Results. In univariate analysis hemoglobin levels below 110 g/l (HR = 1.78, 95% CI 1.51–6.46), platelet count greater than 2 normal values (HR = 4.97, 95% CI 1.19–20.63), neutrophil-to-lymphocyte ratio of 3 or more (HR = 1.39, 95% CI 1.02–1.89), lactate dehydrogenase level is higher than normal values (HR = 1.54, 95% CI 1.1–2.14) and fibrinogen level is greater than 2 normal values (HR = 1.96, 95% CI 1.06–3.64) were significantly associated with worse PFS. In univariate and multivariate analysis, a combination of any 2 or more factors was significantly associated with worse PFS ("poor" mLIPI prognosis group): HR = 2.04 (95% CI 1.43–2.94) and HR = 2.26 (95% CI 1.55–3.32), respectively. At the same time, out of 44 patients with mLIPI 2 or more, 19 (44%) had a LIPI score of 1 (intermediate prognosis group LIPI). The median PFS for the "good" and "poor" mLIPI prognosis groups was 8.4 months (CI 95% 6.6–10.2) and 4 months (CI 95% 2.4–5.6) ($p < 0.001$), respectively. The 3-year PFS for the "good" and "poor" mLIPI prognosis groups was 24.5 and 3.4% respectively.

Conclusions. The basic mLIPI score has a predictive value. The combination of any two unfavorable factors (not only the ratio of neutrophils to lymphocytes and LDH level) significantly correlates with worse immunotherapy outcomes in patients with metastatic NSCLC.

Keywords: NSCLC, prognostic factors, immunotherapy, modified lung immune prognostic index, progression free survival

For citation: Yudin DI, Laktionov KK, Dzhanlyan IA, Kuzminov AE, Breder VV, Gorokhov AE. Validation of modified lung immune prognostic index in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):12–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-436>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многие годы платиносодержащая химиотерапия оставалась основой лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). При этом уже к 2 годам наблюдения общая выживаемость достигала 11%, независимо от варианта платинового дуплета [1]. Наступление эры иммунотерапии и доступ к ингибиторам контрольных точек не только в клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике принципиально изменил наши ожидания по отдаленным результатам лечения как у предлеченных пациентов с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций [2–6], так и в первой линии лечения [7–10]. Однако далеко не все пациенты получают одинаковую пользу от иммунотерапии. Целый ряд пациентов демонстрируют резистентность к ингибиторам контрольных точек. В клинических исследованиях изучался ряд биологических маркеров для прогнозирования результатов применения ингибиторов контрольных точек при НМРЛ. Например, экспрессия PD-L1, мутационная нагрузка опухоли, наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, высокая микросателлитная нестабильность [11–13]. При этом единственным биологическим маркером, применяемым в рутинной практике для прогнозирования эффективности иммунотерапии, является определение экспрессии PD-L1. Однако в реальной клинической практике далеко не всегда мы имеем всю необходимую информацию о биологических особенностях опухоли. Иногда материала крайне мало для дополнительных тестов. И нам приходится ориентироваться на клинические признаки,

коррелирующие с эффективностью проводимой иммунотерапии. При этом наиболее действенным инструментом, хоть и крайне субъективным, применяемым для принятия решения о назначении системной терапии в рутинной практике, остается шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group. World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)). Одним из решений данной проблемы могут являться прогностические модели, базирующиеся на оценке объективных параметров, доступных в рутинной клинической практике и потенциально связанных с воспалительным фенотипом опухоли, коррелирующих с ответом на иммунотерапию при различных солидных опухолях. К таким показателям можно отнести оценку соотношения количества нейтрофилов и лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio – NLR) – простой и доступный показатель, отражающий дисбаланс между различными звеньями иммунитета [14], оценку уровня С-реактивного белка и альбумина (Glasgow Prognostic Score) [15], сочетание NLR, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и уровня экспрессии PD-L1- lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3) [16], оценку NLR, ЛДГ и уровня альбумина в плазме крови (Gustave Roussy Immune (GRIm)-Score) [17] и собственно Lung Immune Prognostic Index (LIPI) – определение NLR и уровня ЛДГ до начала иммунотерапии [18–24]. Принципиальным недостатком, с точки зрения практического онколога, в прогностической системе LIPI является наличие группы промежуточного прогноза. В нашей модификации LIPI мы попытались четко разделить пациентов на 2 прогностические группы за счет добавления в прогностическую модель других

доступных факторов, коррелирующих с неблагоприятным прогнозом и часто выявляемых у пациентов с метастатическим НМРЛ, – анемию [25, 26], тромбоцитоз [27] и высокий уровень фибриногена [28].

Цель – валидация модифицированного варианта легочного иммунного прогностического индекса (mLIPI) для более точного прогнозирования ответа на иммунотерапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное одноцентровое исследование были включены данные о лечении 195 пациентов с метастатическим НМРЛ, получивших иммунотерапию в монорежиме анти-PD1/PD-L1 препаратами или в комбинации с химиотерапией и/или анти-CTLA-4 препаратами в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина и у которых перед началом лечения были выполнены анализы крови с информацией о значении анализируемых факторов (результаты общего анализа крови, ЛДГ, фибриноген). Медиана времени наблюдения за пациентами на момент анализа собранной информации составила 39,5 мес. (28.02.2025). Клинико-демографические характеристики тестовой группы пациентов представлены в *табл. 1*.

Средний возраст пациентов составил 60,3 года (95% ДИ 58,82–61,9). Большинство пациентов составляли мужчины (76%), в удовлетворительном общем состоянии (оценка по шкале ECOG 0–1–84%), с курением в анамнезе

- **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов (тестовая когорта)
- **Table 1.** Clinical characteristics of patients (test cohort)

Характеристика	Число пациентов, n = 195 (%)
Возраст, средний (95% ДИ)	60,3 (58,82–61,9)
Пол	
• Муж.	149 (76%)
• Жен.	46 (24%)
ECOG	
• 0–1	164 (84%)
• 2	31 (16%)
Курение	
• Да	147 (75%)
• Нет	48 (25%)
Гистотип	
• Аденокарцинома	112 (57%)
• Плоскоклеточный рак	83 (43%)
Метастазы в головном мозге	34 (17%)
Метастазы в печени	29 (15%)
Метастазы в костях	56 (29%)
PD-L1	
• >50% / >90%	34/12 (17%/6%)
• >1%	66 (34%)
• <1%	25 (13%)
• Неизвестно	104 (53%)
Линия лечения	
• Первая	107 (55%)
• Вторая и последующие	88 (45%)

(75%), без определения экспрессии PD-L1 (53%), с плоскоклеточным морфотипом (57%) и получавших лечение в первой линии (55%). При анализе особенностей метастазирования отмечалось поражение головного мозга у 17%, печени у 15% и костей скелета у 29% пациентов. Отсутствие экспрессии PD-L1 выявлено у 34% пациентов, при этом высокий уровень (более 50%) и ультравысокий (90–100%) – у 17 и 6% пациентов соответственно.

В качестве контрольной когорты ретроспективно были отобраны данные о лечении 23 пациентов с метастатическим НМРЛ, получивших иммунотерапию в монорежиме анти-PD1/PD-L1 препаратами или в комбинации с химиотерапией в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина после остановки набора пациентов в основную базу данных и у которых перед началом лечения были выполнены анализы крови с наличием информации о значении анализируемых факторов (результаты общего анализа крови, ЛДГ, фибриноген). Медиана времени наблюдения за пациентами на момент анализа собранной информации (06.06.2025) составила 14,5 мес. (минимум–максимум 3–23,5 мес.). Клинико-демографические характеристики контрольной группы пациентов представлены в *табл. 2*.

Критерием эффективности иммунотерапии была выбрана выживаемость без прогрессирования заболевания. Оценка выживаемости без прогрессирования рассчитывалась от первого введения иммуноонкологического препарата до регистрации прогрессирования заболевания по критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версии 1.1 [29] или смерти пациента, если отсутствовало подтверждение прогрессирования заболевания. Время наблюдения рассчитывалось от начала иммунотерапии до даты последнего контакта с пациентом или до 28 февраля 2025 г., в случае его смерти.

- **Таблица 2.** Клиническая характеристика пациентов (контрольная когорта)
- **Table 2.** Clinical characteristics of patients (control cohort)

Характеристика	Число пациентов, n = 23 (%)
Возраст, средний (95% ДИ)	62,9 (56,9–69,0)
Пол	
• Муж.	13 (57%)
• Жен.	10 (43%)
ECOG	
• 0–1	16 (70%)
• 2–3	7 (30%)
Курение	
• Да	16 (70%)
• Нет	7 (30%)
Гистотип	
• Аденокарцинома	16 (70%)
• Плоскоклеточный рак	7 (30%)
Вариант лечения	
• Моноиммунотерапия	12 (52%)
• Иммуно-химиотерапия	11 (48%)
Группа прогноза	
• mLIPI 0-1	15 (65%)
• mLIPI 2-5	8 (35%)

Статистика

Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовался лог-ранговый тест, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Пропорциональная модель Кокса использовалась для оценки отношения рисков и соответствующих доверительных интервалов. Критерии хи-квадрат и Манна – Уитни использовались для сравнения клинических характеристик в группах «хорошего» и «плохого» прогноза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе для оценки уровня статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования (ВБП) уровня каждого из 5 выбранных факторов с помощью пропорциональной модели Кокса был проведен однофакторный анализ (табл. 3). Уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы не показал статистически значимого влияния на ВБП – ОР = 0,76 (95% ДИ 0,55–1,05). При этом снижение гемоглобина менее 110 г/дл и 100 г/дл показали

● **Таблица 3.** Факторы прогноза по выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию

● **Table 3.** Prognostic factors for progression free survival in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy

Клиническая характеристика	Референсное значение	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
		ОР	95%, ДИ	p	ОР	95%, ДИ	p
Нб (≥120 г/дл)	Нб (<120 г/дл)	0,76	0,55–1,05	0,1	-	-	-
Нб (<110 г/дл)	Нб (≥110 г/дл)	1,78	1,2–2,65	0,003	-	-	-
Нб (<100 г/дл)	Нб (≥110 г/дл)	1,88	1,04–3,41	0,036	-	-	-
Plt (>ВГН/ULN)	Plt (≤ВГН/ULN)	1,02	0,75–1,39	0,88	-	-	-
Plt (>2ВГН/ULN)	Plt (≤ВГН/ULN)	4,97	1,19–20,63	0,027	-	-	-
NLR (≥3)	NLR (<3)	1,39	1,02–1,89	0,037	-	-	-
ЛДГ (>ВГН/ULN)	ЛДГ (≤ВГН/ULN)	1,54	1,1–2,14	0,01	-	-	-
Фибриноген (>ВГН/ULN)	Фибриноген (≤ВГН/ULN)	1,14	0,81–1,59	0,43	-	-	-
Фибриноген (>2ВГН/ULN)	Фибриноген (≤ВГН/ULN)	1,96	1,06–3,64	0,032	-	-	-
Пол (мужской)	Пол (женский)	1,27	0,87–1,83	0,2	1,45	0,94–2,24	0,09
Гистотип (плоскоклеточный)	Гистотип (неплоскоклеточный)	1,04	0,77–1,41	0,79	0,99	0,71–1,38	0,96
Курение в анамнезе	Отсутствие курения в анамнезе	0,98	0,68–1,39	0,89	0,62	0,4–0,96	0,03
Возраст ≥75 лет	Возраст <75 лет	1,08	0,48–2,44	0,85	1,04	0,46–2,39	0,92
Экспрессия PD-L1>1%	Экспрессия PD-L1<1%	0,74	0,44–1,22	0,24	0,68	0,4–1,13	0,02
Экспрессия PD-L1 неизвестна	Экспрессия PD-L1<1%	1,1	0,69–1,75	0,68	1,12	0,7–1,8	0,07
Метастазы в головном мозге	Без метастазов в головном мозге	1,15	0,77–1,72	0,49	1,01	0,66–1,55	0,94
Метастазы в печени	Без метастазов в печени	1,87	1,23–2,81	0,003	1,33	0,84–2,09	0,22
Метастазы в костях	Без метастазов в костях	1,66	1,19–2,3	0,003	1,28	0,89–1,85	0,18
ECOG = 2	ECOG = 0–1	3,85	2,54–5,86	<0,001	3,85	2,45–6,05	<0,001
Модифицированный легочный иммунный прогностический индекс (mLPI): 2–5	Модифицированный легочный иммунный прогностический индекс (mLPI): 0–1	2,04	1,43–2,9	<0,001	2,26	1,55–3,32	<0,001
Модифицированный легочный иммунный прогностический индекс (mLPI): 3–5	Модифицированный легочный иммунный прогностический индекс (mLPI): 0–2	1,43	0,79–2,59	0,23	1,57	0,83–2,97	0,16

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал, Нб – hemoglobin / гемоглобин; Plt – platelet count / тромбоциты; ULN / ВГН – upper limit normal / верхняя граница нормы.

значимое влияние на ВБП: ОР = 1,78 (95% ДИ 1,2–2,65) и ОР = 1,88 (95% ДИ 1,04–3,41) соответственно. Повышение уровня тромбоцитов выше верхней границы нормы значимо не повлияло на ВБП – ОР = 1,02 (95% ДИ 0,75–1,39), при этом двукратное повышение уровня тромбоцитов по сравнению с нормальными значениями статистически значимо влияло на ВБП: ОР = 4,97 (95% ДИ 1,19–20,63). Повышение уровня фибриногена выше верхней границы нормы значимо не влияло на ВБП по сравнению с нормальными значениями данного показателя – ОР = 1,14 (95% ДИ 0,81–1,59). Двукратное же повышение уровня фибриногена значимо влияло на ВБП – ОР = 1,96 (95% ДИ 1,06–3,64). Значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 3 и повышение уровня ЛДГ выше верхней границы нормы, используемых в системе прогнозирования LIPI, показали статистическую значимость по влиянию на ВБП: ОР = 1,39 (95% ДИ 1,02–1,89) и ОР = 1,54 (95% ДИ 1,1–2,14) соответственно.

В дальнейшем для четкого разделения на группу «хорошего» и «плохого» прогноза был проведен одно- и многофакторный анализ по влиянию выбранных показателей на ВБП. Для проведения многофакторного анализа были выделены подгруппы по полу, морфологическому гистотипу, курению в анамнезе, возрасту (старше или младше 75 лет), экспрессии PD-L1, наличию метастатического поражения головного мозга, печени, костей и оценки по шкале ECOG. Полученные результаты также представлены в *табл. 2*. Среди представленных клинико-демографических и морфологических прогностических групп при одно- и многофакторном анализе статистически значимое влияние на ВБП показал уровень ECOG 2 и более: ОР = 3,85 (95% ДИ 2,54–5,86) и ОР = 3,85 (95% ДИ 2,45–6,05) соответственно. Также при многофакторном анализе курение в анамнезе показало положительное влияние на ВБП при проведении иммунотерапии: ОР = 0,62 (95% ДИ 0,4–0,96). Другие факторы не показали значимого влияния. Группа пациентов с наличием 3 и более из 5 анализируемых факторов (уровень гемоглобина менее 100 г/дл, тромбоцитов >2ВГН, NLR > 3, ЛДГ > ВГН, фибриноген более 2ВГН) не показала статистически значимого влияния на ВБП ни при однофакторном, ни при многофакторном анализе: ОР = 1,43 (95% ДИ 0,79–2,59) и ОР = 1,57 (95% ДИ 0,83–2,97) соответственно. При выделении группы пациентов с наличием 2 из 5 анализируемых факторов (уровень гемоглобина менее 100 г/дл, тромбоцитов >2ВГН, NLR > 3, ЛДГ > ВГН, фибриноген более 2ВГН) и при однофакторном и при многофакторном анализе был получен статистически значимый результат: ОР = 2,04 (95% ДИ 1,43–2,9) и ОР = 2,26 (95% ДИ 1,55–3,32) соответственно.

Полученные результаты позволили обозначить значимый уровень каждого из анализируемых факторов для определения модифицированного легочного иммунного прогностического индекса и выделения групп «хорошего» и «плохого» прогноза использования иммунотерапии для пациентов с метастатическим НМРЛ. Предлагаемая система оценки представлена в *табл. 4*.

При этом необходимо отметить, что из 44 пациентов с mLIPI 2 и более у 25 (56%) оценка LIPI составила 2 (группа неблагоприятного прогноза), а у 19 (44%) – 1 балл

LIPI (группа промежуточного прогноза). То есть, при использовании модифицированной оценки значительная часть пациентов из группы промежуточного / неопределенного прогноза переходит в неблагоприятную группу. Результаты оценки выживаемости без прогрессирования по группам mLIPI представлены на *рис. 1*.

Медиана ВБП и 3-летняя ВБП по группам mLIPI составила 8,4 мес. (ДИ 95% 6,6–10,2) и 24,5% и 4,0 мес. (ДИ 95% 2,4–5,6)

● **Таблица 4.** Критерии модифицированного легочного иммунного прогностического индекса для пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого

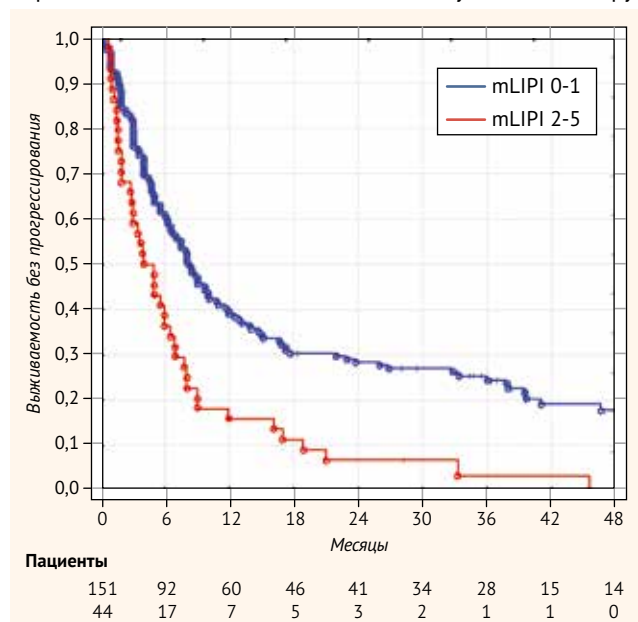
● **Table 4.** Criteria of modified lung immune prognostic index for the patients with metastatic NSCLC

Показатель	mLIPI	
NLR (≥3)	+1 балл	
ЛДГ (>ВГН/ULN)	+1 балл	
Hb (<110 г/дл)	+1 балл	
Plt (>2ВГН/2ULN)	+1 балл	
Фибриноген (>2ВГН/2ULN)	+1 балл	
Прогностические группы	Благоприятный 0–1	Неблагоприятный 2–5

Примечание. mLIPI – modification of lung immune prognostic index / модифицированный легочный иммунный прогностический индекс; Hb – hemoglobin / гемоглобин; Plt – platelet count / тромбоциты; ULN / ВГН – upper limit normal / верхняя граница нормы.

● **Рисунок 1.** Группы прогноза на основании оценки модифицированного легочного иммунного прогностического индекса (mLIPI) и выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию

● **Figure 1.** The modified lung immune prognostic index score (mLIPI) prognostic groups and progression-free survival in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy



и 3,4% в группах «хорошего» и «плохого» прогноза соответственно; отношение рисков для пациентов в группе «плохого» прогноза составило 2,04 (ДИ 95% 1,43–2,9) по сравнению с группой «хорошего» прогноза ($p < 0,001$).

Результаты оценки выживаемости без прогрессирования по группам mLIPI в контрольной когорте представлены на рис. 2.

Медиана выживаемости без прогрессирования по группам mLIPI составила 13,7 мес. (ДИ 95% 5,0–22,3) и 6,4 мес. (ДИ 95% 2,9–9,8) в группах «хорошего» и «плохого» прогноза соответственно; отношение рисков для пациентов в группе «плохого» прогноза составило 2,02 (ДИ 95% 0,63–6,48) по сравнению с группой «хорошего» прогноза ($p = 0,23$). Статистической значимости в различиях по выживаемости без прогрессирования достичь не удалось на момент оценки, что обусловлено малым временем наблюдения и небольшим числом пациентов в группах. Однако имеющиеся явные тенденции в различиях кривых выживаемости подтверждают данные по основной тестовой когорте пациентов, получающих иммунотерапию по поводу метастатического НМРЛ в условиях реальной клинической практики.

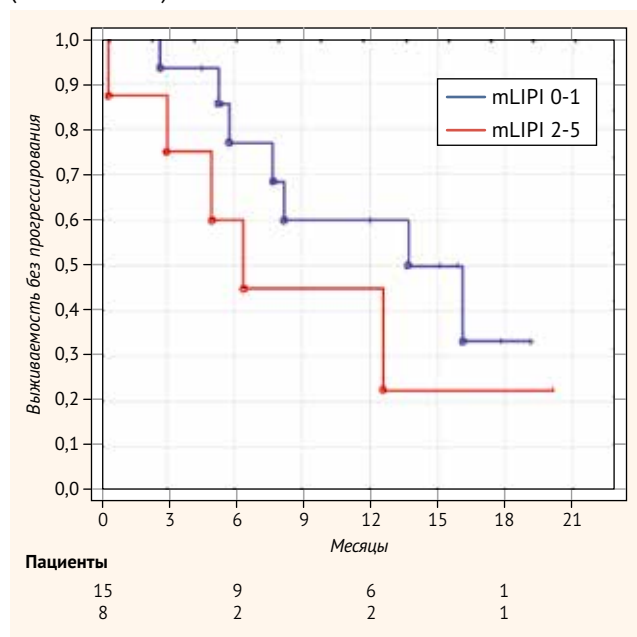
ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время опубликовано достаточно много работ, посвященных оценке роли модели LIPI, основанной на показателях NLR и ЛДГ, в прогнозировании риска быстрого прогрессирования заболевания на фоне проводимой иммунотерапии [18–24]. Для этой модели имеются как теоретические предпосылки, так и практические подтверждения, что модель LIPI может использоваться для формирования прогностических групп. Дополнительным привлекательным аргументом для использования данной модели является ее простота, доступность в рутинной практике и достаточно точное выделение именно группы «плохого» прогноза.

Недостатком же, по нашему мнению, данной прогностической системы является наличие группы неопределенного, «промежуточного» прогноза. Данное обстоятельство и послужило стимулом для проведения нашего исследования с модификацией имеющейся модели LIPI за счет использования дополнительных маркеров. В результате нам удалось повысить точность прогнозирования, оценить значимость каждого используемого прогностического фактора и валидировать модифицированную модель для пациентов, получающих иммунотерапию по поводу метастатического НМРЛ. Особенно важно, что при использовании модифицированной оценки нам удалось разделить пациентов из группы промежуточного / неопределенного прогноза. Так, из 44 пациентов с mLIPI 2 и более (группа «плохого» прогноза) практически половина

● **Рисунок 2.** Группы прогноза на основании оценки модифицированного легочного иммунного прогностического индекса (mLIPI) и выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию (контрольная когорта)

● **Figure 2.** The modified lung immune prognostic index score (mLIPI) prognostic groups and progression-free survival in patients with metastatic NSCLC treated by immunotherapy (control cohort)



пациентов (19 человек, или 44%) попадали в группу промежуточного прогноза LIPI.

В дальнейшем нам представляется перспективной проверка данной модифицированной прогностической и предиктивной модели для пациентов с другими солидными злокачественными опухолями, а также ее использование для формирования групп прогноза при назначении таргетной терапии и химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная нами модель по прогнозированию результатов иммунотерапии на основании оценки доступных в рутинной клинической практике показателей (результаты общего анализа крови, ЛДГ, фибриноген) показала свою потенциальную значимость как для последующих клинических исследований, так и как дополнительный аргумент в индивидуализации лекарственного лечения.

Поступила / Received 25.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.09.2025
Принята в печать / Accepted 19.09.2025

Литература / References

- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011954>.
- Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3924–3933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3062>.
- Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):723–733. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605>.
- Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Gervais R, Perez-Gracia JL et al. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive

- Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(10):1718–1732. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.001>.
5. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S, Hida T, Gandara DR, Cortinovis DL et al. Atezolizumab Versus Docetaxel in Pretreated Patients With NSCLC: Final Results From the Randomized Phase 2 POPLAR and Phase 3 OAK Clinical Trials. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):140–150. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.022>.
 6. Mhatre SK, Machado RM, Ton TGN, Trinh H, Mazieres J, Rittmeyer A, Bretscher MT. Real-World Progression-Free Survival as an Endpoint in Lung Cancer: Replicating Atezolizumab and Docetaxel Arms of the OAK Trial Using Real-World Data. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(6):1313–1322. <https://doi.org/10.1002/cpt.3045>.
 7. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leighl NB, Ahn MJ et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(28):2518–2527. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00934>.
 8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):537–546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
 9. 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>.
 10. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazieres J et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657–1669. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>.
 11. Lin A, Wei T, Meng H, Luo P, Zhang J. Role of the dynamic tumor microenvironment in controversies regarding immune checkpoint inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations. *Mol Cancer*. 2019;18(1):139. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1062-7>.
 12. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>.
 13. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, Gatalica Z, Marshall J. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med*. 2018;7(3):746–756. <https://doi.org/10.1002/cam4.1372>.
 14. Wang Z, Zhan P, Lv Y, Shen K, Wei Y, Liu H, Song Y. Prognostic role of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with systemic therapy: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(3):214–226. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.06.10>.
 15. Tong T, Guan Y, Xiong H, Wang L, Pang J. A Meta-Analysis of Glasgow Prognostic Score and Modified Glasgow Prognostic Score as Biomarkers for Predicting Survival Outcome in Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2020;10:1541. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01541>.
 16. Banna GL, Cortellini A, Cortinovis DL, Tiseo M, Aerts JGV, Barbieri F et al. The lung immuno-oncology prognostic score (LIPS-3): a prognostic classification of patients receiving first-line pembrolizumab for PD-L1 ≥ 50% advanced non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2021;6(2):100078. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100078>.
 17. Lenci E, Cantini L, Pecci F, Cognigni V, Agostinelli V, Menestrà G et al. The Gustave Roussy Immune (GRIm)-Score Variation Is an Early-on-Treatment Biomarker of Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Treated with First-Line Pembrolizumab. *J Clin Med*. 2021;10(5):1005. <https://doi.org/10.3390/jcm10051005>.
 18. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):351–357. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4771>.
 19. Meyers DE, Stukalin I, Vallerand IA, Lewinson RT, Suo A, Dean M et al. The Lung Immune Prognostic Index Discriminates Survival Outcomes in Patients with Solid Tumors Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancers*. 2019;11(11):1713. <https://doi.org/10.3390/cancers11111713>.
 20. Kazandjian D, Gong Y, Keegan P, Pazdur R, Blumenthal GM. Prognostic Value of the Lung Immune Prognostic Index for Patients Treated for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(10):1481–1485. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1747>.
 21. Ruiz-Bañobre J, Areses-Manrique MC, Mosquera-Martínez J, Cortegoso A, Afonso-Afonso FJ, de Dios-Álvarez N et al. Evaluation of the lung immune prognostic index in advanced non-small cell lung cancer patients under nivolumab monotherapy. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(6):1078–1085. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.07>.
 22. Sorich MJ, Rowland A, Karapetis CS, Hopkins AM. Evaluation of the Lung Immune Prognostic Index for Prediction of Survival and Response in Patients Treated With Atezolizumab for NSCLC: Pooled Analysis of Clinical Trials. *J Thorac Oncol*. 2019;14(8):1440–1446. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.006>.
 23. Benitez JC, Recondo G, Rassy E, Mezquita L. The LIPI score and inflammatory biomarkers for selection of patients with solid tumors treated with checkpoint inhibitors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;64(2):162–174. <https://doi.org/10.23736/1824-4785.20.03250-1>.
 24. Huang L, Han H, Zhou L, Chen X, Xu Q, Xie J et al. Evaluation of the Lung Immune Prognostic Index in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Systemic Therapy: A Retrospective Study and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:670230. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.670230>.
 25. Chen C, Song Z, Wang W, Zhou J. Baseline anemia and anemia grade are independent prognostic factors for stage IV non-small cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2021;14(3):59. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2221>.
 26. Huang Y, Su C, Jiang H, Liu F, Yu Q, Zhou S. The Association between Pretreatment anemia and Overall Survival in Advanced Non-small Cell lung Cancer: A Retrospective Cohort Study Using Propensity Score Matching. *J Cancer*. 2022;13(1):51–61. <https://doi.org/10.7150/jca.55159>.
 27. Yu D, Liu B, Zhang L, DU K. Platelet count predicts prognosis in operable non-small cell lung cancer. *Exp Ther Med*. 2013;5(5):1351–1354. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1003>.
 28. Mitsui S, Tanaka Y, Doi T, Hokka D, Maniwa Y. Prognostic value of preoperative plasma fibrinogen levels in resected stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2022;13(10):1490–1495. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14419>.
 29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.

Вклад авторов статьи:

Концепция статьи – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов

Концепция и дизайн исследования – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, В.В. Бредер

Написание текста – Д.И. Юдин

Сбор и обработка материала – Д.И. Юдин, И.А. Джанян, А.Е. Кузьминов, А.Е. Горохов

Обзор литературы – Д.И. Юдин

Анализ материала – Д.И. Юдин

Статистическая обработка – Д.И. Юдин

Редактирование – Д.И. Юдин, И.А. Джанян, А.Е. Горохов, А.Е. Кузьминов, В.В. Бредер, К.К. Лактионов

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов

Contribution of authors:

Concept of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

Study concept and design – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Valeriy V. Breder

Text development – Denis I. Yudin

Collection and processing of material – Denis I. Yudin, Irina A. Dzhanyan, Alexander E. Kuzminov, Arthur E. Gorokhov

Literature review – Denis I. Yudin

Material analysis – Denis I. Yudin

Statistical processing – Denis I. Yudin

Editing – Denis I. Yudin, Irina A. Dzhanyan, Arthur E. Gorokhov, Alexander E. Kuzminov, Valeriy V. Breder, Konstantin K. Laktionov

Approval of the final version of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

Сведения об авторах:

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

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 отделением 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/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Джанын Ирина Анатольевна, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; 115522, <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Кузьминов Александр Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии N 3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-1357-0956>; alexkouzminov@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, 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

Горохов Артур Евгеньевич, врач-онколог, 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

Information about the authors:

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

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; 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; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Irina A. Dzhanyan, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Drug Treatment Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Alexander E. Kuzminov, Cand. Sci. (Med.), Researcher of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1357-0956>; alexkouzminov@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Arthur E. Gorokhov, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Drug Treatment Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7322-0125>; arthur@gorokhov.me

Атезолизумаб в первой линии терапии мелкоклочного рака легкого: токсичность и безопасность в реальной клинической практике

Ю.С. Мансурова¹, <https://orcid.org/0009-0003-5294-1697>, js.mansurova@gmail.com

М.А. Лядова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>, dr.lyadova@gmail.com

Е.А. Денисова¹, <https://orcid.org/0009-0006-9776-9124>, doc.elenadenisova@gmail.com

Е.С. Кузьмина¹, <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>, kuz011@mail.ru

В.К. Лядов^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>, vlyadov@gmail.com

¹ Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская обл., Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

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

Резюме

Введение. На долю мелкоклочного рака легкого (МКРЛ) приходится около 15–20% всех случаев рака легкого. Добавление ингибиторов PD-L1 к химиотерапии на основе препаратов платины и этопозид стало стандартом 1-й линии лечения МКРЛ. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ионЯ), по данным IMpower133, наблюдались у 33,3% пациентов, а отмена терапии потребовалась лишь в 4% случаев, что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

Цель. Провести анализ профиля токсичности при применении комбинации атезолизумаба с химиотерапией в 1-й линии лечения у пациентов с мелкоклочным раком легкого в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективно-проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование было включено 157 пациентов в возрасте от 32 до 84 лет с распространенным мелкоклочным раком легкого, которым в 1-й линии лечения проводилась химиоиммунотерапия по схеме «атезолизумаб + карбоплатин/цисплатин + этопозид» в период с 2019 по 2025 г. в ГКБ им. С.С. Юдина. Удовлетворительный функциональный статус ECOG 0-1 наблюдался у 101 пациента (65,6%), а статус ECOG 2-3 отмечен у 54 пациентов (34,4%).

Результаты. Иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й ст. диагностированы у 8 пациентов (5,1%). Системная глюкокортикостероидная терапия была назначена 14 пациентам (8,92%). Полная отмена иммунотерапии в связи с иммуноопосредованной токсичностью потребовалась 5 пациентам (3,18%).

Выводы. В реальной клинической практике комбинация атезолизумаба с химиотерапией характеризуется приемлемым и управляемым профилем токсичности, даже при применении у пациентов с исходно сниженным функциональным статусом и отягощенным соматическим фоном.

Ключевые слова: мелкоклочный рак легкого, иммунотерапия, химиоиммунотерапия, атезолизумаб, профиль безопасности, токсичность

Для цитирования: Мансурова ЮС, Лядова МА, Денисова ЕА, Кузьмина ЕС, Лядов ВК. Атезолизумаб в первой линии терапии мелкоклочного рака легкого: токсичность и безопасность в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2025;19(21):20–24. <https://doi.org/10.21518/ms2025-479>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atezolizumab in the first-line treatment of small cell lung cancer: Toxicity and safety in real-world clinical practice

Julia S. Mansurova¹, <https://orcid.org/0009-0003-5294-1697>, js.mansurova@gmail.com

Marina A. Lyadova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>, dr.lyadova@gmail.com

Elena A. Denisova¹, <https://orcid.org/0009-0006-9776-9124>, doc.elenadenisova@gmail.com

Evgeniya S. Kuzmina¹, <https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>, kuz011@mail.ru

Vladimir K. Lyadov^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>, vlyadov@gmail.com

¹ Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia

² Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia

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

Abstract

Introduction. Small cell lung cancer (SCLC) accounts for approximately 15–20% of all lung cancer cases. The addition of PD-L1 inhibitors to platinum-etoposide chemotherapy has become the standard of care first-line treatment of SCLC. IMpower133 study revealed that immune-related adverse events (irAEs) were observed in 33.3% of patients, with only 4% of cases discontinuing treatment owing to irAEs, which indicates an acceptable safety profile.

Aim. To analyse the toxicity profile of atezolizumab in combination with chemotherapy in the first-line treatment of patients with small cell lung cancer in real-world clinical practice.

Materials and methods. This prospective/retrospective, non-randomized, single-site study included 157 patients aged 32 to 84 years with advanced SCLC, who received atezolizumab + carboplatin/cisplatin + etoposide as first-line chemoimmunotherapy over the 2019 to 2025 period at the S. S. Yudin City Clinical Hospital. 101 (65.6%) patients showed a satisfactory ECOG performance status (ECOG 0-1), whereas 54 (34.4%) patients showed ECOG PS of 2-3.

Results. Grade 3-4 irAEs were diagnosed in 8 patients (5.1%). 14 patients (8.92%) were assigned to receive systemic glucocorticosteroid therapy. Five (3.18%) patients required complete discontinuation of immunotherapy due to immune-related toxicity.

Conclusions. In real-world clinical practice, the combination of atezolizumab and chemotherapy demonstrated an acceptable and manageable toxicity profile, even when used in patients with a baseline reduced performance status and aggravated medical history.

Keywords: small cell lung cancer, immunotherapy, chemoimmunotherapy, atezolizumab, safety profile, toxicity

For citation: Mansurova JuS, Lyadova MA, Denisova EA, Kuzmina ES, Lyadov VK. Atezolizumab in the first-line treatment of small cell lung cancer: Toxicity and safety in real-world clinical practice. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(21):20–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-479>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2024 г. в России было зарегистрировано 51 834 случая злокачественных новообразований трахеи, бронхов и легкого, из них 43% – на IV стадии опухолевого процесса [1]. На долю мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ) [2] приходится около 15–20% всех случаев рака легкого.

Добавление ингибиторов PD-L1 к химиотерапии [3–5] на основе препаратов платины и этопозиды стало стандартом 1-й линии лечения МКРЛ после публикации результатов исследований IMpower133 [6, 7] и CASPIAN [8]. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ионЯ) [9], по данным IMpower133, наблюдались у 33,3% пациентов, а отмена терапии потребовалась лишь в 4% случаев, что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

По данным сетевого метаанализа G. Lin et al. 2023 г. [10], включившего 25 рандомизированных исследований 1-й линии терапии распространенного мелкоклеточного рака легкого, добавление ингибиторов PD-L1 к комбинации этопозиды и препаратов платины сопровождалось улучшением показателей выживаемости по сравнению с химиотерапией [11–14]. Профиль безопасности данных схем оставался удовлетворительным и сопоставимым с другими вариантами лечения, что подтверждает возможность их применения в широкой клинической практике.

В систематическом обзоре Y. Fu et al. 2021 г. [15], в котором проанализированы результаты 15 клинических исследований иммуноterapiи мелкоклеточного рака легкого, была проведена сравнительная оценка спектра и частоты иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении различных ингибиторов контрольных точек иммунитета [16]. Ингибиторы PD-1 и PD-L1 характеризовались лучшей переносимостью по сравнению с CTLA-4-ингибиторами. Наиболее часто при использовании PD-L1-ингибиторов отмечались кожные (8–12%)

и эндокринные (12–15%) нарушения, реже – пневмонит (2–4%), гастроинтестинальная токсичность (1–2%) и гепатотоксичность (1–4%). Частота ионЯ при PD-L1-ингибиторах была ниже, чем при PD-1-ингибиторах. Добавление иммуноterapiи к химиотерапии сопровождалось увеличением частоты ионЯ, однако процент летальных осложнений оставался низким и сопоставимым с химиотерапией.

В условиях реальной клинической практики профиль токсичности может отличаться от данных регистрационных исследований, поскольку среди пациентов преобладают больные пожилого возраста, с функциональным статусом ECOG ≥ 2 и выраженной сопутствующей патологией, которые не всегда соответствуют критериям отбора в рандомизированные клинические исследования (РКИ).

Цель исследования – анализ профиля токсичности при применении комбинации атезолизумаба с химиотерапией в 1-й линии лечения у пациентов с мелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективно-проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование было включено 157 пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого, которым в 1-й линии лечения проводилась химиоиммунотерапия по схеме «атезолизумаб + карбоплатин/цисплатин + этопозид» в период с 2019 по 2025 г. в ГКБ им. С.С. Юдина.

Основные критерии включения: возраст 18 лет и старше; морфологически подтвержденный диагноз мелкоклеточного рака легкого; IV стадия заболевания или прогрессирование опухолевого процесса после комплексного или комбинированного лечения (если прошло более 6 мес.); назначение пациенту в 1-й линии лечения химиоиммуноterapiи по схеме «атезолизумаб + карбоплатин/

цисплатин + этопозид» (допускалось включение пациентов, которые начали получать атезолизумаб со 2-го курса терапии); согласие на обработку и использование персональных данных.

Из 157 пациентов было 119 мужчин (75,8%) и 38 женщин (24,2%).

Средний возраст составил 64 года, минимальный – 32 года, а максимальный – 84.

Удовлетворительный функциональный статус ECOG 0-1 наблюдался у 101 пациента (65,6%), а статус ECOG 2-3 отмечен у 54 пациентов (34,4%).

119 пациентов (75,8%) имели длительный стаж курения, некурящими были 11 пациентов (7%), а у 27 пациентов (17,2%) анамнез курения проследить не удалось.

У всех пациентов на момент начала лечения определялся распространенный метастатический процесс, при этом у 83 (52,9%) больных отмечено поражение двух и более органов.

Оценка нежелательных явлений проводилась по критериям CTCAE версии 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 145 пациентов (92,3%).

Тип и частота нежелательных явлений представлены в *таблице*.

Большинство НЯ имели 1–2-ю ст. тяжести, однако у 46 пациентов (29,3%) выявлены нежелательные явления 3–4-й ст.

Частота и тяжесть нежелательных явлений 3–4-й ст. преимущественно были обусловлены гематологической токсичностью вследствие цитотоксического действия химиопрепаратов: нейтропения 3–4-й ст. отмечена у 35 пациентов (22,2%), анемия 3-й ст. – у 6 пациентов (3,8%), тромбоцитопения 3-й ст. – у 2 (1,27%).

Клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные явления, потребовавшие назначения

- **Таблица.** Профиль токсичности
- **Table.** The toxicity profile

Вид нежелательных явлений	п, %
Усталость	106 (67,5%)
Нарушения со стороны дыхательной системы	70 (44,5%)
Гастроинтестинальная токсичность	55 (35%)
Гепатит	33 (21%)
Неврологические нарушения	31 (19,7%)
Нарушения со стороны костно-мышечной системы	18 (11,5%)
Дерматологическая токсичность	13 (8,3%)
Нарушения со стороны мочевыделительной системы	13 (8,3%)
Эндокринологические нарушения	10 (6,4%)
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	6 (3,8%)
Другие	24 (15,3%)

системной терапии глюкокортикостероидами, зарегистрированы у 14 пациентов (8,92%): 6 случаев иммуноопосредованного гепатита, 4 случая неврологической токсичности (1 – лимбический энцефалит, 1 – полинейропатия, 2 – миастения), 1 – кожная токсичность, 1 – иммуноопосредованный колит с последующим развитием острой почечной недостаточности, 1 – полиартрит и 1 случай нефрита).

Иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й ст. диагностированы у 8 пациентов (5,1%).

Развитие иоНЯ наблюдалось как после 1 курса лечения, так и после 12 мес. терапии.

Полная отмена иммунотерапии в связи с иммуноопосредованной токсичностью потребовалась 5 пациентам из 8 (3,18%), у оставшихся 3 пациентов лечение прекращено в связи с прогрессированием опухолевого процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время одним из важных направлений клинических исследований являются работы, основанные на данных реальной клинической практики. Это обусловлено возможными различиями между пациентами, которые проходят лечение в реальных условиях, и пациентами, которые могут быть включены в рандомизированные клинические исследования.

В японском исследовании E. Miyauchi et al. (n = 403) [17] значительная часть пациентов не соответствовала критериям IMpower133 (наличие аутоиммунных заболеваний, интерстициальные заболевания легких, нарушение функций печени и т. п.), однако частота тяжелых нежелательных явлений и отмен терапии оказалась сопоставимой с популяцией, соответствующей критериям РКИ. Исследование H. Chen et al. (n = 225) [18] включало значительную когорту пациентов старше 65 лет, в т. ч. находившихся под наблюдением в учреждениях долговременного ухода; частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (~14%) и доля отмен терапии (4,5%) оставались низкими. Во французском исследовании L. Falchero et al. (n = 518) [19] тяжелые нежелательные явления отмечены у 19,5% пациентов, однако прекращение терапии по причине токсичности потребовалось лишь у 6,9%. В корейском исследовании M.G. Choi et al. (n = 100) [20] частота тяжелых осложнений составила 7%, что ниже данных IMpower133. Авторы указывают, что это может быть связано с неполной регистрацией нежелательных явлений, особенно 1–2-й ст. тяжести. Подобная ситуация характерна для реальной клинической практики, где нежелательные явления легкой степени часто не регистрируются, поскольку не требуют коррекции терапии, что затрудняет сопоставление данных наблюдательных исследований с результатами РКИ.

По результатам нашего исследования (n = 157) можно сделать вывод, что профиль безопасности комбинации атезолизумаба с химиотерапией в целом был сопоставим с уже опубликованными данными по частоте тяжелых осложнений. В связи с развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений системная

глюкокортикостероидная терапия [21] была назначена 8,9% пациентам. ИОНЯ 3–4-й ст. были зарегистрированы у 5,1% пациентов, а прекращение иммунотерапии по причине иммуноопосредованных реакций потребовалось лишь у 3,18%, несмотря на то, что когорта больных с функциональным статусом ECOG 2-3 составила 34,4%.

Представленные данные свидетельствуют, что химиоиммунотерапия сопровождается низкой частотой тяжелых осложнений, а случаи отмены лечения по причине токсичности наблюдаются редко.

ВЫВОДЫ

В реальной клинической практике комбинация атезолизумаба с химиотерапией характеризуется приемлемым и управляемым профилем токсичности, даже при применении у пациентов с исходно сниженным функциональным статусом и отягощенным соматическим фоном.



Поступила / Received 29.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2025

Принята в печать / Accepted 22.10.2025

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025. 275 с. Режим доступа: <https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf>.
- Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>.
- Xue Y, Gao S, Gou J, Yin T, He H, Wang Y et al. Platinum-Based Chemotherapy in Combination with PD-1/PD-L1 Inhibitors: Preclinical and Clinical Studies and Mechanism of Action. *Expert Opin Drug Deliv*. 2021;18(2):187–203. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1825376>.
- Mathieu L, Shah S, Pai-Scherf L, Larkins E, Vallejo J, Li X et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab and Durvalumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy in Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2021;26(5):433–438. <https://doi.org/10.1002/onco.13752>.
- Nabet BY, Hamidi H, Lee MC, Banchereau R, Morris S, Adler L et al. Immune heterogeneity in small-cell lung cancer and vulnerability to immune checkpoint blockade. *Cancer Cell*. 2024;42(3):429–443. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.01.010>.
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220–2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>.
- Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol*. 2021;39(6):619–630. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01055>.
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929–1939. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32222-6).
- Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217–1238. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
- Lin G, Yao Z, Kang K, Wang H, Luo R, Lu Y. Efficacy and toxicity profile of first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. *Cancer Med*. 2023;12(9):10230–10242. <https://doi.org/10.1002/cam4.5750>.
- Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csösz T et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(21):2369–2379. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00793>.
- Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(12):1223–1232. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.16464>.
- Wang J, Zhou C, Yao W, Wang Q, Min X, Chen G et al. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(6):739–747. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00224-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00224-8).
- Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. *ESMO Open*. 2022;7(2):100408. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100408>.
- Fu Y, Zheng Y, Wang PP, Ding ZY. Toxicities of Immunotherapy for Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:603658. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.603658>.
- Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563–580. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>.
- Miyauchi E, Nishio M, Ohashi K, Osoegawa A, Kikuchi E, Kimura H et al. J-TAIL-2: A Prospective, Observational Study of Atezolizumab Combined With Carboplatin and Etoposide in Patients With Extensive-Stage SCLC in Japan. *JTO Clin Res Rep*. 2024;6(3):100783. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2024.100783>.
- Chen H, Ma X, Liu J, Yang Y, Fang Y, Wang L et al. Clinical outcomes of atezolizumab in combination with etoposide/platinum for treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: A real-world, multicenter, retrospective, controlled study in China. *Chin J Cancer Res*. 2022;34(4):353–364. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2022.04.04>.
- Falchero L, Guisier F, Darrason M, Boyer A, Dayen C, Cousin S et al. Long-term effectiveness and treatment sequences in patients with extensive stage small cell lung cancer receiving atezolizumab plus chemotherapy: Results of the IFCT-1905 CLINATEZO real-world study. *Lung Cancer*. 2023;185:107379. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107379>.
- Choi MG, Kim YJ, Lee JC, Ji W, Oh U, Lee SY et al. The Real-World Outcome of First Line Atezolizumab in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Cancer Res Treat*. 2024;56(2):422–429. <https://doi.org/10.4143/crt.2023.913>.
- Новик АВ, Проценко СА, Баллузек МФ, Васильев ДА, Жукова НВ, Маслова ДА и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2):250–302. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-14-3s2-2-15>.
- Novik AB, Protchenko SA, Balluzek MF, Vasiliev DA, Zhukova NV, Maslova DA et al. Immune-mediated adverse events. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2):250–302. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-14-3s2-2-15>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.К. Лядов

Концепция и дизайн исследования – М.А. Лядова

Написание текста – Ю.С. Мансурова

Сбор и обработка материала – Ю.С. Мансурова, Е.С. Кузьмина

Обзор литературы – Ю.С. Мансурова, Е.А. Денисова

Анализ материала – Ю.С. Мансурова

Статистическая обработка – Ю.С. Мансурова

Редактирование – М.А. Лядова

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Лядова

Contribution of authors:*Concept of the article* – Vladimir K. Lyadov*Study concept and design* – Marina A. Lyadova*Text development* – Julia S. Mansurova*Collection and processing of material* – Julia S. Mansurova, Evgeniya S. Kuzmina*Literature review* – Julia S. Mansurova, Elena A. Denisova*Material analysis* – Julia S. Mansurova*Statistical processing* – Julia S. Mansurova*Editing* – Marina A. Lyadova*Approval of the final version of the article* – Marina A. Lyadova**Информация об авторах:****Мансурова Юлия Сергеевна**, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; js.mansurova@gmail.com**Лядова Марина Александровна**, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; ассистент кафедры онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская обл., Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; dr.lyadova@gmail.com**Денисова Елена Алексеевна**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; doc.elenadenisova@gmail.com**Кузьмина Евгения Сергеевна**, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии №2, врач-онколог, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; kuz011@mail.ru**Лядов Владимир Константинович**, д.м.н., заведующий отделением онкологии №4, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; заведующий кафедрой онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская обл., Новокузнецк, проспект Строителей, д. 55; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени акад. А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; vlyadov@gmail.com**Information about the authors:****Julia S. Mansurova**, Oncologist of the Department of Chemotherapy No. 1, Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia; js.mansurova@gmail.com**Marina A. Lyadova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department No. 1, Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia; Assistant of the Department of Oncology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; dr.lyadova@gmail.com**Elena A. Denisova**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Chemotherapy No. 1, Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia; doc.elenadenisova@gmail.com**Evgeniya S. Kuzmina**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department No. 2, Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia; kuz011@mail.ru**Vladimir K. Lyadov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncology Department No. 4, Yudin City Clinical Hospital; 4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115446, Russia; Head of the Department of Oncology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vlyadov@gmail.com

Возможности влияния современной противоопухолевой лекарственной терапии на онкоэпидемиологические показатели при раке шейки матки в Красноярском крае

Д.В. Теляшкин^{1✉}, <https://orcid.org/0009-0004-2319-5274>, telyashkindv@onkolog24.ru

Ю.В. Анжиганова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>, anzhiganovajuv@onkolog24.ru

И.П. Сафонцев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8177-6788>, sip@onkolog24.ru

Е.В. Андриянова¹, <https://orcid.org/0009-0003-6840-401X>, AndrianovaEV@onkolog24.ru

Р.А. Зуков^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>, zukovra@onkolog24.ru

¹ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16

² Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

Введение. Рак шейки матки – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки. Основным этиологическим фактором развития данного процесса являются высокоонкогенные штаммы вируса папилломы человека 16-го и 18-го типа. Рак шейки матки занимает 9-е место по распространенности злокачественных новообразований во всем мире и 4-е в женской популяции. В 2024 г. в Красноярском крае было выявлено 426 новых случаев злокачественных новообразований шейки матки, что составляет 2,6% в общей структуре онкологической патологии (14-е место) и 5,0% в структуре женской онкозаболеваемости (6-е место). В структуре стадийности злокачественных новообразований шейки матки на территории Красноярского края доля пациентов с I–II установленными стадиями рака шейки матки к 2022 г. составляла 58,1%, в 2024 г. этот показатель вырос до 66,0%. При динамической оценке поздние стадии злокачественных новообразований шейки матки (III–IV) составили суммарно 31,0% в 2020 г., в 2022 г. эта цифра возросла до 41,9%, что делает данную патологию еще более актуальной в части диагностики и выбора подходов лечения.

Цель. Оценить эффективность иммунотерапии пембролизумабом у пациентки с PD-L1-положительным статусом, прогрессирующим раком шейки матки после радикальной химиолучевой и платиносодержащей терапии и ее влияние на прогноз пациента и эпидемиологические показатели в онкологии.

Материалы и методы. Проведен анализ данных GLOBOCAN и справочников «Злокачественные новообразования в России». Использованы результаты исследований KEYNOTE-158 и KEYNOTE-826, а также собственные данные, полученные по результатам лечения пациентов.

Результаты. Согласно GLOBOCAN, рак шейки матки занимает 4-е место среди онкологических заболеваний у женщин. В 2024 г. в РФ выявлено 16,3 тыс. новых случаев. Красноярский край демонстрирует высокий уровень заболеваемости. Современные подходы к лечению, в том числе применение иммунотерапии, показали эффективность и стабилизацию процесса после 19 курсов.

Заключение. Иммунотерапия пембролизумабом эффективна у пациенток с PD-L1-положительным статусом, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки, позволяет достичь длительной стабилизации и улучшить прогноз.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, ингибитор контрольных точек, пембролизумаб, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Теляшкин ДВ, Анжиганова ЮВ, Сафонцев ИП, Андриянова ЕВ, Зуков РА. Возможности влияния современной противоопухолевой лекарственной терапии на онкоэпидемиологические показатели при раке шейки матки в Красноярском крае. *Медицинский совет*. 2025;19(21):25–34. <https://doi.org/10.21518/ms2025-516>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The impact of modern antitumor drug therapy on oncoepidemiological indicators of cervical cancer in Krasnoyarsk Krai

Dmitry V. Telyashkin^{1✉}, <https://orcid.org/0009-0004-2319-5274>, telyashkindv@onkolog24.ru

Yulia V. Anzhiganova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>, anzhiganovajuv@onkolog24.ru

Ivan P. Safontsev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8177-6788>, sip@onkolog24.ru

Elena V. Andriyanova¹, <https://orcid.org/0009-0003-6840-401X>, AndrianovaEV@onkolog24.ru

Ruslan A. Zukov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>, zukovra@onkolog24.ru

¹ Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16, 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. Cervical cancer, a malignant tumor that develops from the lining of the cervix. The main etiological factor in the development of this process is highly oncogenic strains of human papillomavirus type 16 and 18. Cervical cancer is 9th ranks in the prevalence of malignant neoplasms (MNEs) worldwide and 4th in the female population. In 2024, 426 new cases of cervical cancer were detected in the Krasnoyarsk Territory, which is 2.6% in the overall structure of oncological pathology (14th place) and 5.0% in the structure of female cancer incidence (6th place). In the structure of the stages of cervical cancer in the Krasnoyarsk Krai, the proportion of patients with I–II established stages of cervical cancer was 58.1% in 2022, in 2024 has increased to 66.0%. In a dynamic assessment of late stages of cervical cancer, namely III–IV, they accounted for a total of 31.0% in 2020, in 2022 this has increased to 41.9%, which makes this pathology even more actual in terms of diagnosis and choice of treatment approaches.

Aim. To evaluate the effectiveness of pembrolizumab immunotherapy in a patient with PD-L1-positive status, progressive cervical cancer after radical chemoradiotherapy and platinum-containing chemotherapy and its effect on the patient's prognosis and epidemiological parameters of oncology.

Materials and methods. The analysis of GLOBOCAN data and reference books "Malignant neoplasms in Russia" is conducted. The results of the studies of KEYNOTE-158 and KEYNOTE-826 were used, as well as our own data obtained from the results of patient treatment.

Results. According to GLOBOCAN, cervical cancer ranks 4th among oncological diseases in women. In 2024 16.3 thousand new cases were identified in the Russian Federation. The Krasnoyarsk Krai demonstrates a high incidence rate. Modern treatment approaches, including the use of immunotherapy, have shown effectiveness and stabilization of the process after 19 courses.

Conclusions. Pembrolizumab immunotherapy is effective in patients with PD-L1-positive status, recurrent or metastatic cervical cancer, allows to achieve long-term stabilization and improve the prognosis.

Keywords: human papillomavirus, cervical cancer, checkpoint inhibitor, pembrolizumab, immunohistochemistry

For citation: Telyashkin DV, Anzhiganova YuV, Safontsev IP, Andriyanova EV, Zukov RA. The impact of modern antitumor drug therapy on oncoepidemiological indicators of cervical cancer in Krasnoyarsk Krai. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(21):25–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-516>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (эктоцервикса или эндоцервикса) и имеющая спорадический характер. Развитие этого заболевания не связано с наличием известных наследственных синдромов. Причиной развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ) онкогенных генотипов [1]. В Российской Федерации у большинства пациенток при РШМ обнаруживается ВПЧ 16-го и (или) 18-го онкогенного генотипа [1, 2]. В качестве факторов риска развития данной патологии рассматриваются раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, отказ от контрацептивов барьерного типа, курение, иммуносупрессия; обсуждается вопрос влияния различных инфекций, передаваемых половым путем [3, 4].

Цель – оценить эффективность иммунотерапии препаратом пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно (в/в) капельно каждые 3 нед. при PD-L1-положительном статусе у пациентки на фоне прогрессирования распространенного РШМ с ранее проведенным радикальным курсом сочетанной химиолучевой терапии, а также платиносодержащей лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал подготовлен на основании статистических данных GLOBOCAN, а также справочников «Злокачественные новообразования в России» за период 2020–2024 гг. Включены результаты клинических исследований KEYNOTE-158, исследования III фазы KEYNOTE-826. Используются анамнестические, а также лабораторно-инструментальные данные пациентки с диагнозом РШМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно статистическим данным GLOBOCAN, РШМ занимает 9-е место по распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) во всем мире и 4-е в женской популяции. Так, в 2022 г. было выявлено 662,3 тыс. случаев РШМ, что составляет 6,9% в структуре женской онкозаболеваемости. Ожидаемое количество впервые зарегистрированных пациентов с РШМ к 2045 г. составит 908,6 тыс. чел. [5].

По данным справочников «Злокачественные новообразования в России», на территории РФ за период 2020–2024 гг. было выявлено 79,1 тыс. случаев заболевания РШМ, а грубый показатель заболеваемости на 100 тыс. населения увеличился с 19,8 в 2020 г. до 20,9 в 2024 г. Этот рост отражает ежегодное увеличение распространенности данной формы онкологического заболевания, которое является значимой проблемой общественного здравоохранения [6–10].

Отдельные регионы РФ демонстрируют особенно высокий уровень заболеваемости ЗНО шейки матки. Например, в 2024 г. в Республике Тыва и Республике Бурятия показатель составлял 39,8 и 39,7 на 100 тыс. населения соответственно, что значительно превышает федеральный показатель (20,9 на 100 тыс. населения). Среди федеральных округов наибольший уровень заболеваемости РШМ наблюдается в Дальневосточном (29,8 на 100 тыс. населения). Минимальное значение данного показателя отмечено в Северо-Кавказском федеральном округе, где грубый показатель заболеваемости составляет 13,8 на 100 тыс. населения [6–10].

Сибирский федеральный округ (СФО) занимает 2-е место с показателем заболеваемости ЗНО шейки матки

24,2 на 100 тыс. населения, а всего за 2024 г. на его территории было выявлено более 2,0 тыс. случаев РШМ. Наибольшее значение грубого показателя заболеваемости среди регионов СФО отмечено в Республике Тыва (39,7 на 100 тыс. населения) и Республике Хакасия (33,6 на 100 тыс. населения), а наименьшие – в Республике Алтай (15,3 на 100 тыс. населения). Красноярский край занимает 4-е место среди регионов СФО по уровню заболеваемости РШМ (27,9 на 100 тыс. населения) [10]. В 2024 г. в Красноярском крае выявлено 426 новых случаев ЗНО шейки матки, что составляет 2,6% в общей структуре онкологической патологии (14-е место) и 5,0% в структуре женской онкозаболеваемости (6-е место). За период 2020–2024 гг. выявлено 2058 случаев РШМ, пик приходится на 2024 г. (рис. 1). Данные изменения показателей в первую очередь связаны с восстановлением скрининговых и организационно-методических мероприятий после пандемии COVID-19.

На территории РФ грубый показатель заболеваемости в 2020–2024 гг. колебался в пределах от 19,7 до 20,9 на 100 тыс. населения (рис. 2). В СФО ситуация схожая, однако данный показатель превышает федеральные значения: в 2020 г. грубый показатель заболеваемости РШМ составил 22,7 на 100 тыс. населения, увеличившись до 24,2 на 100 тыс. населения в 2024 г. [10]. Что касается Красноярского края, за период 2020–2024 гг. региональные показатели превышали окружные и федеральные значения. Так, в 2024 г. грубый показатель заболеваемости по Красноярскому краю был выше показателя по РФ на 33,5% (РФ – 20,9 на 100 тыс. населения), СФО – на 15,8% (СФО – 24,2 на 100 тыс. населения).

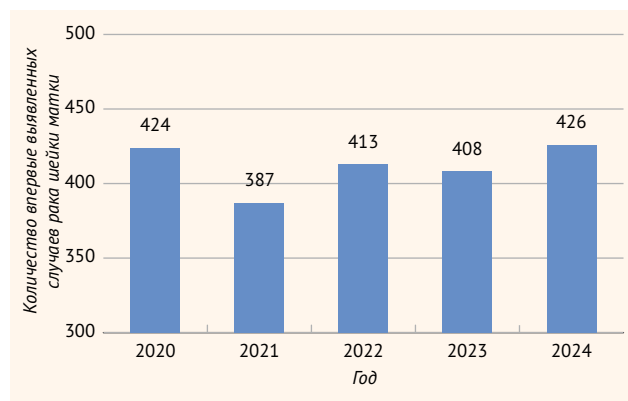
Выявление ранних форм РШМ имеет наиболее важное клиническое значение, т. к. повышает выживаемость пациентов. Структура стадийности ЗНО шейки матки на территории Красноярского края претерпела некоторые изменения за период 2020–2024 гг. Так, доля пациентов с I–II установленными стадиями РШМ к 2022 г. уменьшилась до 58,1%, но к 2024 г. выросла до 66,0% [10–15]. Особое внимание необходимо уделить динамике распространения поздних стадий заболевания. Если в 2020 г. пациенты с III–IV стадиями составили суммарно 31,0%, то к 2022 г. эта цифра возросла до 41,9%. Также важно отметить, что стадийность РШМ на территории Красноярского края за исследуемый период определялась в 100% случаев (рис. 3).

Если говорить о количестве выявленных случаев карциномы *in situ* шейки матки на территории Красноярского края (таблица), то в 2024 г. данный показатель достиг максимального значения (317 случаев), а уровень выявления карциномы *in situ* шейки матки составил 74,4 на каждые 100 вновь зарегистрированных пациентов с РМШ, что свидетельствует об эффективности скрининговых мероприятий [16–18].

Показатель одногодичной летальности пациентов с РШМ на территории Красноярского края с 2020 по 2024 г. значительно ниже средних показателей по СФО, а за 2023–2024 гг. краевой показатель не превышал и федеральных значений. За исследуемый период одногодичная летальность больных ЗНО шейки матки снизилась на 15,6% – с 12,6 до 10,9% (рис. 4).

● **Рисунок 1.** Число впервые выявленных злокачественных новообразований шейки матки в Красноярском крае в 2020–2024 гг.

● **Figure 1.** Number of newly diagnosed malignant cervical neoplasms in the Krasnoyarsk Krai in 2020–2024



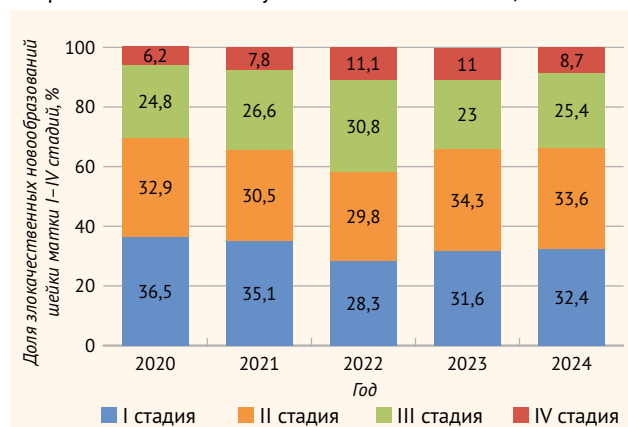
● **Рисунок 2.** Динамика грубых показателей заболеваемости раком шейки матки в Красноярском крае, Сибирском федеральном округе и Российской Федерации за период 2020–2024 гг. (на 100 тыс. населения)

● **Figure 2.** Changes in crude incidence rates of cervical cancer in the Krasnoyarsk Krai, the Siberian Federal District, and the Russian Federation in 2020 to 2024 (per 100,000 population)



● **Рисунок 3.** Доля злокачественных новообразований шейки матки I–IV стадий в Красноярском крае за 2020–2024 гг., %

● **Figure 3.** Proportion of stage I–IV malignant cervical neoplasms in the Krasnoyarsk Krai in 2020–2024, %



● **Таблица.** Количество выявленных случаев карциномы *in situ* шейки матки на территории Красноярского края за период 2020–2024 гг.

● **Table.** Number of new cases of cervical carcinoma *in situ* in the Krasnoyarsk Krai in 2020–2024

Показатели	2020	2021	2022	2023	2024
D06 (МКБ-10) (абсолютное число)	278	284	200	193	317
Впервые выявлено случаев на начальных стадиях развития без прорастания в ткань на 100 впервые выявленных случаев ЗНО шейки матки	65,6	73,4	48,4	47,3	74,4

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; ЗНО – злокачественные новообразования.

Показатель пятилетней выживаемости больных РМШ демонстрирует положительную тенденцию на протяжении всего анализируемого периода. Наибольший рост показателя наблюдается на уровне округа – на 11,8% (с 64,4 до 72,0%). Аналогичные положительные сдвиги характерны и для РФ, где показатель увеличился на 8,0% (с 66,4 до 71,7%) за рассматриваемый период [11–15]. В Красноярском крае показатель пятилетней выживаемости увеличился на 7,0% (с 66,2 в 2020 г. до 70,8% в 2024 г.) [16–18]. Такая положительная динамика подчеркивает успех региональных программ в области диагностики и лечения онкологических заболеваний, включая проведение эффективных профилактических мер (рис. 5).

В части проведения специализированного лечения ранних, а также местнораспространенных форм РМШ по-прежнему преобладают локальные методы – хирургическое лечение и лучевая терапия [19, 20]. При диссеминированных формах РМШ, а также в случае прогрессирования заболевания основной метод лечения – системный: применение платиносодержащей лекарственной терапии [21]. При этом редко удается добиться полного или частичного

ответа с применением химиотерапии. В случае следующего прогрессирования заболевания возникает вопрос о дальнейшей тактике ведения и выборе лечения. Последующий выбор метода лекарственной терапии РМШ осуществляется на основании результатов иммуногистохимического исследования операционного или биопсийного материала опухоли с определением экспрессии PD-L1 [22] для оценки возможности применения ингибитора контрольных точек пембролизумаба.

В клиническом исследовании KEYNOTE-158 при терапии распространенного РМШ получено значительное улучшение контроля над заболеванием. В исследование было включено 98 пациенток с ранее проведенным лечением распространенного РМШ [23]. Средний возраст составил 46 лет (диапазон от 24 до 75 лет). Положительный статус PD-L1 (CPS ≥ 1) имели 82 пациентки (83,7%). Применялась терапия препаратом пембролизумаб в дозе 200 мг в/в капельно каждые 3 нед. в течение 2 лет или до прогрессирования заболевания, либо возникновения непереносимой токсичности, либо до прекращения лечения по решению врача или пациента. Контроль опухоли проводили каждые 9 нед. в течение первых 12 мес., далее 1 раз в 12 нед. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов (ЧОО), оцениваемая по критериям RECIST 1.1. Медиана наблюдения составила 10,2 мес. (диапазон от 0,6 до 22,7 мес.). ЧОО составила 12,2% (95% доверительный интервал (ДИ) 6,5–20,4%), при этом было зарегистрировано 3 полных и 9 частичных ответов. Все 12 ответов были получены от пациентов с PD-L1-положительными опухолями, что составляет 14,6% (95% ДИ 7,8–24,2%). При этом 14,3% (95% ДИ 7,4–24,1%) этих ответов были получены от пациентов, прошедших одну или несколько линий химиотерапии по поводу рецидивирующего или метастатического заболевания. Медиана продолжительности ответа не была достигнута (диапазон от $\geq 3,7$ до $\geq 18,6$ мес.). Нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 65,3% пациентов,

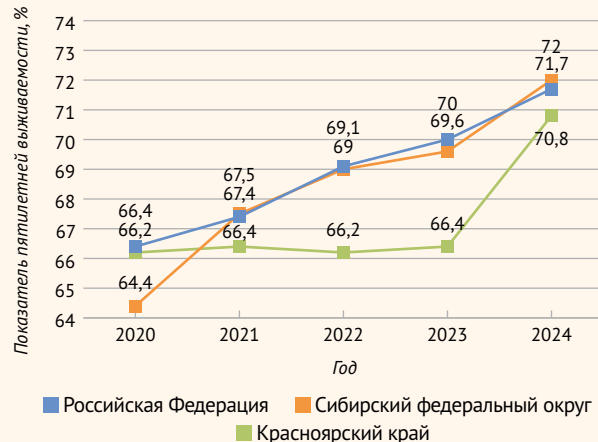
● **Рисунок 4.** Одногодичная летальность пациентов с раком шейки матки в Красноярском крае, Сибирском федеральном округе и Российской Федерации, %

● **Figure 4.** One-year mortality rates among patients with cervical cancer in the Krasnoyarsk Krai, the Siberian Federal District, and the Russian Federation, %



● **Рисунок 5.** Показатель пятилетней выживаемости пациентов с раком шейки матки в Красноярском крае, Сибирском федеральном округе и Российской Федерации, %

● **Figure 5.** Five-year survival rates among patients with cervical cancer in the Krasnoyarsk Krai, the Siberian Federal District, and the Russian Federation, %



наиболее распространенными из них были гипотиреоз (10,2%), снижение аппетита (9,2%) и усталость (9,2%). Нежелательные явления 3–4-й степени тяжести, связанные с лечением, наблюдались у 12,2% пациентов. После 17 мес. дополнительного наблюдения двое пациентов с распространенным РШМ достигли полного ответа из частично-го, у двоих пациентов со стабилизацией зафиксирован частичный ответ, у 16 пациентов наблюдалась стабилизация заболевания, таким образом, уровень контроля заболевания составил 30,6%. Все 14 ответов были у пациентов с PD-L1-положительными опухолями, в результате чего ЧОО составила 17,1% (95% ДИ 9,7–27,0%) в PD-L1-положительной когорте (N = 82). В общей сложности 7 из 14 ответов продолжались после ≥ 24 мес. наблюдения. Медиана длительности ответа не была достигнута (диапазон от 3,7+ до 35,2+). При медиане наблюдения 27,2 мес. препарат пембролизумаб продолжал демонстрировать устойчивую противоопухолевую активность и управляемую безопасность у пациентов с распространенным РШМ, как и в предыдущем отчете [24].

В клиническое исследование III фазы KEYNOTE-826 включались пациентки с рецидивирующим и метастатическим РШМ в соотношении 1 : 1 для терапии пембролизумабом 200 мг в/в капельно или плацебо в комбинации с химиотерапией ± бевацизумабом. В исследование было включено 617 пациенток, 72,3% из них с плоскоклеточным гистологическим вариантом, 56,4% ранее получали химиолучевую терапию с хирургическим вмешательством или без него, а 19,8% имели первичное метастатическое заболевание без предшествующей терапии. Основной целью исследования была оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). У 548 пациенток с положительным результатом PD-L1 CPS ≥ 1 медиана ВБП составила 10,4 мес. в группе пембролизумаба и 8,2 мес. в группе плацебо (HR (hazard ratio – коэффициент вероятности наступления негативного события) 0,62; 95% ДИ 0,50–0,77; $p < 0,001$). У 617 пациентов в общей популяции, получавших лечение, ВБП составила 10,4 и 8,2 мес. соответственно (HR 0,65; 95% ДИ 0,53–0,79; $p < 0,001$). У 317 пациентов с положительным результатом экспрессии PD-L1 ≥ 10 ВБП составила 10,4 и 8,1 мес. соответственно (HR 0,58; 95% ДИ 0,44–0,77; $p < 0,001$). ОВ через 24 мес. составила 53,0% в группе пембролизумаба и 41,7% в группе плацебо (HR 0,64; 95% ДИ 0,50–0,81; $p < 0,001$); 50,4 и 40,4% (HR 0,67; 95% ДИ 0,54–0,84; $p < 0,001$), а также 54,4 и 44,6% (HR 0,61; 95% ДИ 0,44–0,84; $p = 0,001$) соответственно. В данном исследовании достигнуты обе первичные конечные точки. Кривые ВБП и режима сравнения, так же как и кривые показателя ОВ, начали расходиться через месяц от начала терапии, не пересекались, сохраняли преимущество по сравнению с плацебосодержащим с течением времени в пользу пациентов, получающих пембролизумаб. При медиане наблюдения 39,1 мес. в общей популяции пациенток отмечено достоверное увеличение медианы ОВ – 26,4 мес. в группе пембролизумаба и 16,8 мес. в группе плацебо (HR 0,63; 95% ДИ 0,52–0,77). ЧОО, по оценке исследователей, была выше в группе пембролизумаба, чем в группе плацебо, среди пациентов

с уровнем экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1 (68,1 против 50,2%), в ИТТ-популяции (65,9 против 50,8%) и среди тех PD-L1 CPS ≥ 10 (69,6 против 49,1%). Частота полных ответов выше в группе пембролизумаба, чем в группе плацебо (22,7 против 13,1%, 21,4 против 12,9% и 22,2 против 11,3% соответственно). Продолжительность ответа была больше в группе пембролизумаба, чем в группе плацебо (медиана 18,0 против 10,4 мес., 18,0 против 10,4 мес. и 21,1 против 9,4 мес. соответственно). Результаты исследования KEYNOTE-826 показали, что ВБП и ОВ при приеме пембролизумаба были значительно выше, чем при приеме плацебо у пациенток с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим РШМ, которые также получали химиотерапию на основе платины с бевацизумабом или без него. Профиль безопасности комбинации соответствовал известным профилям безопасности отдельных препаратов [25]. На основании данных клинических исследований иммунотерапия препаратом пембролизумаб с положительным PD-L-статусом у пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ является высокоэффективной опцией терапии [22–27].

Далее представлен клинический случай применения пембролизумаба.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 1980 года рождения обратилась в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского в октябре 2019 г. с жалобами на аномальные кровянистые выделения из половых путей, не связанные с менструальным циклом, а также боли в области малого таза (по шкале выраженности боли 3 балла) в течение 3 мес. На момент осмотра статус ECOG-1. При гинекологическом осмотре наружные половые органы без особенностей, оволосение по женскому типу. При пальпации тело матки не увеличено, придатки не увеличены. Своды влагалища инфильтрированные, шейка матки увеличена в размерах, при контакте кровоточит, параметральная клетчатка слева инфильтрирована не до стенок таза, справа инфильтрация не определяется, при ректовагинальном исследовании ампула прямой кишки свободна, слизистая интактна. При осмотре в зеркалах стенки влагалища не изменены, складчатость сохранена, шейка матки опухолево гипертрофированная до 4 см в диаметре, контактно кровоточит, наружный зев сомкнут.

Гинекологический анамнез: беременности – 3, аборты – 1, роды – 2: 1 – самостоятельные через естественные родовые пути, без осложнений, 1 – путем операции кесарева сечения в 2014 г. Наследственность неотягощена. Вредные привычки: курит 15 лет до 15 сигарет в день.

С целью верификации процесса в условиях дневного хирургического стационара Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского выполнена биопсия шейки матки с соскобом из цервикального канала. По результату гистологического исследования в присланном материале фрагмента ткани шейки матки картина инвазивного плоскоклеточного неороговевшего рака. В соскобе из цервикального канала кровь, обрывки слизистой цервикального канала, очень

мелкие фрагменты многослойного плоского эпителия без подлежащей стромы с картиной рака *in situ*. Выполнено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала. В исследуемом образце карциномы экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках присутствует в лимфоцитах, макрофагах, CPS = 100 (пороговое значение 1).

По результатам лабораторных обследований в общем анализе крови отмечен лейкоцитоз до $9,11 \times 10^9/\text{л}$. В общем анализе мочи отмечено повышение белка до 30 мг/дл, моча слабо мутная, плотность мочи составила 1032. В биохимическом анализе крови отклонений в показателях не выявлено.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза от ноября 2019 г.: МР-картина объемного образования шейки матки размерами $40 \times 31 \times 39$ мм с инфильтрацией параметральной клетчатки слева; лимфаденопатия подвздошных лимфоузлов вторичного характера; МР-признаки аденомиоза; очаговое образование левого яичника, по структуре эндометриоидная киста.

Ультразвуковое исследование органов брюшной и забрюшинной области от ноября 2019 г.: ЭХО-картина лимфаденопатии подвздошной области размерами до $12 \times 10 \times 12$ мм; диффузные изменения в поджелудочной железе; патологии со стороны почек и надпочечников не выявлено.

После получения морфологической верификации и данных инструментальных обследований был установлен диагноз.

Основной: РШМ, IIIb стадия (сT2bN1M0), параметральный вариант, состояние после биопсии шейки матки от октября 2019 г.

Осложнение: хронический болевой синдром 1-й степени.

Сопутствующий диагноз: гиперпластический гастрит, ремиссия.

Согласно клиническим рекомендациям, с учетом распространенности опухолевого процесса пациентке назначен радикальный курс сочетанной химиолучевой терапии [3].

С 11 по 27 декабря 2019 г. проведен 1-й этап радикального курса конкурентной химиолучевой терапии на аппарате Terabalt в конвенциональном режиме на область шейки матки и лимфоузлы малого таза: разовая доза 2 Гр, суммарная доза 34 Гр. Проводилось введение цисплатина $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ еженедельно (№ 3), разовая доза 66 мг, суммарная доза 198 мг. Лечение перенесла удовлетворительно.

С 8 по 31 января 2020 г. проведен 2-й этап расщепленного курса сочетанной лучевой терапии в конвенциональном режиме на аппарате Terabalt на область шейки матки и лимфоузлы малого таза: разовая доза 2 Гр, суммарная доза 22 Гр в сочетании с сеансами внутриволостной гамма-терапии № 6 на аппарате для контактной лучевой терапии GammaMedplusIX: разовая доза 5,2 Гр, суммарная доза 31,2 Гр. Проводилось введение цисплатина $40 \text{ мг}/\text{м}^2$ еженедельно (№ 2), разовая доза 66 мг, суммарная доза 132 мг. Суммарно от двух этапов лечения доза на точку А 77,2 Гр, на точку В 58 Гр. Лечение перенесла удовлетворительно. Далее пациентке рекомендовано динамическое наблюдение.

МРТ органов малого таза от июля 2020 г.: МР-картина структурных изменений шейки матки, наиболее вероятно постлучевого характера; умеренно расширенные вены околоматочного сплетения; кистозное образование правого яичника; единичные лимфатические узлы подвздошной группы; постлучевые изменения в костях исследуемой зоны; умеренное количество свободной жидкости в полости малого таза.

При очередном динамическом контроле в январе 2021 г. выявлены признаки прогрессирования заболевания по результатам мультиспиральной компьютерной томографии.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства с контрастным усилением от января 2021 г. выявила КТ-картину вторичной забрюшинной лимфаденопатии (группа парааортальных лимфоузлов выше бифуркации до 17 мм, подвздошных до 20 мм), хронический панкреатит, псевдокисту (рис. 6).

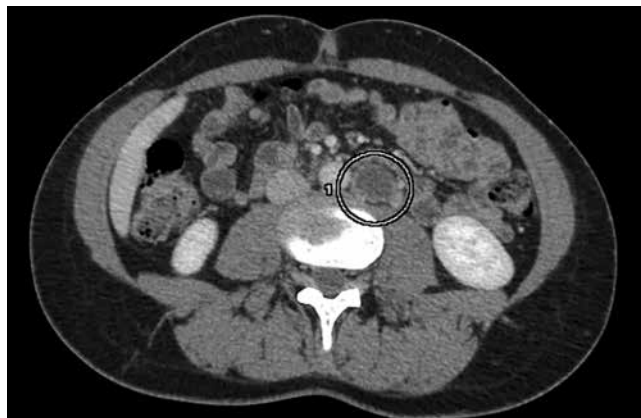
Пациентке назначена системная лекарственная терапия препаратами паклитаксел и цисплатин. С января по март 2021 г. проведено три курса лекарственной терапии с выполнением динамической оценки.

По результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с использованием ^{18}F -ФДГ от мая 2021 г. признаков гиперметаболической активности не выявлено. Учитывая результаты, после проведения трех циклов системной лекарственной терапии пациентке рекомендован дальнейший динамический контроль.

В ноябре 2022 г. при выполнении очередного динамического контроля по результатам МРТ органов малого таза выявлены МР-признаки второго прогрессирования.

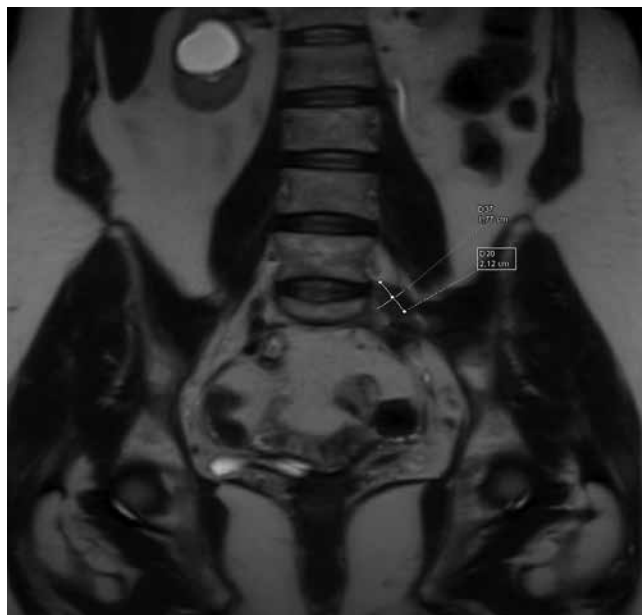
МРТ органов малого таза от ноября 2022 г.: МР-картина стромальных изменений шейки матки постлучевого фиброзного характера; единичные лимфоузлы парааортальной группы до 8 мм, подвздошной группы размерами до 20×22 мм с кистозной трансформацией и перифокальными фиброзирующими изменениями вторичного характера; умеренное количество свободной жидкости в полости малого таза (рис. 7).

● **Рисунок 6.** Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной и забрюшинной области от января 2021 г.
● **Figure 6.** Abdominal and retroperitoneum multislice CT (MSCT) (January 2021)



● **Рисунок 7.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза от ноября 2022 г.

● **Figure 7.** Pelvic MRI (November 2022)



Учитывая результаты МРТ органов малого таза, пациентке с 22 ноября по 16 декабря 2022 г. проведен паллиативный курс лучевой терапии на аппарате UNIQUE 2096 в конформном режиме (3DCRT) на область подвздошных лимфоузлов справа: разовая доза 2 Гр, суммарная доза 30 Гр, с учетом остаточной дозы от лечения в 2019–2020 гг. суммарно от двух этапов лечения доза 64 Гр. Лечение перенесла удовлетворительно. Продолжен динамический контроль.

В январе 2023 г. на основании проведенного рентгенологического контроля (МРТ органов малого таза) выявлены МР-признаки третьего прогрессирования.

МРТ органов малого таза от января 2023 г.: МР-картина стромальных изменений шейки матки постлучевого фиброзного характера; единичные лимфатические узлы парааортальной группы размерами до 14 мм, подвздошной группы справа размерами до 19 × 19 мм (рис. 8).

Учитывая прогрессирование процесса в виде метастатического поражения парааортальных лимфоузлов, пациентке назначена иммунотерапия препаратом пембролизумаб в дозе 400 мг в/в капельно до прогрессирования или неприемлемой токсичности с оценкой динамики через три курса.

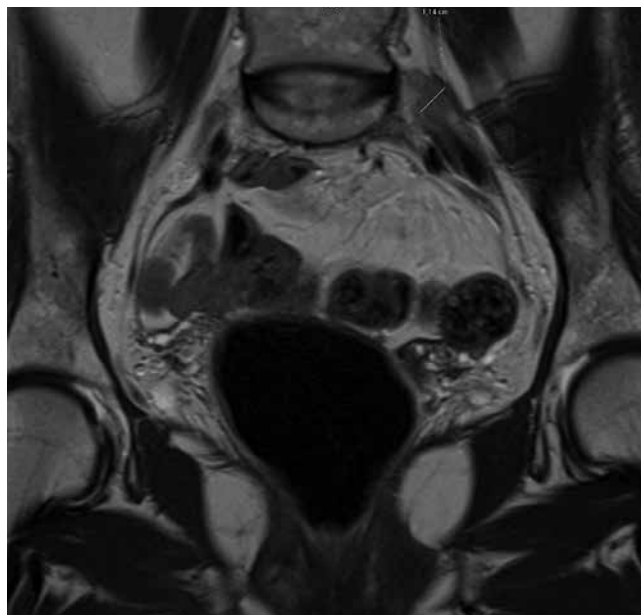
МРТ органов малого таза от сентября 2023 г.: МР-признаки постлучевых фиброзирующих изменений шейки матки; отмечаются единичные парааортальные и подвздошные лимфоузлы до 7,2 мм (рис. 9).

МРТ органов малого таза от февраля 2025 г.: МР-признаки фиброзных изменений в области шейки матки (постлучевого генеза), инволютивные изменения матки и яичников, единичные парааортальные и подвздошные лимфоузлы до 8 мм. В сравнении с предыдущим исследованием – без значимой динамики.

КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства с контрастным усилением от февраля 2025 г.: КТ-картина хронического холецистита, диффузных изменений

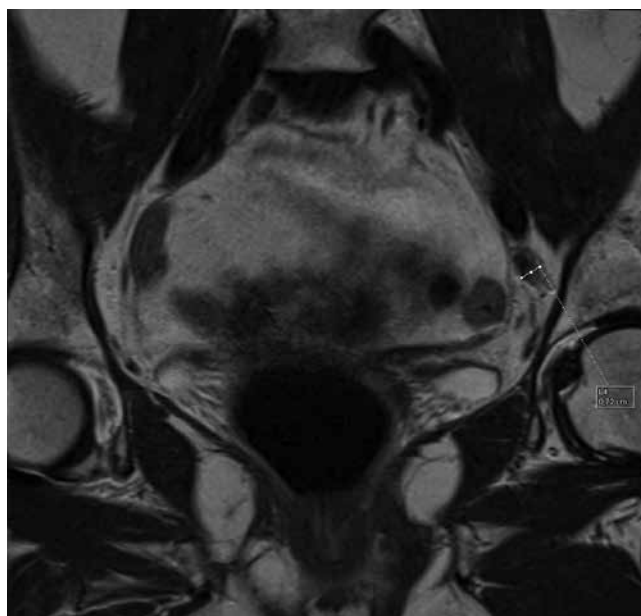
● **Рисунок 8.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза от января 2023 г.

● **Figure 8.** Pelvic MRI (January 2023)



● **Рисунок 9.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза от сентября 2023 г.

● **Figure 9.** Pelvic MRI (September 2023)

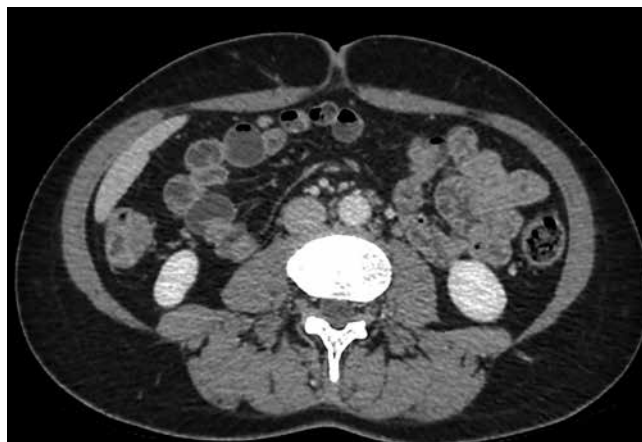


поджелудочной железы, пиелозектазии почек (расширение лоханок до 12 мм), выпот в малом тазу (рис. 10).

КТ органов грудной клетки от февраля 2025 г.: единичные солидные узелки в легких до 4 мм поствоспалительного характера, участки субплеврального пневмофиброза обоих легких (рис. 11).

По результатам рентгенологических методов исследований отмечена стабилизация процесса. Пациентке проведены 22 курса иммунотерапии препаратом пембролизумаб в дозировке 400 мг в/в капельно, цикл 42 дня. На фоне терапии нежелательных явлений не выявлено, терапию переносит удовлетворительно.

- **Рисунок 10.** Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной и забрюшинной области от февраля 2025 г.
 ● **Figure 10.** Abdominal and retroperitoneum MSCT (February 2025)



- **Рисунок 11.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от февраля 2025 г.
 ● **Figure 11.** Chest MSCT (February 2025)



ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов данного клинического случая с применением ингибиторов иммунных контрольных точек (пембролизумаб 400 мг в/в капельно, цикл 42 дня) на фоне прогрессирования распространенной формы РШМ с ранее проведенным радикальным курсом сочетанной химиолучевой терапии на первичный опухолевый процесс, а также проведения стандартной платиносодержащей лекарственной терапии при прогрессировании процесса лечение показало свою высокую эффективность [28, 29].

В клиническом исследовании KEYNOTE-158 при терапии распространенного РШМ ответ на терапию препаратом пембролизумаб был достигнут у пациентов с PD-L1-положительными опухолями, в результате 7 из 14 ответов продолжались после ≥ 24 мес. наблюдения, при этом медиана длительности ответа не была достигнута (диапазон от 3,7+ до 35,2+), при медиане наблюдения 27,2 мес. препарат пембролизумаб продолжал демонстрировать устойчивую противоопухолевую активность.

В клиническом исследовании III фазы KEYNOTE-826 при медиане наблюдения 39,1 мес. в общей популяции пациенток отмечено увеличение медианы ОВ до 26,4 мес. в группе пембролизумаба и 16,8 мес. в группе плацебо (HR 0,63; 95% ДИ 0,52–0,77). ЧОО, а также продолжительность ответа были выше в группе пембролизумаба, чем в группе плацебо.

В данном клиническом случае безрецидивный период на фоне иммунотерапии препаратом пембролизумаб составил 33 мес. от начала терапии, учитывая профиль безопасности и развитие возможных нежелательных явлений, присущих иммунотерапии препаратом пембролизумаб. Так, согласно имеющимся данными, по результатам проведенных ранее клинических исследований KEYNOTE-158, четыре пациента (4,1%) прекратили лечение из-за побочных эффектов, связанных с терапией, в том числе из-за гепатита 3–4-й степени, двух тяжелых кожных реакций и одной надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза в 10,2% случаев, снижения

аппетита в 9,2% и утомляемости в 9,2%. В KEYNOTE-826 наиболее распространенными нежелательными явлениями ≥ 3 -й степени тяжести были анемия – 30,3%, нейтропения – 12,4% и артериальная гипертензия – 10,4%.

В представленном клиническом случае ни одно из перечисленных нежелательных явлений, связанных с применением ингибиторов иммунных контрольных точек, не наблюдалось. Пациентка терапию переносит удовлетворительно, что, в свою очередь, не требует внесения изменений на данном этапе лечения. Учитывая все вышесказанное, сформировано стойкое положительное мнение о многообещающем и перспективном применении иммунотерапии в лечении распространенных форм РШМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ онкоэпидемиологических показателей свидетельствует, что как в РФ, так и в Красноярском крае сохраняется рост заболеваемости РШМ. Представленные данные свидетельствуют о потенциале развития и внедрения актуальных методов диагностики и лечения данной патологии, направленных на увеличение показателя раннего выявления, а также улучшения прогноза и повышения выживаемости пациентов с данным онкологическим заболеванием.

Системная лекарственная платиносодержащая терапия является основным методом лечения распространенных и метастатических форм РШМ, однако показатели достижения полного или частичного ответа или стабилизации процесса крайне низкие. Лекарственная терапия с применением моноклонального антитела пембролизумаб при положительном PD-L-статусе у пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ является высокоэффективной опцией лечения, позволяющей достичь длительной стабилизации опухолевого процесса, а в ряде случаев добиться полного ответа на терапию.



Поступила / Received 24.10.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 18.11.2025
 Принята в печать / Accepted 24.11.2025

Список литературы / References

- Rogovskaya SI, Shabalova IP, Mikheeva IV, Minkina GN, Podzolkova NM, Shipulina OY et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia. *Vaccine*. 2013;31(Suppl. 7):H46–H58. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.043>.
- Винокуров МА, Лешкина ГВ, Акимкин ВГ. Рак шейки матки в Российской Федерации. Заболеваемость, смертность и эффективность профилактических мероприятий: ретроспективный эпидемиологический анализ. *Медицинский алфавит*. 2024;(31):7–13. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/4101>.
Vinokurov MA, Leshkina GV, Akimkin VG. Cervical cancer in Russia. Morbidity, mortality, and effectiveness of prevention measures: a retrospective epidemiological study. *Medical Alphabet*. 2024;(31):7–13. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/4101>.
- Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):315–324. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq001>.
- Li XY, Li G, Gong TT, Lv JL, Gao C, Liu FH et al. Non-Genetic Factors and Risk of Cervical Cancer: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *Int J Public Health*. 2023;68:1605198. <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605198>.
- Mohammad N, Khan M, Maqsood M, Naseeb A. Cervical cancer demystified: exploring epidemiology, risk factors, screening, treatment modalities, preventive measures, and the role of artificial intelligence. *Siberian Journal of Oncology*. 2025;24(2):117–125. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2025-24-2-117-125>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2021. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2022. 252 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novooobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g-zabolevaemost-i-smernost.pdf>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2023. 275 с. Режим доступа: https://oms66.ru/upload/iblock/52d/6u9u0abajmjoxfi8m738lck2qz0g7lza/zno_2022.pdf.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2024. 276 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2025. 178 с. Режим доступа: https://oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2025.pdf.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году*. М.: МНИОИ; 2021. 239 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomossh-2020-el-versiya.pdf>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году*. М.: МНИОИ; 2022. 239 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomosshi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ; 2023. 254 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el-versiya_compressed.pdf.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году*. М.: МНИОИ; 2024. 262 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году*. М.: МНИОИ; 2025. 275 с. Режим доступа: <https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf>.
- Зуков РА, Сафонцев ИП, Клименко МП, Пермякова КД, Зырянова АЗ. *Состояние онкологической помощи населению Красноярского края в 2022 году*. Красноярск: КрасГМУ; 2023. 233 с.
- Зуков РА, Сафонцев ИП, Наумова ТН, Пермякова КД, Зырянова АЗ. *Состояние онкологической помощи населению Красноярского края в 2023 году*. Красноярск: КрасГМУ; 2024. 235 с.
- Зуков РА, Сафонцев ИП, Наумова ТН, Пермякова КД, Зырянова АЗ. *Состояние онкологической помощи населению Красноярского края в 2024 году*. Красноярск: КрасГМУ; 2025. 240 с. Режим доступа: https://kkkodkr.gosuslugi.ru/netcat_files/47/143/Sostoyanie_onkologicheskoy_pomoschi_naseleniyu_Krasnoyarskogo_kraya_v_2024_godu_na_sayt.pdf.
- Прилепская ВН, Мгерян АН, Назарова НМ, Костава МН. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки у женщин с аутоиммунными заболеваниями. Вакцинопрофилактика. *Акушерство и гинекология*. 2016;(5):44–48. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.44-48>.
- Prilepskaya VN, Mgeryan AN, Nazarova NM, Kostava MN. HPV-associated cervical diseases in women with autoimmune diseases: Vaccination. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(5):44–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.5.44-48>.
- Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomar E, Iatrakis G, Romanidis C et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON*. 2016;21(2):320–325. Available at: <https://www.jbuon.com/archive/21-2-320.pdf>.
- Хохлова СВ, Коломиец ЛА, Кравец ОА, Морхов КЮ, Нечушкина ВМ, Тюляндина АС, Урманчиева АФ. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):197–217. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-13>.
Khokhlova SV, Kolomiets LA, Kravets OA, Morkhov KYu, Nechushkina VM, Tyulandina AS, Urmancieva AF. Practical recommendations for drug treatment of cervical cancer. *Malignant Tumors*. 2021;11(3s2-1):197–217. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-13>.
- Олюшина ЕМ, Завалишина ЛЭ, Андреева ЮЮ, Кузнецова ОА, Москвина ЛВ, Франк ГА. Прогностические маркеры иммунотерапии в раке шейки матки. *Архив патологии*. 2023;85(5):5–12. <https://doi.org/10.17116/patol2023850515>.
Olyushina EM, Zavaliushina LE, Andreeva YuYu, Kuznetsova OA, Moskvina LV, Frank GA. Predictive markers of immunotherapy in cervical cancer. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2023;85(5):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol2023850515>.
- Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470–1478. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>.
- Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R et al. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol*. 2021;162(Suppl. 1):S27. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(21\)00696-X](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(21)00696-X).
- Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5505–5511. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00914>.
- Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(19):1478–1488. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq356>.
- Протасова АЗ, Страх ЛВ, Ландо ЕИ, Сидоркина ЕВ. Метастатический рак шейки матки: клинический опыт применения пембролизумаба. *Современная онкология*. 2021;23(2):340–344. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.2.201009>.
Protasova AE, Strakh LV, Lando EI, Sidorkina EV. Metastatic cervical cancer: clinical experience with pembrolizumab application. Case report. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(2):340–344. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.2.201009>.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885–891. <https://doi.org/10.1002/ijc.22357>.
- Dugué PA, Rebolj M, Garred P, Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(1):29–42. <https://doi.org/10.1586/era.12.159>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.А. Зуков, И.П. Сафонцев

Концепция и дизайн исследования – Р.А. Зуков

Написание текста – Д.В. Теляшкин, Ю.В. Анжиганова, И.П. Сафонцев, Е.В. Андриянова, Р.А. Зуков

Сбор и обработка материала – Д.В. Теляшкин, Ю.В. Анжиганова, И.П. Сафонцев, Е.В. Андриянова, Р.А. Зуков

Обзор литературы – Д.В. Теляшкин, Ю.В. Анжиганова, Е.В. Андриянова

Анализ материала – Д.В. Теляшкин, Ю.В. Анжиганова, И.П. Сафонцев, Е.В. Андриянова

Статистическая обработка – Е.В. Андриянова, И.П. Сафонцев

Редактирование – Д.В. Теляшкин, Ю.В. Анжиганова, И.П. Сафонцев, Е.В. Андриянова

Утверждение окончательного варианта статьи – Р.А. Зуков

Contribution of authors:

Concept of the article – Ruslan A. Zukov, Ivan P. Safontsev

Study concept and design – Ruslan A. Zukov

Text development – Dmitry V. Telyashkin, Yulia V. Anzhiganova, Ivan P. Safontsev, Elena V. Andriyanova, Ruslan A. Zukov

Collection and processing of material – Dmitry V. Telyashkin, Yulia V. Anzhiganova, Ivan P. Safontsev, Elena V. Andriyanova, Ruslan A. Zukov

Literature review – Dmitry V. Telyashkin, Yulia V. Anzhiganova, Elena V. Andriyanova

Material analysis – Dmitry V. Telyashkin, Yulia V. Anzhiganova, Ivan P. Safontsev, Elena V. Andriyanova

Statistical processing – Elena V. Andriyanova, Ivan P. Safontsev

Editing – Dmitry V. Telyashkin, Yulia V. Anzhiganova, Ivan P. Safontsev, Elena V. Andriyanova

Approval of the final version of the article – Ruslan A. Zukov

Информация об авторах:

Теляшкин Дмитрий Викторович, врач-онколог онкоурогинекологического отделения, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; telyashkindv@onkolog24.ru

Анжиганова Юлия Владимировна, заведующий отделением, врач-онколог онкоурогинекологического отделения, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; anzhiganovajuv@onkolog24.ru

Сафонцев Иван Петрович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заместитель главного врача по организационно-методической работе, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; sip@onkolog24.ru

Андриянова Елена Владимировна, врач-статистик организационно-методического отдела, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; AndrianovaEV@onkolog24.ru

Зуков Руслан Александрович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; главный внештатный онколог Министерства здравоохранения Красноярского края, главный врач, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; zukovra@onkolog24.ru

Information about the authors:

Dmitry V. Telyashkin, Oncologist, Department of Oncology, Urogynecology, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16, 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; telyashkindv@onkolog24.ru

Yulia V. Anzhiganova, Head of Department, Oncologist, Department of Oncology, Urogynecology, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16, 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; anzhiganovajuv@onkolog24.ru

Ivan P. Safontsev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16, 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; sip@onkolog24.ru

Elena V. Andriyanova, Physician-Statistician of the Organizational and Methodological Department, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16, 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; AndrianovaEV@onkolog24.ru

Ruslan A. Zukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Chief Oncologist, Ministry of Health of Krasnoyarsk Krai, Chief Physician, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16, 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; zukovra@onkolog24.ru

Эффективность и безопасность атезолизумаба и бевацизумаба в конверсионной терапии пациентов с нерезектабельным и распространенным гепатоцеллюлярным раком в российской реальной клинической практике: мультицентровое ретроспективное обсервационное исследование

И.А. Джанян¹, О.Д. Олисов^{1,2,3}, Е.Ю. Антонова¹, М.С. Новрузбеков^{1,2,3}, И.В. Савченко¹, Е.А. Мороз¹, К.К. Лактионов³, К.А. Романова¹, Д.И. Юдин¹, М.Н. Хагажеева¹, В.В. Бредер¹✉, vbreder@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

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

Резюме

Введение. В России гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) встречается редко, но годовичная летальность сопоставима с раком поджелудочной железы, что отражает высокую агрессивность и неблагоприятный прогноз. Комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» («А + Б») – стандарт лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) с высоким уровнем частоты объективных ответов.

Цель. Оценить возможности системной иммунотаргетной терапии (ИТТ) «А + Б» в понижении стадии распространенного ГЦР и перевода в трансплантабельное состояние, т. е. подходящее под критерии ортотопической трансплантации печени (ОТП), а также изучить безопасность после ИТТ.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование реальной клинической практики, в котором оценили терапию «А + Б» в конверсии пациентов с распространенным ГЦР в операбельное состояние и результаты выполнения ОТП. Представлены результаты 12 пациентов с ГЦР со стадией BCLC-B3 и BCLC-C, которым была проведена терапия «А + Б» в стандартных дозировках с 1 января 2019 г. по май 2024 г. в российском онкологическом центре и центре трансплантации. Оценивались эффективность терапии, медиана проведенных курсов ИТТ, динамика маркера альфа-фетопroteина (АФП), профиль безопасности и показатели прогрессивной (ВБП) и общей выживаемости (ОВ).

Результаты. Медиана курсов ИТТ – 8 циклов. Медиана длительности периода ожидания ОТП после завершения ИТТ – до 2 мес. Уровень (медиана) АФП снизился с 1975 до 8,2 нг/мл. В 1 (8,3%) случае отмечен полный эффект, в 2 наблюдениях (16,7%) стадия была понижена до Миланских критериев, в 3 (25%) – до Калифорнийских. Результаты продемонстрировали 1, 3 и 5-летнюю ОВ – 91,7%, 73% и 73% соответственно. Частота летальных исходов составила 33,3%, или 4 из 12 наблюдений, 2 из которых не связаны с прогрессированием.

Выводы. В данном ретроспективном исследовании системная терапия «А + Б» показала высокую эффективность и безопасность и может быть перспективным вариантом конверсии неоперабельного ГЦР.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак печени, трансплантация печени, конверсия ГЦР, атезолизумаб, бевацизумаб

Для цитирования: Джанян ИА, Олисов ОД, Антонова ЕЮ, Новрузбеков МС, Савченко ИВ, Мороз ЕА, Лактионов КК, Романова КА, Юдин ДИ, Хагажеева МН, Бредер ВВ. Эффективность и безопасность атезолизумаба и бевацизумаба в конверсионной терапии пациентов с нерезектабельным и распространенным гепатоцеллюлярным раком в российской реальной клинической практике: мультицентровое ретроспективное обсервационное исследование. *Медицинский совет.* 2025;19(21):36–43. <https://doi.org/10.21518/ms2025-513>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness and safety of Atezolizumab and Bevacizumab as conversion therapy for unresectable or advanced HCC in real-world clinical practice in Russia: Multicenter retrospective observational study

Irina A. Dzhanian¹, Oleg D. Olisov^{1,2,3}, Elena Yu. Antonova¹, Murad S. Novruzbekov^{1,2,3}, Ilya V. Savchenko¹, Ekaterina A. Moroz¹, Konstantin K. Laktionov³, Ksenia A. Romanova¹, Denis I. Yudin¹, Madina N. Khagazheeva¹, Valeriy V. Breder¹✉, vbreder@yandex.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

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

Abstract

Introduction. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a rare disorder in Russia, but its 1-year mortality rate is comparable to that of pancreatic cancer, reflecting its high aggressiveness and poor prognosis. Atezolizumab combined with Bevacizumab (A + B) is the standard of care for hepatocellular carcinoma (HCC) with a high objective response rate (ORR).

Aim. To evaluate the potential of systemic immunotargeted therapy (ITT) with a combination of A+B to downstage advanced HCC and convert nonsurgical candidates into eligible candidates for transplant, i.e. the state that meets the criteria for orthotopic liver transplantation (OLT), and to explore the safety after ITT.

Materials and methods. A real-world retrospective study to evaluate the efficacy of A+B therapy in converting patients with advanced HCC to a state amenable to surgical treatment and outcomes of OLT was conducted. The results of 12 patients with BCLC-B3 and C hepatocellular carcinoma who received A + B therapy at standard doses from January 1, 2019, to May 2024 at the Russian cancer center and the transplant center were presented. The effectiveness of therapy, the median number of ITT cycles administered, changes in the alpha-fetoprotein (AFP) levels, the safety profile, and progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates were assessed.

Results. The median number of ITT cycles administered was 8. The median waiting period for OLT after completion of ITT was up to 2 months. The median alpha-fetoprotein (AFP) level decreased from 1975 to 8.2 ng/mL. A complete response was observed in 1 case (8.3%), HCC stage was downstaged to Milan Criteria in 2 cases (16.7%), and to University of California, San Francisco (UCSF) Criteria in 3 cases (25%). The results demonstrated 1-, 3-, and 5-year overall survival rates of 91.7%, 73%, and 73%, respectively. The mortality rate was 33.3%, or 4 out of 12 cases, with 2 of these deaths not being associated with tumor progression.

Conclusion. In our retrospective study, A + B systemic therapy demonstrated high efficacy and safety and may represent a promising treatment option for conversion therapy of inoperable HCC.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver transplantation, HCC conversion, atezolizumab, bevacizumab

For citation: Dzhanian IA, Olisov OD, Antonova EYu, Novruzbeikov MS, Savchenko IV, Moroz EA, Laktionov KK, Romanova KA, Yudin DI, Khagazheeva MN, Breder VV. Effectiveness and safety of Atezolizumab and Bevacizumab as conversion therapy for unresectable or advanced HCC in real-world clinical practice in Russia: Multicenter retrospective observational study. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-513>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В России гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) по количеству случаев встречается редко и занимает 11-е место по смертности. Тем не менее одногодичная летальность сопоставима с раком поджелудочной железы, что отражает высокую агрессивность и неблагоприятный прогноз [1]. Основным эффективным методом лечения локализованного ГЦР на ранних стадиях является хирургический, куда входит в т. ч. и ортотопическая трансплантация печени (ОТП) [2].

К сожалению, в современной практике заболевание является уже на распространенных стадиях в 70%, когда проведение радикального лечения, как правило, невозможно. Пациенты с ГЦР, осложненным опухолевым тромбозом, относятся к наиболее неблагоприятной группе с низкой медианой выживаемости [3]. Следует подчеркнуть, что наличие сосудистой инвазии традиционно считается противопоказанием к ОТП в абсолютном большинстве трансплантационных центров [4, 5].

Однако современное системное лечение – иммунотерапия – в ряде случаев оказывает выраженный противоопухолевый эффект, что реализуется в уменьшении опухолевой нагрузки, позволяет понизить стадию заболевания и перевести опухоль из неоперабельной формы в операбельное состояние в 3–15% случаев [6].

Но функция печени может снижаться на фоне проводимого лечения и ухудшать отдаленные результаты у данной когорты пациентов, именно поэтому в таких случаях только трансплантация печени способна обеспечить благоприятный прогноз. Опыт применения мультикиназных ингибиторов перед ОТП уже обладает доказанной эффективностью [7]. В клинической практике и по данным мировой литературы опция иммунотаргетной терапии (ИТТ) перед ОТП может быть сопряжена с повышенным риском отторжения

в послеоперационном периоде и недостаточностью данных по эффективности и безопасности этого подхода, отсутствием прогностических маркеров [8–10]. В настоящее время появляются первые результаты успешного применения комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с неоперабельным ГЦР с последующим хирургическим лечением и выраженным лечебным патоморфозом по результатам патоморфологического исследования, что указывает на целесообразность применения данных протоколов лечения [11–13].

В одном из опубликованных исследований P. Tabrizian et al. 17 пациентов были с диагнозом «ГЦР», 16 (94,1%) – имели опухолевую распространенность, выходящую за пределы Миланских критериев трансплантации. Неоадьювантная локорегиональная терапия вместе с введением атезолизумаба с бевацизумабом («А + Б») (медиана – 5 мес.; прекращена как минимум за 4 нед. до трансплантации печени) привела к объективному ответу в 94% (полный ответ – 59%), снижению стадии ГЦР до Миланских критериев (82%). В течение 25-месячного медианного периода наблюдения было зарегистрировано два случая легкого (индекс активности отторжения ≤ 4), подтвержденного биопсией отторжения, но не было зарегистрировано ни одного случая тяжелого отторжения аллотрансплантата или потери трансплантата. Показатели выживаемости через 1 и 3 года после трансплантации печени составили 94,2% и 88,2% соответственно [14].

В другом ретроспективном одноцентровом исследовании изучено 12 случаев лечения пациентов, получивших терапию «А + Б» перед трансплантацией печени. У 7 (58,3%) человек изначально была стадия BCLC-C. Пациенты достигли полного или частичного противоопухолевого ответа, и им была успешно проведена ОТП. У всех пациентов, кроме одного, наблюдался полный патоморфологический ответ. У трех пациентов возникли осложнения при заживлении ран, а одному потребовалось повторное обследование,

в результате которого развился сепсис. После наблюдения в среднем в течение 10 мес. (от 4 до 30) ни у одного из выживших пациентов не развился рецидив ГЦК или отторжение трансплантата [15].

На примере опыта НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ представлена серия успешных ОТП у пациентов с ГЦР со стадией BCLC-B3 и BCLC-C, которым была проведена лекарственная противоопухолевая терапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг + бевацизумаб 15 мг/кг в/в капельно 1 раз в 21 день на первом этапе.

Цель – оценить возможности системной терапии перевода пациентов с первоначально неоперабельным ГЦР на фоне цирроза печени в операбельное состояние и результаты выполнения трансплантации печени у данной группы пациентов, а также изучить безопасность проведения ОТП после иммунотаргетной терапии и наличие осложнений в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ за период с 1 января 2019 г. по май 2024 г. проведено лечение 12 пациентов с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, получавших лекарственное противоопухолевое лечение по схеме: атезолизумаб 1200 мг + бевацизумаб 15 мг/кг в/в капельно 1 раз в 21 день. Проведен ретроспективный анализ данных лечения пациентов.

К моменту начала лекарственной противоопухолевой терапии у 8 из 12 пациентов (66,7%) выявлена опухолевая инвазия в магистральные вены печени. Лишь один пациент (8,3%) исходно соответствовал Миланским критериям. Таким образом, с учетом современных рекомендаций, 8 пациентов не соответствовали критериям трансплантации в связи с наличием макрососудистой инвазии. Характеристика пациентов на момент начала лечения представлена в *табл. 1*.

Эффективность ИТТ оценивали, сравнивая данные лучевых методов исследования (МРТ, РКТ) до и после ИТТ, согласно критериям mRECIST. Также изучали динамику концентрации альфа-фетопротеина (АФП). Результаты клинико-рентгенологического обследования сопоставляли с данными патоморфологического исследования удаленной печени, где изучали количество и размер опухолевых узлов, сосудистую инвазию, выраженность лечебного патоморфоза после ИТТ – степень некротических изменений в опухолевых узлах и уровень понижения стадии ГЦР относительно трансплантационных критериев (Миланских и Калифорнийских). Оценивали показатели безрецидивной и общей выживаемости, частоту прогрессирования после трансплантации печени.

Использованы методы описательной статистики с учетом нормальности распределения (среднее значение и стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й квартили), критерий Вилкоксона – для оценки в динамике непараметрических показателей. Анализ общей и безрецидивной выживаемости выполняли по методу Каплана – Мейера.

Динамика АФП до и после лечения (перед ОТП) представлена в *табл. 2*: 1975 vs 8,2, $p < 0,018$ (уровень АФП перед началом ИТТ был известен у 11 из 12 пациентов, уровень АФП после ИТТ был известен у 7 из 12 пациентов. Таким образом, 5 пациентов исключены из анализа динамики АФП).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом результатов патолого-морфологического исследования удаленной печени реципиента, ИТТ оказалась неэффективной в 1 (8,3%) наблюдении. В этом наблюдении пациент, исходно соответствовавший Миланским критериям, был доведен до стадии BCLC 0, т. е. имел место полный эффект. В 2 наблюдениях (16,7%) стадия ГЦР была понижена до Миланских критериев, в 3 (25%) – до Калифорнийских. В 5 (41,7%) наблюдениях отмечено снижение опухолевой нагрузки, однако трансплантационные критерии не были достигнуты.

Профиль переносимости терапии на фоне проводимого лечения был удовлетворительный. Гепатотоксичность 3-й степени отмечена в 1 из 12 случаев (8,3%), протеинурия 2-й степени – в 2 случаях (16,6%), повышение артериального давления 1-й степени – в 1 случае (8,3%), 2-й степени – в 1 случае (8,3%). Все нежелательные явления (НЯ) были управляемые, только в 2 случаях была отсрочка в лечении, в 1 – привело к отмене терапии. Следует обратить внимание, что применение ИТТ в предоперационном периоде может увеличивать риск дисфункции аллотрансплантата и в редких случаях приводить к потере трансплантата в раннем послеоперационном периоде. В нашем исследовании был один случай

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов на момент начала лечения

● **Table 1.** Patients' characteristics at treatment initiation

Оцениваемая характеристика		Значение показателя
Количество пациентов, n		12
Пол, n (%)	Мужской	11 (91,7%)
	Женский	1 (8,3%)
Возраст, лет	Минимальный	48
	Максимальный	67
	Медиана	57
Лечение	Атезолизумаб + Бевацизумаб	
	Курсы иммунотерапии (медиана)	8 курсов (2–19)
	Интервал ИТТ -> ТП (медиана)	2 мес. (15 дней – 10 мес.)
Вирусные гепатиты	Да	11 (91,7%)
	Нет	1 (8,3%)
Цирроз	Да	12 (100%)
Класс цирроза по Чайлд – Пью	A	2 (16,7%)
	B	10 (83,4%)

● **Таблица 2.** Характеристика опухолевого процесса пациентов на момент начала иммунотаргетной терапии и перед ортотопической трансплантацией печени

● **Table 2.** Patients' tumour characteristics at ITT initiation and before orthotopic liver transplantation

Характеристика пациентов перед ИТТ	
За пределами Миланских критериев	92,0% (11)
Стадия	
• BCLC A	0% (0)
• BCLC B: 1/2/3	0%/8,3% (1) / 33,3% (4)
• BCLC C-D	58,3% (7)
Уровень АФП (медиана, нг/мл)	1975,0 (13,0–167000,0)
Характеристика пациентов перед ОТП	
В пределах Миланских критериев	25,0% (3)
В пределах Калифорнийских критериев	25,0% (3)
Стадия	
• Нет видимых очагов	0% (0)
• BCLC O-A	8,3% (1)
• BCLC B	83,3% (10)
• BCLC C-D	8,3% (1)
Уровень АФП (медиана, нг/мл)	8,2 (4,40–12000,0)

ИТТ – иммунотаргетная терапия, ОТП – ортотопическая трансплантация печени

дисфункции трансплантата 1-й степени, который удалось купировать с помощью усиления иммуносупрессивной терапии.

Частота прогрессирования после ОТП составила 25% (3 пациента из 12). Все 3 случая с посттрансплантационным прогрессированием входили в группу из 8 пациентов, имевших доказанную сосудистую инвазию к моменту начала ИТТ. Таким образом, частота прогрессирования в группе исходной сосудистой инвазии составила 37,5% (3 из 8).

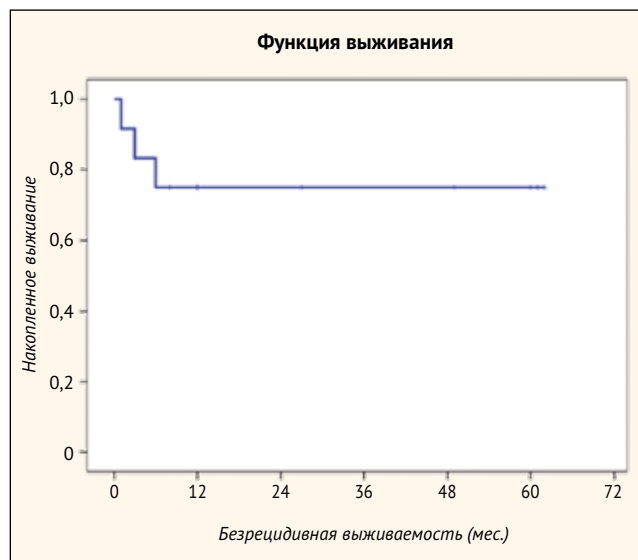
Безрецидивная выживаемость в популяции трансплантированных больных составила: 1-летняя – 75%, 3-летняя – 75%, 5-летняя – 75%, медиана не достигнута (рис. 1).

С учетом выраженности патоморфоза пациенты, достигшие трансплантационных критериев, продемонстрировали максимальные цифры безрецидивной выживаемости. Пациенты, у которых удалось понизить опухолевую нагрузку, но не удалось достичь критериев трансплантации, имели худшие результаты БРВ. У пациента, не ответившего на ИТТ, прогрессирование отмечено в течение 3 мес. после ОТП (рис. 2, табл. 3).

Стоит отметить, что пациент с достигнутым полным эффектом (стадия 0) жив в течение 8 мес. без прогрес-

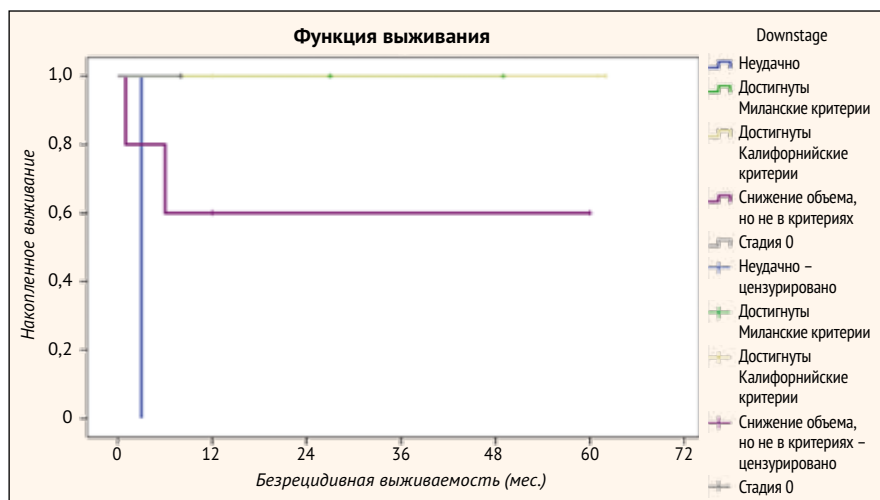
● **Рисунок 1.** Безрецидивная выживаемость в популяции пациентов после иммунотаргетной терапии и ортотопической трансплантации печени

● **Figure 1.** Relapse-free survival rates in the patient population after ITT and orthotopic liver transplantation



● **Рисунок 2.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от достижения критериев трансплантации

● **Figure 2.** Relapse-free survival rates according to the achievement of transplantation criteria



● **Таблица 3.** Безрецидивная выживаемость после иммунотаргетной терапии и ортотопической трансплантации печени

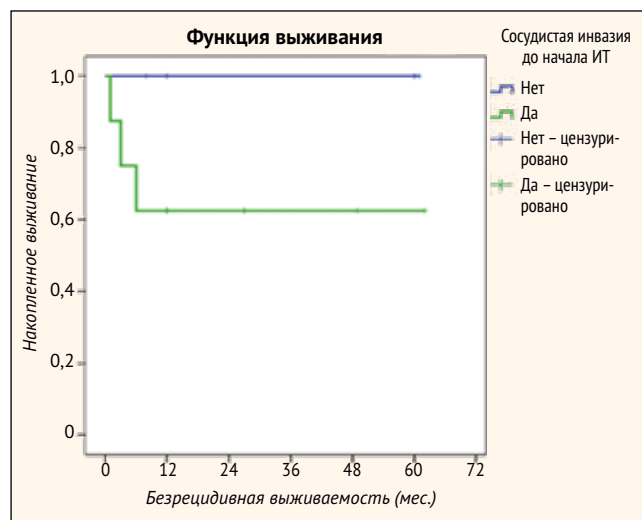
● **Table 3.** Relapse-free survival rates after ITT and orthotopic liver transplantation

Группа	Безрецидивная выживаемость		
	1-летняя	3-летняя	5-летняя
Стадия 0	-		
Достигнуты Миланские критерии	100	100	-
Достигнуты Калифорнийские критерии	100	100	100
Снижен объем, критерии не достигнуты	60	60	60
Нет эффекта	0		

ОТП, p = 0,17

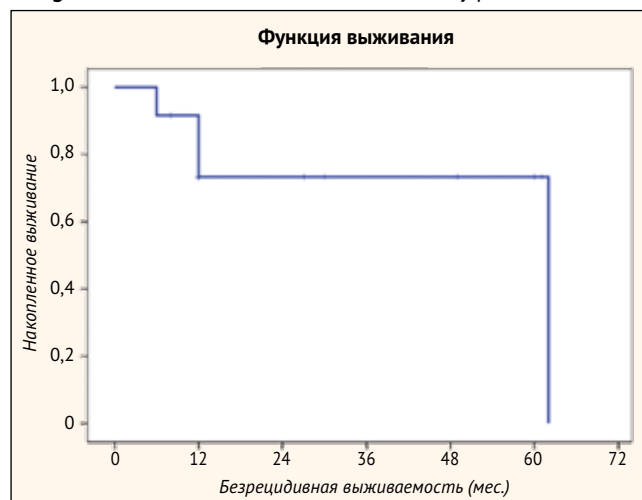
● **Рисунок 3.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от сосудистой инвазии

● **Figure 3.** Relapse-free survival rates according to vascular invasion



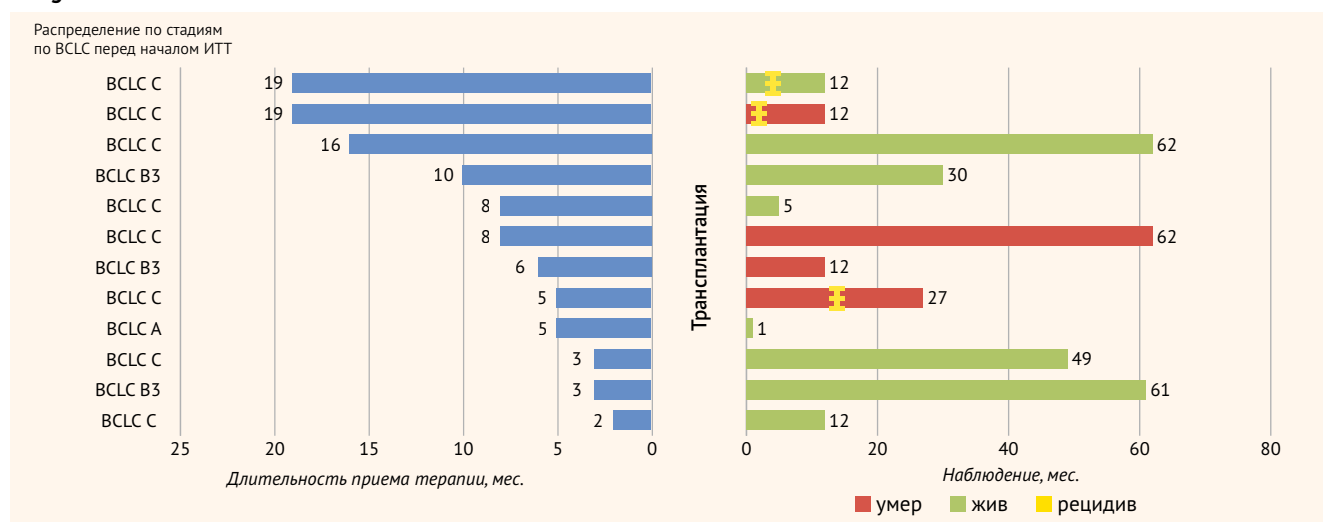
● **Рисунок 4.** Общая выживаемость исследуемых пациентов

● **Figure 4.** Overall survival rates of the study patients



● **Рисунок 5.** Каскадная диаграмма

● **Figure 5.** Waterfall chart



сирования, однолетний период наблюдения не достигнут. В 2 случаях, где пациенты достигли Миланских критериев, безрецидивная выживаемость (БРВ) составляет 27 и 49 мес. соответственно, 5-летний период не достигнут.

Как уже было сказано ранее, пациенты с исходной сосудистой инвазией имели худшие, однако приемлемые показатели безрецидивной выживаемости с учетом требований, применимых к пациентам, выходящим за рамки Миланских критериев. Так, если у пациентов без исходно доказанного сосудистого поражения прогрессирования не выявлено, то в группе сосудистой инвазии показатель 1, 3 и 5-летней БРВ составил 60%, $p = 0,18$ (рис. 3).

Показатель летальности составил 33,3%, или 4 из 12 наблюдений. Важно отметить, что лишь в 2 случаях летальные исходы были обусловлены прогрессированием ГЦР, смерть наступила через 6 и 12 мес. после ОТП соответственно. Два летальных исхода, не связанных с ГЦР, были обусловлены пневмонией (через 12 мес.) и острым нарушением мозгового кровообращения (через 62 мес.) после ОТП. Таким образом, 1, 3 и 5-летняя общая выживаемость составила 91,7%, 73% и 73% соответственно (рис. 4).

Каскадная диаграмма распределения по стадиям BCLC, длительности терапии и наблюдению после ОТП представлена на рис. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании представлен первый отечественный опыт использования иммунотаргетной терапии у кандидатов на ОТП с местнораспространенной формой ГЦР. Полученные данные подтверждают, что успешное применение комбинации лекарственной противоопухолевой терапии по схеме «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенной стадией ГЦР способно индуцировать глубокий ответ с нормализацией АФП и выраженным лекарственным патоморфозом. Ключевым прогностически негативным фактором остается макрососудистая инвазия: несмотря на приемлемые данные БРВ, именно эта подгруппа при понижении стадии процесса

(по классификации BCLC) несет основной риск раннего посттрансплантационного прогрессирования.

Одним из основных факторов, ограничивающих применение иммунотерапии у пациентов перед трансплантацией, является безопасность ее применения, которая связана с механизмом активации Т-лимфоцитов и их влиянием на функцию аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде. По данным многоцентрового ретроспективного анализа, проведенного Z. Guo на 83 пациентах, получавших ИТТ в предтрансплантационном периоде, отмечалось 28% дисфункций трансплантата в раннем послеоперационном периоде, что явилось независимым фактором риска для общей выживаемости ($HR = 9,960$, $p = 0,43$) и было связано со временем с момента последнего введения ИТТ и трансплантации ($p < 0,001$) менее 30 дней. В нашем исследовании частота дисфункции составила 8,4%, а медиана от окончания иммунотерапии до ОТП составила 2 мес., что стало более благоприятным фактором для безопасности проводимой терапии.

Вторым и не менее значимым фактором прогноза, на наш взгляд, является объективный ответ на проводимую терапию и достижение критериев трансплантации. В мультицентровом исследовании VITALITY по оценке влияния ИТТ с последующей ОТП на 117 пациентах не было получено достоверных различий в ОВ пациентов в группах в Миланских и превышающих Миланские критерии. P. Tabrizian et al. показали, что превышение Миланских критериев ($p < 0,001$), двукратное превышение верхней границы нормы маркера АФП ($p = 0,014$) и радиологический ответ ($p < 0,001$) являлись независимыми факторами выбывания из листа ожидания [14, 16]. По нашим данным, пациенты, достигшие Миланских и Калифорнийских критериев трансплантации, имели одинаково высокие показатели БРВ и ОВ, различий в этих группах также не было выявлено.

Одним из первых исследований по изучению конверсии распространенного ГЦР в операбельное состояние стала работа V. Mazzaferro et al. 2021 г.: в исследовании, основанном на анализе результатов лечения 74 пациентов, утверждается, что при понижении стадии до критериев трансплантации достоверно повышается выживаемость в группе ОТП в сравнении с контрольной группой. Пятилетняя ОВ в группе трансплантаций составила 77,5% (95% ДИ: 61,9–97,1%) по сравнению с контрольной группой – 31,2% (95% ДИ: 16,6–58,5%). Тенденция в пользу более высокой выживаемости после ЛТ наблюдалась при ГЦР с частичным ответом на противоопухолевую терапию (26,5 мес.; 95% ДИ: 13,6–39,3). Данная работа положила начало для поиска эффективных опций и конверсии неоперабельного ГЦР с помощью современной ИТТ [17].

В эру иммунотерапии стало возможным не только достижение частичных и полных ответов, но и последующее радикальное вмешательство с возможностью излечения распространенных стадий. В 2025 г. были получены данные международного исследования Converse, в котором проанализирована эффективность комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» и влияние на снижение стадии с последующим радикальным лечением. В группе «А + Б» 16% пациентов и 13% пациентов на левнатинибе

достигли уменьшения опухоли и снижения уровня АФП, именно поэтому стало возможным радикальное хирургическое вмешательство, которое было выполнено лишь у 3% пациентов обеих групп. Трехлетняя ОВ у пациентов, которым удалось провести радикальное лечение после иммунотерапии, достигала 93%. В нашем исследовании при исключении группы с макрососудистой инвазией получены аналогичные результаты. С одной стороны, небольшое количество пациентов было подвергнуто радикальным методам, но зато были достигнуты очень высокие показатели ОВ, что говорит о том, что при строгом отборе пациентов мы можем их переводить в хроническое состояние с длительным периодом наблюдения [18].

Способность современной комбинированной иммунотерапии *демонстрировать* рентгенологический ответ с последующим подтверждением в виде выраженного лекарственного патоморфоза и связь полного эффекта с отдаленными результатами активно изучается.

T. Aoki et al. в своем исследовании на 51 пациенте с распространенной ГЦК, которые получали «А + Б» в сочетании или без локальных методов, оценили важность полного патоморфологического ответа. У 9 пациентов (18%), достигших полного морфологического регресса, отмечена высокая безрецидивная выживаемость, медиана ОВ не достигнута [19]. В нашей работе 1 пациент (8,4%) с полным патоморфологическим ответом жив в течение 8 мес. без прогрессирования, однолетний период наблюдения не достигнут.

Ретроспективный анализ 32 пациентов после проведения ИТТ с последующим хирургическим лечением показал, что частота полных эффектов коррелировала со временем от начала ИТТ до резекции и составила 55,6%. Достоверных рентгенологических признаков, позволяющих предсказать полный эффект остаточных опухолей, обнаружено не было [20].

ВЫВОДЫ

Результаты первой серии использования ИТТ позволяют предположить наличие значительного лечебного потенциала для пациентов с местнораспространенной формой ГЦР, однако с той оговоркой, что данное исследование проведено на малочисленной выборке. Следовательно, полученные результаты необходимо валидировать на большем числе наблюдений. Сосудистая инвазия остается важнейшим предиктором неудовлетворительных результатов (раннего прогрессирования) после ОТП. Вместе с тем результаты ИТ-лечения ставят под сомнение правило о неэффективности ОТП у пациентов с сосудистой инвазией: 60% пациентов могут рассчитывать на долгосрочную БРВ и ОВ. Дотрансплантационными критериями эффективности ИТТ могут являться данные, полученные в ходе динамического радиологического обследования, и динамика АФП. При достижении критериев трансплантации, вне зависимости от исходного объема, пациент должен быть рассмотрен в качестве кандидата на ОТП.



Поступила / Received 21.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2025
Принята в печать / Accepted 14.11.2025

Список литературы / References

- 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.
- 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>.
- Costentin CE, Ferrone CR, Arellano RS, Ganguli S, Hong TS, Zhu AX. Hepatocellular Carcinoma with Macrovascular Invasion: Defining the Optimal Treatment Strategy. *Liver Cancer*. 2017;6(4):360–374. <https://doi.org/10.1159/000481315>.
- Puri P, Malik S. Liver Transplantation: Contraindication and Ineligibility. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(6):1116–1129. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.04.005>.
- Espinoza Loyola PS, Muratalla Bautista DL, Hernández Bautista KA, White EG, González Moreno JA, Torres Del Real DA et al. Prognostic role of selection criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Review and bibliometric. *ILIVER*. 2024;3(1):100077. <https://doi.org/10.1016/j.iliver.2024.100077>.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M. IMbrave150: updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2021;39(3):267. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267.
- Liu MC, Lizaola-Mayo B, Jayasekera CR, Mathur AK, Katariya N, Aqel B et al. Downstaging Hepatocellular Carcinoma with Checkpoint Inhibitor Therapy Improves Access to Curative Liver Transplant. *J Gastrointest Cancer*. 2024;55(2):969–974. <https://doi.org/10.1007/s12029-024-01040-8>.
- Liu D, Wang X, Liu X, Li J. Navigating the risks: a systematic review of immune checkpoint inhibitor therapy before liver transplant for hepatocellular carcinoma and its impact on allograft rejection and survival outcomes. *Front Oncol*. 2025;15:1689820. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1689820>.
- Topalovski T, Pervez NK, Qureshi T. Evaluating the safety of immune checkpoint inhibitors prior to liver transplant. *J Clin Oncol*. 2025;43(4):614. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.614.
- Yang Zhou J, Eder D, Weber F, Heumann P, Kronenberg K, Werner JM et al. Case report: Predictability of clinical response and rejection risk after immune checkpoint inhibition in liver transplantation. *Front Transplant*. 2023;2:1211916. <https://doi.org/10.3389/frtra.2023.1211916>.
- Abdelrahman M, Esmail A, Umoro G, Westhart K, Abudayyeh A, Saharia A et al. Immunotherapy as a neoadjuvant therapy for a patient with hepatocellular carcinoma in the pretransplant setting: a case report. *Curr Oncol*. 2022;29(6):4267–4273. <https://doi.org/10.3390/curroncol29060341>.
- Chouik Y, Erard D, Demian H, Schulz T, Mazard T, Hartig-Lavie K et al. Case report: successful liver transplantation after achieving complete clinical remission of advanced HCC with atezolizumab plus bevacizumab combination therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1205997. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1205997>.
- Schmiderer A, Zoller H, Niederreiter M, Effenberger M, Oberhuber G, Krendl FJ et al. Liver transplantation after successful downstaging of a locally advanced hepatocellular carcinoma with systemic therapy. *Dig Dis*. 2023;41(4):641–644. <https://doi.org/10.1159/000529023>.
- Tabrizian P, Marino R, Bhoori S, Zeitlhoefer M, Mehta N, Banz V et al. Neoadjuvant atezolizumab plus bevacizumab prior liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2024;7(2):101246. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101246>.
- Kulkarni AV, Kumaraswamy P, Menon B, Sekaran A, Rambhatla A, Iyengar S et al. Downstaging with atezolizumab-bevacizumab: a case series. *J Liver Cancer*. 2024;24(2):224–233. <https://doi.org/10.17998/jlc.2024.05.12>.
- Xia W, Ke Q, Guo H, Wang W, Zhang M, Shen Y et al. Expansion of the Milan criteria without any sacrifice: combination of the Hangzhou criteria with the pre-transplant platelet-to-lymphocyte ratio. *BMC Cancer*. 2017;17(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-3028-0>.
- Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M, Miceli R, De Carlis L et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):947–956. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30224-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30224-2).
- Vitale A, Kim JS, Cabibbo G, Casadei-Gardini A, Iavarone M, Rimassa L et al. Conversion Ability of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: Insights from the International Converse Study. *Liver Cancer*. 2025. <https://doi.org/10.1159/000547792>.
- Aoki T, Kudo M, Nishida N, Ueshima K, Tsuchiya K, Tada T et al. Proposal of discontinuation criteria of atezolizumab plus bevacizumab after curative conversion therapy for unresectable early-to-intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a multicenter proof-of-concept study. *J Gastroenterol*. 2025;60(6):738–753. <https://doi.org/10.1007/s00535-025-02233-z>.
- Shen YC, Liu TH, Nicholas A, Soyama A, Yuan CT, Chen TC et al. Clinical Outcomes and Histologic Findings of Patients With Hepatocellular Carcinoma With Durable Partial Response or Durable Stable Disease After Receiving Atezolizumab Plus Bevacizumab. *J Clin Oncol*. 2024;42(34):4060–4070. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00645>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.А. Джаниян, М.С. Новрузбеков, В.В. Бредер

Концепция и дизайн исследования – И.А. Джаниян, О.Д. Олисов, Е.Ю. Антонова, В.В. Бредер

Написание текста – И.А. Джаниян, О.Д. Олисов, Е.Ю. Антонова, В.В. Бредер

Сбор и обработка материала – И.А. Джаниян, О.Д. Олисов, Е.Ю. Антонова, И.В. Савченко, Д.И. Юдин

Обзор литературы – Е.Ю. Антонова, И.В. Савченко, К.А. Романова, Д.И. Юдин

Анализ материала – О.Д. Олисов, Е.А. Мороз, К.А. Романова, Д.И. Юдин

Статистическая обработка – О.Д. Олисов, М.С. Новрузбеков, М.Н. Хагажеева

Редактирование – И.А. Джаниян, О.Д. Олисов, К.К. Лактионов, М.Н. Хагажеева

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina A. Dzhanian, Murad S. Novruzbekov, Valeriy V. Breder

Study concept and design – Irina A. Dzhanian, Oleg D. Olisov, Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder

Text development – Irina A. Dzhanian, Oleg D. Olisov, Elena Yu. Antonova, Murad S. Novruzbekov, Valeriy V. Breder

Collection and processing of material – Irina A. Dzhanian, Oleg D. Olisov, Elena Yu. Antonova, Ilya V. Savchenko, Denis I. Yudin

Literature review – Elena Yu. Antonova, Ilya V. Savchenko, Ksenia A. Romanova, Denis I. Yudin

Material analysis – Oleg D. Olisov, Ekaterina A. Moroz, Ksenia A. Romanova, Denis I. Yudin

Statistical processing – Oleg D. Olisov, Murad S. Novruzbekov, Madina N. Khagazheeva

Editing – Irina A. Dzhanian, Oleg D. Olisov, Konstantin K. Laktionov, Madina N. Khagazheeva

Информация об авторах:

Джаниян Ирина Анатольевна, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №5, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanian@mail.ru
Олисов Олег Данилович, д.м.н., заведующий хирургическим отделением по трансплантации органов, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Су-харевская площадь, д. 3; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов имени В.П. Демикова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>; OlisovOD@sklif.mos.ru

Антонова Елена Юрьевна, 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. 23; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; SPIN-код: 6335-7053; elenaantonova5@mail.ru

Новрузбеков Мурад Сафтарович, д.м.н., заведующий отделом трансплантации органов, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; заведующий научным отделением трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3; заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов имени В.П. Демикова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>; m.s.novruzbekov@transpl.moscow

Савченко Илья Вячеславович, 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. 23; <https://orcid.org/0000-0003-2142-661X>; sv2505.is2006@gmail.com

Мороз Екатерина Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; Scopus Author ID: 160970; SPIN-код: 7404-5133; lkoskos@mail.ru

Романова Ксения Александровна, к.м.н., врач-рентгенолог отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>; SPIN-код: 3084-5827; luksenia@gmail.com

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, 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. 23; <https://orcid.org/0000-0002-3963-1999>; yudinden@mail.ru

Хагазеева Мадина Назировна, 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. 23; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., заведующий лекарственным отделом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; Scopus Author ID: 280121; SPIN-код: 9846-4360; vbredere@yandex.ru

Information about the authors:

Irina A. Dzhanayan, Surgeon, Department of Antitumor Drug Therapy No. 5, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Oleg D. Olisov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department of Organ Transplantation, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Leading Researcher at the Liver Transplantation Department, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; Associate Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs named after V.P. Demikhov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>; Dr.Olisov@gmail.com

Elena Yu. Antonova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; elenaantonova5@mail.ru

Murad S. Novruzbekov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Organ Transplantation Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of the Scientific Department of Liver Transplantation, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; Head of the Department of Transplantation and Artificial Organs named after V.P. Demikhov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>; m.s.novruzbekov@transpl.moscow

Ilya V. Savchenko, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2142-661X>; sv2505.is2006@gmail.com

Ekaterina A. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pathologist of the Pathology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; Scopus Author ID: 160970; lkoskos@mail.ru

Ksenia A. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Radiologist, Department of Radiation Methods for Tumor Diagnostics, Consultative and Diagnostic Center, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>; luksenia@gmail.com

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3963-1999>; yudinden@mail.ru

Madina N. Khagazheeva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Department of Drug Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Head of the Medicine Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; Scopus Author ID: 280121; vbredere@yandex.ru

Датопотамаб дерукстекан – расширение возможностей в лечении пациентов с EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого

Е.В. Реутова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

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

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

Резюме

Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с EGFR-позитивным метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), остается ряд нерешенных вопросов. Ингибиторы тирозинкиназ EGFR как в монотерапии, так и в составе комбинированных режимов являются, несомненно, оптимальным выбором первой линии и позволяют значительно улучшить отдаленные результаты. После прогрессирования болезни на таргетной терапии мы, как правило, применяем стандартную платиносодержащую терапию или четырехкомпонентный режим (атезолизумаб, паклитаксел, карбоплатин и бевацизумаб), к сожалению, этим наши возможности ограничиваются. Дальнейшее лечение сводится к назначению цитостатиков, как правило, в монорежиме с ожидаемо низкой эффективностью. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в последующих линиях для этих пациентов. В статье представлены результаты клинических и доклинических исследований датопотамаба дерукстекана для подтверждения его пользы для больных метастатическим EGFR-позитивным НМРЛ после прогрессирования на таргетной и химиотерапии. Клинические исследования первой фазы TROPION-PanTumor01 и TROPION-PanTumor02 показали обнадеживающие результаты и удовлетворительную переносимость в когорте больных НМРЛ. В рандомизированном исследовании TROPION Lung01 датопотамаб дерукстекан в дозовом режиме 6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед. сравнивался с доцетакселом на популяции предлеченных больных немелкоклеточным раком легкого. Очевидное преимущество датопотамаба над доцетакселом, особенно у больных с мутациями в гене EGFR, привело к более глубокому его изучению у этой популяции больных в исследовании II фазы TROPION Lung05. Впоследствии был проведен объединенный анализ эффективности датопотамаба дерукстекана у EGFR-позитивных пациентов, принимавших участие в исследованиях TROPION Lung01/05. Датопотамаб продемонстрировал лучшие на сегодняшний день результаты по критериям непосредственной эффективности и выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у EGFR-позитивных пациентов, исчерпавших стандартные возможности лечения. Полученные результаты позволили одобрить датопотамаб дерукстекан для клинического применения у больных EGFR-позитивным НМРЛ после прогрессирования на таргетной терапии и платиносодержащей ПХТ, открыв возможности для продолжения персонализированной терапии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутация EGFR, датопотамаб дерукстекан, конъюгат, ингибиторы тирозинкиназ EGFR, таргетная терапия

Для цитирования: Реутова ЕВ, Лактионов КК. Датопотамаб дерукстекан – расширение возможностей в лечении пациентов с EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет.* 2025;19(21):44–50. <https://doi.org/10.21518/ms2025-509>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Datopotamab deruxtecan: Expanding treatment options for patients with EGFR-positive non-small cell lung cancer

Elena V. Reutova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

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

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

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

Abstract

Despite significant advances in the treatment of patients with EGFR-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), a number of unanswered questions remain. EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKIs), both monotherapy and in combination regimens, are undoubtedly the optimal first-line therapy and can significantly improve long-term outcomes. After disease pro-

gression with targeted therapy, we typically use standard platinum-based therapy or a quadruple regimen (atezolizumab, paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab), which limits our options. Further treatment is limited to cytostatics, typically used alone, with expectedly low efficacy. Thus, there is an unmet need for subsequent lines of therapy for these patients. The objective of this study was to present the results of clinical and preclinical studies of datopotamab deruxtecan to confirm its benefit in patients with metastatic EGFR-positive NSCLC. The phase I clinical trials TROPION-PanTumor01 and TROPION-PanTumor02 demonstrated encouraging results and satisfactory tolerability in a cohort of patients with NSCLC. In the randomized TROPION LUNG01 study, datopotamab deruxtecan, administered at a dose of 6 mg/kg intravenously every 3 weeks, was compared with docetaxel in a population of previously treated patients with non-small cell lung cancer. The clear advantage of datopotamab over docetaxel, especially in patients with EGFR mutations, led to its further study in this cohort of patients in the Phase II TROPION LUNG 05 trial. Subsequently, a pooled analysis of the efficacy of datopotamab deruxtecan was conducted in EGFR-positive patients participating in the TROPION LUNG01/05 trials. Datopotamab demonstrated the best results to date in terms of immediate efficacy, progression-free survival, and overall survival in pretreated EGFR-positive patients. The drug was well-tolerated. These results led to the approval of datopotamab deruxtecan for clinical use in patients with EGFR-positive NSCLC following progression on EGFR-TKIs and platinum-based chemotherapy, opening the door to further personalized therapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, EGFR mutation, datopotamab deruxtecan, conjugate, EGFR tyrosine kinase inhibitors, targeted therapy

For citation: Reutova EV, Laktionov KK. Datopotamab deruxtecan: Expanding treatment options for patients with EGFR-positive non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-509>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня мы располагаем достаточно широкими возможностями для лечения пациентов с активирующими мутациями в гене EGFR. Помимо ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) EGFR трех поколений – эрлотиниба, гефитиниба, афатиниба и осимертиниба, в российских рекомендациях по лечению пациентов с активирующими мутациями в гене EGFR представлены комбинированные режимы – эрлотиниб с антиангиогенными препаратами бевацизумабом или рамуцирумабом, а также осимертиниб с химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины [1].

Таргетная терапия позволяет значительно улучшить выживаемость пациентов. Назначение осимертиниба как наиболее эффективного препарата в своем классе увеличивает время без прогрессирования до 18,9 мес. и общую выживаемость до 38,6 мес. [2].

Еще более впечатляющие результаты были достигнуты при назначении осимертиниба в комбинации с пеметрекседомсодержащим платиновым режимом, показав в исследовании FLAURA2 общую выживаемость 4 года, что на 10 мес. превосходит результаты монотерапии (47,5 мес. против 37,6 мес.). Максимальное преимущество получили пациенты с неблагоприятными факторами прогноза – при метастатическом поражении ЦНС, с большой опухолевой массой, мутацией L858R, наличием коммутации TP53 и др. [3]. Но монотерапия ИТК EGFR по-прежнему остается основным вариантом лечения для большинства больных с метастатическим НМРЛ с активирующими мутациями в гене EGFR. Как правило, после прогрессирования на осимертинибе (и других ИТК EGFR при отсутствии мутации T790M) пациенты получают платиносодержащую химиотерапию, реже четырехкомпонентный режим (атеволизумаб, паклитаксел, карбоплатин, бевацизумаб) [4]. И этим все эффективные опции исчерпываются. Последующие линии противоопухолевого лечения не прописаны в клинических рекомендациях. В условиях реальной

клинической практики это может быть монотерапия одним из цитостатиков (пеметрексед, доцетаксел, гемцитабин, паклитаксел) с ожидаемо низкой медианой времени без прогрессирования (менее 3 мес.) [5–7].

В феврале 2025 г. в РФ был одобрен к применению датопотамаб дерукстека (Датровэй) для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), получавших ранее системную терапию, включая таргетные препараты.

Препарат чрезвычайно интересный, относящийся к инновационному классу противоопухолевых лекарственных препаратов – конъюгатов «антитело – лекарство». Они сочетают специфичность моноклональных антител с мощными эффектами цитостатиков. Адресная доставка противоопухолевого препарата к раковым клеткам, экспрессирующим опухолеспецифический антиген сводит к минимуму повреждение здоровых тканей. Стандартная конструкция «конъюгат – лекарство» включает в себя три важнейших составляющих: моноклональное антитело, цитотоксический агент и химический линкер, обеспечивающий стабильность циркуляции в плазме и эффективное высвобождение в микроокружении опухоли.

Поверхностный антиген клеток трофобласта 2 (TROP2) представляет собой гликопротеин, кодируемый геном TACSTD2. Гиперэкспрессия TROP2, которая наблюдается при различных солидных опухолях, приводит к активации онкогенных сигнальных путей, способствующих росту, инвазии и метастазированию. В нормальных клетках человека содержание TROP2 минимально. Таким образом, перед нами отличная опухолеспецифическая мишень. Повышенная экспрессия TROP2 наблюдается у значительной части пациентов с НМРЛ: при аденокарциноме в 64% и при плоскоклеточном раке в 75% случаев. Этот факт предопределил изучение датопотамаб дерукстека на при этом заболевании [8].

Высказано предположение, что гиперэкспрессия TROP2 может рассматриваться как фактор негативного прогноза, поскольку была выявлена корреляция между уровнем экспрессии TROP2 и повышенным уровнем смертности от рака легкого у больных с аденокарциномой (HR 1.6) [9].

ФАРМАКОЛОГИЯ ДАТОПОТАМАБА ДЕРУКСТЕКАНА

Датопотамаб дерукстекан состоит из трех компонентов: гуманизированного моноклонального антитела против трансмембранного рецептора TROP2 (trophoblast cell-surface antigen 2), активного метаболита ингибитора топоизомеразы I (производное экзатекана) и расщепляемого линкера на основе тетрапептида, ковалентно связанного с двумя другими компонентами.

Первый компонент датопотамаб селективно связывается с TROP2, экспрессируемым на поверхности опухолевых клеток [10].

Дерукстекан является ингибитором ДНК-топоизомеразы I. Ингибиторы топоизомеразы широко используются в клинической практике, к ним относятся иринотекан и топотекан.

Клиническая эффективность цитостатиков ограничена химической нестабильностью и коротким периодом полувыведения из плазмы. Разработанные системы доставки лекарств, нацеленные на опухоль, такие как конъюгаты «антитело – лекарство», позволяют решить эту проблему, повышая эффективность и снижая частоту побочных эффектов.

Антитело и цитостатик связаны друг с другом линкером на основе тетрапептида. Этот линкер стабилен в плазме. После проникновения в клетку происходит его расщепление под действием протеолитических лизосомальных ферментов. Впоследствии дерукстекан диффундирует в цитоплазму, вызывая повреждение ДНК и запуская клеточный апоптоз [11]. Кроме того, цитостатик из клетки-мишени способен проникать и в соседние опухолевые клетки [12].

В доклинических исследованиях на моделях НМРЛ, полученных из ксенотрансплантата пациента, датопотамаб дерукстекан демонстрировал значительное ингибирование роста опухоли при высокой экспрессии TROP2. При изучении на животных не было замечено серьезных побочных эффектов, более высокие дозы препарата приводили к развитию нежелательных явлений со стороны кожи и зрения, однако, они полностью купировались после прекращения лечения [10].

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДАТОПОТАМАБА ДЕРУКСТЕКАНА

Клинические исследования первой фазы TROPION-PanTumor01 и TROPION-PanTumor02 показали обнадеживающие результаты при удовлетворительной переносимости в когорте больных НМРЛ [13, 14].

Особый интерес вызывает исследование 1/2 фазы TROPION-PanTumor02, оно было инициировано для оценки эффективности датопотамаб дерукстекана в дозовом режиме 6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед., проводилось на китайской популяции, участвовали пациенты

с распространенными солидными опухолями. В когорте больных НМРЛ было 40 пациентов (с неплоскоклеточным подтипом 57,5%, плоскоклеточным у 42,5%), у 10% пациентов были активирующие мутации EGFR в опухоли. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 45,0, 56,5% у больных с неплоскоклеточным РЛ, 29,4% – с плоскоклеточным РЛ. У больных с мутациями EGFR ЧОО оказалась 75,0%. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) составила 7,4 мес. для общей когорты, 9,6 мес. при неплоскоклеточном и 5,5 мес. при плоскоклеточном РЛ [14].

Следующим шагом в изучении датопотамаб дерукстекана стало проведение исследования III фазы. TROPION-Lung01 – это рандомизированное открытое исследование, сравнивающее безопасность и эффективность датопотамаб дерукстекана с доцетакселом у пациентов с распространенным / метастатическим немелкоклеточным раком легкого. В исследовании могли участвовать пациенты с НМРЛ IIIB/C или IV стадией. Больные, не имевшие активирующих мутаций в опухоли, должны были ранее получить платиносодержащую химиотерапию (+/- анти-PD1 или анти-PD-L1-препарат), в случае если иммунотерапия не применялась в первой линии, допускалась вторая линия анти-PD-1/PD-L1-препаратами. Пациенты с активирующими мутациями (EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF, пропуск экзона 14 MET или RET) должны были получить как минимум одну линию таргетной терапии и платиносодержащую химиотерапию (+/- иммунотерапия анти-PD-1/PD-L1). Разрешено было включать пациентов с клинически неактивными или пролеченными бессимптомными метастазами в головной мозг. Основная задача – оценка времени без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) независимым заслепленным комитетом. Частота объективного ответа (ЧОО), длительность ответа (ДО) и безопасность были вторичными конечными точками.

С 17 февраля 2021 г. по 7 ноября 2022 г. 299 пациентов были рандомизированы для получения датопотамаб дерукстекана (6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед.) и 305 пациентов – для получения доцетаксела (75 мг/м² внутривенно каждые 3 нед.). Кроссовер не разрешался. Группы были хорошо сбалансированы по исходным характеристикам. У большинства пациентов был неплоскоклеточный РЛ (78,3 и 76,7% для датопотамаб дерукстекана и доцетаксела соответственно), по 16,7% пациентов в каждой группе имели активирующие мутации, в подавляющем большинстве – в гене EGFR.

При первичном анализе датопотамаб дерукстекан продемонстрировал статистически значимое улучшение по сравнению с доцетакселом, по критерию времени без прогрессирования в общей группе медиана ВБП составила 4,4 мес. (95% ДИ: от 4,2 до 5,6) по сравнению с 3,7 мес. (95% ДИ: от 2,9 до 4,2). Процент пациентов с подтвержденным объективным ответом по результатам слепого независимого централизованного анализа составил 26,4% (95% ДИ: от 21,5 до 31,8) при применении конъюгата и 12,8% (95% ДИ: от 9,3 до 17,1) при применении доцетаксела. Ответ на лечение датопотамабом дерукстеканом был более продолжительным, чем ответ на лечение доцетакселом (медиана длительности ответа 7,1 против 5,6 мес.) [15, 16].

Подгрупповой анализ показал, что больные неплоскоклеточным РЛ, получившие датопотамаб дерукстекан, имели значительно большую медиану ВБП по сравнению с пациентами, получавшими доцетаксел, – 5,5 мес. (95% ДИ: от 4,3 до 6,9) против 3,6 мес. (95% ДИ: от 2,9 до 4,2).

Еще более существенными были различия в подгруппе с активирующими мутациями, где медиана ВБП составила 5,7 мес. (95% ДИ: 4,2–8,2) при терапии исследуемым препаратом и 2,6 мес. (95% ДИ: 1,4–3,7) в контрольной группе с доцетакселом (HR, 0,35; 95% ДИ: 0,21–0,60).

При плоскоклеточном РЛ ситуация оказалась обратной: доцетаксел имел преимущество по ВБП при сравнении с конъюгатом – 3,9 мес. против 2,8 мес.

Общая выживаемость в группе с датопотамабом дерукстеканом была лучше по сравнению с доцетакселом: 12,9 против 11,8 мес., при неплоскоклеточном РЛ – 14,6 против 12,3 мес., однако различия статистически не достоверны.

Максимальную пользу от назначения датопотамаб дерукстекана получили больные с активирующими мутациями, у них общая выживаемость достигла 15,6 мес. (95% ДИ: 12,0–16,9) против 9,8 мес. (95% ДИ: 6,2–14,8) в группе с доцетакселом (HR, 0,65 [95% ДИ: 0,40–1,08]).

У пациентов с плоскоклеточным РЛ медиана ОВ составила 7,6 мес. (95% ДИ: от 5,0 до 11,0) и 9,4 мес. (95% ДИ: от 7,2 до 12,5) при применении датопотамаб дерукстекана и доцетаксела соответственно [15, 16].

В анализ безопасности вошли 297 и 290 пациентов, получавших лечение датопотамабом дерукстеканом и доцетакселом соответственно. Частота нежелательных явлений (НЯ) была схожа в обеих группах (87,5 и 86,9% соответственно), но НЯ ≥ 3 -й степени чаще регистрировались при проведении ХТ доцетакселом – 42,1 против 25,6%. С одинаковой частотой фиксировались серьезные НЯ – в 11,1 и 12,8% случаев, редукция дозы была необходима в 20,2 и 29,7%, а прекращение лечения в 8,1 и 12,1% случаев для датопотамаб дерукстекана и доцетаксела соответственно. Характерными для датопотамаб дерукстекана НЯ были стоматит (47,5%) и тошнота (34,0%), преимущественно 1–2-й ст. В группе, получавшей доцетаксел, наиболее частыми НЯ были алоpecia (34,8%), нейтропения (26,2%) и анемия (20,7%).

Исследование TROPION-Lung01 достигло основной конечной цели, продемонстрировав статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования для датопотамаб дерукстекана по сравнению с доцетакселом у предлеченных пациентов с распространенным / метастатическим НМРЛ. Кроме того, мы видим двухкратное увеличение объективного ответа и более длительную продолжительность ответа по сравнению с доцетакселом.

Отдельно была оценена интракраниальная активность. Метастазы в головной мозг были исходно почти у трети пациентов в обеих группах. Из 16 больных с измеряемыми очагами, получавших датопотамаб дерукстекан, у 6 (38%) был достигнут объективный ответ, в одном случае (6%) – полный. У половины пациентов была стабилизация процесса, таким образом, интракраниальный контроль за ростом опухоли составил 88%. Все ответившие пациенты

были с неплоскоклеточным раком легкого, у двоих была мутация в гене *EGFR*. Среди 11 пациентов с измеряемыми очагами в ЦНС, получавших доцетаксел, наилучшим ответом была стабилизация у 36% больных [17].

Похожие результаты демонстрирует еще одно клиническое исследование II фазы ICARUS-LUNG01. Его цель состояла в оценке эффективности датопотамаб дерукстекана у пациентов с распространенным / метастатическим НМРЛ после прогрессирования на нескольких линиях терапии, включая соответствующее молекулярно-направленное лечение. Кроме того, выполнялся анализ биомаркеров с поиском потенциальных предикторов. В исследовании приняли участие 100 пациентов, у 82% из них был неплоскоклеточный рак легкого, у 23% – активирующие мутации (в основном в гене *EGFR*). Максимальную пользу получили больные с неплоскоклеточным РЛ, продемонстрировав ЧОО 32,9%, медиану ВБП 4,8 мес. и медиану общей выживаемости 12,6 мес. Не было выявлено корреляции между уровнем экспрессии TROP2 и ЧОО [18].

Логичным продолжением изучения датопотамаб дерукстекана стало клиническое исследование фазы II TROPION-LUNG05, разработанное для оценки его эффективности у пациентов НМРЛ с активирующими мутациями после прогрессирования как минимум на одной линии таргетной терапии и платиносодержащей ХТ [19]. Всего с марта 2021 г. по декабрь 2022 г. в исследование было включено 137 пациентов, более чем у половины больных были мутации в гене *EGFR* (в подавляющем большинстве случаев – делеции в 19-м экзоне, T790M и мутация L858R), у четверти больных – транслокации гена *ALK*. Более чем 70% пациентов ранее получили не менее 3 линий лекарственной терапии. Объективный эффект был достигнут у 35,8% больных с различными генетическими нарушениями (3% из них полные ответы), контроль за ростом опухоли составил почти 80%. Длительность ответа составила 7,0 мес. На момент подведения итогов ВБП была 5,4 мес., медиана ОВ – 13,6 мес. Интересно отметить, что на старте у подавляющего большинства больных уровень экспрессии TROP2 оценивался как умеренный или высокий, но, по мнению исследователей, корреляции между уровнем экспрессии и ЧОО/ВБП не было. Запланированный поданализ у больных с мутацией *EGFR* показал ЧОО 43,6% (95% ДИ: 32,4–55,3), включая 4 полных эффекта в исследовании. Среди 80,9% больных, получавших осимертиниб, ЧОО была незначительно выше 49,1% (95% ДИ: 35,4–62,9). Медиана длительности ответа для всех *EGFR*-позитивных пациентов составила 7,0 мес., а контроль за ростом опухоли – 82,1% (95% ДИ: 71,7–89,8). У 34 больных с транслокацией *ALK* ЧОО достигнута в 23,5% (95% ДИ: 10,7–41,2) случаев с медианой длительности ответа 7,0 мес. и контролем за ростом опухоли 73,5%. Медиана времени без прогрессирования была 5,8 мес. при мутациях *EGFR* и 4,3 мес. при транслокациях *ALK*. Медиана общей выживаемости – 18,3 и 9,3 мес. соответственно.

Отдельно оценена интракраниальная активность датопотамаб дерукстекана. Метастазы в головном мозге были исходно у 53 из 137 пациентов, у половины из них была мутация в гене *EGFR*. У 18 пациентов (34%) исходно

интракраниальные метастазы были измеряемы, ЧОО составила 22%, контроль за болезнью – 72%, медиана продолжительности интракраниального ответа – 5,5 мес. [20].

Анализ безопасности в данном исследовании показал умеренный профиль токсичности датопотамба дерукстекана, НЯ ≥ 3 -й ст. выявлены у 28,5% пациентов, редукция дозы потребовалась 19,7% пациентов, отсрочка в лечении – 21,2%, отмена терапии – 5,1% пациентов.

На основании подгрупповых анализов приведенных исследований можно сделать вывод – пациенты с EGFR-позитивным НМРЛ, исчерпавшие все возможности стандартной терапии, включая таргетную, получили максимальную пользу от назначения датопотамба дерукстекана.

В 2025 г. опубликованы данные объединенного анализа по применению датопотамба дерукстекана у EGFR-позитивных пациентов [21]. В него включены пациенты, участвовавшие в исследованиях II фазы TROPION Lung05 и III фазы TROPION-Lung01, всего 117 человек. Большинство пациентов принадлежали к азиатской расе (69%). У трети больных были бессимптомные или пролеченные метастазы в головной мозг. Мутации в гене *EGFR* были представлены в основном классическими вариантами – делеции в 19-м экзоне (51%) и L858R (32%). Редкие мутации G719X и L861G выявлены у 5 и 4% больных соответственно. Мутация резистентности T790M в качестве коммутации встречалась у 27% пациентов, инсерции в 20-м экзоне – у 4%. Это был сильно предлеченный контингент, медиана ранее проведенных линий терапии составила 3 (от 1 до 5), четверть больных получила не менее 4 линий. Все пациенты получили платиносодержащую химиотерапию, треть пациентов – иммуноонкологические препараты (анти-PD-1/анти-PD-L1). Таргетная терапия была у всех пациентов. ИТК EGFR 1–2-го поколений назначены в первой линии в 44% случаев, осимертиниб – в 40%. Всего осимертиниб получили 82% больных.

Объективный ответ был зарегистрирован у 43% (95% ДИ: 34–52%) пациентов (полные у 4%), контроль за ростом опухоли – 86% (95% ДИ: 79–92%). Для реализации противоопухолевого ответа потребовалось 1,9 мес. Медиана длительности ответа составила 7 мес., время без прогрессирования 5,8 мес. и медиана общей выживаемости 15,6 мес. Подгрупповой анализ у больных, получавших осимертиниб, демонстрирует схожие результаты – ОЭ 45%, медиана длительности ответа 6,9 мес., контроль за ростом опухоли 85%.

При анализе безопасности новых сигналов получено не было. Осложнения третьей и более степени отмечены в 23% случаев. Наиболее частые осложнения – стоматиты, алоpecia и тошнота. Побочные эффекты стали причиной отсрочки терапии в 23% случаев, редукция дозы потребовалась в 22%, отмены были редки – всего у 5% пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Датопотамб дерукстекана стал первым препаратом, продемонстрировавшим преимущество по сравнению с доцетакселом в прямом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании III фазы у пациентов с НМРЛ,

получивших ранее стандартную платиносодержащую ХТ (+/- анти PD-1 или анти-PD-L1) и таргетную терапию. Одним из ключевых выводов этого исследования является то, что противоопухолевая активность датопотамба дерукстекана заметно различается в зависимости от гистологического подтипа НМРЛ. Наилучшие результаты показали пациенты с неплоскоклеточным РЛ с активирующими мутациями. Эти результаты независимо подтверждаются данными исследований ICARUS-Lung01 и TROPION-PanTumor02.

Таким образом, дальнейшее изучение противоопухолевой активности датопотамба дерукстекана сосредоточилось на более узкой когорте пациентов с активирующими мутациями после прогрессирования на таргетной и химиотерапии.

Результаты исследования TROPION Lung05 подтвердили клиническую пользу от назначения датопотамба дерукстекана у предлеченных больных с мутациями в гене *EGFR*, продемонстрировав ЧОО 43,6%, ВБП 5,4 мес. и ОБ 13,6 мес., воспроизводя результаты других более ранних исследований I фазы TROPION-PanTumor01 и III фазы TROPION-Lung01. Датопотамб показал свою противоопухолевую активность не только в отношении классических активирующих мутаций в гене *EGFR*, но и при редких мутациях и мутациях резистентности. Предшествовавшее лечение осимертинибом, по-видимому, незначительно влияло на эффективность датопотамба дерукстекана.

Интересно, что у больных ALK-позитивным НМРЛ результаты оказались скромнее, ОЭ составил всего 23,5%. Возможно, на это повлиял тот факт, что среди них было больше пациентов с неблагоприятными прогностическими характеристиками (более распространенный опухолевый процесс, метастазы в печени и большее количество линий предшествовавшего лечения).

Отдельно стоит упомянуть об интракраниальной эффективности датопотамба дерукстекана. Объективный интракраниальный ответ 38 и 22% в исследованиях TROPION lung01 и TROPION lung05 с частотой контроля за болезнью 88 и 72% соответственно можно считать хорошим показателем для предлеченных пациентов, часть из которых имела в анамнезе помимо системной еще и лучевую терапию.

Биологическое обоснование активности датопотамба дерукстекана, наблюдаемой в ходе многочисленных клинических исследований при НМРЛ с мутацией *EGFR*, находится в стадии изучения и, вероятно, связано как со сложным механизмом действия самого препарата, так и с патофизиологией опухолевых клеток. В настоящее время проводится несколько доклинических исследований, оценивающих гипотезы, основанные на трех ключевых областях, связанных с экспрессией TROP2 и паттернами экспрессии, усиленной интернализацией конъюгата и мутацией *EGFR* [22].

В объединенном анализе исследований TROPION lung01 и TROPION lung05 были аккумулярованы данные пациентов с мутацией в гене *EGFR*. Результаты его еще раз подтвердили уже на более представительной группе пациентов (117 человек) обоснованность и пользу от назначения датопотамба дерукстекана после

прогрессирования на таргетной и химиотерапии. Напомним, что объективный ответ был зарегистрирован у 43% пациентов, контроль за ростом опухоли составил 86%, время без прогрессирования 5,8 мес. и медиана общей выживаемости 15,6 мес. [21].

С начала исследований TROPION-Lung05 и TROPION-Lung01 подходы к лечению EGFR-позитивных больных претерпели определенные изменения. Результаты исследований MARIPOSA и FLAURA2 привнесли новые опции в стандарты первой и второй линий терапии [3, 23]. Наблюдаемая активность датопотамаба деруктекана после прогрессирования на анти-EGFR-терапии и платиносодержащей химиотерапии остается очевидной. На основании описанных выше результатов продолжается его дальнейшее изучение. В рандомизированном исследовании III фазы TROPION-Lung15 [24] оценивается эффективность датопотамаба деруктекана как в качестве монотерапии, так и в комбинации с осимертинибом в сравнении с химиотерапией на основе платины у пациентов с распространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией EGFR после прогрессирования на фоне предыдущего лечения осимертинибом.

Еще в одном рандомизированном исследовании III фазы TROPION-Lung14 сравнивается датопотамаб с осимертинибом и осимертиниб в качестве первой линии терапии при EGFR-позитивном распространенном или метастатическом НМРЛ [25].

Результаты этих и других исследований могут изменить показания к применению датопотамаба деруктекана.

Другой TROP2-направленный конъюгат – сацитумаб говитекан не показал достоверного преимущества над доцетакселом у больных НМРЛ после прогрессирования на платиносодержащей химиотерапии и анти-PD(L)-1, применяемых в комбинации или последовательно [26].

Продолжается активное изучение и других конъюгатов у предлеченных EGFR-позитивных пациентов. В частности, патритумаб деруктекан – конъюгат HER3-направленное антитело – лекарственное средство – демонстрирует противоопухолевую активность в этой популяции больных [27].

В настоящее время проводится клиническое исследование III фазы по сравнительной оценке активности патритумаба деруктекана и химиотерапии после прогрессирования на осимертинибе [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ландшафт возможностей и подходов к лечению EGFR-позитивных пациентов постоянно совершенствуется, но на сегодняшний день датопотамаб деруктекан – первый препарат, доказавший свою эффективность после прогрессирования на таргетной и последующей химиотерапии. Внедрение датопотамаба деруктекана в клиническую практику позволит улучшить результаты лечения пациентов с распространенным или метастатическим НМРЛ с мутацией EGFR.



Поступила / Received 16.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2025

Принята в печать / Accepted 12.11.2025

Список литературы / References

1. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ и др. Немелкоклеточный рак легкого. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2-1):65–104. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>.
Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Demidova IA, Dengina NV et al. Non-small cell lung cancer. *Malignant Tumours*. 2024;14(3s2-1):65–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>.
2. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
3. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, Yang JC, Liu Y, Valdiviezo N et al. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2025. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2510308>.
4. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, Reck M, Thomas CA, Cappuzzo F et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol*. 2022;17(2):309–323. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.014>.
5. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589–1597. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.163>.
6. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2354–2362. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2354>.
7. Gadgeel S, Wang E, Phani S, Wu C, Salas M, Meng J et al. EP12.01-64 Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR Mutations: Treatment Pattern and Outcomes From a Systematic Literature Review. *J Thorac Oncol*. 2023;18(11 Suppl.):S667. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.1280>.
8. Inamura K, Yokouchi Y, Kobayashi M, Ninomiya H, Sakakibara R, Subat S et al. Association of tumor TROP2 expression with prognosis varies among lung cancer subtypes. *Oncotarget*. 2017;8(17):28725–28735. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15647>.
9. Abuhelwa Z, Alloghbi A, Nagasaka M. A comprehensive review on antibody-drug conjugates (ADCs) in the treatment landscape of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Rev*. 2022;106:102393. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102393>.
10. Okajima D, Yasuda S, Maejima T, Karibe T, Sakurai K, Aida T et al. Datopotamab Deruxtecán, a Novel TROP2-directed Antibody-drug Conjugate, Demonstrates Potent Antitumor Activity by Efficient Drug Delivery to Tumor Cells. *Mol Cancer Ther*. 2021;20(12):2329–2340. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0206>.
11. Kaplon H, Crescioli S, Chenoweth A, Visweswarajah J, Reichert JM. Antibodies to watch in 2023. *MAbs*. 2023;15(1):2153410. <https://doi.org/10.1080/19420862.2022.2153410>.
12. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecán (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull*. 2019;67(3):173–185. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00744>.
13. Shimizu T, Sands J, Yoh K, Spira A, Garon EB, Kitazono S et al. First-in-Human, Phase I Dose-Escalation and Dose-Expansion Study of Trophoblast Cell-Surface Antigen 2-Directed Antibody-Drug Conjugate Datopotamab Deruxtecán in Non-Small-Cell Lung Cancer: TROPION-PanTumor01. *J Clin Oncol*. 2023;41(29):4678–4687. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00059>.
14. Sun Y, Xio Z, Cheng Y, Li J, Tu H-Y, Long J et al. Datopotamab deruxtecán (Dato-DXd) in Chinese patients (pts) with advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase 1/2 TROPION-pantumor02 study. *J Clin Oncol*. 2024;42(16 Suppl.):8548. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8548.
15. Ahn M-J, Lisberg AE, Paz-Ares L, Cornelissen R, Girard N, Pons-Tostivint E et al. LBA12 Datopotamab deruxtecán (Dato-DXd) vs docetaxel in previously treated advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the randomized phase III study TROPION-Lung01. *Ann Oncol*. 2023;34(Suppl. 2):S1305–S1306. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.061>.
16. Ahn MJ, Tanaka K, Paz-Ares L, Cornelissen R, Girard N, Pons-Tostivint E et al. Datopotamab Deruxtecán Versus Docetaxel for Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The Randomized, Open-Label Phase III TROPION-Lung01 Study. *J Clin Oncol*. 2025;43(3):260–272. <https://doi.org/10.1200/JCO.24-01544>.
17. Pons-Tostivint E, Okamoto I, Ahn M-J, Girard N, Cornelissen R, Hong M-H et al. OA10.01 Intracranial Efficacy of Datopotamab Deruxtecán (Dato-DXd)

- in Patients With Advanced/Metastatic NSCLC in TROPION-Lung01. *J Thorac Oncol.* 2025;20(10):S30–S31. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.09.061>.
18. Planchard D, Cozic N, Wislez M, Chouaid, C, Curcio H, Cousin S et al. ICARUS-LUNG01: a phase 2 study of datopotamab deruxitecan (Dato-DXd) in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), with sequential tissue biopsies and biomarkers analysis to predict treatment outcome. *J Clin Oncol.* 2024;42(16 Suppl.):8501. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8501.
 19. Sands J, Ahn MJ, Lisberg A, Cho BC, Blumenschein G Jr, Shum E et al. Datopotamab Deruxitecan in Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Actionable Genomic Alterations: Results From the Phase II TROPION-Lung05 Study. *J Clin Oncol.* 2025;43(10):1254–1265. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01349>.
 20. Lisberg A, Ahn M-Ju, Kitazono S, Cho B, Blumenschein G, Shum E et al. Intracranial efficacy of datopotamab deruxitecan (Dato-DXd) in patients (pts) with previously treated advanced/metastatic non-small cell lung cancer (a/m NSCLC) with actionable genomic alterations (AGA): Results from TROPION-Lung05. *J Clin Oncol.* 2024;42(16 Suppl.):8593. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8593.
 21. Ahn MJ, Lisberg A, Goto Y, Sands J, Hong MH, Paz-Ares L et al. A Pooled Analysis of Datopotamab Deruxitecan in Patients With EGFR-Mutated NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2025;20(11):1669–1682. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2025.06.002>.
 22. Jones K, Suksomboon M, Rosenthal SA, Gordon J, Reimer C, Sung M, Rane Ch. Abstract 1911: Dato-DXd mediates anti-tumor activity in preclinical TROP2-expressing intracranial tumor model. *Cancer Res.* 2024;84(6 Suppl.):1911. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2024-1911>.
 23. Cho BC, Lu S, Filip E, Spira AI, Girard N, Lee JS et al. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2024;391(16):1486–1498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403614>.
 24. Nadal E, Cheema PK, Wu Y-L, Ahn M-J, Tanizaki J, Gharagoosloo S et al. 124TIP: TROPION-Lung15: A phase III study of datopotamab deruxitecan (Dato-DXd) ± osimertinib vs platinum doublet chemotherapy in patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and disease progression on prior osimertinib. *J Thorac Oncol.* 2025;20(3 Suppl. 1):S87–S88. [https://doi.org/10.1016/s1556-0864\(25\)00319-3](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(25)00319-3).
 25. Goldberg SB, Provencio Pulla M, Lisberg AE, Mascarenhas E, Tanizaki J, Cheng Y et al. 123TIP: TROPION-Lung14: A phase III study of osimertinib ± datopotamab deruxitecan (Dato-DXd) as first-line (1L) treatment for patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic (LA/M) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2025;20(3 Suppl. 1):S86–S87. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(25\)00318-1](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(25)00318-1).
 26. Paz-Ares LG, Juan-Vidal O, Mountzios GS, Filip E, Reinmuth N, de Marinis F et al. Sacituzumab Govitecan Versus Docetaxel for Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The Randomized, Open-Label Phase III EVOKE-01 Study. *J Clin Oncol.* 2024;42(24):2860–2872. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00733>.
 27. Yu HA, Goto Y, Hayashi H, Filip E, Chih-Hsin Yang J, Reck M et al. HERTHENA-Lung01, a Phase II Trial of Patritumab Deruxitecan (HER3-DXd) in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer After Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2023;41(35):5363–5375. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01476>.
 28. Mok T, Jänne PA, Nishio M, Novello S, Reck M, Steuer C et al. HERTHENA-Lung02: phase III study of patritumab deruxitecan in advanced EGFR-mutated NSCLC after a third-generation EGFR TKI. *Future Oncol.* 2024;20(15):969–980. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0602>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.К. Лактионов, Е.В. Реутова

Написание текста – Е.В. Реутова

Сбор и обработка материала – Е.В. Реутова, К.К. Лактионов

Обзор литературы – Е.В. Реутова

Анализ материала – К.К. Лактионов, Е.В. Реутова

Редактирование – К.К. Лактионов, Е.В. Реутова

Утверждение окончательного варианта статьи – К.К. Лактионов, Е.В. Реутова

Contribution of authors:

Concept of the article – Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova

Text development – Elena V. Reutova

Collection and processing of material – Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov

Literature review – Elena V. Reutova

Material analysis – Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova

Editing – Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova

Approval of the final version of the article – Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova

Информация об авторах:

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru

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; lkoskos@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru

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, Kashirskoe 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; lkoskos@mail.ru

Комбинация капивасертиба и фулвестранта: новые возможности терапии HR⁺/HER2⁻ метастатического рака молочной железы

А.Л. Корниецкая[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

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

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

Н.С. Призова, <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

Ю.Б. Карагодина, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

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

Резюме

Идентификация и понимание роли различных сигнальных путей в патогенезе злокачественных новообразований, в частности рака молочной железы (РМЖ), существенно изменили ландшафт терапевтических возможностей данного заболевания. Как известно, гормон-рецептор положительный (HR⁺) HER2-негативный (HER2⁻) метастатический РМЖ (mРМЖ) является наиболее распространенным, но крайне гетерогенным с биологической точки зрения вариантом заболевания, что во многом определяет различия в ответе на эндокринотерапию. При этом у пациенток без висцерального криза эндокринная терапия является предпочтительным методом лечения, поскольку обладает большей активностью и лучшей переносимостью по сравнению с химиотерапией. Активация сигнального пути АКТ стимулирует рост, пролиферацию и выживание опухолевых клеток, вызывая развитие резистентности к эндокринной терапии. Мутации PIK3CA, АКТ и потеря PTEN являются наиболее частыми нарушениями, встречающимися примерно у 20–40% пациентов с ранним РМЖ и у 40% пациентов при метастатическом процессе. Будучи ингибитором АКТ, блокирующим ключевую молекулу сигнального пути PIK3CA/АКТ/PTEN, капивасертиб продемонстрировал многообещающие результаты как в доклинических исследованиях, так и в клинических испытаниях в качестве монотерапии и в комбинации с фулвестрантом. Исследование FAKTION продемонстрировало эффективность и безопасность капивасертиба в сочетании с фулвестрантом, в первую очередь у пациентов с нарушениями сигнального пути PI3K/АКТ/PTEN. Исследование Capitello-291 подтвердило полученные результаты, что позволило одобрить данную комбинацию для лечения HR⁺/HER2⁻ РМЖ с альтерациями PIK3CA, АКТ, PTEN. В настоящее время продолжаются клинические исследования по изучению эффективности капивасертиба, в том числе в первой линии терапии пациентов с HR⁺/HER2⁻ mРМЖ с альтерациями сигнального пути PIK3CA/АКТ/PTEN.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, сигнальный путь PI3K/АКТ/PTEN, гормонотерапия, капивасертиб, гипергликемия, кожная сыпь

Для цитирования: Корниецкая АЛ, Болотина ЛВ, Евдокимова СФ, Призова НС, Карагодина ЮБ. Комбинация капивасертиба и фулвестранта: новые возможности терапии HR⁺/HER2⁻ метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2025;19(21):52–59. <https://doi.org/10.21518/ms2025-543>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Capivasertib in combination with fulvestrant: New treatment options for HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer

Anna L. Kornietskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

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

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

Natalia S. Prizova, <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

Yulia B. Karagodina, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

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

Abstract

The identification and understanding of various signaling pathways involved in the pathogenesis of malignant neoplasms, particularly breast cancer (BC), have significantly transformed the therapeutic landscape of this disease. Hormone receptor-positive (HR⁺) HER2-negative (HER2⁻) metastatic BC (mBC) is the most common but biologically heterogeneous subtype, which largely accounts for the variability in response to endocrine therapy. In patients without visceral crisis, endocrine therapy remains

the preferred treatment option due to its higher efficacy and better tolerability compared with chemotherapy. Activation of the AKT signaling pathway promotes tumor cell growth, proliferation, and survival, leading to the development of endocrine resistance. PIK3CA and AKT mutations, as well as PTEN loss, are among the most frequent alterations, occurring in approximately 20–40% of patients with early-stage BC and in up to 40% of those with metastatic disease. As an AKT inhibitor, capivasertib has shown promising results in both preclinical studies and clinical trials, either as monotherapy or in combination with fulvestrant. The FAKTION trial demonstrated the efficacy and safety of capivasertib combined with fulvestrant, particularly in patients with alterations in the PI3K/AKT/PTEN signaling pathway. The CAPItello-291 study confirmed these findings, leading to the approval of this combination for the treatment of HR⁺/HER2⁻ breast cancer harboring PI3K/AKT/PTEN pathway alterations. Several clinical trials are currently underway to evaluate the efficacy of capivasertib, including that in the first-line treatment of patients with HR⁺/HER2⁻ mBC harboring PI3K/AKT/PTEN pathway alterations.

Keywords: metastatic breast cancer, PI3K/AKT/PTEN signaling pathway, endocrine therapy, capivasertib, hyperglycemia, rash

For citation: Kornietskaya AL, Bolotina LV, Evdokimova SF, Prizova NS, Karagodina YuB. Capivasertib in combination with fulvestrant: New treatment options for HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-543>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гормон-рецептор положительный (HR⁺) HER2-негативный (HER2⁻) рак молочной железы (PMЖ) является наиболее распространенным суррогатным молекулярно-биологическим подтипом, на долю которого приходится порядка 70–75% случаев заболевания [1]. У этих пациенток гормонотерапия является основой и приоритетом первой линии лекарственного лечения. В последнее десятилетие место «золотого стандарта» гормонотерапии HR⁺/HER2⁻ метастатического PMЖ (мPMЖ) прочно занято комбинацией антиэстрогенной терапии, направленной на подавление сигналов рецептора эстрогена α (РЭ), и ингибиторами циклин-зависимой киназы 4 и 6 (CDK4/6). В многочисленных исследованиях и реальной клинической практике было подтверждено преимущество комбинированной терапии как в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и общей выживаемости (ОВ)¹ [2]. Несмотря на то что проведение комбинированной гормонотерапии во многом изменило течение и прогноз заболевания, многие опухоли демонстрируют *de novo* или приобретенную эндокринорезистентность [3]. Данный факт определяет необходимость идентификации и понимания механизмов, приводящих к развитию резистентности и разработки новых лекарственных препаратов.

Соматические мутации в каталитической субъединице α фосфатидилинозитол-3-киназы (PIK3CA) и в серин/треониновой протеинкиназе (АКТ), а также инактивирующие изменения в гомологе фосфатазы и тензина (PTEN) лежат в основе гиперактивации пути через генетические механизмы примерно в половине случаев HR⁺/HER2⁻ PMЖ [4–11]. Сигнальный путь PI3K/AKT/PTEN играет центральную роль в пролиферации клеток и неоваскуляризации, подавляя апоптоз, при этом нарушение регуляции PI3K–АКТ активирует РЭа эстроген-независимым образом, а сверхэкспрессия АКТ защищает клетки PMЖ от апоптоза, вызванного антиэстрогенами [12].

Долгое время таргетные препараты, нацеленные на сигнальный путь PI3K/AKT/PTEN, в основном были представлены ингибиторами PI3K и mTOR. Так, в рандомизированном исследовании SOLAR-1 фазы III в когорте пациентов с мутацией PIK3CA было достигнуто увеличение медианы ВБП (мВБП) с 5,7 мес. в контрольной группе до 11 мес. в группе пациентов, получавших терапию алпелисибом в комбинации с фулвестрантом [13]. Профиль токсичности, характерный для алпелисиба, включая гипергликемию (65%), сыпь (20%) и диарею (7%), может существенно ограничить возможность применения данной терапии, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или факторами риска гипергликемии. Эффективность комбинации эверолимуса и эксместана в исследованиях BOLERO-2 и BOLERO-6 была значимо выше в отношении ВБП по сравнению с монотерапией каждым из препаратов по отдельности (7,8 мес. для комбинации против 3,2 мес. для монотерапии эксместаном; отношение рисков (ОР): 0,45; 95% ДИ: 0,35–0,54; $p < 0,0001$) [14, 15]. При этом следует помнить, что терапия эверолимусом сопряжена с риском развития токсичности степени III и IV, включая стоматит, одышку, неинфекционный пневмонит и повышение печеночных ферментов, которые наблюдались у 8%, 4%, 3% и 3% пациентов соответственно [15]. Следует учесть, что и алпелисиб, и эверолимус имеют ограниченные доказательства эффективности после предшествующей терапии ингибиторами CDK 4/6, т.к. были изучены до широкого применения в клинической практике.

Поскольку АКТ находится в центре сигнального каскада PI3K/AKT/PTEN, подавление его активности может предотвратить серьезные побочные эффекты, связанные с восходящим ингибированием PI3K, а также смягчить влияние механизмов отрицательной обратной связи, возникающих в результате последующего подавления mTOR, что делает это важным направлением в разработке противоопухолевых препаратов [16]. Тем не менее разработка ингибиторов АКТ долгое время оставалась крайне непростой задачей.

Семейство протеинкиназ В человека включает в себя три внутриклеточных белка, кодируемых генами АКТ1, АКТ2 и АКТ3, и играет ключевую роль в большом количестве

¹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer (version 4.2022). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

взаимосвязанных клеточных сигнальных механизмов, участвующих в метаболизме, росте и делении клеток, подавлении апоптоза и ангиогенезе. Нарушения в АКТ-регулируемых путях связаны с риском развития злокачественных новообразований, диабета, сердечно-сосудистых и неврологических заболеваний [17]. Каноническая активация АКТ происходит по пути PI3K (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа)/PDK1/mTORC2, где генерируемый PI3K PIP3 (фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфат) рекрутирует АКТ в плазматическую мембрану, обеспечивая фосфорилирование в T308 PDK1 и S473 mTORC2 [18]. Тем не менее недавние исследования выявили сложный ландшафт регуляции АКТ, включая независимые от PI3K пути и различные посттрансляционные модификации [19], которые тонко настраивают локализацию, стабильность и активность АКТ, способствуя реализации его онкогенного потенциала.

Доклинические исследования продемонстрировали, что АКТ может вызывать фосфорилирование РЭ лиганд-независимым образом, что связано с резистентностью к эндокринотерапии (ЭТ) [12]. Повышенная активность АКТ связана с измененной транскрипцией рецепторов эстрогена. Было показано, что ингибирование АКТ приводит к снижению РЭ-опосредованной транскрипции и сопутствующему снижению рекрутирования РЭ и коактиваторов CREB-связывающего белка к эстроген-ответным элементам, расположенным в промоторах генов TFF1, PGR и GREB1 [20]. В ксенотрансплантатах HR⁺

эндокрин-резистентного РМЖ комбинация капивасертиба и фулвестранта продемонстрировала ингибирующее действие на опосредованный РЭ рост как *in vivo*, так и *in vitro*, превосходя любой из этих препаратов по отдельности. Аналогичный эффект был достигнут в ксенотрансплантатах с мутацией PIK3CA [20, 21]. Полученные доклинические данные послужили основанием для дальнейшего изучения возможности одновременного ингибирования путей АКТ и РЭ для улучшения результатов лечения HR⁺ РМЖ (таблица).

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ КАПИВАСЕРТИБА И ФУЛВЕСТРАНТА У ПАЦИЕНТОВ С HR⁺/HER2⁻ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследование FAKTION стало первым рандомизированным исследованием, в котором изучалась эффективность комбинации фулвестранта и капивасертиба при HR⁺/HER2⁻ метастатическом или местнораспространенном РМЖ после прогрессирования на ингибиторах ароматазы (ИА) [22]. Пациенты рандомизированы в 2 группы: фулвестрант в сочетании с плацебо – 71 человек и фулвестрант в комбинации с капивасертибом – 69 пациентов соответственно. Всем пациентам ранее проводилась ЭТ; 2 и более линии ЭТ в качестве предшествующей терапии при распространенном заболевании были реализованы примерно у трети пациентов. Кроме того, у 25% пациентов

● **Таблица.** Клинические исследования по оценке эффективности комбинации капивасертиба и фулвестранта у пациентов с HR⁺/HER2⁻ метастатическим раком молочной железы

● **Table.** Clinical trials evaluating the efficacy of capivasertib in combination with fulvestrant in patients with HR⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer

Исследование	Популяция	Терапия	Медиана ВБП (мес.)	ВБП HR (95% ДИ)	Медиана ОВ (мес.)	ОВ HR (95% ДИ)
NCT01226316 (фаза I)	Общая популяция	Капивасертиб	5,4 (3–7)	–	–	–
	Общая популяция	Капивасертиб + фулвестрант	5,6 (2–14)	–	–	–
	Общая популяция	Капивасертиб + фулвестрант «наивные»	5,0 (3–8)	–	–	–
FAKTION (фаза II)	Общая когорта	Капивасертиб + фулвестрант	10,3 (5,0–13,4)	0,56 (0,38–0,81); p = 0,0023	29,3 (23,7–39,0)	0,66 (0,45–0,97); p = 0,035
	Общая когорта	Плацебо + фулвестрант	4,8 (3,1–7,9)	–	23,4 (18,7–32,7)	–
	Пациенты с нарушениями PI3K/AKT/PTEN	Капивасертиб + фулвестрант	12,8 (6,6–18,8)	0,44 (0,26–0,72); двусторонний тест p = 0,0014	38,9 (23,3–50,7)	0,46 (0,27–0,79); двусторонний тест p = 0,0047
	Пациенты с нарушениями PI3K/AKT/PTEN	Плацебо + фулвестрант	4,6 (2,8–7,9)	–	20,0 (14,8–31,4)	–
CAPitello-291 (фаза III)	Общая когорта	Капивасертиб + фулвестрант	7,2	0,6 (0,51–0,71); p < 0,001	Не достигнута	–
	Общая когорта	Плацебо + фулвестрант	3,6	–	Не достигнута	–
	Пациенты с нарушениями PI3K/AKT/PTEN	Капивасертиб + фулвестрант	7,3	0,5 (0,38–0,65); p < 0,001	Не достигнута	–
	Пациенты с нарушениями PI3K/AKT/PTEN	Плацебо + фулвестрант	3,1	–	Не достигнута	–

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

в группе комбинированного лечения и у 28% пациентов в группе фулвестранта также была проведена химиотерапия (ХТ). Анализ мутаций проводили с помощью цифровой капельной ПЦР для выявления мутаций горячих точек на экзонах 9 или 20 PIK3CA в опухолевой ткани или крови; PTEN оценивался методом иммуногистохимического исследования. В исследовании использовался архивный материал первичной опухоли или биопсийный материал. Образцы крови были взяты при включении в исследование. Метод анализа образцов был изменен с пиросеквенирования на цифровую ПЦР во время исследования, чтобы обеспечить большую чувствительность для тестирования мутаций. У 14 пациентов не удалось выполнить повторный анализ с помощью цифровой ПЦР. В тех случаях, когда статус PIK3CA был изменен путем повторного анализа с помощью цифровой ПЦР, для анализа данных участников использовались результаты последнего теста.

В группе, получавшей комбинацию капивасертиба и фулвестранта, мВБП составила 10,3 мес. (95% ДИ: 5,0–13,2) по сравнению с 4,8 мес. (95% ДИ: 3,1–7,7) в группе, получавшей только фулвестрант. Исследование достигло своей первичной конечной точки со скорректированным значением ОР 0,58 (0,39–0,85; $p = 0,0049$) в пользу комбинации. Первоначальный анализ подгрупп показал, что ВБП, достигнутая в экспериментальной группе, сохранялась в когорте пациентов с диким типом PIK3CA/PTEN (ОР: 0,56; 95% ДИ: 0,33–0,96; $p = 0,035$), но не у носителей мутаций PIK3CA/PTEN (ОР: 0,59; 95% ДИ: 0,34–1,03; $p = 0,064$). Профиль безопасности продемонстрировал, что терапия капивасертибом хорошо переносится. Прекращение лечения в связи с развитием непереносимой токсичности потребовалось у 12% пациентов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) степени III в группе, получавшей капивасертиб, были артериальная гипертензия (32%), сыпь (20%) и диарея (14%).

В 2022 г. был представлен обновленный анализ исследования FAKTION. При медиане наблюдения 58,5 мес. в группе капивасертиба и фулвестранта и 62,3 мес. в группе фулвестранта с плацебо обновленная ВБП соответствовала первичной. Помимо этого, было достигнуто статистически значимое преимущество в мОВ: 29,3 мес. (95% ДИ: 23,7–39,0) в когорте комбинированной терапии по сравнению с 23,4 мес. (95% ДИ: 18,7–32,7) в контрольной группе. Скорректированный показатель ОР составил 0,66 (95% ДИ: 0,45–0,97; двустороннее $p = 0,035$) [23]. Также был представлен результат анализа расширенной панели биомаркеров, выполненный с использованием секвенирования нового поколения (NGS), который продемонстрировал, что 54% пациентов исследуемой когорты имели изменения PI3K/AKT/PTEN по сравнению с 42% в первичном анализе. Тем не менее у части пациентов мутационный статус был неизвестен. Оказалось, что мОВ с учетом результатов NGS в группе комбинации достигла 38,9 мес. (95% ДИ: 23,3–50,7) по сравнению с 20 мес. (95% ДИ: 14,8–31,4) в группе плацебо (скорректированный ОР 0,46; 95% ДИ: 0,27–0,79; двустороннее $p = 0,0047$). У пациентов без нарушений в пути PIK3CA/AKT/PTEN статистически значимой разницы в показателях ВБП или мОВ не

отмечено. Были дополнены данные о возможном профиле токсичности капивасертиба, поскольку после завершения первичного анализа у одного пациента развилось серьезное НЯ (пневмония), а также был зарегистрирован случай смерти от атипичной легочной инфекции, который также был расценен как потенциально связанный с препаратом.

Таким образом, обновленные результаты исследования FAKTION фазы II после 5 лет наблюдения показали, что добавление капивасертиба к фулвестранту привело к клинически и статистически значимому увеличению мОВ у пациентов с HR⁺/HER2⁻ мРМЖ, резистентным к ИА. Однако не были представлены данные об эффективности комбинации после предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6. Кроме того, исследовательский анализ подгрупп продемонстрировал ценность использования NGS для определения мутационного статуса опухоли, и было выдвинуто предположение, что преимущество от терапии капивасертибом наблюдается при условии наличия изменений сигнального пути PI3K/AKT/PTEN.

CAPitello-291 – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III [24]. Пациенты с HR⁺/HER2⁻ местнораспространенным или метастатическим РМЖ были распределены в соотношении 1:1 для получения капивасертиба (400 мг 2 раза в день в течение 4 дней с последующим 3-дневным перерывом) в комбинации с фулвестрантом (в стандартном режиме) – 355 человек либо плацебо + фулвестрант – 353 пациента. Женщины в пременопаузе или перименопаузе дополнительно получали агонист лютеинизирующего гормон-рилизинг-гормона в течение всего периода пробного лечения. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с наличием или отсутствием метастазов в печени, предыдущим использованием ингибитора CDK4/6 (да или нет) и географическим регионом. Разрешалось проведение не более 2 линий эндокринной терапии и 1 линии ХТ в рамках лечения распространенного РМЖ. Пациенты с предшествующей терапией фулвестрантом или другими SERD, а также ингибиторами AKT, PI3K или mTOR были исключены, как и пациенты с сахарным диабетом, получающие инсулин или имеющие исходный уровень гликированного гемоглобина более 8,0% (63,9 ммоль/моль). Двойной первичной конечной точкой была ВБП, оцененная исследователями как в общей популяции, так и среди пациентов с опухолями, имеющими альтерации сигнального пути AKT.

Образцы тканей были проанализированы с помощью NGS. Альтерации сигнального пути AKT были выявлены у 289 пациентов (40,8%) в общей популяции. В анализе, который исключил 106 пациентов (15,0%) с неизвестным статусом изменений (отсутствовал образец или образец не соответствовал указанным критериям качества), у 289 (48,0%) из 602 пациентов с результатами секвенирования опухоли были выявлены изменения пути AKT.

Характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между 2 группами исследования в обеих популяциях. Медиана возраста составила 58 лет (26–90 лет), при этом у 77,3% пациентов на момент включения в исследование была подтверждена менопауза. Более трети

больных – 69,1% – ранее получали терапию ингибиторами CDK4/6, а 18,2% – ХТ по поводу мРМЖ.

В общей популяции мВБП, по оценке исследователей, составила 7,2 мес. в группе капивасертиба и фулвестранта по сравнению с 3,6 мес. в группе плацебо и фулвестранта (ОР прогрессирования или смерти: 0,60; 95% ДИ: 0,51–0,71; $p < 0,001$) (рис. 1) [24]. В популяции с альтерациями АКТ мВБП составила 7,3 мес. и 3,1 мес. (ОР: 0,50; 95% ДИ: 0,38–0,65; $p < 0,001$) соответственно (рис. 2) [24]. У пациентов, ранее не получавших ХТ по поводу распространенного РМЖ, мВБП при наличии альтераций PIK3CA/АКТ1/PTEN составила 7,4 мес. по сравнению с 3,5 мес.

в контрольной группе (ОР: 0,49; 95% ДИ: 0,36–0,65). Оценка мВБП в данной когорте продемонстрировала преимущество капивасертиба и фулвестранта вне зависимости от объема предшествующей ЭТ: так, у пациентов получивших комбинацию в качестве 1-й линии лечения ($n = 32$), мВБП составила 14,3 мес. против 3,7 мес. (ОР: 0,43; 95% ДИ: 0,17–1,01); в качестве 2-й линии ($n = 185$), в том числе после ингибиторов CDK4/6 ($n = 155$), мВБП составила 7,2 мес. против 3,1 мес. (ОР: 0,56; 95% ДИ: 0,40–0,77) и 7,0 мес. против 2,6 мес. (ОР: 0,50; 95% ДИ: 0,35–0,71) соответственно.

Преимущество применения комбинации капивасертиба и фулвестранта было отмечено во всех клинически значимых подгруппах, в том числе и у пациенток с висцеральными метастазами, после предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 или ХТ по поводу мРМЖ (рис. 3) [25].

Частота объективного ответа (ЧОО) составила 22,9% в группе комбинации по сравнению с 12,2% в группе фулвестранта (отношение шансов (ОШ): 2,19; 95% ДИ: 1,42–3,36). У пациентов с альтерациями PIK3CA/АКТ1/PTEN ЧОО, по оценке исследователя, на терапии капивасертибом и фулвестрантом достигла 28,8% по сравнению с 9,7% в контрольной группе (ОШ: 3,93; 95% ДИ: 1,93–8,04).

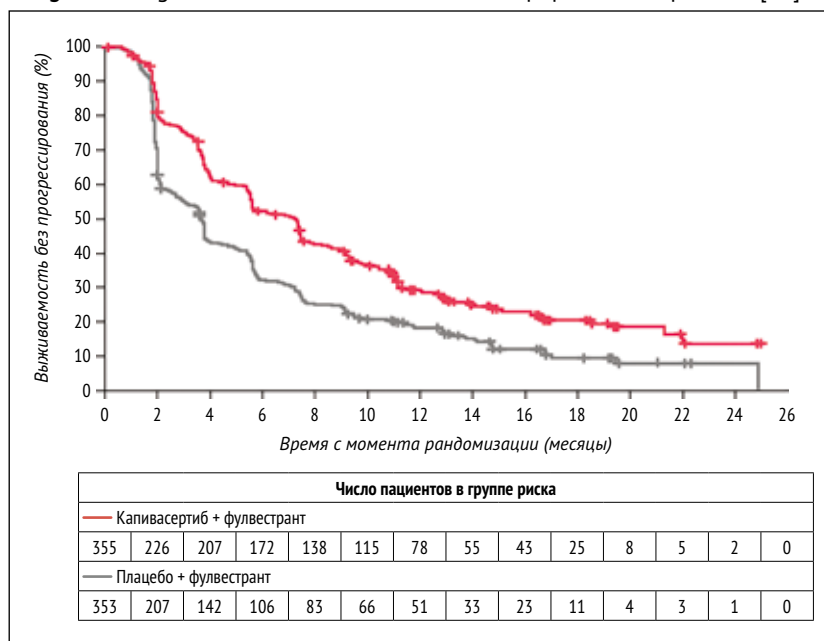
МВБП2 в общей популяции оказалась 14,7 мес. в группе капивасертиба и фулвестранта по сравнению с 12,5 мес. в группе плацебо и фулвестранта (ОР: 0,70; 95% ДИ: 0,57–0,86). МВБП2 в популяции пациентов с PIK3CA/АКТ1/PTEN-измененными опухолями составила 15,5 мес. и 10,8 мес. соответственно (ОР: 0,52; 95% ДИ: 0,38–0,71). МОВ не была достигнута ни в общей популяции, ни в популяции пациентов с PIK3CA/АКТ1/PTEN-измененными опухолями. Расчетная ОВ через 18 мес. была равна 73,9% (95% ДИ:

68,3–78,7) в группе капивасертиба и фулвестранта и 65,0% (95% ДИ: 58,7–70,6) в группе плацебо и фулвестранта в общей популяции (ОР смерти: 0,74; 95% ДИ: 0,56–0,98). В популяции пациентов с альтерациями АКТ расчетная ОВ через 18 мес. составила 73,2% (95% ДИ: 64,8–80,0) и 62,9% (95% ДИ: 53,1–71,2) соответственно (ОР: 0,69; 95% ДИ: 0,45–1,05).

Наиболее частыми НЯ любой степени тяжести в группе комбинированной терапии были диарея (72,4% против 20,0%), сыпь (38,0% против 7,1%) и тошнота (34,6% против 15,4%). Гипергликемия любой степени наблюдалась у 16,3% пациентов, получавших капивасертиб

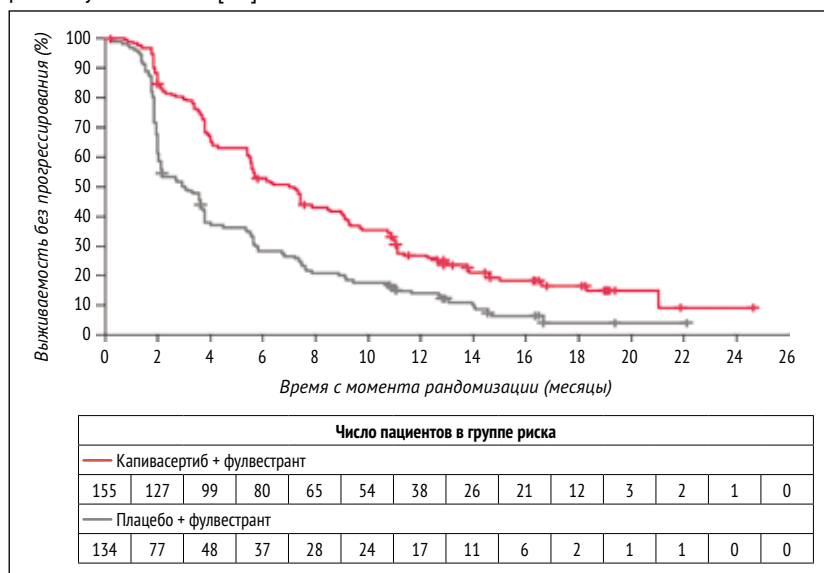
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в общей популяции пациентов [24]

● **Figure 1.** Progression-free survival in the overall population of patients [24]

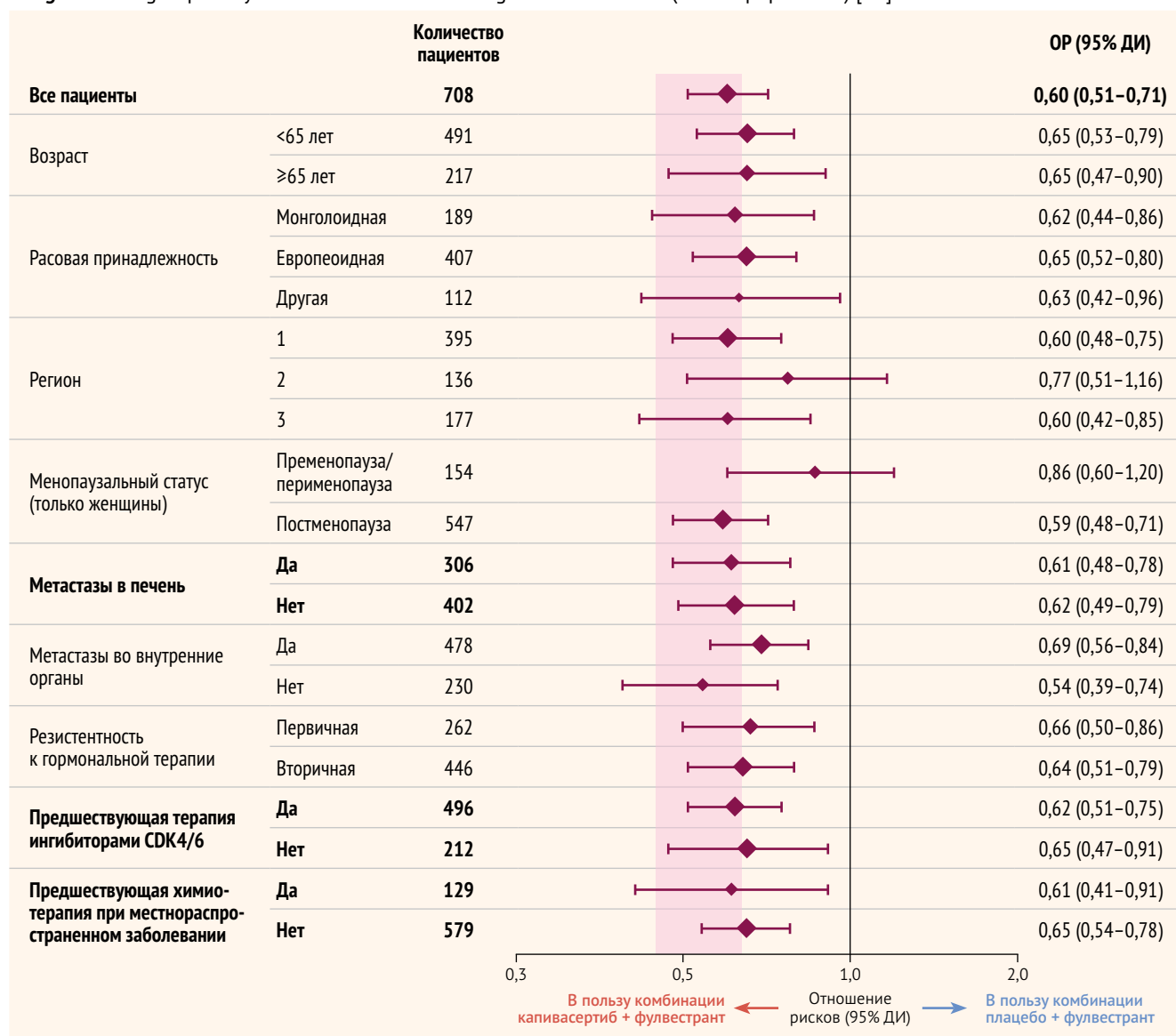


● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в популяции пациентов с альтерациями сигнального пути АКТ [24]

● **Figure 2.** Progression-free survival in a population of patients harboring AKT pathway alterations [24]



● **Рисунок 3.** Подгрупповой анализ выживаемости без прогрессирования по оценке исследователя (общая популяция) [25]
 ● **Figure 3.** Subgroup analysis of PFS based on Investigator's assessment (overall population) [25]



и фулвестрант, и у 3,7% пациентов, получавших плацебо и фулвестрант. Наиболее частыми НЯ степени III и выше стали сыпь в группе капивасертиба и фулвестранта (12,1% против 0,3% в группе плацебо и фулвестранта), диарея (9,3% против 0,3%) и гипергликемия (2,3% против 0,3%). Профиль безопасности капивасертиба и фулвестранта у пациентов с альтерациями сигнального пути АКТ был аналогичен таковому в общей популяции.

Серьезные НЯ были зарегистрированы у 57 (16,1%) пациентов в исследовательской группе и у 28 (8,0%) в контрольной группе. Смерть в связи с НЯ наступила у 4 пациентов (1,1%), получавших капивасертиб и фулвестрант (острый инфаркт миокарда, кровоизлияния в головной мозг, аспирационная пневмония и сепсис), и у 1 пациента, получавшего плацебо и фулвестрант (от коронавирусной инфекции в 2019 г.). Исследователи не отметили связи между проводимой терапией и летальными исходами.

НЯ, приведшие к прерыванию приема препарата, зарегистрированы у 124 пациентов (34,9%), получавших

капивасертиб, и у 36 (10,3%), получавших плацебо. Редукция дозы капивасертиба потребовалась 70 (19,7%) и 6 (1,7%) больным, а прекращение приема в связи с НЯ – 46 (13,0 и 8 (2,3%) больным соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, исследования FAKTION и CAPitello-291 предоставили клинически значимые доказательства эффективности капивасертиба в сочетании с фулвестрантом при HR⁺/HER2⁻ мПМЖ. Ожидается получение данных по ОВ в исследовании CAPitello-291. Несмотря на то что полученные результаты позволяют предположить, что потенциальная активность комбинации капивасертиба и фулвестранта не ограничивается только популяцией пациентов с изменениями сигнального пути PI3K/AKT/PTEN, преимущество в общей когорте, вероятнее всего, в значительной степени обусловлено большим числом больных именно с этими нарушениями. Данный факт

подчеркивается результатами подгрупповых анализов, которые продемонстрировали отсутствие статистически значимого преимущества в ВБП у пациентов без альтераций PI3K/AKT/PTEN, что согласуется с данными доклинических исследований, обосновывающих и подчеркивающих биологический смысл ингибирования AKT. Кроме того, связь между рецепторным путем РЭ и путем PI3K/AKT/PTEN потенциально может ограничивать эффективность монотерапии фулвестрантом. В связи с этим их одновременное ингибирование является наиболее оптимальной стратегией для достижения клинического преимущества у пациентов с HR⁺/HER2⁻ мРМЖ, в том числе при развитии эндокринорезистентности.

В настоящее время проводится целый ряд других исследований, задачей которых является расширение возможностей применения капивасертиба у пациентов с мРМЖ. Так, в исследовании CAPItello-292 оценивается эффективность одновременной блокады пути PI3K/AKT/PTEN с использованием капивасертиба на фоне применения CDK4/6 (палбоциклиб или рибоциклиб) с ЭТ

фулвестрантом при HR⁺/HER2⁻ мРМЖ, что потенциально может снизить резистентность к ЭТ и приведет к формированию длительных устойчивых ответов на лечение [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накапливается все больше убедительных доказательств эффективности капивасертиба и фулвестранта при местнораспространенном и метастатическом HR⁺/HER2⁻ РМЖ. Рандомизированные клинические исследования фаз II и III, основанные на доклинических данных, демонстрирующих эффективность ингибирования сигнального пути PIK3CA/AKT1/PTEN, доказали клиническую пользу предложенной стратегии у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 в комбинации с ИА.



Поступила / Received 27.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 14.11.2025

Принята в печать / Accepted 19.11.2025

Список литературы / References

- Howlander N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>.
- 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>.
- Huang J, Zheng L, Sun Z, Li J. CDK4/6 inhibitor resistance mechanisms and treatment strategies (Review). *Int J Mol Med.* 2022;50(4):128. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5184>.
- Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19784 diverse solid tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1565–1573. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0891>.
- Pereira B, Chin SF, Rueda OM, Vollan HK, Provenzano E, Bardwell HA et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun.* 2016;7:11479. <https://doi.org/10.1038/ncomms11479>.
- Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Verizer J, McMichael JF et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>.
- Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427–438.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.008>.
- Tao Z, Li T, Feng Z, Liu C, Shao Y, Zhu M et al. Characterizations of Cancer Gene Mutations in Chinese Metastatic Breast Cancer Patients. *Front Oncol.* 2020;10:1023. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01023>.
- Jin J, Li B, Cao J, Li T, Zhang J, Cao J et al. Analysis of clinical features, genomic landscapes and survival outcomes in HER2-low breast cancer. *J Transl Med.* 2023;21(1):360. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04076-9>.
- Lang GT, Jiang YZ, Shi JX, Yang F, Li XG, Pei YC et al. Characterization of the genomic landscape and actionable mutations in Chinese breast cancers by clinical sequencing. *Nat Commun.* 2020;11(1):5679. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19342-3>.
- Chen C, Lin CJ, Pei YC, Ma D, Liao L, Li SY et al. Comprehensive genomic profiling of breast cancers characterizes germline-somatic mutation interactions mediating therapeutic vulnerabilities. *Cell Discov.* 2023;9(1):125. <https://doi.org/10.1038/s41421-023-00614-3>.
- Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, Constantinidou D, Ali S, Nakshatri H. Phosphatidylinositol 3-kinase/akt-mediated activation of estrogen receptor α : A new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem.* 2001;276(13):9817–9824. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010840200>.
- 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>.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520–529. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653>.
- Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, Yardley DA, Kovalenko E, Ejlertsen B et al. Everolimus plus Exemestane vs Everolimus or capecitabine monotherapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: the BOLERO-6 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(10):1367–1374. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2262>.
- Wiechmann S, Ruprecht B, Siekmann T, Zheng R, Frejno M, Kunold E et al. Chemical Phosphoproteomics Sheds New Light on the Targets and Modes of Action of AKT Inhibitors. *ACS Chem Biol.* 2021;16(4):631–641. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.0c00872>.
- Nitulescu GM, Van De Venter M, Nitulescu G, Ungurianu A, Juzenas P, Peng Q et al. The Akt pathway in oncology therapy and beyond (Review). *Int J Oncol.* 2018;53(6):2319–2331. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4597>.
- Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell.* 2017;169(3):381–405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001>.
- Zhong Q, Xiao X, Qiu Y, Xu Z, Chen C, Chong B et al. Protein posttranslational modifications in health and diseases: functions, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. *MedComm.* 2023;4(3):e261. <https://doi.org/10.1002/mco2.261>.
- Ribas R, Pancholi S, Guest SK, Marangoni E, Gao Q, Thuleau A et al. AKT Antagonist AZD5363 Influences Estrogen Receptor Function in Endocrine-Resistant Breast Cancer and Synergizes with Fulvestrant (ICI182780). *In Vivo. Mol Cancer Ther.* 2015;14(9):2035–2048. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0143>.
- Fox EM, Kuba MG, Miller TW, Davies BR, Arteaga CL. Autocrine IGF-1/insulin receptor axis compensates for inhibition of AKT in ER-positive breast cancer cells with resistance to estrogen deprivation. *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):R55. <https://doi.org/10.1186/bcr3449>.
- Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):345–357. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30817-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30817-4).
- Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):851–864. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00284-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00284-4).
- Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058–2070. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131>.
- Turner N, Oliveira M, Howell S, Dalenc F, Cortés J, Gomez H et al. Abstract GS3-04: GS3-04 Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPItello-291 trial. *Cancer Res.* 2023;83(5 Suppl.):GS3-04. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-GS3-04>.
- Rugo H, Pistilli B, Collins J, D'Cruz C, Gresty C, Somavilla R et al. Abstract PO2-19-10: CAPItello-292 Phase 3: An open-label, randomized study of capivasertib, fulvestrant, and investigator's choice of CDK4/6 inhibitor (palbociclib or ribociclib) in HR+/HER2- advanced breast cancer. *Cancer Res.* 2024;84(9 Suppl.):PO2-19-10. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-PO2-19-10>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – А.Л. Корниецкая*Написание текста* – А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина*Сбор и обработка материала* – С.Ф. Евдокимова, Н.С. Призова*Обзор литературы* – Ю.Б. Карагодина*Анализ материала* – Ю.Б. Карагодина*Редактирование* – Л.В. Болотина*Утверждение окончательного варианта статьи* – А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина**Contribution of authors:***Concept of the article* – Anna L. Kornietskaya*Text development* – Anna L. Kornietskaya, Larisa V. Bolotina*Collection and processing of material* – Sevindzh F. Evdokimova, Natalia S. Prizova*Literature review* – Yulia B. Karagodina*Material analysis* – Yulia B. Karagodina*Editing* – Larisa V. Bolotina*Approval of the final version of the article* – Anna L. Kornietskaya, Larisa V. Bolotina**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; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; kornietskaya@mail.ru

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

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

Призова Наталья Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; sonrisa3n@mail.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

Information about the authors:

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

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

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

Natalia S. Prizova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; sonrisa3n@mail.ru

Yulia B. Karagodina, Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Эффективность таргетной терапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с редкими мутациями гена *EGFR* и сочетаниями мутаций

А.И. Стукань^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru

А.В. Елкин¹, <https://orcid.org/0000-0003-3206-8387>, elkin@euroonco.ru

Д.В. Хорева^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0007-0268-867X>, gorbachukd@mail.ru

В.Н. Бодня^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>, vadimbodnya@rambler.ru

В.А. Порханов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>, vladimirporhanov@mail.ru

¹ Федеральная сеть клиник «Евроонко»; 300050, Россия, Краснодар, ул. Северная, д. 315

² Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

³ Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Резюме

Эффективность таргетной терапии при редких мутациях гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) при немелкоклеточном раке легких дискуссионна. Однако ввиду внедрения технологии NGS в клиническую практику все чаще выявляются больные немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с редкими мутациями гена *EGFR*. Представленный клинический случай демонстрирует отсутствие мутаций гена *EGFR* на первичном этапе диагностики метастатической аденокарциномы легкого в ноябре 2024 г. С декабря 2024 г. было начато лечение в режиме пеметрексед + карбоплатин + бевацизумаб. В процессе лечения выполнено комплексное геномное профилирование по циркулирующей опухолевой ДНК (Foundation One Liquid CDx Roche). Выявлены редкая мутация экстрацеллюлярного домена E114K в гене *EGFR* и мутации *CHEK2* – V335fs*14, *PTPN11* – G503V, *TP53* splice site 375G > T. С апреля 2025 г. назначен осимертиниб 80 мг/сут. После окончания 6-го курса полихимиотерапии и таргетной терапии (ПХТ + ТТ) в мае 2025 г. с учетом стабилизации заболевания, по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с 18F-ФДГ, пациент продолжает поддерживающую химиотаргетную терапию пеметрексед + осимертиниб со стабилизацией заболевания. Большинство исследований, которые привели к внедрению ингибиторов тирозинкиназ, исключали пациентов с редкими мутациями *EGFR*. Более того, в отношении многих мутаций до сих пор неясно, имеют ли они активирующий характер или являются просто случайными находками. Тем не менее имеющиеся отдельные клинические данные свидетельствуют о том, что ингибитор тирозинкиназ *EGFR* осимертиниб обладает клинической эффективностью при редких мутациях *EGFR*.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, аденокарцинома, редкие мутации *EGFR*, осимертиниб, комплексное геномное профилирование

Для цитирования: Стукань АИ, Елкин АВ, Хорева ДВ, Бодня ВН, Порханов ВА. Эффективность таргетной терапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с редкими мутациями гена *EGFR* и сочетаниями мутаций. *Медицинский совет*. 2025;19(21):60–66. <https://doi.org/10.21518/ms2025-501>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of targeted therapy in advanced NSCLC patients with rare *EGFR* mutations and combinations of mutations

Anastasiya I. Stukan^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru

Anton V. Elkin¹, <https://orcid.org/0000-0003-3206-8387>, elkin@euroonco.ru

Daria V. Khoreva^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0007-0268-867X>, gorbachukd@mail.ru

Vadim N. Bodnya^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>, vadimbodnya@rambler.ru

Vladimir A. Porchanov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>, vladimirporhanov@mail.ru

¹ Euroonco Federal Network of Expert Oncology Clinics; 315, Severnaya St., Krasnodar, 300050, Russia

² Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

³ Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st Maya St., Krasnodar, 350901, Russia

Abstract

The efficacy of targeted therapy in rare epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene mutations in non-small cell lung cancer is debatable. However, due to introduction of NGS technology into clinical practice, patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring rare *EGFR* mutations are being identified more often. We report here the case demonstrating the absence of *EGFR* mutations at the initial stage of diagnosis of metastatic lung adenocarcinoma in November 2024. The chemotherapy consisting of pemetrexed, carboplatin, and bevacizumab was initiated in December 2024. During treatment, a comprehensive genomic profiling test (Foundation One Liquid CDx Roche) was performed to evaluate a patient's blood for circulating tumour DNA (ctDNA). A rare *EGFR* E114K extracellular domain mutation and mutations in the cell cycle checkpoint kinase 2 (*CHEK2*) – V335fs*14, *PTPN11* – G503V, and *TP53* splice site 375G > T were identified. Osimertinib at a dose of 80 mg daily has been administered since April 2025. After the sixth course of polychemotherapy and targeted therapy (PCT+TT) in May 2025 and with due account for stabilization based on 18F-FDG PET-CT findings, the patient continued to receive the maintenance chemotargeted therapy with pemetrexed and osimertinib, showing disease stability. Most studies that led to the introduction of tyrosine kinase inhibitors excluded patients with rare *EGFR* mutations. Moreover, for many mutations, it is still unclear whether they are disease activating or merely incidental findings. Nevertheless, the available separate data suggest that osimertinib, *EGFR* tyrosine kinase inhibitor (*EGFR*-TKI), has clinical efficacy in rare *EGFR* mutations.

Keywords: non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, rare *EGFR* mutations, osimertinib, comprehensive genomic profiling

For citation: Stukan AI, Elkin AV, Khoreva DV, Bodnya VN, Porkhanov VA. Efficacy of targeted therapy in advanced NSCLC patients with rare *EGFR* mutations and combinations of mutations. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-501>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легких является наиболее распространенной причиной смерти от рака во всем мире. Неблагоприятный прогноз зачастую связан с обширной первичной распространенностью заболевания и наличием отдаленных метастазов. Современное лечение рака легких основано на мультимодальных терапевтических концепциях и включает лучевую терапию, хирургию, химиотерапию, иммунотерапию и таргетную терапию ингибиторами киназ. Лишь у небольшой когорты больных раком легкого выявляются драйверные генетические альтерации, где высокую эффективность демонстрируют таргетные препараты. Мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) являются наиболее распространенными генетическими повреждениями при немелкоклеточном раке легкого. При этом в зависимости от клинической ситуации ингибиторы тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) являются стандартом лечения НМРЛ с мутациями гена *EGFR* [1]. Однако зачастую основной проблемой в клинической практике является выполнение анализа неполного спектра генетических нарушений при раке легкого, редкость изучения полной последовательности гена, а также невозможность повторного генетического тестирования при прогрессировании. Более того, даже в случае выявления генетических повреждений неизвестной клинической значимости нет уверенности в эффективности таргетных препаратов, исследованных при наличии классических мутаций гена.

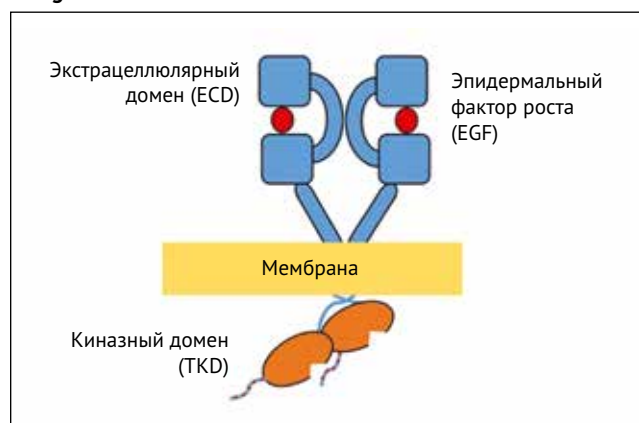
Согласно современным представлениям мутации *EGFR* классифицируют не только по экзонам, но и по их влиянию на трехмерную структуру белка. Эти мутации изменяют конформацию АТФ-связывающего кармана, что приводит к постоянной активации рецептора, но при этом по-разному влияет на чувствительность к таргетной терапии.

Структура белка *EGFR* включает внеклеточный домен (ECD) и внутриклеточный домен тирозинкиназы (TKD). При распространенном НМРЛ анти*EGFR*-терапия в основном направлена на мутации в пределах внутриклеточного домена (рис. 1).

Наиболее распространенными подтипами мутаций *EGFR* являются делеция экзона 19 (40–50% случаев) и замена экзона 21 L858R (30–40% случаев). Оставшиеся 14% мутаций встречаются нечасто – вставки в 20 экзоне (5%) и другие мутации в 18–21 экзонах (экзон 18 G719X, экзон 20 S768I и экзон 21 L861Q). Мутация G719X в экзоне 18 является гетерогенной и включает мутации G719A, G719C, G719S и G719D [2]. Примерно 14% редких мутаций *EGFR* могут выявляться одновременно с другими распространенными мутациями и редкими мутациями *EGFR* [3]. Эффективность ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) *EGFR* при распространенных мутациях *EGFR* основана на конкуренции за аденозинтрифосфатсвязывающие участки [4, 5]. Экзоны рецептора *EGFR* представлены на рис. 2.

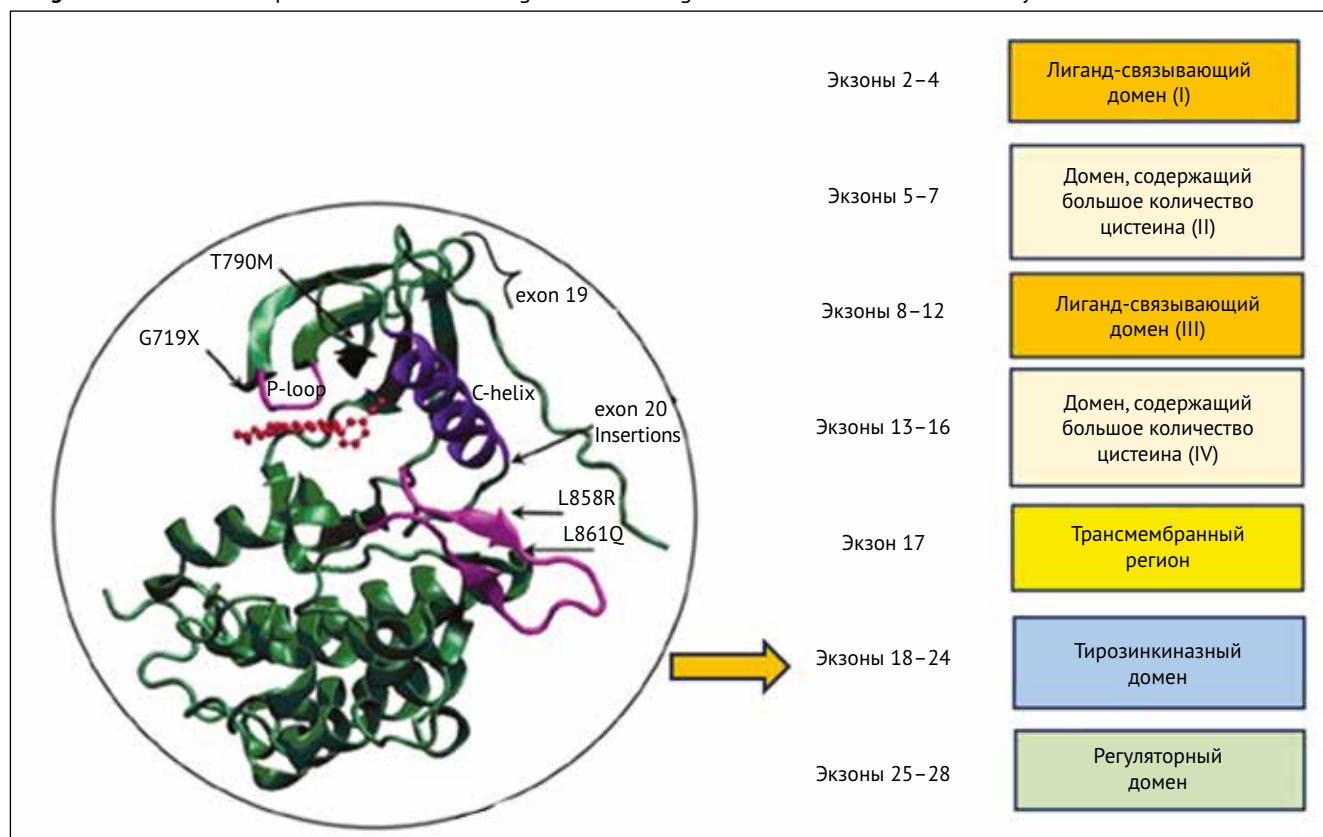
● **Рисунок 1.** Строение рецептора эпидермального фактора роста

● **Figure 1.** *EGFR* structure



● **Рисунок 2.** Схематичное изображение участков рецептора эпидермального фактора роста с указанием экзонов и структуры экзонов тирозинкиназного домена

● **Figure 2.** A schematic representation of EGFR regions illustrating exons and the structure of the tyrosine kinase domain exons



Чувствительность каждого типа мутации к ИТК EGFR не всегда ясна, в связи с чем невозможно предложить универсальное лечение пациентов с метастатическим НМРЛ и редкими мутациями *EGFR*. Наличие редких мутаций *EGFR* является прогностически неблагоприятным фактом в клиническом течении НМРЛ, а также имеются препятствия для разработки лекарств ввиду их нечастого выявления. Для этой группы пациентов одобрен ингибитор второго поколения афатиниб на основе дополнительного анализа исследований LUX-Lung. В исследовании афатиниб получили 7 пациентов с редкими мутациями *EGFR*. Лечение пациентов с наиболее распространенными редкими мутациями *EGFR* (в экзоне 18 G719X) сопровождалось частотой объективного ответа (ОО) до 78% и медианой общей продолжительности жизни 13,0 мес. [6–8].

Также при наличии редких мутаций *EGFR* отмечена эффективность осимертиниба. Он избирательно и необратимо ингибирует передачу сигнала по пути EGFR, являясь предпочтительным препаратом первой линии для лечения пациентов с НМРЛ и распространенными мутациями *EGFR*. В ретроспективном исследовании 2-й фазы UNICORN (Uncommon EGFR Mutations Conducted With Osimertinib in Patients With NSCLC) подтверждена эффективность осимертиниба у больных НМРЛ с редкими мутациями, ранее не получавших лечение. Наиболее распространенными мутациями были G719X ($n = 20$), S768I ($n = 10$) и L861Q ($n = 8$). Частота объективного ответа составила 55%, а контроль над заболеванием достигнут

у 90% больных. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,4 мес. (95% ДИ 3,7–15,2 мес.), медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 9,5 мес. (95% ДИ от 5,6 до 30,3 мес.), медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута (н/д) (95% ДИ от 19,3 мес. – н/д), а медиана продолжительности ответа составила 22,7 мес. (95% ДИ 9,5 мес. – н/д). Частота ОО у пациентов с одиночными или комбинированными редкими мутациями *EGFR* составила 45,5 и 66,7% соответственно. У этих пациентов медиана ВБП составила 5,4 мес. (95% ДИ 3,6–22,7 мес.) и 9,8 мес. (95% ДИ 5,1 мес. – н/д) соответственно. При этом медиана ОВ в случае выявления одиночных или комбинированных редких мутаций *EGFR* составила 23,0 мес. (95% ДИ от 12,3 мес. – н/д) или не была достигнута соответственно. Медиана длительности ответа у пациентов с одиночными или комбинированными редкими мутациями *EGFR* составила 22,7 мес. (95% ДИ, 3,6–22,7 мес.) или не достигнута (95% ДИ 5,7 мес. – н/д) соответственно [9, 10].

Подробный структурный и функциональный анализ показал, что при мутации *EGFR* G719S осимертиниб связывается с белком и смещает Р-петлю. Однако комбинированные мутации в отличие от одиночных мутаций G719X связаны с устойчивостью к осимертинибу [11, 12]. При этом классические мутации *EGFR* в экзоне 19, экзоне 21 L858R и L861Q чувствительны ко всем поколениям, основываясь на структурном анализе [13]. На чувствительность мутаций к ИТК EGFR могут влиять их различия в димеризации рецепторов и требованиях к фосфорилированию [7, 14, 15]. Мутация

в экзоне 21 L861Q, родственная мутации в экзоне 21 L858R, не изменяет структуру аденозинтрифосфатсвязывающего кармана, но усиливает гетеродимеризацию EGFR, что приводит к его aberrантной активации [2]. Эффективность осимертиниба в отношении мутаций, подобных T790M, была установлена в исследовании AURA3 [16]. Вставки экзона 20 EGFR по-разному реагируют на ИТК EGFR. Вставки в аС-спирали чувствительны к ИТК EGFR, в то время как вставки в петле после аС-спирали – нет. При этом осимертиниб может быть предпочтительным вариантом лечения пациентов с одиночными мутациями S768I [17].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем клинический случай лечения больного метастатическим НМРЛ с редкой мутацией гена *EGFR*, выявленного методом комплексного геномного профилирования по циркулирующей опухолевой ДНК. В октябре 2024 г. у пациента 71 года выявлено новообразование правого легкого. Пациент был курильщиком со статусом курения 40 пачка/лет. По данным КТ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием от 24.10.2024 г. выявлено образование S6 правого легкого с метастазом в S6 левого легкого. КТ-картина периферического объемного образования нижней доли правого легкого с распространением на S2 верхней доли; аденопатия бифуркационного лимфоузла. Данные МРТ головного мозга от 24.10.2024 г. не выявили признаков метастатического процесса.

В условиях ГБУЗ НИИ – ККБ №1 г. Краснодара 05.11.2024 г. выполнена видеоассистированная торакоскопия (ВАТ) слева, атипичная резекция S6 левого легкого. По гистологическому заключению установлена аденокарцинома легкого, стелющийся тип, G1, без инвазии в висцеральную плевро, максимальный размер опухоли 6 мм. По линии резекции легочной ткани опухолевой рост не обнаружен, без лимфоваскулярной инвазии и периневральной инвазии.

По данным ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ от 05.12.2024 г. отмечено наличие метаболически активных метастазов во внутригрудные лимфоузлы, в левом надпочечнике, в кости. В декабре 2024 г. в ККБ №1 г. Краснодара выполнено молекулярно-генетическое исследование гистологического материала. Не выявлено молекулярно-генетических альтераций – мутаций в генах *BRAF*, *EGFR*, реаранжировок генов *ROS-1*, *ALK*. По данным иммуногистохимического анализа, экспрессия PD-L1 составила менее 1%.

Пациент консультирован в НМИЦ радиологии им. А.Ф. Цыба, где было рекомендовано проведение лечения 1-й линии химиотерапии (пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин) или химиотаргетной терапии (пеметрексед + карбоплатин + бевацизумаб), остеомодифицирующей терапии.

Пациент обратился в краснодарский филиал клиники «Евроонко», где до марта 2025 г. получил 5 курсов химиотаргетной терапии по схеме: карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. + бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. Остеомодифицирующая терапия деносумабом.

По данным промежуточного обследования по МРТ ГМ от 13.03.2025 г. не выявлено признаков вторичного поражения. По ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ от 18.03.2025 г. в сравнении с ПЭТ/КТ-исследованием от 03.02.2025 г. выявлена стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1. Описаны избирательный рост размеров и активности в единичных МТС в костях скелета со стабилизацией размеров и активности в большинстве остальных МТС в костях; стабилизация метаболической активности РФП в объемном мягкотканном образовании прикорневых отделов правого легкого с небольшим уменьшением размеров; стабилизация метаболической активности РФП и небольшое уменьшение размеров единичных внутригрудных лимфоузлов; незначительное уменьшение размеров очагового уплотнения в большом сальнике слева со стабильным уровнем метаболической активности РФП; стабилизация гиподенсивного образования в левой доле печени с неоднородно-фоновой метаболической активностью РФП.

Ввиду отсутствия гистологического материала, с целью поиска дополнительных мишеней лекарственной терапии в марте 2025 г. в период химиотаргетной терапии выполнено комплексное геномное профилирование опухоли по циркулирующей опухолевой ДНК (Foundation One Liquid CDx Roche). Исследование проанализировало четыре основных класса геномных изменений в 324 значимых генах при опухолевом процессе, мутационную нагрузку (bTMB), микросателлитную нестабильность (MSI) и фракции опухоли на основе аналитически и клинически валидированной комплексной панели, одобренной FDA. У пациента выявлены активирующая мутация *EGFR* – E114K, также выявлены мутации *CHEK2* – V335fs*14, *PTPN11* – G503V, *TP53* splice site 375G > T.

С учетом выявления мутации *EGFR*, несмотря на редкость мутации, с апреля 2025 г. дополнительно назначена таргетная терапия осимертинибом 80 мг/сут на фоне продолжения химиотерапии. Выбор в пользу ингибитора тирозинкиназ третьего поколения off-label основан на данных исследований, свидетельствующих об эффективности препарата при редких мутациях гена *EGFR*. После окончания 6 курсов ПХТ + ТТ (карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день + пеметрексед 500 мг/м² в/в в 1-й день каждые 3 нед. + осимертиниб 80 мг ежедневно) в мае 2025 г. выполнено ПЭТ-КТ-исследование. В сравнении с исследованием от 18.03.2025 г. выявлена ПЭТ-КТ-картина стабилизации заболевания: стабилизации метаболической активности РФП в объемном мягкотканном образовании прикорневых отделов правого легкого; стабилизация метаболической активности РФП единичных внутригрудных лимфоузлов; стабилизация метаболической активности ФДГ в таргетных очагах МТС в костях скелета; снижение метаболической активности ФДГ в образовании правого надпочечника со стабильными размерами, стабилизация метаболической активности ФДГ с уменьшением размеров образования левого надпочечника; незначительное уменьшение размеров очагового уплотнения в большом сальнике слева со снижением метаболической активности РФП; стабилизация гиподенсивного образования в левой доле печени с неоднородно-фоновой метаболической активностью ФДГ.

С мая 2025 г. с учетом стабилизации заболевания, выявления редкой мутации *EGFR* пациент продолжает поддерживающую химиотаргетную терапию пеметрексед + осимертиниб с наилучшим результатом – стабилизацией заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай продемонстрировал отсутствие адекватной оценки спектра мутаций гена *EGFR* методом NGS на первичном этапе диагностики. Ввиду этого лечение было начато тройной химиотаргетной комбинацией с включением бевацизумаба. Выявление мутации *EGFR* методом NGS в процессе лекарственной терапии стало возможно осуществить только по циркулирующей опухолевой ДНК ввиду отсутствия первичной опухоли и невозможности повторной биопсии. Выявление редкой мутации *EGFR* привело к необходимости назначения ИТК *EGFR*, а выбор в пользу осимертиниба off-label основан на данных о его эффективности при редких мутациях и возможности комбинации с химиотерапией, в т. ч. в поддерживающем режиме. У пациента, по данным КГП, выявлена редкая мутация E114K в гене *EGFR*. Это онкогенная мутация с усилением функции локализована во внеклеточном домене (extracellular domain, ECD) рецептора эпидермального фактора роста. Кроме этого, выявлены сочетанные мутации генов *CHEK2*, *TP53*, *PTPN11*. В литературе имеются ограниченные данные о мутациях *EGFR* ECD при НМРЛ. Однако показано, что мутации *EGFR* ECD при НМРЛ, по-видимому, не являются взаимоисключающими событиями с наличием других онкогенных драйверных мутаций, и требуется дальнейшая оценка их биологической и клинической значимости. Изменения ECD *EGFR* обнаружены у 2 065 пациентов с раком легких IIIB или IV стадии по циркулирующей в плазме крови опухолевой ДНК. Наиболее часто выявлялись мутации *EGFR* ECD A289V (3,0%), L62R (2,9%), E114K (2,5%), R108K (2,4%), R229C (2,6%) и A289T (1,3%). Комбинации изменений ECD в *EGFR* и других онкогенных мутаций, приводящие к развитию НМРЛ, были обнаружены у 1 033 больных. Среди образцов с сочетанными мутациями *EGFR* ECD наиболее часто был мутирован *KRAS* (43,9%) в сайтах G12X, G13X или Q61H. Также обнаружены сочетанные ECD в *EGFR* с мутациями *ERBB2* (13,0%), экзона 14 MET (3,6%), *BRAF* V600E (2,7%), слияния *ALK* (1%), *RET* (0,5%) и *ROS1* (0,4%). Комбинированные мутации в гене *EGFR* чаще всего наблюдались в тирозинкиназном домене (34,9%) [18].

В российской популяции пациентов с НМРЛ данные о редких мутациях ограничены. Так, у 3 187 больных НМРЛ в гистологическом опухолевом материале был выполнен поиск делеций в 19 экзоне, замен L858R, инсерций в 20 экзоне, миссенс-мутаций T790M, L861Q, S768I и G719X в гене *EGFR* при помощи комбинации ПЦР-методов и секвенирования по Сэнгеру. Доля редких вариантов в гене *EGFR* составила около 15%, значительная часть из которых приходилась на инсерции в 20 экзоне *EGFR* (44,9%) и двойные мутации, представленные сочетанием двух редких или редкого и частого вариантов (25,6%).

Замены G719X и S768I обнаруживались преимущественно в комбинациях с другими вариантами [19].

В настоящее время показано, что ИТК *EGFR* обладают значительно меньшей эффективностью у пациентов с сопутствующими мутациями. Однако неокончательно установлена клиническая значимость отдельных сопутствующих мутаций при прогрессирующем НМРЛ. Наиболее часто выявляются сопутствующие с мутацией *EGFR* мутации *TP53*. В исследовании показано, что сопутствующие мутации *TP53* являются неблагоприятным прогностическим фактором только для пациентов с НМРЛ *EGFR* L858R. Более того, геномные события, выходящие за рамки мутаций *TP53*, могут способствовать развитию резистентности к ИТК *EGFR* [20].

Применение осимертиниба в составе химиотаргетной терапии показало преимущество в сравнении с монотерапией осимертинибом в когорте пациентов с частыми мутациями или комбинациями мутаций в рандомизированном исследовании 3-й фазы FLAURA 2. Однако здесь не были учтены редкие мутации гена [21]. Но по отдельным данным в серии клинических наблюдений зарегистрирована эффективность осимертиниба в монорежиме и при редких мутациях гена *EGFR* [22, 23]. В многоцентровом исследовании изучена эффективность осимертиниба или афатиниба в 1-й линии при метастатическом НМРЛ с атипичными мутациями *EGFR* с 2015–2021 гг. Из 52 пациентов 32 (62%) получили осимертиниб. Спектр мутаций: 20 – G719X (38%), 12 – L861Q (23%), 5 in S768I (10%). У 34 (65%) больных выявлены комбинации мутаций: 20 (62%) редкие и классические, а 14 (38%) пациентов имели более двух редких мутаций. Были показаны вариabельные ответы на осимертиниб и афатиниб с преимущественной эффективностью афатиниба при мутациях G719X и осимертиниба при L861Q. Более того, при сочетании редких мутаций с классическими мутациями *EGFR* выявлено преимущество осимертиниба в длительности ответа и продолжительности жизни пациентов [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что анализ кодирующей последовательности гена *EGFR* должен быть выполнен у всех пациентов с метастатическим НМРЛ до начала терапии для увеличения показателей выживаемости. Более того, следует повторять анализ при прогрессировании заболевания для расширения возможностей лекарственной терапии. К сожалению, не все пациенты с раком легких получают молекулярно-генетическое исследование в полном объеме. Для этих целей весьма перспективным является выполнение комплексного геномного профилирования, в т. ч. выявление генетических повреждений по циркулирующей опухолевой ДНК, в определенных клинических ситуациях. В то же время для клиницистов все сложнее становится анализ возможных и наиболее эффективных опций лечения. Это особенно актуально для применения таргетной терапии при редких мутациях с неясным клиническим значением. Большинство исследований, которые привели к внедрению ингибиторов тирозинкиназ, исключали пациентов с необычными мутациями *EGFR*. Более того,

в отношении многих мутаций до сих пор неясно, имеют ли они активирующий характер или являются просто случайными находками. Тем не менее имеющиеся отдельные клинические данные свидетельствуют о том, что EGFR TKI, такие как афатиниб и осимертиниб, действительно обладают клинической эффективностью при редких мутациях EGFR. Препараты третьего поколения EGFR-TKI в настоящее время признаны в качестве препаратов первой линии для лечения пациентов с ранее не леченным НМРЛ

с мутациями EGFR. Однако только осимертиниб зарегистрирован в качестве комбинаторной опции для химиотаргетной терапии. Соответственно, его преимущества очевидны при выявлении мутаций гена EGFR в процессе проведения химиотерапии с назначением в последующем поддерживающем режиме.



Поступила / Received 09.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.11.2025

Принята в печать / Accepted 18.11.2025

Список литературы / References

- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129–2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>.
- Passaro A, Mok T, Peters S, Popat S, Ahn MJ, Marinis FD. Recent advances on the role of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the management of NSCLC with uncommon, non exon 20 insertions, EGFR mutations. *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):764–773. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.002>.
- Kobayashi S, Canepa HM, Bailey AS, Nakayama S, Yamaguchi N, Goldstein MA et al. Compound EGFR mutations and response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol*. 2013;8(1):45–51. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182781e35>.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumu S, Sobue H et al. North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380–2388. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909530>.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3327–3334. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>.
- Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai C, Mok TSK, Schuler M et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):830–838. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1).
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et al.; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
- Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim KH, Park KU, Kang EJ et al. Osimertinib for patients with non-small-cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: a multicenter, open-label, phase II trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol*. 2020;38(5):488–495. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00931>.
- Bar J, Peled N, Schokpur S, Wolner M, Rotem O, Girard N et al. Uncommon EGFR mutations: international case series on efficacy of osimertinib in real-life practice in first-line setting (UNICORN). *J Thorac Oncol*. 2023;18(2):169–180. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.10.004>.
- Okuma Y, Kubota K, Shimokawa M, Hashimoto K, Kawashima Y, Sakamoto T et al. First-Line Osimertinib for Previously Untreated Patients With NSCLC and Uncommon EGFR Mutations: The UNICORN Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2024;10(1):43–51. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5013>.
- Chiu CH, Yang CT, Shih JY, Huang MS, Su WC, Lai RS et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment response in advanced lung adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I mutations. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):793–799. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000504>.
- Yang JC, Schuler M, Popat S, Miura S, Park K, Passaro A et al. Afatinib for the treatment of non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutations: an updated database of 1023 cases brief report. *Front Oncol*. 2022;12:834704. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.834704>.
- Robichaux JP, Le X, Vijayan RSK, Hicks JK, Heeke S, Elamin YY et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. *Nature*. 2021;597(7878):732–737. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03898-1>.
- Cho J, Chen L, Sangji N, Okabe T, Yonesaka K, Francis JM et al. Cetuximab response of lung cancer-derived EGFR receptor mutants is associated with asymmetric dimerization. *Cancer Res*. 2013;73(22):6770–6779. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1145>.
- Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 2000;103(2):211–225. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00114-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00114-8).
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS et al.; AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629–640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
- Solomon SR, McDougall CR, Tsai JR, Myers SW, Dada HI, Drusbosky LM et al. EP16.03-019 Landscape of EGFR Extracellular Domain Mutations in Advanced Non Small Cell Lung Carcinoma. *J Thor Oncol*. 2022;17(9):596. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(22\)01421-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(22)01421-6/fulltext).
- Михеев ДВ, Чернякова АП, Митюшкина НВ, Тюрин ВИ, Никитина АС, Асадулаева КА и др. Распространенность редких мутаций в гене EGFR при немелкоклеточном раке легкого. *Вопросы онкологии*. 2024;70(6):1115–1121. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121>.
- Mikheev DV, Chernyakova AP, Mitushkina NV, Tyurin VI, Nikitina AS, Asadulaeva KA et al. The Spectrum of Uncommon EGFR Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Voprosy Onkologii*. 2024;70(6):1115–1121. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121>.
- Wei L, Lao Y, Fu T, Xie Z, Wang Y, Yang T et al. Distinct Role of TP53 Co-mutations in Different EGFR Subtypes Mediating the Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2025;26(6):478–491.e7. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2025.04.007>.
- Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JCH, Yanagitani N, Kim SW et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389:1935–1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434>.
- Cekay M, Arndt PF, Dumitrascu R, Savai R, Braeuninger A, Gattenloehner S et al. Case Report: Durable therapy response to Osimertinib in rare EGFR Exon 18 mutated NSCLC. *Front Oncol*. 2023;13:1182391. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1182391>.
- Popuria N, Nagalapuram V, Zamanb U, Aljumaily R. Osimertinib for Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2024;17:1329–1334. <https://doi.org/10.1159/000543459>.
- Barsouk A, Elghawry O, Watts A, Reed-Guy L, Tompkins W, Chandrasekhara K et al. Osimertinib vs. Afatinib in 1L therapy of atypical EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): A multi-institution, real-world survival analysis. *Lung Cancer*. 2025;203:108551. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2025.108551>.

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

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

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.И. Стукань

Концепция и дизайн исследования – В.А. Порханов, В.Н. Бодня

Написание текста – А.И. Стукань, Д.В. Хорева

Сбор и обработка материала – А.И. Стукань, А.В. Елкин

Обзор литературы – А.И. Стукань

Анализ материала – **А.В. Елкин**
 Статистическая обработка – **В.А. Порханов, В.Н. Бодня**
 Редактирование – **Д.В. Хорева**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.И. Стукань**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Anastasiya I. Stukan**
 Study concept and design – **Vadim N. Bodnya, Vladimir A. Porkhanov**
 Text development – **Anastasiya I. Stukan, Daria V. Khoreva**
 Collection and processing of material – **Anastasiya I. Stukan, Anton V. Elkin**
 Literature review – **Anastasiya I. Stukan**
 Material analysis – **Anton V. Elkin**
 Statistical processing – **Vadim N. Bodnya, Vladimir A. Porkhanov**
 Editing – **Daria V. Khoreva**
 Approval of the final version of the article – **Anastasiya I. Stukan**

Информация об авторах:

Стукань Анастасия Игоревна, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач-онколог федеральной сети клиник «Евроонко»; 300050, Россия, Краснодар, ул. Северная, д. 315; jolie86@bk.ru

Елкин Антон Вадимович, врач-онколог, заведующий дневным стационаром федеральной сети клиник «Евроонко»; 300050, Россия, Краснодар, ул. Северная, д. 315; elkin@euroonco.ru

Хорева Дарья Викторовна, аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач-онколог федеральной сети клиник «Евроонко»; 300050, Россия, Краснодар, ул. Северная, д. 315; gorbachukd@mail.ru

Бодня Вадим Николаевич, д.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач-онколог, торакальный хирург, Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; vadimbodnya@rambler.ru

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, чл.- корр. РАМН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; главный врач, Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; vladimirporhanov@mail.ru

Information about the authors:

Anastasiya I. Stukan, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Oncology with Thoracic Surgery Module, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Oncologist, Euroonco Federal Network of Expert Oncology Clinics; 315, Severnaya St., Krasnodar, 300050, Russia; jolie86@bk.ru

Anton V. Elkin, Oncologist, Head of Day Patient Department, Euroonco Federal Network of Expert Oncology Clinics; 315, Severnaya St., Krasnodar, 300050, Russia; elkin@euroonco.ru

Daria V. Khoreva, Postgraduate Student of Department of Oncology with Thoracic Surgery Module, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Oncologist, Euroonco Federal Network of Expert Oncology Clinics; 315, Severnaya St., Krasnodar, 300050, Russia; gorbachukd@mail.ru

Vadim N. Bodnya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Oncology with Thoracic Surgery Module, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Oncologist, Thoracic Surgeon, Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st Maya St., Krasnodar, 350901, Russia; vadimbodnya@rambler.ru

Vladimir A. Porkhanov, Acad. RAS, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Oncology with Thoracic Surgery Module, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Chief Medical Officer, Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st Maya St., Krasnodar, 350901, Russia; vladimirporhanov@mail.ru

Клинический случай применения трастузумаба дерукстекана в лечении HER2-позитивного рака молочной железы, резистентного к стандартной терапии

М.А. Фролова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, drfrolova@yandex.ru

Е.В. Труилова, <https://orcid.org/0009-0003-4878-9303>, tev_86@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

В настоящее время в арсенале онкологов имеются многочисленные препараты анти-HER2-направленного действия, последовательное применение которых обеспечивает длительный контроль болезни при метастатическом HER2-позитивном раке молочной железы. Данные препараты относятся к различным классам: моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ, а также конъюгаты «антитело – цитостатик», отличающиеся принципиально новым механизмом действия. В них цитостатик соединен с моноклональным антителом специальным линкером. Благодаря такому строению моноклональное антитело (трастузумаб) распознает таргетные опухолевые клетки (HER2-позитивные), соединяется с HER2-рецептором, после чего комплекс «антитело – рецептор» интернализуется в клетку, а затем активный цитостатик высвобождается и оказывает свое действие непосредственно в опухолевой клетке. Одним из наиболее эффективных конъюгатов на сегодняшний день является трастузумаб дерукстекан (T-DXd), который изучался в большом количестве исследований и продемонстрировал высокую частоту объективных ответов, при этом выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость были существенно выше, чем при использовании стандартных вариантов лечения. В настоящей статье представлен клинический случай применения T-DXd в качестве 6-й линии терапии у пациентки с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы с поражением легких и головного мозга, а также отсутствием ответа на предшествующие линии лечения, что встречается крайне редко. В процессе прогрессирования при проведении стандартных вариантов лечения у пациентки нарастали кашель и одышка, что заставило ее оставить работу и существенно ухудшило качество жизни. При выявлении метастазов в головном мозге ей был назначен T-DXd, и впервые за все линии лечения была зафиксирована положительная динамика со стороны опухолевого процесса в легких, что привело к выраженному улучшению самочувствия.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, HER2-позитивный рак, конъюгаты «антитело – цитостатик», метастазы в головном мозге, трастузумаб дерукстекан

Для цитирования: Фролова МА, Труилова ЕВ. Клинический случай применения трастузумаба дерукстекана в лечении HER2-позитивного рака молочной железы, резистентного к стандартной терапии. *Медицинский совет*. 2025;19(21):67–72. <https://doi.org/10.21518/ms2025-535>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of trastuzumab deruxtecan use in treatment of patient with metastatic HER2-positive breast cancer and failure to standard therapy

Mona A. Frolova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, drfrolova@yandex.ru

Elena V. Trusilova, <https://orcid.org/0009-0003-4878-9303>, tev_86@mail.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Currently oncologists have numerous anti-HER2 drugs available, the sequential use of which ensures long-term disease control in metastatic HER2-positive breast cancer. These drugs belong to various classes, including monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, and antibody–drug conjugates, which feature a fundamentally new mechanism of action. In these conjugates, the cytostatic agent is linked to the monoclonal antibody via a special linker. This structure allows the monoclonal antibody (trastuzumab) to recognize targeted tumor cells (HER2-positive), bind to the HER2 receptor, and the antibody–receptor complex is then internalized into the cell. The active cytostatic agent is then released and exerts its effect directly on the tumor cell. One of the most effective conjugates to date is trastuzumab deruxtecan (T-DXd). It has been studied in numerous trials and demonstrated high objective response rates, with progression-free survival and overall survival significantly higher than with standard treatment options. This article presents a clinical case of the use of T-DXd as a sixth-line therapy in a patient with metastatic HER2-positive breast cancer involving the lungs and brain, who had failed to respond to previous treatments,

a rare occurrence. As the disease progressed, the patient's cough and shortness of breath worsened with standard treatments, forcing her to leave work and significantly impairing her quality of life. When brain metastases were detected, she was prescribed T-DXd, and for the first time after all treatments, positive dynamics in the lung tumor process were observed, leading to a significant improvement in her well-being.

Keywords: metastatic breast cancer, HER2-positive breast cancer, antibody-drug conjugates, brain metastases, trastuzumab deruxtecan

For citation: Frolova MA, Trusilova EV. Clinical case of trastuzumab deruxtecan use in treatment of patient with metastatic HER2-positive breast cancer and failure to standard therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):67–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-535>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лечение HER2-позитивного подтипа рака молочной железы (PMЖ), который встречается с частотой 20–30%, претерпело существенные изменения за последние 25 лет. Открытие и внедрение в клиническую практику трастузумаба – моноклонального антитела, связывающегося с рецептором HER2 – кардинально изменило естественное течение этого прогностически неблагоприятного подтипа [1–3].

Дальнейшие успехи таргетной терапии при PMЖ связаны с появлением различных классов анти-HER2-направленных препаратов. К ним относятся моноклональное антитело пертузумаб, которое предотвращает гетеродимеризацию рецептора HER2 [4, 5], и малые молекулы – пероральные ингибиторы рецепторов семейства EGFR (лапатиниб [6], нератиниб [7], тукалатиниб [8]).

Еще одним серьезным прорывом стало открытие и внедрение в клиническую практику препаратов с принципиально новым механизмом действия – конъюгатов «антитело – цитостатик». Уникальность данных препаратов заключается в том, что они представляют собой цитостатик, который соединен с моноклональным антителом специальным линкером. Моноклональное антитело распознает HER2-позитивные опухолевые клетки, соединяется с HER2-рецептором, после чего комплекс «антитело – рецептор» интернализуется в клетку путем эндоцитоза, а затем активный цитостатик высвобождается и оказывает свое действие непосредственно в опухолевой клетке [9]. Такой механизм действия позволяет минимизировать токсическое воздействие на здоровые ткани. Первым таким препаратом был трастузумаб эмтанзин (T-DM1) – конъюгат трастузумаба с производным мейтанзина, цитотоксического агента, стабилизирующего микротрубочки. T-DM1 является стандартной терапией при прогрессировании на трастузумабе и таксанах и в исследовании EMILIA обеспечил медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) 9,6 мес. у этой категории больных [10].

Другим, еще более успешным конъюгатом является трастузумаб дерукстека (T-DXd), в котором трастузумаб связан с ингибитором топоизомеразы I (производное экзатекана). Помимо различных цитостатиков, препараты имеют и ряд других отличий. Это соотношение содержания химиотерапевтического агента и антител: так, у T-DM1 на молекулу трастузумаба приходится ~3,5 молекулы

цитостатика, в то время как у T-DXd – порядка 8 молекул. Для T-DXd характерна стабильная связь с химиопрепаратом и селективное расщепление линкера именно в опухолевых клетках. Кроме того, T-DXd обладает «эффектом свидетеля»: после разрушения опухолевых клеток цитостатик за счет своей способности проникать через клеточную мембрану выходит в межклеточное пространство и попадает в соседние опухолевые клетки [11].

Эффективность T-DXd у предлеченных больных HER2-позитивным метастатическим PMЖ, которые ранее получали лечение T-DM1, изучалась в однорукавном исследовании II фазы DESTINY-Breast01 [12]. Медиана количества предшествующих линий терапии составила 6 (2–27). Медиана ВБП была очень высокой – 19,4 мес., а медиана общей выживаемости (ОВ) – 29,1 мес.

Далее последовали исследования, изучавшие эффективность T-DXd в более ранних линиях лечения. В исследовании III фазы DESTINY-Breast02 T-DXd сравнивался с терапией по выбору врача (ТБВ) у больных, получивших ранее терапию T-DM1; медиана количества предшествующих линий терапии по поводу метастатического рака составила 2 [13]. Частота объективного ответа составила 69,7% в группе T-DXd против 29,2% в группе ТБВ, медиана ВБП – 17,8 мес. против 6,9 мес. (ОР 0,35 (0,28–0,45), $p < 0,000001$), а медиана ОВ – 39,2 мес. против 26,5 мес. (ОР 0,65 (0,50–0,86), $p < 0,0021$) соответственно.

Особого внимания заслуживают больные PMЖ с метастазами в головной мозг (МГМ) ввиду неблагоприятного течения и ограниченности эффективных опций лечения. Частота развития метастатического поражения головного мозга при HER2-позитивном подтипе PMЖ высока и может достигать 50% [14]. Алгоритм лечения данной категории больных четко не определен. Основным методом является локальное лечение, а именно лучевая терапия (облучение всего головного мозга или стереотаксическая лучевая терапия), а также нейрохирургическое вмешательство. Роль лекарственного лечения остается ограниченной в силу наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и сложности достижения терапевтических концентраций противоопухолевых препаратов в тканях мозга [15]. Однако после исчерпания возможностей локального лечения единственным доступным вариантом остается лекарственная терапия.

Недавние исследования свидетельствуют о том, что опухолевые клетки могут разрушать ГЭБ и менять его проницаемость для больших молекул [15]. Эта идея

подтверждается в исследованиях с анти-HER2-направленной терапией. Так, комбинация трастузумаба и капецитабина в исследовании HER2CLIMB, включавшем предлеченных пациентов с МГМ, обеспечила медиану ВБП 7,6 мес. [8]. Еще одно исследование, KAMILA, изучало эффективность T-DM1 в подгруппе больных с активными и стабильными МГМ: медиана ВБП составила 5,5 мес., частота интракраниального объективного ответа (ИК-ОО) – 42,9% [16]. В исследовании DB01 в подгруппе больных со стабильными МГМ терапия T-DXd продемонстрировала частоту ИК-ОО 41,2%. В исследованиях II фазы DEBBRAH [17] и TUXEDO-1 [18], а также ретроспективных когортных исследованиях, изучавших эффективность T-DXd у больных с активными МГМ, частота ИК-ОО варьировала от 44% до 73,3%.

Таким образом, современные анти-HER2-направленные препараты могут демонстрировать высокую активность у пациентов с МГМ, обеспечивая длительную стабилизацию болезни даже у такой прогностически неблагоприятной категории больных.

В данной статье мы представляем клинический случай применения T-DXd у предлеченной больной HER2-позитивным РМЖ с МГМ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 1961 г. р., в июле 2023 г. самостоятельно обнаружила новообразование в правой молочной железе. Обратилась в поликлинику по месту жительства, где при маммографии (ММГ) от 07.08.2023 было выявлено утолщение кожи в верхне-наружном квадранте правой молочной железы и образование размером 44 мм, при УЗИ – лимфатический узел в правой подмышечной области размером 30 × 27 мм. Выполнена core-биопсия образования правой молочной железы. По данным гистологического исследования получено заключение: инвазивный неспецифицированный рак G3. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биопсийного материала показало: рецепторы эстрогенов – 0 баллов, рецепторы прогестерона – 0 баллов, HER2–3+, индекс пролиферации Ki67 – 90%.

Для определения распространенности болезни выполнено комплексное обследование. При КТ органов грудной клетки от 15.08.2023 выявлено множественное метастатическое поражение легких: в S3 правого легкого определялось солидное образование неправильной формы размером 2,0 × 1,8 см; аналогичные образования определялись в S4 левого легкого – 1,5 × 1,4 см, в S7 правого легкого – 1,7 × 1,3 см, в S8 правого легкого – 1,0 × 1,0 см.

При молекулярно-генетическом исследовании методом NGS мутации в генах *BRCA1/2*, *CHEK2*, *ATM*, *PALB2* не выявлены.

Таким образом, у пациентки диагностирован HER2-позитивный нелюминальный рак правой молочной железы с метастазами в легких, cT4N2M1, стадия IV.

С 31.08.2023 по 12.10.2023 пациентке по месту жительства проведено 4 курса химиотерапии 1-й линии по схеме ddAC (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 2 нед.).

При контрольном обследовании по данным ММГ от 01.11.2023 образование в верхне-наружном квадранте справа уменьшилось на 18% (с 44 мм до 36 × 28 мм), при этом отмечено снижение его плотности. Аксилярные лимфатические узлы перестали определяться. По данным КТ органов грудной клетки от 01.11.2023 метастазы в обоих легких также уменьшились в размерах (таргетные очаги – на 29%): в S3 правого легкого – с 2,0 × 1,8 см до 1 см, в S7 правого легкого – с 1,7 × 1,3 см до 1,6 см, в S4 левого легкого – с 1,5 × 1,4 см до 1,2 × 1,1 см, в S8 правого легкого – без динамики, до 1 см в диаметре.

22.11.2023 пациентке выполнена радикальная мастэктомия справа. При гистологическом исследовании послеоперационного материала в молочной железе выявлен узел размером 3,0 см, клеточность опухоли – 80%; в 10 из 18 лимфоузлов обнаружены метастазы РМЖ, патоморфоз RCB III. Патоморфологическая стадия соответствовала ypT2N3a.

Далее пациентке была продолжена химиотерапия. С 22.12.2023 по 06.04.2024 проведено 6 курсов химиотерапии по схеме: доцетаксел 75 мг/м², трастузумаб – нагрузочная доза 8 мг/кг, далее поддерживающая доза 6 мг/кг, пертузумаб – нагрузочная доза 840 мг, далее 420 мг.

При контрольном обследовании после 6 курсов химиотерапии по схеме THP, по данным КТ от 15.05.2024, отмечено увеличение размеров таргетных очагов в легких на 16%, что было расценено как стабилизация болезни. Продолжена таргетная терапия трастузумабом и пертузумабом.

Однако в связи с нарастанием слабости и усилением кашля 20.06.2024 выполнена КТ: в обоих легких метастатические узлы увеличились в размерах (таргетные – на 25%).

Пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, и в связи с прогрессированием болезни ей была рекомендована химиотерапия 3-й линии по схеме: T-DM1 5,4 мг/кг 1 раз в 3 нед. При контрольном обследовании после 3 курсов терапии T-DM1, по данным КТ от 06.09.2024, отмечалась разнонаправленная динамика: часть очагов в легких оставалась прежних размеров, часть – уменьшилась, часть – увеличилась. Размеры таргетных очагов увеличились в рамках стабилизации на 15%, однако множественные мелкие очаги увеличились на 5–8 мм. Терапия продолжена.

В связи с нетипичным течением – отсутствием ответа на стандартные режимы анти-HER2-терапии 1-й и 2-й линии – пациентке 28.10.2024 выполнена трансторакальная биопсия узлового образования верхней доли левого легкого. При гистологическом исследовании выявлен рост опухоли в виде солидных полей и групп из атипичных, выражено полиморфных эпителиальных клеток. При ИГХ-исследовании обнаружена диффузная, выраженная ядерная реакция GATA-3, слабая ядерная реакция p63 и слабая цитоплазматическая реакция CK5/6 в единичных опухолевых клетках, отсутствие реакции TTF1 в опухолевых клетках; рецепторы эстрогенов – 0 баллов, рецепторы прогестерона – 0 баллов, HER2–3+. Таким образом, в биоптате верхней доли левого легкого подтвержден метастаз неспецифицированного РМЖ нелюминального HER2-позитивного подтипа.

При КТ органов грудной клетки от 20.11.2024 вновь отмечен рост всех опухолевых очагов в легких (таргетные – на 35%), вновь зафиксировано прогрессирование болезни. Отмечено дальнейшее ухудшение самочувствия, пациентка вынуждена оставить работу.

С 29.11.2024 по 14.01.2025 проведены 2 курса химио-таргетной терапии 4-й линии по схеме: капецитабин 2000 мг/м²/сут в 2 приема в течение 14 дней, каждые 21 день + лапатиниб 1250 мг ежедневно. При контрольном обследовании по данным КТ от 19.01.2025 отмечено увеличение имеющихся очагов на 7%, что соответствовало стабилизации. Пациентке рекомендовано продолжить терапию по прежней схеме: капецитабин + лапатиниб. Однако при очередном обследовании по результатам КТ от 18.02.2025 наряду с дальнейшим увеличением метастазов в легких отмечено клиническое ухудшение состояния больной в виде усиления кашля. Зарегистрировано прогрессирование заболевания.

В связи с прогрессированием болезни пациентке рекомендовано проведение 5-й линии терапии по схеме: эрибулин + трастузумаб. С февраля по апрель 2025 г. пациентка получила 3 курса химио-таргетной терапии по схеме: эрибулин 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни + трастузумаб 6 мг/кг в 1-й день каждые 21 день.

08.04.2025 выполнена КТ, по результатам которой отмечена стабилизация заболевания (увеличение таргетных очагов в легких на 9%).

16.04.2025 пациентке по месту жительства, в отсутствие неврологической симптоматики, выполнена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, при которой выявлены множественные мелкие метастазы в обеих долях головного мозга.

С 19.05.2025 пациентка получает терапию 6-й линии по схеме: T-DXd 5,4 мг/кг каждые 3 нед. На момент начала терапии T-DXd рентгенологическая картина опухолевого поражения легких (КТ от 08.04.2025) выглядела следующим образом:

Справа:

- в прикорневых парамедиастинальных отделах S3 – узел 5,8 × 6,1 см, по-прежнему обтурирует и пролабирует в просвет субсегментарного бронха B3;
- в S7 нижней доли справа – узел 7,2 × 5,9 см, обтурирует B7, а также на большем протяжении стал обтурировать просвет одного из B6, обтурировать просвет ранее суженного B10 и суживать просветы B8–9;
- на этом же уровне в центральных отделах S8 – узел до 4,7 × 4,3 см.

Слева:

- в S4 – субплевральный узел с врастанием в костальную плевру, 6,0 × 4,5 см;
- в S8 нижней доли – узел 2,5 × 1,7 см.

При контрольном обследовании после 2 курсов, по результатам КТ от 10.07.2025, отмечена стабилизация болезни (уменьшение таргетных очагов на 16%). Клинически пациентка отметила улучшение самочувствия, уменьшение общей слабости, кашля. По данным МРТ головного мозга от 14.07.2025, по сравнению с исследованием от 16.04.2025, отмечается разнонаправленная динамика:

уменьшение размера одного очага в левой лобной доле с 0,8 × 0,6 см до 0,6 × 0,4 см, второй очаг размером 0,7 × 0,7 см перестал определяться, однако в области валика мозолистого тела и базальных ядер впервые описаны очаги до 0,4 см в диаметре.

Продолжена терапия T-DXd, побочных явлений не отмечено. Субъективно отмечается дальнейшее улучшение самочувствия, пациентка смогла выйти на работу. При контрольной КТ от 17.10.2025: уменьшение таргетных очагов на 14%. При МРТ головного мозга от 14.10.2025: ранее имевшиеся метастазы без изменений по размеру и количеству. Терапия T-DXd продолжается.

Таким образом, на текущий момент длительность терапии 6-й линии T-DXd у пациентки с МГМ составляет 5 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в арсенале онкологов имеются многочисленные препараты анти-HER2-направленного действия различных классов, включая конъюгаты «анти-тело – цитостатик». Это существенно расширяет терапевтические возможности, позволяет длительно контролировать болезнь и одновременно ставит задачу выработки оптимального алгоритма лечения.

Приведенный выше клинический случай поднимает несколько вопросов для обсуждения. Во-первых, следует отметить довольно частую ошибку при выборе тактики 1-й линии лечения у больных с *de novo* метастатическим РМЖ. В нашем случае пациентке начата терапия по схеме АС, что является этапом неоадьювантной терапии с последующим переходом на таксаны с анти-HER2-терапией. Однако такой подход не является стандартом лечения. При HER2-позитивном РМЖ терапия 1-й линии должна включать комбинацию доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба. В исследовании CLEOPATRA эта комбинация продемонстрировала медиану ВБП 18,5 мес., а медиану ОВ – 56,5 мес. [5].

После проведения 4 курсов АС пациентке выполняется хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии справа, что также является спорным вопросом. Проведение хирургического лечения у больных метастатическим раком изучалось в нескольких исследованиях, однако все они имеют ряд ограничений, а полученные результаты противоречивы. В одних исследованиях не выявлено преимуществ по выживаемости при проведении локального лечения, тогда как в других наблюдался положительный эффект, но только для больных с ER+ раком и изолированным поражением костей [19, 20]. В настоящее время считается, что хирургическое лечение может быть выполнено при ER+ или HER2+ подтипах РМЖ с целью лучшего локального контроля после выраженного длительного ответа на системную терапию (не менее 6 мес.). Кроме того, хирургическое лечение не должно мешать проведению системной терапии и обязательно сопровождается лучевой терапией по тем же принципам, что и при раннем раке. В нашем случае хирургическое лечение было проведено всего лишь после 4 курсов АС, т. е. врачи не имели возможности оценить степень контроля

заболевания при применении анти-HER2-направленной терапии. Лучевая терапия не была проведена, хотя для этого имелись показания (поражение 10 лимфатических узлов). Кроме того, выполнение хирургического вмешательства отложило проведение системного лечения на 2 мес.

Далее пациентке назначена терапия трастузумабом, пертузумабом и доцетакселом. Однако уже при первом контроле после 6 курсов отмечена отрицательная динамика опухолевого процесса в рамках стабилизации. Но в связи с субъективным ухудшением состояния через месяц при обследовании выявлено прогрессирование, и пациентке последовательно назначается терапия T-DM1, капецитабином и лапатинибом. К сожалению, наилучший ответ – отрицательная динамика в рамках стабилизации (длительность ВБП на 2 линиях терапии составила всего 6 мес.). При этом рентгенологическое прогрессирование сопровождается клиническим ухудшением: усиливаются слабость, одышка, кашель.

Далее пациентка получает терапию эрибулином и трастузумабом. После 3 курсов вновь отмечена отрицательная динамика в рамках стабилизации. И пациентке, в отсутствие неврологической симптоматики, выполнена МРТ головного мозга, на которой выявлено множественное метастатическое поражение. Это следующий спорный вопрос, который хотелось бы обсудить. Согласно клиническим рекомендациям ABC6–7 [21], МРТ головного мозга необходимо проводить только при возникновении неврологической симптоматики. В настоящий момент неясно, насколько смена системной терапии при асимптомных метастазах и стабилизации экстракраниальной болезни может оказать положительное влияние на дальнейший прогноз. На наш взгляд, наиболее оптимальной тактикой при единичных метастазах является проведение стереотаксической лучевой терапии (при ограниченном характере поражения головного мозга) с последующим продолжением прежней системной терапии. Более сложная ситуация в плане принятия решения возникает при множественных метастазах, требующих проведения облучения всего головного мозга (ОВГМ). Однако в последнее время данная процедура считается наименее предпочтительной из-за

риска когнитивных нарушений при ожидаемо продолжительной выживаемости. Возможной альтернативой ОВГМ является лекарственная терапия, например, комбинация тукатиниба, трастузамаба и капецитабина, которая в исследовании HER2CLIMB продемонстрировала медиану ВБП у больных с МГМ (77% из них получали предшествующую локальную терапию) 7,6 мес. [8]. Однако тукатиниб пока недоступен в Российской Федерации.

Еще одной эффективной опцией в данной ситуации, как указывалось выше, является T-DXd. В объединенном поисковом анализе данных пациентов с МГМ (n = 148), получавших лечение в исследованиях DESTINY-Breast01, 02 и 03, продемонстрирована частота ИК-ОО 45 % и медиана ВБП-ЦНС 12,3 мес. при леченых/стабильных метастазах и 18,5 мес. при нелеченых/активных метастазах [22].

В нашем случае пациентке с асимптомными МГМ и стабилизацией в легких была начата терапия T-DXd. Возможной альтернативой являлось продолжение терапии эрибулином и трастузумабом с наблюдением за МГМ и сменой лечения только при появлении неврологической симптоматики и/или росте метастазов. Какая из этих стратегий является наиболее оптимальной, могут показать только дальнейшие исследования. Однако с уверенностью можно сказать, что терапия T-DXd, назначенная в 6-й линии (впервые за все линии анти-HER2-терапии!), привела к положительной динамике опухолевого процесса в легких и выраженному клиническому улучшению. В головном мозге отмечена стабилизация процесса. Также следует отметить отсутствие побочных явлений на фоне терапии T-DXd.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность T-DXd в качестве 6-й линии терапии у пациентки с HER2-позитивным РМЖ и метастазами в легких и головном мозге в отсутствие ответа на предшествующие линии анти-HER2-терапии.



Поступила / Received 24.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 13.11.2025

Принята в печать / Accepted 14.11.2025

Список литературы / References

- Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(1):55–62. <https://doi.org/10.5858/2010-0454-RAR.1>.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783–792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>.
- Scheuer W, Friess T, Bartscher H, Bossenmaier B, Endl J, Hasmann M. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res*. 2009;69(24):9330–9336. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4597>.
- Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0).
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733–2743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320>.
- Awada A, Colomer R, Inoue K, Bondarenko I, Badwe RA, Demetriou G et al. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEFERT Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1557–1564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0237>.
- Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597–609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>.
- Marelli HE, Cenciarelli C, Hasan A. Potential of antibody-drug conjugates (ADCs) for cancer therapy. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):255. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02679-8>.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>.
- Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from

- T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097–5108. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2822>.
12. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610–621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
 13. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10390):1773–1785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00725-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00725-0).
 14. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, Debled M et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer.* 2019;121(12):991–1000. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0619-y>.
 15. Chhichholiya Y, Ruthuparna M, Velagaleti H, Munshi A. Brain metastasis in breast cancer: focus on genes and signaling pathways involved, blood-brain barrier and treatment strategies. *Clin Transl Oncol.* 2023;25(5):1218–1241. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-03050-z>.
 16. Montemurro F, Delalogue S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIb clinical trial. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1350–1358. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.020>.
 17. Pérez-García JM, Batista MV, Cortez P, Ruiz-Borrego M, Cejalvo JM, de la Haba-Rodríguez J et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: the DEBBRAH trial. *Neuro Oncol.* 2023;25(1):157–166. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac144>.
 18. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roeder-Schur S et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med.* 2022;28(9):1840–1847. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01935-8>.
 19. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1380–1388. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00135-7).
 20. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(11):3141–3149. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6494-6>.
 21. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS 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>.
 22. Hurvitz SA, Modi S, Li W, Park YH, Chung W, Kim SB et al. 3770 A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) from DESTINY-Breast (DB) -01, -02, and -03. *Ann Oncol.* 2023;34(S2):S335–S336. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.554>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Фролова
 Написание текста – М.А. Фролова, Е.В. Трусилова
 Сбор и обработка материала – М.А. Фролова, Е.В. Трусилова
 Обзор литературы – М.А. Фролова
 Анализ материала – М.А. Фролова, Е.В. Трусилова
 Редактирование – М.А. Фролова
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Фролова, Е.В. Трусилова

Contribution of authors:

Concept of the article – Mona A. Frolova
 Text development – Mona A. Frolova, Elena V. Trusilova
 Collection and processing of material – Mona A. Frolova, Elena V. Trusilova
 Literature review – Mona A. Frolova
 Material analysis – Mona A. Frolova, Elena V. Trusilova
 Editing – Mona A. Frolova
 Approval of the final version of the article – Mona A. Frolova, Elena V. Trusilova

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:

Фролова Мона Александровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; drfrolova@yandex.ru
Трусилова Елена Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; tev_86@mail.ru

Information about the authors:

Mona A. Frolova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; drfrolova@yandex.ru
Elena V. Trusilova, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; tev_86@mail.ru

Мутация BRCA как предиктор эффективности системного лечения у пациентки с первично-множественным синхронным раком (молочной железы, яичников и желудка)

Н.С. Призова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

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

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

Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗНО) становятся все более актуальной проблемой в онкологии из-за роста заболеваемости и сложности подбора оптимальной терапии. Герминальные мутации в генах *BRCA1/2* повышают риск развития рака молочной железы и яичников и могут служить предикторами чувствительности к системной терапии препаратами платины и PARP-ингибиторами, которые являются универсальными агентами для лечения этих ЗНО. В статье представлен клинический случай пациентки 63 лет с ПМЗНО: серозной карциномы яичников IV стадии с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов, раком молочной железы IIA стадии и перстневидно-клеточным раком желудка IIB стадии. При проведении молекулярно-генетического исследования методом NGS была выявлена герминальная мутация *BRCA1* (c.5382_5383insC). Пациентке проведено 6 курсов химиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин, что привело к значительному уменьшению опухолевых очагов яичников и молочной железы, а также стабилизации опухолевого процесса в желудке по данным инструментальных методов обследования. После достижения частичного ответа выполнено радикальное хирургическое вмешательство в объеме дистальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией Д2, экстирпации матки с придатками и радикальной мастэктомии справа. С учетом выявленной *BRCA1*-мутации пациентке в качестве поддерживающей терапии назначен PARP-ингибитор олапариб в течение 24 мес. в сочетании с ингибиторами ароматазы. На протяжении 2 лет наблюдения отсутствуют признаки прогрессирования какого-либо из выявленных ЗНО, терапия переносилась удовлетворительно, токсичность ограничивалась анемией 1-й степени. Данный клинический случай демонстрирует значение молекулярно-генетического тестирования и мультидисциплинарного подхода при ПМЗНО. Наличие герминальной мутации *BRCA1* позволило подобрать эффективную системную терапию, включающую платиносодержащую схему химиотерапии и PARP-ингибитор, и достичь стойкой ремиссии при множественной первично-синхронной опухолевой патологии. Приведенное наблюдение подчеркивает важность персонализированного подхода к лечению пациентов с множественными синхронными опухолями.

Ключевые слова: BRCA, рак молочной железы, рак желудка, рак яичников, первично-множественный синхронный, олапариб, клинический случай

Для цитирования: Призова НС, Болотина ЛВ, Корниецкая АЛ, Евдокимова СФ. Мутация *BRCA* как предиктор эффективности системного лечения у пациентки с первично-множественным синхронным раком (молочной железы, яичников и желудка). *Медицинский совет*. 2025;19(21):73–80. <https://doi.org/10.21518/ms2025-515>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BRCA mutation as a predictor of systemic therapy response in a patient with synchronous multiple primary cancer (breast, ovarian, and gastric cancer)

Natalia S. Prizova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

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

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

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Synchronous multiple primary malignancies (MPM) represent an increasingly relevant challenge in oncology due to rising the incidence and complexity of selecting optimal therapy. Germline mutations in *BRCA1/2* genes are associated with a higher risk of breast and ovarian cancers and may serve as predictors of sensitivity to systemic therapies, including platinum-based

chemotherapy and PARP inhibitors. We present a case of a 63-year-old female patient with MPM, including stage IV serous ovarian carcinoma with metastases in mediastinal lymph nodes, stage IIA breast carcinoma, and signet-ring cell gastric carcinoma stage IIB. Next-generation sequencing (NGS) identified a germline *BRCA1* mutation (c.5382_5383insC). The patient received six cycles of paclitaxel plus carboplatin chemotherapy, resulting in a significant reduction of ovarian and breast tumor lesions by more than threefold and stabilization of the gastric tumor as assessed by imaging. Following partial response, radical surgical treatment was performed, including distal subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy, hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, and right mastectomy. Considering the detected *BRCA1* mutation, maintenance therapy with the PARP inhibitor olaparib was administered for 24 months in combination with aromatase inhibitors. During two years of follow-up, no disease progression was observed, the therapy was well tolerated, and adverse effects were limited to grade 1 anemia. This case highlights the clinical value of molecular genetic testing and a multidisciplinary approach in patients with MPM. Identification of a germline *BRCA1* mutation allowed for selection of an effective systemic therapy, including platinum-based agents and a PARP inhibitor, achieving durable remission in the context of multiple synchronous primary tumors. The report underscores the importance of personalized treatment strategies for patients with synchronous multiple malignancies.

Keywords: *BRCA*, breast cancer, gastric cancer, ovarian cancer, synchronous multiple primary malignancies, olaparib, case report

For citation: Prizova NS, Bolotina LV, Kornietskaya AL, Evdokimova SF. *BRCA* mutation as a predictor of systemic therapy response in a patient with synchronous multiple primary cancer (breast, ovarian, and gastric cancer). *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(21):73–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-515>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Изучение феномена первичной множественности опухолей приобретает все большую актуальность и значимость. Это прежде всего связано с повсеместным увеличением числа больных с синхронными процессами. За последние 10 лет отмечается существенный рост заболеваемости первично-множественными злокачественными образованиями (ПМЗНО). Так, среди впервые выявленных злокачественных новообразований в 2024 г. на долю первично-множественных опухолей приходилось 11,6%, в 2015 г. – 6,7%. Контингент больных с первично-множественными опухолями на конец 2024 г. составил 309 824 человека, что соответствует 7,2% (2015 г. – 4,3%) от общего числа онкологических больных, находящихся под диспансерным наблюдением [1, 2]. Наибольшую часть ПМЗНО составляют пациенты с двумя локализациями. Случаи заболеваний тройной локализации колеблются в пределах от 0,75 до 16%. Частота метасинхронных опухолей варьирует от 70,87 до 88,2%, синхронных – от 11,8 до 29,13% [3].

Очень важную роль в развитии ПМЗНО играют герминальные мутации у пробандов [4]. Наличие герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* чаще всего обуславливает у женщин повышенный риск развития рака молочной железы и яичников. Носительство мутаций *BRCA* ассоциировано с примерно 60% риском развития рака молочной железы и 15–40% риском развития рака яичников в течение жизни [5–7]. Распространение патогенных мутаций *BRCA1* и *BRCA2* характеризуется выраженной географической и этнической вариабельностью. Так, у евреев-ашкенази, составляющих более половины населения современного Израиля, преобладают 2 мутации в гене *BRCA1* (185delAG, 5382insC) и одна мутация в гене *BRCA2* (6174delT), у жителей Исландии – мутация 999del5 в гене *BRCA2*. У славянского населения в странах Восточной Европы широкое распространение получили мутации *BRCA1* – 5382insC, 300T>G (C61G), 4153delA [8, 9]. В российской популяции преобладают мутации 5382insC в гене *BRCA1* (около 80% от общей популяции мутаций), а также

часто встречаются мутации 4153delA, 300T>G (C61G), 185delAG (около 20% от общей популяции мутаций)^{1,2}. Мутации в гене *BRCA2* также характеризуются повышенным риском возникновения рака простаты, поджелудочной железы и грудной (молочной) железы у мужчин [10–14]. Имеются отдельные данные о повышенной вероятности возникновения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, таких как колоректальный рак, рак желудка и рак пищевода у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, однако, эти сведения нуждаются в дополнительном изучении [15, 16]. У носителей мутаций *BRCA* зародышевой линии риск развития рака желудка в 4–6 раз выше и данный риск выше у пациентов с мутациями *BRCA1*, чем у пациентов с мутациями *BRCA2* [17, 18]. Среди всех случаев рака желудка, ассоциированного с мутацией *BRCA2*, 5,7% приходится на евреев ашкенази, что примерно в 5 раз выше, чем в общей популяции [19].

АСПЕКТЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ BRCA-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА

Важность определения патогенных вариантов мутаций генов *BRCA1/2* у больных раком молочной железы и яичников имеет особое клиническое значение для подбора эффективной противоопухолевой лекарственной терапии. Препараты платины и ингибиторы поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) демонстрируют более высокие показатели достижения объективных ответов и безрецидивной выживаемости у носителей мутаций *BRCA1/2* по сравнению с пациентами без наличия мутаций.

Отмечается, что дефицит функции *BRCA1/2* делает данный вид опухоли особо уязвимым к химиотерапевтическим средствам, повреждающим ДНК [20]. Механизм

¹ Любченко ЛН. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14. М.; 2009. 281 с. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/nasledstvennyi-rak-molochnoi-zhelezy-i-yaichnikov-dnk-diagnostika-individualnyi-prognoz-14>

² Поспехова НИ. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или рака яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.02.07. М.; 2011. 260 с. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/kompleksnyi-analiz-nasledstvennoi-formy-raka-molochnoi-zhelezy-i-yaichnikov-molekulyarno->

действия препаратов платины заключается в способности образовывать сшивки с пуриновыми основаниями ДНК, вызывая ее повреждение. Это, в свою очередь, индуцирует апоптоз в опухолевых клетках с нарушением ДНК репарации [21]. Добавление платинового агента к таксанам после проведенного курса антрациклинами у пациенток с раком молочной железы с наличием мутаций в гене *BRCA1/2* ассоциировано с более высокой частотой объективного ответа, по сравнению со стандартным режимом HAXT (58 против 31%). Кроме того, было установлено, что включение карбоплатина в стандартную схему неоадьювантной химиотерапии у пациенток с мутациями *BRCA 1/2* приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования. Так, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 82,6% против 47,9% [22].

Внедрение в онкологическую практику таргетного препарата олапариб значительно расширило возможности лекарственной терапии и способствовало разработке индивидуальных стратегий лечения рака яичников. Проведен ряд клинических исследований эффективности олапариба в лечении рака яичников. Так, на ESMO 2018 г. были представлены результаты исследования SOLO-1, на основании которых был предложен новый стандарт 1-й линии лечения для пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2*. В исследовании SOLO-1 участвовали больные раком яичников III–IV стадий с серозной *high grade* и эндометриоидной аденокарциномами и наличием мутации в генах *BRCA1/2*. После проведения стандартной химиотерапии 1-й линии (паклитаксел + карбоплатин) пациентки были рандомизированы в группу олапариба (таблетки 300 мг 2 раза в день в течение 2 лет в качестве поддерживающего лечения) и плацебо [23]. По оценке исследователей олапариб достоверно увеличил ВБП по сравнению с плацебо. Медиана времени без прогрессирования в группе олапариба составила 56 мес., в группе плацебо – 13,6 мес. Таким образом, риск прогрессирования опухолевого процесса снижается на 70% при приеме олапариба и половина больных раком яичников проживают 5 лет без признаков прогрессирования [24]. На ESMO 2022 представлен анализ 7-летнего наблюдения за данными пациентками. В группе олапариба медиана общей выживаемости (ОВ) была не достигнута, 7-летняя ОВ составила 67%. В группе плацебо медиана ОВ – 75,2 мес., 7-летняя ОВ – 46,5% [25]. Среди исследований по оценке эффективности лечения распространенного рака яичников в исследовании SOLO-1 получены лучшие показатели безрецидивной выживаемости больных на фоне терапии.

В рамках проведенного протокола среди основных видов токсичности при приеме олапариба зафиксированы тошнота, астения, рвота, анемия, диарея. Наиболее частым проявлением токсичности 3–4-й степени была анемия. Снижение дозы олапариба или временное приостановление терапии позволяли большинству пациенток продолжить лечение в дальнейшем.

Олапариб был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) в качестве адьювантной терапии пациенток с HER2-отрицательным раком молочной железы и выявленной мутацией в гене

BRCA, основываясь на результатах рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы OlympiA³. В данном исследовании пациенты после стандартного первичного лечения, включавшего хирургическое вмешательство до или после 6 циклов и больше неоадьювантной / адьювантной химиотерапии с лучевой терапией или без таковой, были рандомизированы 1:1 для приема олапариба 300 мг 2 раза в день в течение 1 года (n = 921) или плацебо (n = 915). У 70% пациентов в каждой группе выявлена мутация *BRCA1*, у 30% – мутация *BRCA2*. Первые результаты были представлены в 2021 г. на конференции ASCO. Через 3 года наблюдения выживаемость без инвазивного компонента составила 85,9% в группе олапариба против 77,1% в группе плацебо, что означает снижение относительного риска рецидива или смерти на 42% [26, 27]. ОВ через 4 года наблюдения составила 89,8% в группе олапариба против 86,4% в группе плацебо [28]. Шестилетние результаты также продолжают демонстрировать клинически значимую эффективность адьювантной терапии олапарибом в сравнении с плацебо. Так, 6-летняя ОВ составила 87,5% в группе олапариба против 83,2% в группе плацебо, а выживаемость без инвазивного компонента 79,6 против 70,3% соответственно [29].

Механизм действия PARP-ингибиторов при раке желудка в настоящее время не изучен до конца. Известно, что примерно 12% опухолей желудка имеют признаки дефицита гомологичной рекомбинации, а мутация *BRCA1* в российской популяции встречается примерно в 3% случаев, что позволяет задуматься об эффективности использования PARP-ингибиторов при данной нозологии⁴. В настоящий момент существует несколько исследований о применении PARP-ингибиторов как в монотерапии, так и в комбинации. Так, например, в исследовании I/II фазы NCT03008278 51 пациенту с генерализованной аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода проводилась терапия олапарибом и рамуцирумабом. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,8 мес. (95% ДИ 2,3–4,2), а медиана ОВ составила 7,3 мес. (95% ДИ 5,7–13,0). При стратификации по статусу HRD медиана ВБП увеличилась до 5,3 мес. для пациентов с HRD-положительными опухолями, достигла 2,5 мес. для HRD-отрицательных опухолей и 3,3 мес. для неизвестного статуса HRD (p = 0,27). Медиана ОВ для HRD-положительных опухолей оказалась 13,5, 6,9 мес. для HRD-отрицательных и 7,6 мес. для неизвестного HRD-статуса (p = 0,43). Увеличение ВБП и ОВ у пациентов с мутациями в генах *HRD* было статистически незначимым, что служит подспорьем для дальнейшего изучения эффективности PARP-ингибиторов при раке желудка [30].

Для иллюстрации эффективности применения препаратов платины и PARP-ингибиторов у пациентов – носителей мутации *BRCA* приводим клиническое наблюдение.

³ Lynparza approved in the US as adjuvant treatment for patients with germline *BRCA*-mutated HER2-negative high-risk early breast cancer. AstraZeneca. News release. March 11, 2022. Available at: <https://bit.ly/3tQePcn>.

⁴ Иванцов АО. Клинические и морфологические особенности *BRCA1*-ассоциированных опухолей человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12, 14.03.02. СПб.; 2019. 50 с. Режим доступа: https://www.niioncologii.ru/science/thesis/klinicheskie_i_morfologicheskie_osobennosti_brca1associirovannyh_opuholej_cheloveka/ivancov_avtoreferat.pdf.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 1960 г.р. обратилась в МНИОИ им.П.А.Герцена в марте 2023 г. с жалобами на периодические боли ноющего характера в малом тазу и кровянистые выделения из половых путей. По данным проведенного комплексного обследования по расшифровке МРТ органов малого таза кзади от матки определялось кистозно-солидное образование размером до 10 см, тазовые лимфоузлы не изменены. По данным КТ органов малого таза, грудной и брюшной полостей с в/в контрастированием были выявлены множественные увеличенные внутригрудные лимфатические узлы, местами образующие конгломераты: правые нижние паратрахеальные до 14 мм, бифуркационные до 19 мм, правые бронхопульмональные до 20 мм, трахеобронхиальные слева до 10 мм. В малом тазу определялся кистозно-солидный опухолевый конгломерат, вероятно, исходящий из яичников, общими размерами 108 × 71 мм. По брюшине единичные импланты, наибольшие в большом сальнике до 12 мм и в брыжейке подвздошной кишки до 22 мм (индекс PCI = 7), в тазу следовое количество выпота. По результатам морфологического исследования биоптата яичника обнаружен рост низкодифференцированной карциномы солидного строения. Иммуногистохимическая картина низкодифференцированной карциномы, вероятнее всего, серозной.

При дообследовании также у пациентки был диагностирован рак правой молочной железы cT2N0M0, IIA стадии. По данным УЗИ в правой молочной железе в проекции структур сосково-ареолярного комплекса определялись гипоехогенные опухолевые изменения, гетерогенной структуры, с неровными нечеткими контурами, размерами 22 × 17 × 12 мм. По результатам гистологического исследования: инвазивный протоковый рак молочной железы G2. При иммуногистохимическом исследовании в реакции с антителами к рецепторам эстрогенов выявлена интенсивная экспрессия 90% ядер клеток опухоли (Allred Score 8 баллов), в реакции с антителами к рецепторам прогестерона умеренная экспрессия 70% ядер клеток опухоли (Allred Score 7 баллов), экспрессия онкопротеина *cerbB-2* (HER2/neu) отрицательная, индекс пролиферативной активности Ki-67 – 24%.

При проведении ЭГДС на границе нижней трети тела и антрального отдела желудка по большой кривизне выявлена инфильтрация до 22 × 12 мм красного цвета, с конвергенцией складок. Взята биопсия, морфологически перстневидно-клеточный рак желудка с очагами изъязвления. Отмечалось повышение уровня опухолевых маркеров СА 125 до 909,7 Ед/мл, СА 72,4 – 17,62 Ед/мл.

Пациентке 1 апреля 2023 г. выполнена диагностическая лапароскопия с забором смывов с брюшины. Цитологическое и иммуноцитохимическое исследования с эпителиальным маркером МOC-31 подтвердили наличие единичных комплексов аденогенного рака среди клеток мезотелия. Выполнена пункция внутригрудного лимфатического узла. По данным морфологического исследования в лимфатическом узле определяется метастаз низкодифференцированного рака солидного строения, вероятнее всего, аденогенного. Проведено иммуногистохимическое исследование с применением антител к TTF1, CK7, WT1, Ingibin A,

Mammaglobin, ER, PR. Все опухолевые клетки экспрессируют CK7 и WT1, в них выявляется экспрессия ER-60%. Реакция с антителами TTF1, Ingibin A, Mammaglobin, PR – отрицательная. При сравнении данной метастатической опухоли с препаратами биопсии образования яичника отмечается схожее гистологическое строение и одинаковый иммунофенотипический профиль. Иммуноморфологическая картина соответствует метастазу серозной карциномы яичника во внутригрудные лимфатические узлы.

Таким образом, сформулирован окончательный клинический диагноз – «ПМCR: 1) Рак яичников cT3cN0M1(lym), IV ст. 2) Рак n/3 желудка cT3N0M0, IIB ст. 3) Рак правой молочной железы cT2N0M0, IIA ст. Люминальный тип B, Her2/neu-негативный подтип».

У пациентки обнаружена герминальная мутация в 20 экзоне гена *BRCA1* – инсерция со сдвигом рамки считывания, приводящая к появлению раннего стоп-кодона (c.5382_5383insC p.Gln1756ProfsTer74; rs80357906) посредством молекулярно-биологического исследования методом NGS. Мутация гена *BRCA2* не обнаружена.

Принимая во внимание первично-множественный характер заболеваний, распространенность опухолевого процесса яичников (с поражением внутригрудных лимфатических узлов), гистологическую структуру опухолей на межотделенческом консилиуме выработан план лечения – проведение курсов лекарственного противоопухолевого лечения препаратами паклитаксел + карбоплатин. С 04.05.2023 по 22.06.2023 реализовано 3 курса терапии. По данным контрольного инструментального обследования ранее выявленные множественные увеличенные внутригрудные лимфатические узлы не визуализируются, определяются единичные до 10 мм по короткой оси (рис. 1).

В малом тазу определяется кистозно-солидный опухолевый конгломерат, исходящий из яичников, общими размерами 45 × 62 мм (ранее при аналогичном исследовании до 108 × 71 мм). По брюшине выявляются единичные диссемины, наибольшие в большом сальнике до 12 мм (без динамики) и в брыжейке подвздошной кишки до 16 мм (ранее 22 мм). На УЗИ молочных желез от 31.07.2023 справа на том же фоне за ареолой визуализируется объемное образование размерами около 11 × 9 × 8 мм – по сравнению с предыдущим исследованием уменьшилось более чем в 2 раза. При эндоскопическом исследовании, выполненном в августе 2023 г., на границе нижней трети тела и антрального отдела желудка на границе большой кривизны и задней стенки визуализируется инфильтративно-язвенная опухоль размером до 2,2 см, с конвергенцией складок и дном, выстланным фибрином, при осмотре в режиме NBI – с патологически извитыми капиллярами в зонах изъязвления, без существенной динамики по сравнению с исследованием от 03.02.2023. Опухолевые маркеры от 27.07.2023 СА 125 – 8 Ед/мл; СА 72,4 – 11,9 ед/мл. Таким образом, по результатам контрольного обследования положительная динамика по заболеванию яичников и правой молочной железы, стабилизация онкологического процесса желудка. Принято решение о продолжении химиотерапевтического лечения по прежней схеме. Суммарно реализовано 6 курсов терапии по схеме паклитаксел + карбоплатин до 29.08.2023.

По данным контрольной КТ органов малого таза, грудной и брюшной полостей с в/в контрастированием внутригрудные и подмышечные лимфатические узлы не увеличены. В левом яичнике сохраняется опухолевое образование диаметром 36 мм (рис. 2). Лимфатические узлы не увеличены, по ходу воротной вены до 7 мм. В большом сальнике центрального мезогастрия узел до 15 мм (без динамики), в брыжейке подвздошной кишки до 16 мм (ранее 22 мм). Выпота в брюшной полости не выявлено. Также отмечалась эхографическая картина дальнейшей положительной динамики со стороны образования правой молочной железы по сравнению с исследованием от июля 2023 г. в виде уменьшения его размеров до 8 × 5 × 8 мм. По данным ЭГДС от 18.09.2023 без существенной динамики.

Учитывая положительную динамику, пациентке 07.10.2023 выполнено оперативное лечение в объеме дистальной субтотальной резекции желудка, ЛАЭ Д2, экстирпации матки с придатками.

По результатам планового морфологического заключения в желудке опухоль размером 3,3 × 0,6 см, тубулярная аденокарцинома желудка с перстневидноклеточным компонентом низкой степени злокачественности (Low-grade WHO 2019, умеренной степени дифференцировки (G2)). Опухолевые структуры распространяются в толще мышечного слоя стенки желудка. Определяются очаги эндолимфатической и периневральной опухолевой инвазии, достоверных признаков эндovasкулярной опухолевой инвазии не выявлено. Опухоль расположена на расстоянии 6,5 см от проксимального края резекции и в 11,0 см от дистального края резекции. Во всех исследованных краях резекции без опухолевого роста. G2 pT2 L1 VO Pn1 R0.

Морфологическая картина соответствует серозной карциноме левого яичника с вовлечением левой маточной трубы. Опухоль высокой степени злокачественности с признаками умеренно выраженного регресса опухоли на фоне проводимого лечения TRG 2 по системе Tumor Regression Grade. Матка, правые придатки с шейкой и перешейком атипичных клеток не содержит урT3b (FIGO IIIB) L0 VO Pn0 R0.

Всего выявлено и исследовано 22 лимфатических узла регионарной жировой клетчатки желудка, в 4 из которых определяются метастазы карциномы без экстранодального распространения, морфология которых различна. С целью уточнения гистогенеза метастазов (желудок? / яичник?) выполнено ИГХ-исследование. При ИГХ-исследовании из 22 лимфатических узлов регионарной жировой клетчатки метастазы тубулярного компонента аденокарциномы желудка в 3 лимфатических узлах наибольшим диаметром до 3 мм без экстранодального распространения pN2. Метастазы серозной аденокарциномы *high grade* в одном лимфоузле наибольшим диаметром до 15 мм без экстранодального распространения (pN1b).

Следующим этапом комплексного лечения выполнена радикальная мастэктомия справа, биопсия сторожевых лимфатических узлов. По данным гистологического исследования послеоперационного материала – инфильтративная протоковая карцинома правой молочной железы с выраженным терапевтическим патоморфозом. Достоверных признаков ангиоваскулярной и периневральной инвазии

не обнаружено. Размеры опухолевого ложа 27 × 20 мм. Края резекции без опухолевого роста. Класс остаточной опухолевой нагрузки RCB1 (1.317) урT2N0 R0 L0V0 Pn0, ИГХ: РЭ 7 баллов, РП 4 балла, Her2neu 1+, Ki-67 10%.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, первично-множественный характер заболевания, объемом выполненного оперативного вмешательства, наличие BRCA1 мутации, а также достигнутый положительный эффект на фоне проведения лекарственной противоопухолевой терапии по схеме паклитаксел + карбоплатин, пациентке была рекомендована поддерживающая терапия PARP-ингибитором олапариб в течение 2 лет или до прогрессирования (если последнее наступит раньше) в сочетании с адъювантной гормональной терапией ингибиторами ароматазы в течение 5 лет.

Пациентке регулярно проводятся контрольные обследования (27.02.2023, 14.06.2024, 18.09.2024, 22.01.2025, 27.06.2025, 24.10.2025), по данным которых признаков прогрессирования опухолевого процесса не отмечено (рис. 3). Опухолевые маркеры CA-125, CA 72.4 в пределах референсных значений.

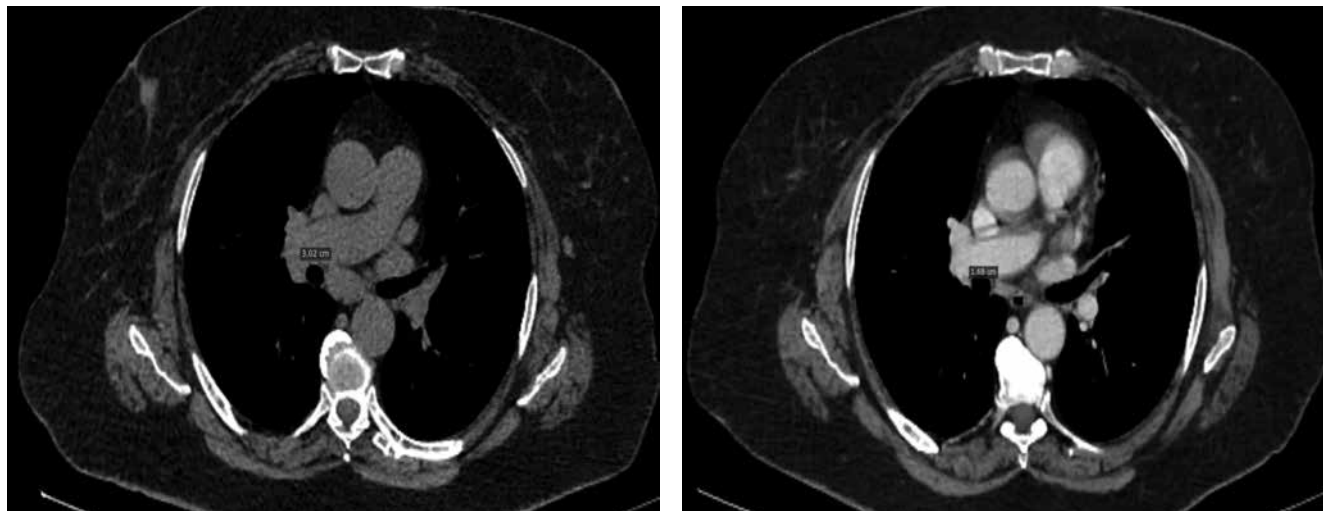
С учетом реализации всего объема поддерживающей таргетной терапии (24 мес.) принято решение об отмене олапариба. Пациентка продолжает гормональную терапию ингибиторами ароматазы. Очередное контрольное обследование запланировано на апрель 2026 г. Пациентка продолжает вести активный образ жизни, работает.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует прежде всего необходимость проведения комплексной своевременной диагностики, включая методы молекулярно-генетического профилирования, у пациентов для точной установки диагноза и определения рациональной лечебной тактики. Серьезную клиническую проблему представляет дифференциальная диагностика в отношении наличия у пациента второго / третьего синхронного новообразования и метастазами первичной опухоли. С этой целью важна морфологическая верификация всех доступных опухолевых очагов. Выполненные биопсии образования яичника, молочной железы, желудка, а также измененных внутригрудных лимфатических узлов и брюшины, сравнение биоптатов между собой и проведенные дополнительные ИГХ-исследования в представленном клиническом наблюдении позволили определить распространенность каждого из онкологических процессов, а выявленная посредством молекулярно-биологического исследования методом NGS мутация в 20 экзоне гена *BRCA1* явилась основным предиктором для выбора схемы 1-й линии лекарственной противоопухолевой терапии. Применение платиносодержащей химиотерапии позволило достичь положительной динамики в виде уменьшения в 3 раза опухолевого конгломерата в малом тазу и образования правой молочной железы и стабилизации рака желудка. Достигнутый эффект позволил выполнить радикальное симультанное оперативное вмешательство в объеме субтотальной резекции желудка, ЛАЭ Д2, экстирпации

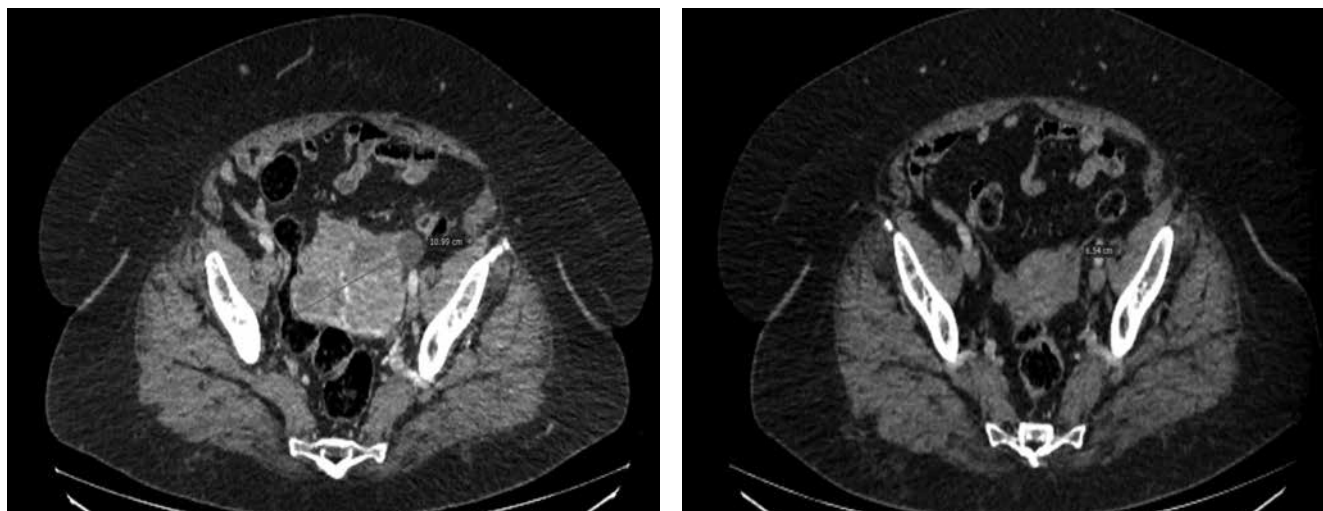
● **Рисунок 1.** КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием. Оценка динамики размеров метастатически измененных внутригрудных лимфатических узлов после 3-го курса химиотерапии

● **Figure 1.** Chest CT with IV contrast. Evaluation of the size dynamics of metastatic intrathoracic lymph nodes after the third cycle of chemotherapy



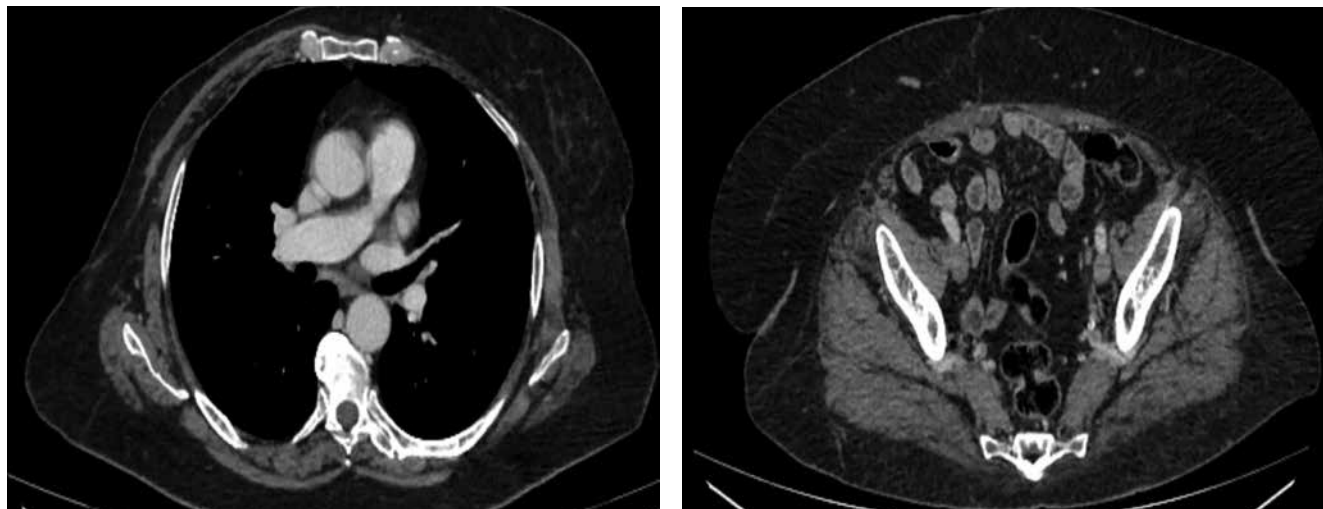
● **Рисунок 2.** КТ органов малого таза с в/в контрастированием. Динамика размеров опухолевого конгломерата в малом тазу после 6-го курса химиотерапии

● **Figure 2.** Pelvic CT with IV contrast. The size dynamics of a tumor mass in the pelvis after the sixth cycle of chemotherapy



● **Рисунок 3.** КТ-картина органов грудной клетки и малого таза в настоящее время

● **Figure 3.** Chest and pelvic CT image at present time



матки с придатками, резекции большого сальника, а затем радикальной мастэктомии справа. Настоящий клинический пример демонстрирует, что решение вопроса об оперативном этапе должно приниматься с тщательной оценкой рисков и потенциальной пользы, активная хирургическая тактика может быть оправдана даже при ПМЗНО и IV стадии опухолевого процесса.

Опираясь на результаты исследования SOLO1, назначение поддерживающей таргетной терапии препаратом олапариб в данной клинической ситуации представляется необходимым этапом лечения, что подтверждается длительностью безрецидивного периода, к настоящему времени превысившего 24 мес. На фоне терапии олапарибом клинически значимой токсичности не наблюдалось. Гематологическая токсичность не превышала 1-й ст. и проявлялась анемией. Другие нежелательные явления отмечены не были. Благодаря современной противоопухолевой системной терапии в сложной клинической ситуации удалось достигнуть длительного контроля над заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении отражена важность применения мультидисциплинарного подхода в лечении онкологических больных. Использование цитостатической, таргетной, гормональной терапии, а также хирургических этапов лечения позволило добиться стойкой и длительной ремиссии у пациентки – носителя мутации в гене *BRCA1*, несмотря на наличие местнораспространенных заболеваний желудка и молочной железы, генерализованного рака яичников с поражением внутригрудных лимфатических узлов. Применение современной противоопухолевой системной терапии, в том числе и в поддерживающем режиме, позволило на сегодняшний день при отсутствии токсических реакций достичь 2-летнего безрецидивного периода.



Поступила / Received 16.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2025

Принята в печать / Accepted 24.11.2025

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025 275 с. Режим доступа: <https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. *Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2016. 236 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yzkpup>.
- Zhai C, Cai Y, Lou F, Liu Z, Xie J, Zhou X et al. Multiple Primary Malignant Tumors – A Clinical Analysis of 15,321 Patients with Malignancies at a Single Center in China. *J Cancer*. 2018;9(16):2795–2801. <https://doi.org/10.7150/jca.25482>.
- Султанбаев АВ, Меньшиков КВ, Мусин ШИ, Измаилов АА, Меньшикова ИА, Султанбаева НИ. Предикторы первично-множественных злокачественных новообразований. Обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология*. 2023;13(3):221–228. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-221-228>.
- Sultanbaev AV, Menshikov KV, Musin SH, Izmailov AA, Menshikova IA, Sultanbaeva NI. Predictors of Multiple Primary Malignancies: Literature Review. *Creative Surgery and Oncology*. 2023;13(3):221–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-221-228>.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117–1130. <https://doi.org/10.1086/375033>.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329–1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
- Chai Y, Chen Y, Zhang D, Wei Y, Li Z, Li Q, Xu B. Homologous Recombination Deficiency (HRD) and BRCA 1/2 Gene Mutation for Predicting the Effect of Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2022;12(2):323. <https://doi.org/10.3390/jpm12020323>.
- Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):169–180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30891-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30891-4).
- Chaffee KG, Oberg AL, McWilliams RR, Majithia N, Allen BA, Kidd J et al. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. *Genet Med*. 2018;20(1):119–127. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.85>.
- Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*. 2020;77(1):24–35. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.025>.
- Silvestri V, Leslie G, Barnes DR, Agnarsson BA, Aittomäki K, Alducci E et al. Characterization of the Cancer Spectrum in Men With Germline BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants: Results From the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *JAMA Oncol*. 2020;6(8):1218–1230. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2134>.
- Sokol ES, Pavlick D, Khiabani H, Frampton GM, Ross JS, Gregg JP et al. Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association With Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:442–465. <https://doi.org/10.1200/po.19.00345>.
- Power R, Leavy C, Nolan C, White N, Clarke R, Cadoo KA et al. Prevalence of pancreaticobiliary cancers in Irish families with pathogenic BRCA1 and BRCA2 variants. *Fam Cancer*. 2021;20(2):97–101. <https://doi.org/10.1007/s10689-020-00205-1>.
- Avanesyan AA, Sokolenko AP, Ivantsov AO, Kleshchev MA, Maydin MA, Bizin IV et al. Gastric Cancer in BRCA1 Germline Mutation Carriers: Results of Endoscopic Screening and Molecular Analysis of Tumor Tissues. *Pathobiology*. 2020;87(6):367–374. <https://doi.org/10.1159/000511323>.
- Maccaroni E, Giampieri R, Lenci E, Scorticini L, Bianchi F, Belvederesi L et al. BRCA mutations and gastrointestinal cancers: When to expect the unexpected? *World J Clin Oncol*. 2021;12(7):565–580. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i7.565>.
- Chen W, Wang J, Li X, Li J, Zhou L, Qiu T et al. Prognostic significance of BRCA1 expression in gastric cancer. *Med Oncol*. 2013;30(1):423. <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0423-5>.
- Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(18):1365–1372. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.18.1365>.
- Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010;47(7):436–444. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.074237>.
- Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, Blotta S, Quaresima B, Martelli et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer*. 2003;88(8):1285–1291. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600859>.
- Иманитов ЕН, Криворотко ПВ, Еналдиева ДА, Бессонов АА, Донских ПБ, Соколенко АП и др. *Рак молочной железы: критерии включения в программу панельного генетического тестирования мутаций BRCA1/2*. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; 2023. 48 с. Режим доступа: https://brca-russia.ru/wp-content/uploads/2023/08/imyanitov_e_n_geneticheskoe_testirovanie_pri_rmzh_2023.pdf.
- Zhang J, Yao L, Liu Y, Ouyang T, Li J, Wang T et al. Impact of the addition of carboplatin to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy on survival in BRCA1/2-mutated triple-negative breast cancer. *Int J Cancer*. 2021;148(4):941–949. <https://doi.org/10.1002/ijc.33234>.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>.

24. Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1721–1731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00531-3).
25. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):609–617. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549>.
26. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>.
27. Adjuvant Olaparib Improves Disease-Free Survival in Early, High-Risk, BRCA-Mutated, HER2- Breast Cancer. *Oncologist.* 2021;26(S3):S3–S4. <https://doi.org/10.1002/onco.13863>.
28. Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD, Phillips K-A, Eisen A, Johannsson OT et al. VP1-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. *Annals of Oncology.* 2022;33(5):566–568. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.008>.
29. Garber J, Cameron D, Campbell Ch, Yothers G, Taboada M, El-Abed S et al. OlympiA: A phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients w/ germline BRCA1 & BRCA2 pathogenic variants & highrisk HER2-negative primary breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2025;31(12 Suppl.):GS1-09. <https://doi.org/10.1158/1557-3265.SABCS24-GS1-09>.
30. Cecchini M, Cleary JM, Shyr Y, Chao J, Uboha N, Cho M et al. NCI10066: a Phase 1/2 study of olaparib in combination with ramucirumab in previously treated metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2024;130(3):476–482. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02534-1>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.С. Призова, А.Л. Корниецкая

Написание текста – Н.С. Призова

Сбор и обработка материала – С.Ф. Евдокимова

Обзор литературы – Л.В. Болотина

Редактирование – Л.В. Болотина

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Болотина

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia S. Prizova, Anna L. Kornietskaya

Text development – Natalia S. Prizova

Collection and processing of material – Sevindzh F. Evdokimova

Literature review – Larisa V. Bolotina

Editing – Larisa V. Bolotina

Approval of the final version of the article – Larisa V. Bolotina

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:

Призова Наталия Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; sonrisa3n@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; lbolotina@yandex.ru

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; kornietskaya@mail.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, врач-онколог, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Information about the authors:

Natalia S. Prizova, 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; sonrisa3n@mail.ru

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

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, Oncologist, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Опыт применения комбинации нетупитант/палоносетрон у пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию по поводу рака мочевого пузыря

А.А. Грицкевич^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, grekaa@mail.ru

Т.П. Байтман^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>, bit.t@mail.ru

Т.А. Дмитриева¹, <https://orcid.org/0009-0006-4992-5487>, arust_tata@mail.ru

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

Резюме

Введение. Тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией, остаются одним из наиболее неприятных и опасных побочных эффектов. Нетупитант/палоносетрон (Акинзео) представляют собой эффективную и удобную в применении комбинацию лекарственных средств для профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих химиотерапию с умеренным или высоким эметогенным потенциалом.

Цель. Изучить эффективность применяемых в клинической практике схем профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с высокоэметогенной противоопухолевой химиотерапией рака мочевого пузыря (нетупитант/палоносетрон и апрепитант/ондансетрон).

Материалы и методы. Проспективно проанализирован опыт сопроводительной антиэметической терапии 47 пациентов, получавших противоопухолевую химиотерапию рака мочевого пузыря по схеме «гемцитабин + цисплатин». Показатели ответа были рассчитаны в острой (0–24 ч), отсроченной (24–120 ч) и общей фазах первого цикла введения.

Результаты и обсуждение. Частота полного ответа при пероральном применении нетупитанта/палоносетрона и апрепитанта/ондансетрона достигла 86,9% и 87,5% – в острой ($p = 0,2$), 82,6% и 75,0% – в отсроченной ($p = 0,02$) и 78,3% и 70,8% – в общей ($p = 0,04$) фазе соответственно. Прорывная рвота в течение 120 ч после введения цисплатина имела место у 17,4% пациентов группы нетупитанта/палоносетрона и у 20,8% пациентов группы апрепитанта/ондансетрона ($p = 0,25$). Все случаи прорывной рвоты развивались с 3-х по 5-е сут. Частота развития нежелательных побочных явлений была сопоставимой между группами нетупитанта/палоносетрона (65,1%) и апрепитанта/ондансетрона (62,3%). Большинство (95,7%) пациентов оценивали нежелательные побочные явления как легкой/умеренной интенсивности. За время наблюдения летальных исходов не было. Несмотря на малый объем выборки, полученные нами результаты соответствуют современным данным литературы.

Выводы. Нетупитант/палоносетрон обладают высокой эффективностью в профилактике индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты. Пероральная форма и однократный прием выгодно отличают препарат от более сложных схем антиэметической терапии предыдущего поколения. Современная антиэметическая профилактика позволяет улучшить качество жизни большинства пациентов, однако необходимо дальнейшее изучение проблемы индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цисплатин, нетупитант, палоносетрон, Акинзео, тошнота, рвота, профилактика

Для цитирования: Грицкевич АА, Байтман ТП, Дмитриева ТА. Опыт применения комбинации нетупитант/палоносетрон у пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию по поводу рака мочевого пузыря. *Медицинский совет.* 2025;19(21):81–87. <https://doi.org/10.21518/ms2025-492>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Netupitant/palonosetron combination in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with bladder cancer

Aleksander A. Gritskevich^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>, bit.t@mail.ru

Tata A. Dmitrieva¹, <https://orcid.org/0009-0006-4992-5487>, arust_tata@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Chemotherapy-induced nausea and vomiting remain among the most unpleasant and dangerous side effects. Netupitant/palonosetron (Akynzeo) is an effective and convenient combination therapy for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy with moderate to high emetogenic potential.

Aim. To evaluate the efficacy of clinically used regimens for the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic antitumor chemotherapy for bladder cancer (netupitant/palonosetron and aprepitant/ondansetron).

Materials and methods. We prospectively analyzed the experience of concomitant antiemetic therapy in 47 patients receiving gemcitabine-cisplatin antitumor chemotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. Response rates were calculated in the acute (0–24 h), delayed (24–120 h), and overall phases of the first GC cycle.

Results and discussion. Complete response rates with oral netupitant/palonosetron and aprepitant/ondansetron were 86.9% and 87.5% in the acute ($p = 0.2$), 82.6% and 75.0% in the delayed ($p = 0.02$), and 78.3% and 70.8% in the overall ($p = 0.04$) phases, respectively. Breakthrough vomiting within 120 hours after cisplatin administration occurred in 17.4% of patients in the netupitant/palonosetron group and 20.8% in the aprepitant/ondansetron group ($p = 0.25$). All cases of breakthrough vomiting developed between days 3 and 5. The incidence of adverse events (AEs) was comparable between the netupitant/palonosetron (65.1%) and aprepitant/ondansetron (62.3%) groups. Most patients (95.7%) rated their AEs as mild to moderate. There were no deaths during the follow-up period. Despite the small sample size, our results are consistent with the current literature data.

Conclusions. Netupitant/palonosetron is highly effective in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Its oral administration and single dose make it unique, distinguishing it from more complex previous-generation antiemetic therapy regimens. Modern antiemetic prophylaxis can improve the quality of life of most patients; however, further study of the problem of chemotherapy-induced nausea and vomiting is needed.

Keywords: bladder cancer, cisplatin, netupitant, palonosetron, Akynzeo, nausea, vomiting, prevention

For citation: Gritskevich AA, Baitman TP, Dmitrieva TA. Netupitant/palonosetron combination in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with bladder cancer. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(21):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-492>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 10-е место по заболеваемости в общемировой структуре злокачественных новообразований (ЗНО). Согласно прогнозам, частота заболеваемости РМП может возрасти к 2050 г. на 42% [1]. В России РМП ежегодно занимает 10–12-е место в структуре онкологической заболеваемости, чаще встречаясь у мужчин. В 2024 г. стандартизированный показатель заболеваемости РМП в нашей стране составил 6,05 на 100 000 населения. Средний возраст пациентов с впервые выявленным РМП составлял 68,4 года [2].

В соответствии с современными стандартами, при местнораспространенных и диссеминированных формах РМП в качестве 1-й линии терапии рекомендованы многокомпонентные режимы, основанные на цисплатине, отличающиеся высокой токсичностью, и в частности высокой эметогенностью¹ [3, 4].

Несмотря на значительные достижения в разработке новых и эффективных профилактических антиэметических средств, тошнота и рвота, вызванные химиотерапией (ХТ), остаются одним из наиболее неприятных и опасных побочных эффектов. В среднем до 80% всех пациентов, получающих ХТ, сталкиваются с этим осложнением [5]. До сих пор до 10% больных отказываются от ХТ или прерывают ее преждевременно именно из-за развития этих нежелательных явлений [6]. Не контролируемые должным образом ХТ-индуцированные тошнота и рвота приводят к дегидратации, электролитному дисбалансу и алиментарной недостаточности, а также отрицательно влияют на качество жизни пациентов и их приверженность к лечению [7, 8].

Фармакодинамика

Острая (в течение 24 ч после ХТ) рвота детерминирована преимущественно воздействием на периферический путь, связанный с рецепторами 5-гидрокситриптамина (5-HT₃). Отсроченная (2–5-е сут. после ХТ) рвота, как правило, обусловлена центральным путем, включающим рецепторы нейрокинина-1 (NK-1) [9].

Акинзео, действующими веществами которого являются нетупитант (селективный антагонист NK-1-рецепторов) и палонсетрон (селективный антагонист 5-HT₃-рецепторов с длительным периодом полувыведения) (NEPA), стал одной из первых коммерчески доступных фармацевтических пероральных комбинаций антиэметических препаратов. Препарат воздействует на 2 основных сигнальных пути, участвующие в развитии рвоты, и отличается удобством применения (однократный пероральный прием), что повышает комплаентность [10]. В исследованиях фазы II и III было доказано, что нетупитант/палонсетрон эффективен и безопасен при использовании в качестве профилактики острой и отсроченной ХТ-индуцированной тошноты и рвоты [10–12].

Механизм действия палонсетрона обусловлен преимущественно блокадой серотониновых 5-HT₃-рецепторов, участвующих в развитии острой рвоты^{2,3} [5]. В отличие от антагонистов 5-HT₃-рецепторов I поколения (ондансетрон и гранисетрон), палонсетрон проявляет большую аффинность к 5-HT₃-рецепторам [5].

Нетупитант подавляет взаимодействие между веществом Р и рецепторами NK1, таким образом, нарушая передачу сигналов, способствующих развитию отсроченной

¹ https://guidelines.nccn.org/guidelines/Bladder2_2025.

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/akynzeo>.

³ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210493Orig1s002lbl.pdf.

рвоты. Через 6 ч после введения разовой дозы нетупитанта здоровым мужчинам активность рецепторов NK1 составляла $\geq 90\%$ в областях головного мозга, задействованных в развитии рвоты центрального генеза (затылочной и лобной коре, полосатом теле). По результатам мониторинга в течение 96 ч под действием нетупитанта отмечено постепенное снижение активности рецепторов.

Примечательно, что палонсетрон и нетупитант обладают синергизмом. Кроме того, комбинация этих препаратов обладает анксиолитическим и антидепрессивным эффектами [13].

Стандартные показания

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по профилактике ХТ-индуцированной тошноты и рвоты, в рутинной практике применяется сочетание антагониста 5-HT₃-рецепторов и дексаметазона [14, 15]. В настоящее время комбинированные препараты (в т. ч. нетупитант/палонсетрон) рекомендуются только для высокоэметогенных схем ХТ, т. е. схем, вызывающих рвоту у 90% пациентов, в частности, содержащих цисплатин, антрациклин/циклофосфамид, доксорубин и др. [14, 15].

В последние годы все чаще рассматривают роль индивидуальных факторов риска тошноты и рвоты у отдельных групп пациентов. Так, в руководствах MASCC/ESMO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology) пациенты в возрасте до 50 лет, получающие препараты платины, упоминаются как подгруппа высокого риска, а в руководствах NCCN (National Comprehensive Cancer Network) признаются дополнительные факторы риска (такие как более молодой возраст, женский пол, токсикоз при беременности в анамнезе или предшествующая нейротоксичность, вызванная ХТ) [14, 15]. Современная тенденция к персонализации антиэметической терапии обуславливает исходное назначение этой когорте пациентов антагонистов NK-1-рецепторов даже при ХТ умеренной степени эметогенности [14, 15].

Цель – изучить эффективность применяемых в клинической практике схем профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с высокоэметогенной противоопухолевой химиотерапией рака мочевого пузыря. В данной статье представлены результаты антиэметической профилактики в острой, отсроченной и общей фазах первого цикла химиотерапии по схеме «гемцитабин + цисплатин».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование были включены 47 пациентов, проходивших противоопухолевую ХТ РМП по схеме «гемцитабин + цисплатин» (ГС) за период с января 2019 г. по июль 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Все пациенты дали письменное информированное согласие до начала лечения.

В исследование вошли пациенты в возрасте ≥ 18 лет, с диагнозом «рак мочевого пузыря», общее состояние по

шкале ECOG составляло 0–2 балла. Ни один из пациентов ранее не получал ХТ, в т. ч. стандартную ХТ производными платины. Критериями невключения в исследование являлось метастатическое поражение центральной нервной системы, лептоменингеальный канцероматоз, первично-множественный синхронный рак, а также лучевая терапия, планируемая за неделю до или в течение 5 дней после введения цисплатина. Большинство пациентов составили мужчины (40 (85,1%)), женщин было 7 (14,9%). Средний возраст пациентов составил 67,3 (41–80) года. 18 (38,3%) пациентов получали неоадьювантную ХТ, 29 (61,7%) – ХТ по поводу впервые выявленного отдаленного метастатического поражения.

На этапе включения все пациенты были обследованы в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости (или магнитно-резонансной диффузии всего тела), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, сканирования костей скелета. У всех пациентов на этапе включения и в процессе лечения оценивали показатели общего и биохимического анализов крови, показатели электрокардиографии (ЭКГ), динамику артериального давления.

В исследуемую группу вошло 23 пациента, получавших нетупитант/палонсетрон 300 + 0,5 мг, внутрь однократно, перед введением цисплатина, а также дексаметазон 8 мг, внутривенно за 30 мин до введения цисплатина. Группа контроля была представлена 24 пациентами, получавшими апрепитант 125 мг, и ондансетрон 8 мг, внутрь, 1 раз в день за 60 мин, а также дексаметазон 8 мг, внутривенно за 30 мин до введения цисплатина, затем – апрепитант по 80 мг внутрь утром 2-го и 3-го дня после введения химиотерапевтического препарата. Средняя доза цисплатина в сравниваемых группах была сопоставимой: 70 мг/м². Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам. Пациенты с дополнительными факторами риска тошноты и рвоты (в соответствии с критериями NCCN, возраст до 50 лет, женский пол, токсикоз при беременности в анамнезе) были относительно равномерно распределены: 4 (17,4%) – в группе нетупитанта/палонсетрона и 5 (20,8%) – в группе апрепитанта/ондансетрона.

В течение 5-дневного периода после введения цисплатина (0–120 ч) каждый пациент заполнял дневник, фиксируя эпизоды рвоты, выраженность тошноты и принимаемые препараты, включая антиэметики. Выраженность тошноты оценивали с помощью 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в диапазоне от «отсутствие тошноты» (0 баллов) до «тошнота настолько сильная, насколько это возможно» (10 баллов). Полный ответ на препарат расценивали как отсутствие рвоты и потребности в препаратах для купирования рвоты после последнего введения антиэметика, возможна слабая тошнота. Частичный эффект – один эпизод рвоты или тошнота средней и высокой степени тяжести. Показатели ответа были рассчитаны в острой (0–24 ч), отсроченной (24–120 ч) и общей фазах первого цикла введения ГС.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота полного ответа при пероральном применении нетупитанта/палоносетрона и апрепитанта/ондансетрона достигла 86,9% и 87,5% – в острой ($p = 0,2$), 82,6% и 75,0% – в отсроченной ($p = 0,02$), 78,3% и 70,8% – в общей ($p = 0,04$) фазе соответственно. Таким образом, имела место тенденция к большей частоте полных ответов при приеме нетупитанта/палоносетрона, однако в связи с малым объемом выборки оценка ее значимости затруднена. Ежедневные показатели отсутствия рвоты и выраженной тошноты были схожи для нетупитанта/палоносетрона и апрепитанта/ондансетрона в 1–2-е и 4–5-е сут. от введения цисплатина и значительно выше при применении нетупитанта/палоносетрона на 3-и сут. (86,9% против 75,0%, $p = 0,05$).

Прорывная рвота в течение 120 ч после введения цисплатина имела место у 17,4% пациентов группы нетупитанта/палоносетрона и 20,8% – у пациентов группы апрепитанта/ондансетрона ($p = 0,25$). Все случаи прорывной рвоты развивались с 3-х по 5-е сут. При этом частота встречаемости прорывной рвоты была сопоставима для пациентов группы нетупитанта/палоносетрона и апрепитанта/ондансетрона на 3-и (8,7% против 12,5%, $p = 0,08$), 4-е (17,4% против 16,7%, $p = 0,12$) и 5-е сут. (8,7% против 8,4%, $p = 0,23$). Аналогичные результаты наблюдались в отношении выраженной тошноты: на 3-й день (8,7% против 8,4%, $p = 0,25$), 4-й день (13,0% против 16,7%, $p = 0,08$) и на 5-й день (4,3% против 4,2%, $p = 0,16$) в группах нетупитанта/палоносетрона и апрепитанта/ондансетрона соответственно.

Среди пациентов с высоким индивидуальным риском чаще отмечалась более выраженная (в среднем на 2,5 балла выше по ВАШ) тошнота, чем в общей группе, однако тенденции к отличию по частоте развития рвоты не было выявлено.

Частота развития нежелательных побочных явлений (НПЯ) была сопоставимой между двумя группами: нетупитант/палоносетрон – 65,1%, апрепитант/ондансетрон – 62,3%. Наиболее распространенными НПЯ были утомляемость (34,7% – нетупитант/палоносетрон и 29,1% – апрепитант/ондансетрон), запор (13,0% – нетупитант/палоносетрон и 16,6% – апрепитант/ондансетрон), головная боль (17,4% – нетупитант/палоносетрон, 16,6% – апрепитант/ондансетрон). Большинство (95,7%) пациентов оценивали НПЯ как легкой/умеренной интенсивности. Изменения показателей биохимического анализа крови (повышение печеночных трансаминаз, повышение уровня креатинина) и изменения 12-канальной ЭКГ по сравнению с исходным уровнем были клинически незначимыми. За время наблюдения летальных исходов не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным ограничением представленного исследования является малый объем выборки. Несмотря на это, полученные нами результаты сопоставимы с современными данными литературы.

Одними из первых оценили эффективность комбинации «нетупитант/палоносетрон», в сравнении с сочетанием апрепитант/гранисетрон, L. Zhang et al. в 2018 г. в рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы. Было доказано, что однократный режим нетупитанта/палоносетрона является не менее эффективным, чем трехдневный профилактический режим апрепитанта/гранисетрона. В исследование были включены пациенты, получавшие высокоэметогенную ХТ на основе цисплатина. В 1-й группе пациенты получали нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг + дексаметазон 12 мг внутрь в первый день; далее во 2–4-й дни – по 8 мг дексаметазона внутрь ежедневно; во 2-й группе в первый день лечения пациенты получали 125 мг апрепитанта, гранисетрон 3 мг в/в + дексаметазон 12 мг перорально, в последующие 2-й и 3-й дни – внутрь 80 мг апрепитанта и 8 мг дексаметазона, на 4-й день – дексаметазон 8 мг. Средняя доза цисплатина в сравниваемых группах была сопоставимой. В составе используемых схем ХТ в равной степени присутствовали гемцитабин, пеметрексед, доцетаксел, этопозид. Эффективность режима «нетупитант + палоносетрон» оказалась сопоставимой с комбинацией «апрепитант/гранисетрон»: частота полного ответа составила 73,8% и 72,4% соответственно (95% ДИ: 4,5–7,5%). При этом в группе нетупитанта/палоносетрона большее число больных не нуждались в дополнительном лечении (96,6% и 93,5% соответственно; 95% ДИ: 0,2–6,1%). Профиль безопасности нетупитанта/палоносетрона был схож с контрольным режимом: наиболее частыми жалобами стали запор (8% – в группе нетупитанта/палоносетрона и 6,3% – в группе апрепитанта/гранисетрона) и икота (2,7 и 1,4% соответственно) [16].

J. Chang et al. в 2020 г. провели подробное, по суткам от начала лечения, сопоставление антиэметического эффекта нетупитанта/палоносетрона и апрепитанта/гранисетрона в рамках одного цикла высокоэметогенной цисплатин-содержащей ХТ. В рандомизированном двойном слепом исследовании 667 пациентов с солидными опухолями, ранее не получавших ХТ, получали либо однократную дозу нетупитанта/палоносетрона перед ХТ на основе цисплатина, либо трехдневный курс апрепитанта/гранисетрона в обеих группах с введением дексаметазона в 1–4-е сут. При этом 363 (54%) пациента получали высокую (≥ 70 мг/м²) дозу цисплатина. Несмотря на то что показатели полного ответа были схожими для нетупитанта/палоносетрона и апрепитанта/гранисетрона во время острой, отсроченной и общей фазы, у значительно меньшего числа пациентов из 1-й группы имела место прорывная тошнота и рвота на 3–5-е сут. после начала терапии как в общей выборке, так и среди тех, кто получал высокие дозы цисплатина. Кроме того, в группе апрепитанта/гранисетрона была отмечена более высокая частота встречаемости тяжелых осложнений, чем в группе нетупитанта/палоносетрона [17].

В метаанализе M. Prasad Singh et al. в 2025 г. было представлено сравнение нетупитанта/палоносетрона и антиэметической профилактики на основе апрепитанта. Группы продемонстрировали сопоставимые

показатели полного ответа (78,6% и 72% соответственно, 95% ДИ: 1,00–1,11; $p = 0,04$). Исход «отсутствие значимой тошноты» был схожим как в группе нетупитанта/палоносетрона, так и в группе апрепитанта (78,7% против 71%, 95% ДИ: 1,02–1,13; $p = 0,82$). Исход «отсутствие рвоты» был схожим: 77,1% против 74,5%, 95% ДИ: 0,98–1,10, $p = 0,23$ [18].

При анализе 7 рандомизированных клинических исследований, проведенных в 2014–2023 гг., выявлено, что комбинация «нетупитант/палоносетрон» и дексаметазона является одной из наиболее эффективных среди схем на основе антагонистов NK1 в сочетании с антагонистом рецептора 5HT3 и дексаметазоном в контроле тошноты (RR острой фазы 1,20; 95% ДИ: 1,05–1,36; отсроченной фазы – 1,21; 95% ДИ: 1,05–1,40) и снижении потребности в неотложной терапии (RR острой фазы 1,45; 95% ДИ: 1,07–1,95; RR отсроченной фазы 1,75; 95% ДИ: 1,10–2,78). Частота НПЯ была сопоставимой (RR 1,03; 95% ДИ: 0,96–1,10). Примечательно, что эффект нетупитанта/палоносетрона был особенно выражен на фоне групп сравнения при применении схем ХТ с умеренной эметогенностью: в общей и острой фазах умеренно эметогенной ХТ нетупитант/палоносетрон характеризовался значимо большей частотой достижения полного ответа (RR 1,31; 95% ДИ: 1,07–1,60 и RR 1,46; 95% ДИ: 0,94–2,28 соответственно), для отсроченной фазы эффективность была сопоставима [19].

Напротив, метаанализ индивидуальных клинических данных пациентов, проведенный R.M. Navari et al. в 2025 г., продемонстрировал статистически значимо более высокую частоту полного ответа в общей и отсроченной фазах для комбинаций «нетупитант/палоносетрон» (исследовали как пероральную, так и парентеральную формы) при сопоставимой эффективности «нетупитанта/палоносетрона» и комбинаций на основе апрепитанта в острой фазе. Это преимущество также отражалось в более низкой частоте развития прорывной рвоты на 3, 4 и 5-й дни терапии, при этом у пациентов, получавших нетупитант/палоносетрон, наблюдалось значительно меньше рецидивов симптомов, чем у пациентов, получавших апрепитант [20]. Авторы обосновали подобное различие особенностями распределения нетупитанта и апрепитанта на рецепторах (RO) головного мозга, описанными M. Aapro et al. в 2024 г. При стандартных схемах применения снижение RO нетупитанта было более постепенным, чем таковое для апрепитанта: RO оставалось высоким до 120 ч как для нетупитанта, так и для апрепитанта, однако через 168 ч оно составляло 70% для нетупитанта и 39% – для апрепитанта, а через 480 ч (20-е сут.) – 22% против 0% [21].

В свете современной тенденции к персонализации антиэметической профилактики особый интерес представляют фармакогенетические исследования, посвященные анализу индивидуального риска развития тошноты и рвоты. В настоящее время установлено, что полиморфизмы HTR3C и ABCB1 связаны с острой ХТ-индуцированной тошнотой и рвотой, ограниченные данные позволяют предположить, что TACR1 является генетическим

фактором риска отсроченной ХТ-индуцированной тошноты и рвоты [22–25]. В своем исследовании W. Ye et al. в 2025 г. проводили комбинированную антиэметическую профилактику 129 пациентам перед началом высокоэметогенной ХТ по поводу рака молочной железы: режимы А и В включали апрепитант/ондансетрон/дексаметазон без/с оланзапином соответственно; режим С включал нетупитант/палоносетрон/дексаметазон. Генотипы пациентов анализировали по трем генам: *HTR3A*, *HTR3B* и *TACR1*. Было выявлено, что пациентки, гомозиготные по ТТ (р.129Tyr) несинонимичного варианта в *HTR3B* rs1176744 и гомозиготные по GG *TACR1* rs3821313, имели лучшие результаты при схеме лечения В. Анализ дигенного взаимодействия дополнительно выявил, что гомозиготы ТТ по rs1176744 и гомозиготы GG по rs3821313 достигли самого высокого уровня полных ответов при схеме лечения В (83% в отличие от 29% при схеме лечения А ($p = 0,0027$)). У гомозигот GG по гену *HTR3A* rs1176722 и гену *TACR1* rs3821313 наблюдался самый низкий ответ на схему А с частотой полного ответа 17%, тогда как у пациентов, получавших схему В, частота полного ответа была самой высокой (70%, $p = 0,0159$). С другой стороны, у пациентов с комбинациями генотипов rs1176744 (GG или GT) и rs3821313 (AA или GA) наблюдалась самая высокая частота полного ответа (67%) при режиме С по сравнению с режимом А (50%) или В (17%; $p = 0,2089$) [26].

ВЫВОДЫ

Полученные данные указывают на высокую эффективность при сопоставимом уровне токсичности нетупитанта/палоносетрона в профилактике ХТ-индуцированной тошноты и рвоты, что не противоречит результатам опубликованных ранее клинических исследований и метаанализов. Этот комбинированный препарат характеризуется одновременным воздействием на два ключевых механизма развития рвоты, что в большинстве случаев обеспечивает надежность однократного приема. Однократный прием в сочетании с высокой эффективностью и приемлемым профилем токсичности благоприятно влияет на общее состояние пациента и комплаентность к терапии. Синергетический эффект компонентов, пероральная форма и однократный прием определяют преимущество данного препарата перед более сложными схемами антиэметической терапии предыдущего поколения.

Современная антиэметическая профилактика позволяет улучшить качество жизни большинства пациентов, в т. ч. получающих высокоэметогенную ХТ, однако и сегодня проблема ХТ-индуцированной тошноты и рвоты не решена окончательно. Выявление индивидуальных факторов риска, развитие фармакогенетических исследований призваны обеспечить персонализированный подход к сопроводительной терапии.



Поступила / Received 16.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2025
Принята в печать / Accepted 12.11.2025

Список литературы / References

- Weir HK, Thompson TD, Stewart SL, White MC. Cancer Incidence Projections in the United States Between 2015 and 2050. *Prev Chronic Dis.* 2021;18:210006. <https://doi.org/10.5888/pcd18.210006>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2025. 178 с.
- Румянцев АА, Булычкин ПВ, Волкова МИ, Гладков ОА, Зуков РА, Матвеев ВБ, Носов ДА. Рак мочевого пузыря. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2):221–241. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09>.
- Rumyantsev AA, Bulychkin PV, Volkova MI, Gladkov OA, Zukov RA, Matveev VB, Nosov DA. Bladder cancer. *Malignant Tumours.* 2024;14(3s2):221–241. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09>.
- Грицкевич АА, Байтман ТП, Мишугин СВ, Попов АЮ, Оганян ВА, Русаков ИГ, Костин АА. Опыт применения атезолизумаба в первой линии терапии метастатической уротелиальной карциномы. *Медицинский совет*. 2022;16(22):58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64>.
- Gritskevich AA, Baitman TP, Mishugin SV, Popov AYU, Oganyan VA, Rusakov IG, Kostin AA. Atezolizumab (Tecentriq) as first-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64>.
- Кедрова АГ, Беришвили АИ. Комбинация нетупитант/палоносетрон (НЕПА; Акинзео®) в профилактике тошноты и рвоты у больных раком молочной железы, получающих антрациклинсодержащую химиотерапию. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2023;19(3):54–62. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-54-62>.
- Kedrova AG, Berishvili AI. Netupitant/palonosetron (NEPA; Akynzeo®) combination in prevention of the nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracycline-based chemotherapy. *Opuholi Zenskoj Reproktivnoy Sistemy.* 2023;19(3):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-54-62>.
- Багрова СГ, Артамонова ЕВ. Акинзео: простое решение сложной проблемы (новая высокоэффективная стратегия комбинированной антиеметической терапии). *Фармакология & Фармакотерапия*. 2023;(2):50–60. Режим доступа: <https://pmp-agency.ru/tpost/vfo25bi2o1-akinzeo-prostoe-reshenie-slozhnoi-proble>.
- Bagrova SG, Artamonova EV. Akynzeo: a simple solution to a complex problem (a new highly effective strategy for combined antiemetic therapy). *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2023;(2):50–60. (In Russ.) Available at: <https://pmp-agency.ru/tpost/vfo25bi2o1-akinzeo-prostoe-reshenie-slozhnoi-proble>.
- Vaid AK, Gupta S, Doval DC, Agarwal S, Nag S, Patil P et al. Expert Consensus on Effective Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: An Indian Perspective. *Front Oncol.* 2020;10:400. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00400>.
- Gupta S, Mv C, Thomas B, Biswas G, Gupta S, Dattatreya PS et al. An Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Observational Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Akynzeo® in the Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in India. *Cureus.* 2024;16(3):e56447. <https://doi.org/10.7759/cureus.56447>.
- Aapro M. CINV: still troubling patients after all these years. *Support Care Cancer.* 2018;26(Suppl. 1):5–9. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4131-3>.
- Vaswani B, Dattatreya PS, Bhagat S, Patil S, Barkate H. The effectiveness of NEPA in the prevention of chemotherapy-induced nausea vomiting among chemo naive patients in an Indian setting. *BMC Cancer.* 2021;21(1):601. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08342-1>.
- Aapro M, Karthaus M, Schwartzberg L, Bondarenko I, Sarosiek T, Oprean C et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron. *Support Care Cancer.* 2017;25(4):1127–1135. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3502-x>.
- Molassiotis A, Jordan K, Karthaus M, Dranitsaris G, Roeland EJ, Schwartzberg L et al. Personalised Antiemetic Prophylaxis with NEPA for Patients at High-Risk of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy: Results from the Randomised, Multinational MyRisk Trial. *Ann Oncol.* 2025;S0923-7534(25)04964-6. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.10.017>.
- Yang C, Xu P, Wu T, Fan Y, Li Q, Zhang J et al. Safety assessment of neurokinin-1 receptor antagonist: real-world adverse event analysis from the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2024;15:1413709. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1413709>.
- Scotté F, Schwartzberg L, Iihara H, Aapro M, Gralla R, Hesketh PJ et al. 2023 updated MASCC/ESMO Consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic risk antineoplastic agents. *Support Care Cancer.* 2023;32(1):45. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-08222-3>.
- Владимирова ЛЮ, Гладков ОА, Королева ИА, Румянцев АА, Семиглазова ТЮ, Трякин АА и др. Тошнота и рвота. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2):32–47. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02>.
- Vladimirova LYU, Gladkov OA, Koroleva IA, Rumyantsev AA, Semiglazova TYU, Tryakin AA et al. Nausea and vomiting. *Malignant Tumors.* 2024;14(3s2):32–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02>.
- Zhang L, Lu S, Feng J, Dechaphunkul A, Chang J, Wang D et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol.* 2018;29(2):452–458. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx698>.
- Chang J, Chen G, Wang D, Wang G, Lu S, Feng J et al. Efficacy of NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, vs a 3-day aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in Chinese patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) in a randomized Phase 3 study. *Cancer Med.* 2020;9(14):5134–5142. <https://doi.org/10.1002/cam4.3123>.
- Prasad Singh M, Prakash Gurunthalangam M, Katiyara V, Kambley S. Efficacy of Netupitant–Palonosetron Combination Therapy Compared to Aprepitant-Based Regimens for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis. *Indian J Gynecol Oncolog.* 2025;23:61. <https://doi.org/10.1007/s40944-025-00991-5>.
- 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>.
- Navari RM, Tyler T, Inui N, Iihara H, Bonizzoni E, Park YH et al. Individual patient data meta-analysis of NEPA versus aprepitant-based antiemetic regimens for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Future Oncol.* 2025;21(21):2823–2833. <https://doi.org/10.1080/14796694.2025.2542108>.
- Aapro M, Iihara H, Olivari Tilola S, Bernareggi A. Model-predicted Neurokinin-1 (NK1) receptor occupancy of netupitant versus aprepitant over an extended time period: implications for controlling nausea and vomiting associated with Antibody-Drug Conjugates (ADCs). *Clin Cancer Res.* 2025;31(12 Suppl.):P1-04-03. <https://doi.org/10.1158/1557-3265.SABCS24-P1-04-03>.
- Eliassen A, Dalhoff K, Mathiasen R, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Schelde AB et al. Pharmacogenetics of antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;149:102939. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102939>.
- Eliassen A, Kornholt J, Mathiasen R, Wadt K, Stoltze U, Brok J et al. Background sensitivity to chemotherapy-induced nausea and vomiting and response to antiemetics in paediatric patients: A genetic association study. *Pharmacogenet Genomics.* 2022;32(2):72–78. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000460>.
- Tsuji D, Matsumoto M, Kawasaki Y, Kim YL, Yamamoto K, Nakamichi H et al. Analysis of pharmacogenomic factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;87(1):73–83. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04177-y>.
- Ghorbani M, Namazi S, Dehghani M, Razi F, Khalvati B, Dehshahri A. Gene polymorphisms of TACR1 serve as the potential pharmacogenetic predictors of response to the neurokinin-1 receptor antagonist-based antiemetic regimens: A candidate-gene association study in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2024;94(2):237–250. <https://doi.org/10.1007/s00280-024-04661-9>.
- Yeo W, Mo FKF, Huang J, Yeo HL, Ko WH, Li LV et al. Personalized Prophylactic Antiemetic Regimens for Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting by Pharmacogenetic Analysis of Three Receptor Genes: *HTR3A, HTR3B, TACR1*. *JCO Precis Oncol.* 2025;9:e2400858. <https://doi.org/10.1200/PO-24-00858>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман
 Написание текста – Т.П. Байтман
 Сбор и обработка материала – Т.П. Байтман, Т.А. Дмитриева
 Обзор литературы – Т.П. Байтман, Т.А. Дмитриева
 Анализ материала – Т.П. Байтман, Т.А. Дмитриева
 Редактирование – А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман, Т.А. Дмитриева
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Грицкевич

Contribution of the authors:

The concept of the article – Aleksander A. Gritskevich, Tatiana P. Baitman
 Writing the text – Tatiana P. Baitman
 Collection and processing of the material – Tatiana P. Baitman, Tata A. Dmitrieva
 Literature review – Tatiana P. Baitman, Tata A. Dmitrieva
 Analysis of the material – Tatiana P. Baitman, Tata A. Dmitrieva
 Editing – Aleksander A. Gritskevich, Tatiana P. Baitman, Tata A. Dmitrieva
 Approval of the final version of the article – Aleksander A. Gritskevich

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., доцент, 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; grekaa@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; bit.t@mail.ru

Дмитриева Татевик Александровна, врач-онколог отделения химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; arust_tata@mail.ru

Information about the authors:

Aleksander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, the 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; grekaa@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; bit.t@mail.ru

Tata A. Dmitrieva, Oncologist, Chemotherapy Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; arust_tata@mail.ru

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы для первичной профилактики фебрильной нейтропении: анализ затрат и влияния на показатели выживаемости

Г.А. Громова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0009-0008-2406-7767>, gaka-91@mail.ru
 В.С. Канноева¹, <https://orcid.org/0009-0008-6233-2875>, verakannoeva@bk.ru
 Т.В. Химич³, <https://orcid.org/0000-0003-2482-2108>, tvkhimich@ya.ru
 И.Ю. Зинчук³, <https://orcid.org/0009-0008-4321-5438>, zinchuk.87@mail.ru
 О.Н. Просяникова⁴, <https://orcid.org/0009-0005-3684-6301>, prosyanikova@list.ru

¹ Республиканский онкологический диспансер; 185035, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, Лососинское шоссе, д. 5

² Волгоградский государственный медицинский университет; 400066, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

³ Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Средний проспект Васильевского острова, д. 57

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

Резюме

Введение. Развитие фебрильной нейтропении (ФН) ассоциировано с высокой летальностью и значительными затратами для системы здравоохранения. В настоящее время при режимах химиотерапии (ХТ) с промежуточным риском развития осложнений (10–20%) применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) рекомендуется пациентам, имеющим как минимум один клинический фактор риска развития ФН. Остается открытым вопрос о том, насколько оптимально проводится профилактика ФН и как использование Г-КСФ влияет на бюджет лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) при терапии пациентов с промежуточным риском развития осложнений.

Цель. Оценить влияние первичной профилактики ФН на затраты ЛПУ, а также на показатели выживаемости у пациентов с промежуточным риском осложнений при проведении ХТ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 252 историй болезни пациентов (средний возраст – 66,8 года; 52% женщин, 48% мужчин). Разработана модель влияния на бюджет ЛПУ, учитывающая прямые медицинские затраты на профилактику, лабораторно-инструментальные исследования и лечение эпизодов нейтропенических осложнений, а также наступление смерти пациента к моменту выполнения анализа.

Результаты. Прямые затраты на одного пациента при проведении профилактики ФН составили 53 095,26 руб., что оказалось на 6% (3 212,16 руб.) выше, чем в группе без проведения профилактики. Первичная профилактика ФН привела к снижению числа эпизодов нейтропении. Разница рисков в группе с профилактикой ФН составила -26,1 (95% ДИ -35,6; -14,1), $p < 0,001$. В результате одногодичная выживаемость в группе с профилактикой нейтропении оказалась статистически значимо выше – 66,1% (41 из 62), при этом затраты на одного пациента были на 33% (19 840,44 руб.) ниже, чем в группе без проведения профилактики.

Заключение. Назначение первичной профилактики с использованием Г-КСФ связано со снижением частоты развития нейтропении и улучшением исходов непосредственной и отдаленной эффективности, что положительно влияет на бюджет учреждения.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, влияние на бюджет, химиотерапия, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, эмпагфилграстим, пролонгированный Г-КСФ

Для цитирования: Громова ГА, Канноева ВС, Химич ТВ, Зинчук ИЮ, Просяникова ОН. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы для первичной профилактики фебрильной нейтропении: анализ затрат и влияния на показатели выживаемости. *Медицинский совет*. 2025;19(21):88–94. <https://doi.org/10.21518/ms2025-523>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Granulocyte colony-stimulating factors for primary prophylaxis of febrile neutropenia: Cost-effectiveness analysis and impact on survival outcomes

Galina A. Gromova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0009-0008-2406-7767>, gaka-91@mail.ru
 Vera S. Kannoeva¹, <https://orcid.org/0009-0008-6233-2875>, verakannoeva@bk.ru
 Taras V. Khimich³, <https://orcid.org/0000-0003-2482-2108>, tvkhimich@ya.ru
 Ilya Yu. Zinchuk³, <https://orcid.org/0009-0008-4321-5438>, zinchuk.87@mail.ru
 Oxana N. Prosyaniikova⁴, <https://orcid.org/0009-0005-3684-6301>, prosyanikova@list.ru

¹ Republican Oncology Dispensary; 5, Lososinskoe Shosse, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185035, Russia

² Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

³ North-West Institute of Management of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 57, Sredny Ave., Vasilievsky Island, St Petersburg, 199178, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia

Abstract

Introduction. The development of febrile neutropenia (FN) is associated with high mortality and significant healthcare costs. Currently, granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) are recommended for patients with at least one clinical risk factor for FN in chemotherapy (CT) regimens with an intermediate risk of complications (10–20%). The question remains open as to how optimally FN prevention is carried out and how the use of G-CSF affects the budget of a medical institution in the treatment of patients with an intermediate risk of complications.

Aim. To assess the impact of primary FN prevention on the costs of a medical institution and on survival rates in patients undergoing intermediate-risk CT regimens.

Materials and methods. A retrospective analysis of 252 patient medical records was conducted (average age 66.8 years; 52% women, 48% men). A model was developed to assess the impact on the budget of a medical institution, taking into account direct medical costs for prevention, laboratory and instrumental studies, and treatment of episodes of neutropenic complications, as well as patient death by the time of analysis.

Results. Direct costs per patient for FN prevention amounted to 53,095.26 RUB and were 6% higher (3,212.16 RUB) compared to the group without prevention. Primary FN prevention led to a reduction in episodes of neutropenia, with a risk difference in the FN prevention group -26.1 (95% CI -35.6; -14.1), $p < 0.001$. As a result, one-year survival in the neutropenia prevention group was statistically significantly lower at 66.1% (41 out of 62), and costs per patient were 33% lower (19,840.44 RUB) compared to the group without prevention.

Conclusion. The prescription of primary prevention using G-CSF is associated with a reduction in the frequency of neutropenia development and an improvement in both immediate and long-term outcomes, positively affecting the institution's budget.

Keywords: febrile neutropenia, budget impact analysis, chemotherapy, granulocyte colony-stimulating factors, empegfilgrastim, prolonged G-CSF

For citation: Gromova GA, Kannoeva VS, Khimich TV, Zinchuk IYu, Proslanikova ON. Granulocyte colony-stimulating factors for primary prophylaxis of febrile neutropenia: Cost-effectiveness analysis and impact on survival outcomes. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-523>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нейтропения – заслуживающее особого внимания осложнение миелосупрессивной химиотерапии (ХТ), повышающее риск развития фебрильной нейтропении (ФН) и серьезных инфекционных осложнений, которые требуют внеплановой госпитализации и дорогостоящего лечения [1]. ФН представляет угрозу не только для жизни, но и для ресурсов здравоохранения, увеличивая расходы на предотвращение смерти пациента, включая госпитализацию и антибактериальную терапию [2, 3]. Кроме того, развитие ФН – потенциальный риск снижения дозы ХТ или ее задержки, что может отрицательно повлиять на результаты терапии [4].

Несмотря на наличие постоянно обновляющихся рекомендаций [5], в реальной клинической практике сохраняются разночтения в подходах к профилактике и лечению данного состояния. В связи с этим анализ практического опыта и выявление резервов для оптимизации тактики ведения пациентов представляются чрезвычайно актуальными.

Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) показаны для снижения частоты ФН после миелосупрессивной ХТ и инфекций, связанных с ее развитием. Рекомендации Национальной сети в области онкологии США (NCCN)¹ и рекомендации Российского общества

клинической онкологии (RUSSCO) [5] указывают на необходимость первичной профилактики ФН с использованием Г-КСФ для режимов ХТ с ожидаемым риском ФН более 20% (высокий риск ФН). Результаты клинических исследований и ранее проведенного фармакоэкономического анализа показали, что у пациентов с высоким риском первичная профилактика значительно снижает частоту ФН, а инвестиции в профилактику с использованием Г-КСФ нивелируются снижением затрат на госпитализацию и общей положительной социальной ценностью, связанной со снижением частоты ФН [6–8]. Однако для пациентов, получающих ХТ с промежуточным риском ФН (режимы с риском развития ФН от 10% до 20%), NCCN и RUSSCO не рекомендуют рутинную первичную профилактику, но ее можно рассматривать у пациентов с как минимум одним клиническим фактором риска ФН² [5]. Использование первичной профилактики в режимах промежуточного риска было рекомендовано в контексте пандемии COVID-19 из-за высокого риска заболеваемости и смертности среди этой группы пациентов [6].

Экономический анализ показал, что первичная профилактика филграстимом является экономически эффективной в определенных сценариях промежуточного риска [7]. Другая экономическая модель показала снижение затрат на первичную профилактику при увеличении количества

¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2026. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493>.

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2026. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493>.

пациентов, получающих профилактику с использованием Г-КСФ [8].

С 2023 г. появилась новая возможность в оплате сопроводительной терапии, а именно добавление коэффициента сложности лечения пациента (КСЛП) «проведение сопроводительной лекарственной терапии при злокачественных новообразованиях у взрослых в соответствии с клиническими рекомендациями». В 2024 г. КСЛП был дифференцирован на три уровня. Данный подход позволил увеличить доступ пациентов к сопроводительной терапии³.

В связи с меняющимися подходами и динамикой использования Г-КСФ был проведен анализ затрат лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) на ведение пациентов с целью первичной профилактики ФН препаратами Г-КСФ короткого и длительного действия. Анализ основывался на данных реальной клинической практики применения данной терапии в популяции онкологических пациентов, получавших ХТ в отделении противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский онкологический диспансер».

Цель – провести анализ реальной клинической практики и оценить затраты ЛПУ, а также влияние первичной профилактики Г-КСФ на показатели выживаемости у пациентов с различными солидными опухолями, получающих ХТ промежуточного риска и имеющих различные факторы риска развития ФН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в которое были включены данные пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «Онкологический диспансер» г. Петрозаводска в 2024 г. в условиях дневного и круглосуточного стационара.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, госпитализированные в стационар для получения лекарственной терапии по поводу злокачественных новообразований в период с 1 сентября по 1 октября 2024 г. Критерием исключения являлось наличие другого причинного фактора нейтропении (ВИЧ, апластическая анемия и др.).

Всего в анализ было включено 252 пациента (132 женщины, 120 мужчин) со средним возрастом 66,8 года (диапазон 27–87 лет). Сбор данных осуществлялся с использованием электронной медицинской информационной системы учреждения. Пациенты получали различные схемы ХТ. Чаще применялись схемы ХТ на основе производных платины в комбинации с гемцитабином (18%) или таксанами (15%). У всех пациентов оценивалось наличие клинических факторов риска ФН: возраст ≥ 65 лет, ФН в анамнезе, гемоглобин менее 120 г/л, наличие почечной или печеночной недостаточности, ECOG ≥ 1 , лучевая терапия в анамнезе.

Большинство пациентов (98%) получали лечение в условиях круглосуточного стационара. В 89% случаев использовался Г-КСФ короткого действия, а в 11% – пролон-

гированного. Степень нейтропении оценивалась в соответствии с критериями CTCAE 5.0.

Отобранные пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю (n = 62), в которой пациенты получали первичную профилактику ФН с использованием Г-КСФ, и 2-ю (n = 190), в которой первичная профилактика не проводилась. Согласно полученным данным, средняя длительность профилактики ФН короткими Г-КСФ составила 2,11 дня, а среднее количество циклов с проведением профилактики ФН – 3,17. Целью настоящего анализа было сравнить необходимые затраты в обеих группах в разрезе предотвращения 1 случая как нейтропении, так и ФН, а также оценить одногодичную выживаемость пациентов в зависимости от наличия нейтропении в анамнезе.

Анализ затрат проводился с позиции ЛПУ с пересчетом на терапию одного пациента. Точками интереса были частота развития нейтропенических осложнений, частота развития ФН, наступление смерти пациента к моменту написания исследования (через 1 год после получения ХТ). Сравнение частоты нейтропении между группами проводилось с помощью критерия Миттинена – Нурминена (Miettinen & Nurminen) для оценки разницы рисков (risk difference, RD). RD рассчитывалась как разница между долями (%) пациентов с нейтропенией в группе, получавшей первичную профилактику, и в группе без первичной профилактики. Результаты представлены в виде оценки RD с 95% доверительным интервалом (ДИ) и р-значением [9].

Далее в рамках проведенного анализа оценивали прямые медицинские затраты на профилактику, лабораторно-инструментальные исследования и лечение эпизодов нейтропенических осложнений. Оценка затрат на первичную и вторичную профилактику, а также на лечение с применением Г-КСФ проводилась согласно инструкциям по медицинскому применению и с учетом фактической длительности терапии, рассчитанной исходя из среднего веса пациента 74,5 кг [10]. Источником данных о ценах на лекарственные средства служил перечень предельных отпускных цен производителей (перечень перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) с учетом 10% НДС, при этом стоимость Г-КСФ рассчитывалась как минимальное значение цены за единицу действующего вещества среди зарегистрированных цен на международное непатентованное наименование. Затраты на терапию Г-КСФ рассчитывались с учетом частоты назначения коротких и длинных форм и составили 13 153,99 руб.

Расчет затрат на терапию осложнений производился по следующему алгоритму: после проведения курса ХТ у пациента могло наступить одно из 3 состояний – отсутствие осложнений, дозолимитирующая нейтропения или ФН. В случае отсутствия осложнений или нейтропении без коррекции доз ХТ пациент продолжал назначенную терапию. При развитии ФН пациент получал лечение для купирования состояния в рамках соответствующей клинико-статистической группы (st19.037 – фебрильная нейтропения, агранулоцитоз вследствие проведения лекарственной терапии злокачественных новообразований). Для пациентов, находившихся в группе без первичной профилактики, все последующие курсы ХТ проводились с использованием вторичной

³ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. №2738-р. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72023048/>; Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования от 28 января 2025 г. №31-2/115. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/411286607>.

профилактики ФН. При развитии осложнений и удлинении интервалов между циклами ХТ, связанных с нейтропенией, пациенту проводились лабораторно-инструментальные исследования и терапия нейтропении. При этом дополнительно учитывалось увеличение числа койко-дней в стационаре относительно терапии без осложнений. В долгосрочной перспективе оценивалось количество выживших пациентов в зависимости от наличия нейтропении в анамнезе на момент написания статьи – октябрь 2025 г. (табл. 1).

Стоимость лабораторно-инструментальных исследований, проводимых в случае развития нейтропении с целью определения локализации или исключения инфекций, характера возбудителя и потенциального риска осложнений, оценивалась на основании данных контракта на микробиологическое исследование ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский онкологический диспансер». Суммарные затраты на комплекс лабораторно-инструментальных исследований рассчитывались как сумма произведений стоимости и частоты применения процедур (табл. 2).

Далее была оценена величина затрат в расчете на одного пациента, на одного пациента без ФН и на одного пациента без нейтропении. Кроме того, в работе проанализировано влияние нейтропении в анамнезе на выживаемость в течение 1 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая представленные данные о частоте развития нейтропений, была рассчитана сумма прямых затрат для двух групп пациентов, получавших ХТ в отделении онкологической помощи ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский онкологический диспансер». Результаты расчетов, приведенные в пересчете на одного пациента, представлены в табл. 3.

В результате анализа прямых медицинских затрат на профилактику, диагностику и лечение нейтропений было показано, что затраты в расчете на одного пациента при проведении профилактики ФН оказались на 6% (3 212,16 руб.) выше, чем в группе без профилактики. Однако одновременно с этим в исследовании была обнаружена статистически значимая разница в одногодичной выживаемости в зависимости от наличия нейтропении в анамнезе. Так, одногодичная выживаемость среди пациентов, у которых в анамнезе была нейтропения, составила 24,4% (19 из 78), в то время как среди пациентов без эпизодов нейтропении – 62,6% (109 из 174); RD составила -38,3 (95% ДИ -49,3; -25,5), $p < 0,001$. Наличие профилактики нейтропении, в свою очередь, ожидаемо привело к снижению эпизодов нейтропении: RD в группе с профилактикой ФН составила -26,1 (95% ДИ -35,6; -14,1) $p < 0,001$. В результате одногодичная выживаемость в группе с профилактикой нейтропении оказалась статистически значимо выше и составила 6,1% (41 из 62), в то время как среди пациентов без профилактики – 45,8% (87 из 190); RD составила 20,3 (95% ДИ 6,0; 33,2), $p = 0,006$.

В свете обнаруженной зависимости одногодичной выживаемости от наличия нейтропении в анамнезе был проведен расчет затрат на одного пациента без нейтропении

● **Таблица 1.** Частота наступления событий в зависимости от проведения первичной профилактики фебрильной нейтропении

● **Table 1.** Event rates according to primary prophylaxis of febrile neutropenia

Параметр	С первичной профилактикой ФН		Без первичной профилактики ФН	
Число пациентов с ≥ 1 клиническим фактором риска	62		190	
	Кол-во	Доля	Кол-во	Доля
Число пациентов с дозолимитирующей нейтропенией	2	3%	37	19%
Эпизоды развития фебрильной нейтропении	4	6%	30	16%
Число пациентов без нейтропении	55	89%	119	63%
из них число выживших	40	73%	69	58%
Число пациентов с нейтропенией	7	11%	71	37%
из них число выживших	1	14%	18	25%
Общее число выживших	41	66%	87	46%

Примечание. ФН – фебрильная нейтропения.

● **Таблица 2.** Перечень и частота применения лабораторно-инструментальных исследований в случае нейтропении

● **Table 2.** List and frequency of laboratory and instrumental studies in case of neutropenia

Диагностические процедуры	Частота применения	Стоимость, руб. за ед.	Затраты, руб.
Клинический анализ крови + лейкоцитарная формула	3,2	690	2208
Биохимический анализ крови	1	4 850	4 850
С-реактивный белок	2	500	1 000
Коагулограмма	1	1 000	1 000
Анализ мочи общий	1	300	300
Сумма затрат на комплекс исследований			9 358

с учетом наличия или отсутствия профилактики ФН. Так, при проведении профилактики ФН затраты на одного пациента оказались на 33% (19 840,44 руб.) ниже, чем в группе без профилактики, что наглядно демонстрирует необходимость расширения практики применения первичной профилактики ФН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первичная профилактика с применением Г-КСФ эффективно снижает риск ФН. Это было показано на широком спектре злокачественных новообразований, режимов ХТ и при разном исходном риске ФН [1, 11–13]. Профилактическое применение Г-КСФ снижает не только риск развития ФН, но и риск ранней смерти, включая смертность, связанную с инфекцией [14, 15]. Доказано, что применение Г-КСФ для вторичной профилактики ФН

- **Таблица 3.** Затраты на профилактику и лечение нейтропений в пересчете на одного пациента
- **Table 3.** Costs of prevention and treatment of neutropenia per patient

Параметр	С первичной профилактикой ФН	Без профилактики ФН
Число пациентов	62	190
Число пациентов, получивших первичную профилактику ФН	100%	0%
Затраты на первичную профилактику	2 585 285,96 руб.	0 руб.
Число дозолимитирующих нейтропений	3,2% (2/62)	19,5% (37/190)
Затраты, ассоциированные с проведением диагностических процедур и лекарственной терапии при развитии дозолимитирующей нейтропении	123 294,61 руб.	3 823 782,30 руб.
Число ФН	6,5% (4/62)	15,8% (30/190)
Затраты на терапию ФН (st19.037) и вторичную профилактику	589 665,28 руб.	5 673 434,42 руб.
Сумма затрат на популяцию (62 и 190 пациентов)	3 291 905,85 руб.	9 379 926,72 руб.
Величина затрат в расчете на 1 пациента	53 197,51 руб.	49 985,35 руб.
Величина затрат в расчете на 1 пациента без ФН	56 866,31 руб.	59 357,60 руб.
Величина затрат в расчете на 1 пациента без нейтропении	59 968,11 руб.	79 808,54 руб.

Примечание. ФН – фебрильная нейтропения.

снижает период восстановления уровня нейтрофилов, сокращая период пребывания в стационаре, но не влияет при этом на показатели выживаемости [16].

Проведенный анализ выявил несколько ключевых проблем в текущей практике управления нейтропеническими осложнениями. Во-первых, в рутинную практику пока не вошла оценка риска развития ФН у пациентов, получающих режимы промежуточного риска. В связи с этим не все пациенты, кому показана первичная профилактика нейтропении, получают ее. Хотя доля пациентов, получающих режимы промежуточного риска и нуждающихся в первичной профилактике, достаточно высока и достигает 25% [17].

Также сохраняется недостаточно активное использование первичной профилактики пролонгированными формами Г-КСФ у пациентов высокого риска, что противоречит современным российским и международным рекомендациям⁴ [5]. Пегилированный Г-КСФ, произведенный по полному циклу в РФ (эмпэгфилграстим), зарекомендовал себя как эффективная опция не только для снижения частоты нейтропенических осложнений, но и для сохранения запланированной дозоинтенсивности у пациентов, в том числе получающих режимы промежуточного риска [18–20]. В ранее опубликованном анализе было показано, что использование эмпэгфилграстима позволило снизить частоту развития нейтропенических осложнений и их длительность, а также уменьшить частоту госпитализаций, связанных с развитием нейтропенических осложнений, и использование противомикробных препаратов [21]. Положительное влияние на бюджет учреждения при использовании эмпэгфилграстима продемонстрировано у пациентов с ранними формами HER2-позитивного рака молочной железы. Несмотря на более высокие затраты на применение пролонгированной формы Г-КСФ для первичной профилактики в неoadъювантном режиме ТСНР, наблюдалась экономия

бюджета в размере 916 000 руб. за счет более высокой частоты достижения полного патоморфологического ответа и меньшего количества пациентов, которым потребовалась терапия трастузумабом эмтанзином в адъювантном режиме [22]. В эпоху ценностно-ориентированной помощи благодаря увеличению доступности Г-КСФ их применение позволяет реинвестировать сэкономленные средства в лечение дополнительных групп пациентов.

Экономические аспекты настоящего анализа заслуживают отдельного внимания. Как показывают расчеты, стоимость лечения ФН с последующей вторичной профилактикой у пациентов, получающих режимы ХТ промежуточного риска, ниже стоимости профилактического курса. Но при этом, учитывая положительное влияние первичной профилактики Г-КСФ на показатели выживаемости, стоимость терапии для 1 пациента без ФН незначительно выигрывает в группе с первичной профилактикой, а разница в стоимости терапии на 1 пациента без нейтропении составляет 19 840,44 руб. в пользу первичной профилактики.

Таким образом, более широкое внедрение профилактического подхода является клинически и экономически оправданным, как и было неоднократно показано в российских и международных исследованиях [23–30].

Ограничением данного анализа является временной горизонт оценки – 2 мес. – на небольшой выборке пациентов, что затрудняет экстраполяцию данных на весь контингент больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение первичной профилактики с использованием Г-КСФ связано со снижением частоты развития нейтропенических осложнений у онкологических пациентов и улучшением исходов непосредственной и отдаленной эффективности, что положительно влияет на бюджет учреждения.

Оптимизация тактики ведения должна включать внедрение стратифицированного подхода с обязательной

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2026. National Comprehensive Cancer Network. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493>.

первичной профилактикой пролонгированными Г-КСФ у пациентов высокого риска, что позволит снизить частоту инфекционных осложнений и сохранить дозовую интенсивность ХТ, а также сократить расходы ЛПУ на ведение пациента.

Для улучшения клинических исходов необходимо разрабатывать и внедрять единые внутрибольничные протоколы профилактики ФН, основанные на принципах доказательной медицины.

Учитывая значимое увеличение показателей выживаемости при проведении первичной профилактики ФН с использованием Г-КСФ в промежуточных режимах, необходимо продолжить оценку на более широкой популяции пациентов.



Поступила / Received 20.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2025

Принята в печать / Accepted 12.11.2025

Список литературы / References

- Schwartzberg LS, Lal LS, Balu S, Campbell K, Brekke L, DeLeon A et al. Clinical Outcomes of Treatment with Filgrastim Versus a Filgrastim Biosimilar and Febrile Neutropenia-Associated Costs Among Patients with Nonmyeloid Cancer Undergoing Chemotherapy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(10):976–984. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.17447>.
- Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;371:m4087. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4087>.
- Liutkauskienė S, Grizas S, Jureniene K, Suipyte J, Statnickaite A, Juozaityte E. Retrospective analysis of the impact of anthracycline dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of early breast cancer molecular subtypes. *BMC Cancer*. 2018;18(1):453. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4365-y>.
- Denduluri N, Patt DA, Wang Y, Bhor M, Li X, Favret AM et al. Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Dose Intensity in Patients With Cancer Who Received Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy in Community Oncology Practices. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(11):1383–1393. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2015.0166>.
- Сакаева ДД, Борисов КЕ, Булаваина ИС, Когония ЛМ, Курмуков ИА, Орлова РВ, Шабаяева ММ. Фебрильная нейтропения. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2):61–70. Режим доступа: <https://rosconcoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-2-04.pdf>. Sakaeava DD, Borisov KE, Bulavina IS, Kogonia LM, Kurmukov IA, Orlova RV, Shabaeva MM. Febrile Neutropenia. RUSSCO Practice Guidelines, Part 2. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2):61–70. (In Russ.) Available at: <https://rosconcoweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-2-04.pdf>.
- Griffiths EA, Alwan LM, Bachiasvili K, Brown A, Cool R, Curtin P et al. Considerations for Use of Hematopoietic Growth Factors in Patients With Cancer Related to the COVID-19 Pandemic. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;1:1–4. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7610>.
- Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;50(2):129–146. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2004.01.001>.
- Wang W, Li E, Campbell K, McBride A, D'Amato S. Economic Analysis on Adoption of Biosimilar Granulocyte Colony-Stimulating Factors in Patients With Nonmyeloid Cancer at Risk of Febrile Neutropenia Within the Oncology Care Model Framework. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(8):e1139–e1149. <https://doi.org/10.1200/OP.20.00994>.
- Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med*. 1985;4(2):213–226. <https://doi.org/10.1002/sim.4780040211>.
- Железнякова ИА, Плахотник ОС, Румянцева ЕИ, Сидорова ЕА, Вахрушева ТС, Авяева ТС и др. Основные изменения в модели оплаты медицинской помощи по клинко-статистическим группам в Российской Федерации в 2025 году. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2025;47(2):18–30. <https://doi.org/10.17116/medtech20254702118>.
- Zheleznyakova IA, Plakhotnik OS, Rumyantseva EI, Sidorova EA, Vakhrusheva TS, Yakina AS et al. Changes in diagnosis-related group payment model in the Russian Federation in 2025. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2025;47(2):18–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20254702118>.
- Румянцева ЕИ, Железнякова ИА, Плахотник ОС, Никитин ФС, Вахрушева ТС, Авяева ТС и др. Основные изменения в модели оплаты медицинской помощи по клинко-статистическим группам в Российской Федерации в 2024 году. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2024;46(2):10–21. <https://doi.org/10.17116/medtech20244602110>.
- Rumyantseva EI, Zheleznyakova IA, Plakhotnik OS, Nikitin FS, Vakhrusheva TS, Aviaeva TS et al. Changes in diagnosis-related group payment model in the Russian Federation in 2024. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2024;46(2):10–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20244602110>.
- Vanderpuye-Orgle J, Sexton Ward A, Huber C, Kamson C, Jena AB. Estimating the social value of G-CSF therapies in the United States. *Am J Manag Care*. 2016;22(10):e343–e349. Available at: <https://www.ajmc.com/view/estimating-the-social-value-of-g-csf-therapies-in-the-united-states>.
- Baig H, Somlo B, Eisen M, Stryker S, Bensink M, Morrow PK. Appropriateness of granulocyte colony-stimulating factor use in patients receiving chemotherapy for febrile neutropenia risk level. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(7):1576–1585. <https://doi.org/10.1177/1078155218799859>.
- Weycker D, Doroff R, Hanau A, Bowers C, Belani R, Chandler D et al. Use and effectiveness of pegfilgrastim prophylaxis in US clinical practice: A retrospective observational study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):792. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6010-9>.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3158–3167. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8823>.
- Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4198–4214. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.645>.
- Pérez Velasco R. Review of granulocyte colony-stimulating factors in the treatment of established febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(3):225–232. <https://doi.org/10.1177/1078155210374129>.
- Снеговой АВ, Кононенко ИБ, Сорокина ИВ, Березина АМ, Просьяникова ОН. Частота встречаемости схем с высоким риском развития фебрильной нейтропении и частота развития дозолимитирующей нейтропении среди пациентов, получающих цитотоксическую терапию по поводу злокачественных новообразований: результаты исследования FLAME. *Современная онкология*. 2023;25(3):378–384. <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.3.202452>.
- Snegovoy AV, Kononenko IB, Sorokina IV, Berezina AM, Prosyaniakova ON. The frequency of regimens associated with high risk of febrile neutropenia and the incidence of dose-limiting neutropenia among patients receiving cytotoxic therapy for malignancies: the FLAME study results. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):378–384. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.3.202452>.
- Криворотко ПВ, Бурдаева ОН, Нечаева МН, Фролова МА, Копп МВ, Абросимова АА, Иванов РА. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная онкология*. 2015;17(2):45–52. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27010>.
- Krivorotko PV, Burdaeva ON, Nechaeva MN, Frolova MA, Kopp MV, Abrosimova AA, Ivanov RA. Efficacy and safety of extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase iii study in patients with diagnosis «breast cancer» receiving myelosuppressive chemotherapy. *Journal of Modern Oncology*. 2015;17(2):45–52. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27010>.
- Снеговой АВ, Кононенко ИБ, Радюкова ИМ, Орлова СА, Султанбаев АВ, Дубовиченко ДМ и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпэгфилграстим (Экстимия®) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию: финальные результаты исследования DEFENDOR. *Современная онкология*. 2024;26(2):159–171. <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.2.202829>.
- Snegovoy AV, Kononenko IB, Radiukova IM, Orlova SA, Sultanbaev AV, Dubovichenko DM et al. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®) in patients with solid tumors receiving cytotoxic therapy: final results of the DEFENDOR study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):159–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.2.202829>.
- Громова ГА. Реальная клиническая практика профилактики и лечения нейтропении. Как повысить качество онкологической помощи и сэкономить? *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2023;19(2):69–81. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-69-81>.
- Gromova GA. Prevention and treatment of neutropenia in routine clinical practice. How to improve the quality of cancer care and reduce treatment costs? *Opuholi Zhenskoi Reprodukivnoj Sistemy*. 2023;19(2):69–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-69-81>.
- Журавлева МВ, Кокушкин КА, Лучинин ЕА, Лучинина ЕВ, Каменева ТР, Кузнецова ЕВ и др. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата эмпэгфилграстим для лечения раннего и местнораспространенного HER2+ рака молочной железы в Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(4):537–548. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.220>.

- Zhuravleva MV, Kokushkin KA, Luchinin EA, Luchinina EV, Kameneva TR, Kuznetsova EV et al. Pharmacoeconomic analysis of using empegfilgrastim for the treatment of early and locally advanced HER2+ breast cancer in the Russian Federation. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(4):537–548. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.220>.
23. Литовкин АВ, Парфенов ЮА, Парфенов СА, Сапожников КВ. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(4):58. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/cgskwkw>. Litovkin AV, Parfenov YuA, Parfenov SA, Sapozhnikov KV. Forms of palliative care for those older adults with cancer. *Modern Problems of Science and Education*. 2017;(4):58. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/cgskwkw>.
 24. Ашоур АЗ, Литовкин АВ, Белов ВГ, Парфёнов ЮА, Парфёнов СА, Спикина АА и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(5):335. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yticb>. Ashour AZ, Litovkin VA, Belov VG, Parfyonov UA, Parfyonov SA, Spicina AA et al. Analysis of health and social needs of cancer patients of older age groups in palliative care. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(5):335. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yticb>.
 25. Li E, Mezzio DJ, Campbell D, Campbell K, Lyman GH. P Primary Prophylaxis With Biosimilar Filgrastim for Patients at Intermediate Risk for Febrile Neutropenia: A Cost-Effectiveness Analysis. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(8):e1235–e1245. <https://doi.org/10.1200/OP.20.01047>.
 26. Dulisse B, Li X, Gayle JA, Barron RL, Ernst FR, Rothman KJ et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ*. 2013;16(6):720–735. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.782034>.
 27. Cupp J, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC, Lyman GH, Crawford J. Analysis of Factors Associated With In-hospital Mortality in Lung Cancer Chemotherapy Patients With Neutropenia. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(2):e163–e169. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.10.013>.
 28. Bezjak A, Lee CW, Ding K, Brundage M, Winton T, Graham B et al. Quality-of-life outcomes for adjuvant chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer: Results from a randomized trial, JBR.10. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5052–5059. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6094>.
 29. Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3131–3140. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2686-9>.
 30. Ramsden K, Laskin J, Ho C. Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage II Non-small Cell Lung Cancer: Evaluating the Impact of Dose Intensity and Time to Treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(7):394–400. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.03.001>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Г.А. Громова

Написание текста – Г.А. Громова, О.Н. Просяникова

Сбор и обработка материала – Г.А. Громова, В.С. Канноева, И.Ю. Зинчук, Т.В. Химич, О.Н. Просяникова

Обзор литературы – Г.А. Громова, О.Н. Просяникова

Анализ материала – Г.А. Громова, И.Ю. Зинчук, Т.В. Химич, О.Н. Просяникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.А. Громова, В.С. Канноева, И.Ю. Зинчук, Т.В. Химич, О.Н. Просяникова

Contribution of authors:

Study concept and design – Galina A. Gromova

Text development – Galina A. Gromova, Oxana N. Prosiyanikova

Collection and processing of material – Galina A. Gromova, Vera S. Kannoeva, Ilya Yu. Zinchuk, Taras V. Khimich, Oxana N. Prosiyanikova

Literature review – Galina A. Gromova, Oxana N. Prosiyanikova

Material analysis – Galina A. Gromova, Ilya Yu. Zinchuk, Taras V. Khimich, Oxana N. Prosiyanikova

Approval of the final version of the article – Galina A. Gromova, Vera S. Kannoeva, Ilya Yu. Zinchuk, Taras V. Khimich, Oxana N. Prosiyanikova

Информация об авторах:

Громова Галина Александровна, врач – клинический фармаколог высшей категории, Республиканский онкологический диспансер; 185035, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, Лососинское шоссе, д. 5; соискатель кандидатской диссертации, Волгоградский государственный медицинский университет; 400066, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; gaka-91@mail.ru

Канноева Вера Сергеевна, врач-онколог, химиотерапевт отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский онкологический диспансер; 185035, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, Лососинское шоссе, д. 5; verakannoeva@bk.ru

Химич Тарас Владимирович, независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса, Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Средний проспект Васильевского острова, д. 57; tvkhimich@ya.ru

Зинчук Илья Юрьевич, независимый эксперт исследовательских проектов Проектного офиса, Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Средний проспект Васильевского острова, д. 57; zinchuk.87@mail.ru

Просяникова Оксана Николаевна, к.м.н., независимый эксперт исследовательских проектов, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; prosyaniukova@list.ru

Information about the authors:

Galina A. Gromova, Clinical Pharmacologist of the Highest Category, Republican Oncology Dispensary; 5, Lososinskoe Shosse, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185035, Russia; Candidate for a Cand. Sci. (Med.) Thesis, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; gaka-91@mail.ru

Vera S. Kannoeva, Oncologist, Chemotherapist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Oncology Dispensary; 5, Lososinskoe Shosse, Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185035, Russia; verakannoeva@bk.ru

Taras V. Khimich, Independent Expert of Research Projects, Project Office, North-West Institute of Management of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 57, Sredny Ave., Vasilievsky Island, St Petersburg, 199178, Russia; tvkhimich@ya.ru

Ilya Yu. Zinchuk, Independent Expert of Research Projects, Project Office, North-West Institute of Management of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 57, Sredny Ave., Vasilievsky Island, St Petersburg, 199178, Russia; zinchuk.87@mail.ru

Oxana N. Prosiyanikova, Cand. Sci. (Med.), Independent Expert of Research Projects, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia; prosyaniukova@list.ru

РЕАСТ: анализ общей выживаемости в реальной клинической практике при применении атезолизумаба в сочетании с бевацизумабом и химиотерапией при распространенном неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого

Д.И. Юдин¹, yudinden@mail.ru, К.К. Лактионов^{1,2}, Р.А. Зуков^{3,4}, И.Л. Образ³, Д.В. Перунов⁵, М.М. Магамедова⁶, Ф.В. Моисеенко^{7,8}, Е.О. Елсакова⁷, А.В. Султанбаев^{9,10,11}, К.В. Меньшиков^{9,10}, М.А. Зафиров¹², С.В. Гамаюнов^{13,14}, А.М. Абдельгафур¹³, В.В. Петкау¹², В.М. Моисеенко^{7,8}

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

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

³ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16

⁴ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

⁵ Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского; 350901, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

⁶ Республиканский онкологический диспансер; 367027, Россия, Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, д. 24

⁷ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А

⁸ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

¹⁰ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

¹¹ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

¹² Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29

¹³ Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1

¹⁴ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Резюме

Введение. Комбинация атезолизумаба, бевацизумаба и химиотерапии (АБПК) – стандарт лечения распространенного неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), в том числе после прогрессирования на ингибиторах тирозинкиназ (ИТК) при *EGFR/ALK* мутациях. Однако данные об эффективности АБПК в реальной практике в РФ ограничены.

Цель. Оценить общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с НМРЛ в реальной практике, получивших ≥4 циклов АБПК в 1-й линии и перешедших на поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом (АБ).

Материалы и методы. РЕАСТ – наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование. Включались взрослые пациенты с распространенным НМРЛ (которым диагноз был установлен в 2021–2023 гг.), получившие ≥4 циклов АБПК и начавшие поддержку АБ. Ключевые конечные точки: частота объективного ответа (ЧОО), ВБП и ОВ.

Результаты. Включены данные 108 пациентов: 78 пациентов (72,2%), получавших АБПК в 1-й линии (без мутаций), и 30 (27,8%) после ИТК (*EGFR/ALK*±). Медиана возраста 57,6 года, 63,9% мужчин. Исходные метастазы: ЦНС – 17,6%, печень – 8,3%, кости – 33,3%. ЧОО во всей выборке 56,5% (59,0% в 1-й линии), частота контроля заболевания – 98,2%. Медиана ВБП в 1-й линии – 14,7 мес. (95% ДИ 12,4–23,9), после ИТК – 9,3 мес. (95% ДИ 7,4–14,6). Медиана ОВ в 1-й линии – 34,4 мес. (95% ДИ 21,8–НД), после ИТК – 24,2 мес. (95% ДИ 21,8–НД). Двухлетняя ОВ – 52,7 и 54,4% соответственно. Высокая опухолевая нагрузка (≥3 очагов), большая сумма диаметров очагов и метастазы в костях были негативными прогностическими факторами. Возраст, пол, курение, экспрессия PD-L1 не показали значимого влияния.

Заключение. В данной когорте пациентов режим АБПК показал высокую эффективность. Результаты согласуются с IMpower150 для группы после ИТК и демонстрируют более длительную выживаемость в 1-й линии.

Ключевые слова: НМРЛ, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, реальная клиническая практика

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Рош-Москва». Авторы выражают благодарность пациентам и их семьям.

Для цитирования: Юдин ДИ, Лактионов КК, Зуков РА, Образ ИЛ, Перунов ДВ, Магамедова ММ, Моисеенко ФВ, Елсакова ЕО, Султанбаев АВ, Меньшиков КВ, Зафиров МА, Гамаюнов СВ, Абдельгафур АМ, Петкау ВВ, Моисеенко ВМ. РЕАСТ: анализ общей выживаемости в реальной клинической практике при применении атезолизумаба в сочетании с бевацизумабом и химиотерапией при распространенном неплоскоклеточном немелкоклеточном раке легкого. *Медицинский совет.* 2025;19(21):96–108. <https://doi.org/10.21518/ms2025-508>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REACT: Real-world survival outcomes with atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for treatment of advanced non-squamous NSCLC

Denis I. Yudin¹✉, yudinden@mail.ru, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Ruslan A. Zukov^{3,4}, Irina L. Obraz³, Dmitry V. Perunov⁵, Maryam M. Magamedova⁶, Fedor V. Moiseenko^{7,8}, Ekaterina O. Elsakova⁷, Alexander V. Sultanbaev^{9,10,11}, Konstantin V. Menshikov^{9,10}, Marina A. Zafirova¹², Sergey V. Gamayunov^{13,14}, Ahmed M. Abdelgafur¹³, Vladislav V. Petkau¹², Vladimir M. Moiseenko^{7,8}

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 Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16, 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia

⁴ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

⁵ Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st Maya St., Krasnodar, 350901, Russia

⁶ Republican Oncological Dispensary; 24/2, Gaidar Gadzhiev St., Makhachkala, 367027, Russia

⁷ Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68A, Lit. A, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

⁸ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

¹⁰ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

¹¹ Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia

¹² Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia

¹³ Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary"; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia

¹⁴ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract

Introduction. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy (ABCP) is a standard of care for advanced non-squamous NSCLC, including post-TKI patients with EGFR/ALK mutations. Real-world data on ABCP efficacy in Russia are limited.

Aim. To evaluate OS and PFS in real-world NSCLC patients who received ≥ 4 cycles of first-line ABCP followed by atezolizumab-bevacizumab (AB) maintenance.

Materials and methods. REACT is an observational, retrospective, multicenter study of adult patients with advanced NSCLC (diagnosed 2021–2023) who received ≥ 4 ABCP cycles and started AB maintenance. Key endpoints included ORR, PFS, and OS.

Results. Data from 108 patients were included: 78 patients (72.2%) received ABCP in first line (wild type) and 30 (27.8%) were post-TKI (EGFR/ALK+). Median age 57.6 years; 63.9% male. Baseline metastases: CNS (17.6%), liver (8.3%), bone (33.3%). ORR was 56.5% (59.0% first line); DCR 98.2%. Median PFS was 14.7 months (95% CI 12.4–23.9) in first line group and 9.3 months (95% CI 7.4–14.6) in post-TKI group. Median OS was 34.4 months (95% CI 21.8–NR) in first line group and 24.2 months (95% CI 21.8–NR) post-TKI. 2-year OS rates were 52.7% and 54.4%, respectively. High tumor burden (≥ 3 sites), large sum of longest diameters, and bone metastases were negative prognostic factors. Age, sex, smoking, and PD-L1 status had no significant impact.

Conclusion. In this cohort, the ABCP regimen was highly effective. Results align with IMpower150 trial for post-TKI patients and demonstrate prolonged survival in the first-line setting.

Keywords: NSCLC, immunotherapy, atezolizumab, bevacizumab, real-world

Acknowledgments. This work was supported by "Roche-Moscow" JSC. The authors thank the patients and their families.

For citation: Yudin DI, Laktionov KK, Zukov RA, Obraz IL, Perunov DV, Magamedova MM, Moiseenko FV, Elsakova OE, Sultanbaev AV, Menshikov KV, Zafirova MA, Gamayunov SV, Abdelgafur AM, Petkau VV, Moiseenko VM. REACT: Real-world survival outcomes with atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for treatment of advanced non-squamous NSCLC. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):96–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-508>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех пациентов с первичным метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) значительную часть составляют пациенты с неплоскоклеточным вариантом опухоли [1]. В настоящий момент несколько вариантов иммуно-химиотерапии показали свою эффективность у данной популяции пациентов в рандомизированных

клинических исследованиях [2–6]. И среди других исследований по применению иммуно-химиотерапии в 1-й линии лечения пациентов с метастатическим НМРЛ выделяется исследование IMpower150 [7, 8]. Принципиальным моментом в дизайне исследования стало добавление антиангиогенного компонента – бевацизумаба к ингибитору контрольных точек иммунного ответа атезолизумабу и платиносодержащей химиотерапии (использовалась

схема паклитаксел с карбоплатином до 4 курсов) (далее – АБПК). Добавление антиангиогенного компонента улучшает условия реализации противоопухолевого ответа Т-лимфоцитами, увеличивает антигенпрезентацию и уменьшает иммуносупрессивное влияние фактора роста эндотелия сосудов [9]¹. Также интересно, что в исследовании IMpower150 сравнивали не 2, а 3 варианта терапии:

- 1) атезолизумаб с химиотерапией,
- 2) бевацизумаб с химиотерапией,
- 3) вышеописанный 4-компонентный режим – АБПК.

При финальном анализе общей выживаемости (ОВ) у пациентов без активирующих мутаций, получавших атезолизумаб с химиотерапией, наблюдалось численное, но статистически незначимое улучшение ОВ по сравнению со схемой бевацизумаб с химиотерапией: медиана составила 19,0 против 14,7 мес. (ОР = 0,84; 95% ДИ 0,71–1,00) [8]. В то время как в группе пациентов, получавших 4-компонентный режим медиана ОВ составила 19,5 против 14,7 мес. (ОР = 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95), что позволило считать данный вариант лечения доказавшим свою эффективность [8]. Еще одной отличительной особенностью данного исследования являлось включение пациентов с активирующими мутациями гена *EGFR* или транслокациями *ALK* после прогрессирования или неприемлемой токсичности на ингибиторах тирозинкиназ (ИТК), т. к. в данной группе пациентов поиск дальнейших эффективных лечебных опций имеет большое клиническое значение. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в этой группе составила 9,7 мес. на АБПК vs 6,1 мес. на схеме бевацизумаб с химиотерапией (ОР = 0,59; 95% ДИ 0,37–0,94) [7].

Комбинация АБПК зарегистрирована на территории РФ [10], включена в действующие клинические рекомендации по лечению рака легкого 2022 г. [11], является стандартом 1-й линии терапии для пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, а также используется у пациентов с *EGFR/ALK*-положительным НМРЛ после прогрессирования на ИТК [11, 12]. Однако данные об эффективности этого режима в условиях реальной клинической практики, особенно в российской популяции пациентов, ограничены.

Цель – оценить ОВ и ВБП у пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших химиотерапию, которые в условиях реальной клинической практики в России получили как минимум 4 цикла терапии по схеме АБПК и перешли на поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее наблюдательное ретроспективное многоцентровое исследование включались данные о лечении пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, которым диагноз распространенного заболевания был установлен в период с 1 января 2021 по 31 декабря 2023 г. Пациенты не должны были получать химиотерапию

до начала лечения схемой АБПК; допускалось включение пациентов с активирующими мутациями в гене *EGFR* или транслокацией гена *ALK* после прогрессирования на фоне таргетной терапии. На момент включения пациенты должны были завершить без клинических или рентгенологических признаков прогрессирования 4 курса иммуно-химиотерапии по схеме атезолизумаб 1200 мг + бевацизумаб 15 мг/кг + паклитаксел 175–200 мг/м² + карбоплатин АUC 5–6 (АБПК) 1 раз в 21 день и уже начать поддерживающий этап лечения (атезолизумаб с бевацизумабом (АБ)) в одном из 7 российских онкологических центров.

Ключевые конечные точки включали в себя:

- оценку клинических и демографических характеристик пациентов в условиях реальной клинической практики,
- частоту объективного ответа (ЧОО) (по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1, по оценке исследователя),
- оцененные исследователем показатели ВБП (время от первого курса АБПК до даты прогрессирования или смерти пациента),
- оцененные исследователем показатели ОВ (время от первого курса АБПК до даты смерти пациента),
- время без прогрессирования в ЦНС по оценке исследователя в группе пациентов без метастазов в ЦНС / с метастазами в ЦНС на начало лечения (время от первого курса АБПК до даты прогрессирования в ЦНС или смерти),
- длительность терапии (время от даты 1-го введения препаратов схемы до прекращения лечения или смерти),
- оценку показателей эффективности в подгруппах пациентов в зависимости от их демографических, клинических характеристик; наличия мутаций *EGFR/ALK* в опухоли, экспрессии TTF1 и PD-L1 в ткани опухоли.

Источниками данных для этого исследования были медицинские записи, истории болезни пациента и другие соответствующие медицинские документы, которые позволяют полностью проследить течение заболевания и собрать всю необходимую информацию в соответствии с планом исследования. Молекулярно-генетические и иммуногистохимические исследования выполнялись в рамках рутинной практики.

Распределение пациентов, демографические данные и другие исходные характеристики обработаны с использованием описательной статистики для всех включенных участников. Сравнение численных исходных характеристик между подгруппами было выполнено с помощью Т-критерия. Анализы категориальных данных были выполнены с помощью критерия хи-квадрат. Анализ медианы выживаемости проводился методом Каплана – Мейера и регрессии по Сох. Время до события определялось как количество дней, прошедших с момента начала лечения до наступления смерти по любой причине. Пациенты, которые были живы на момент завершения исследования, были цензурированы справа по дню завершения исследования или по дню предварительного прекращения участия. На основании кривых Каплана – Мейера оценивались следующие параметры: медианная выживаемость, 1- и 2-летняя выживаемость.

Анализ регрессии по Коксу включал следующие ковариаты: возраст, пол, статус курения, число отдаленных

¹ Общая характеристика лекарственного препарата «Тецентрик» (МНН: атезолизумаб), 60 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий, версия 5 от 26.05.2025. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/tecentriq-1>.

метастазов, опухолевую нагрузку, TTF-1 экспрессию, экспрессию PD-L1, наличие метастазов по плевре, в ЦНС, костях. Отношение рисков (ОР) наряду с 95%-ным доверительным интервалом оценивались для каждой ковариаты. Поскольку статистический анализ в исследовании не запланирован для тестирования какой-либо конкретной статистической гипотезы, он будет выполнен в качестве поискового. Двусторонний уровень значимости 0,05 будет применяться без необходимости учета поправки на множественное сравнение.

В качестве инструмента для статистического анализа использовалась программа "R", версия 4.5.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент среза данных медиана времени наблюдения для всех пациентов составила 17,3 мес. (от 4,07 до 51,9 мес.); в группе 1-й линии АБПК – 18,3 мес. (от 4,07 до 51,9 мес.); в группе после прогрессирования на ИТК – 14,5 мес. (от 4,47 до 45,8 мес.). Дата среза данных – 01.06.2025.

Демографические и клинические характеристики выборки

В исследование были включены данные о лечении 108 пациентов, которые начали лечение АБПК в период с 1 января 2021 по 31 декабря 2023 г. В табл. 1 представлены клинические и демографические характеристики пациентов.

Медиана возраста пациентов в данном исследовании была менее 60 лет (57,6 года), с тенденцией к более молодому возрасту среди пациентов с активирующими мутациями (54,8 года). В группе без активирующих мутаций преобладали мужчины (70,5%) и курившие (62,8%), а в группе с активирующими мутациями – женщины (53,3%) и никогда не курившие (60%). У большинства пациентов в исследовании общее состояние оценивалось по шкале ECOG 0-1 (93,6%) и лишь у единичных пациентов – ECOG-2 (6,5%). Пациенты с большим количеством метастатических очагов (3 и более) в группах без активирующих мутаций и с активирующими мутациями составили 44,9 и 53,3% соответственно. Для оценки исходной опухолевой нагрузки использовался показатель суммы наибольших диаметров таргетных очагов (SLD, *англ.* sum of longest diameters). Медиана SLD во всей выборке составила 90 мм (минимум и максимум: 16–458 мм). Метастатическое поражение ЦНС в группах без мутаций и с активирующими мутациями отмечалось у 19,2 и 13,3% пациентов соответственно. У большинства пациентов, имевших метастазы в ЦНС на начало лечения АБПК в анамнезе, проводилась лучевая терапия (57,9% во всей выборке). У единичных пациентов отмечалось метастатическое поражение печени – 8,3% среди всей выборки и у 16,7% в подгруппе с активирующими мутациями. Поражение костей было у каждого третьего пациента (33,3%) и сопоставимо между группами. Интересны отличия по экспрессии PD-L1: умеренная и высокая экспрессия PD-L1 отмечена у 48,7% пациентов в группе без активирующих мутаций, и только у 16,7% в группе с мутациями EGFR/ALK, при этом случаев высокой экспрессии

● **Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики пациентов на начало исследования

● **Table 1.** Baseline clinical and demographic characteristics of patients

Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций (n = 78)	EGFR/ALK-позитивные пациенты после терапии ИТК (n = 30)	Все пациенты (n = 108)
Количество пациентов, n (%)	78 (72,2%)	30 (27,8%)	108 (100%)
Возраст, медиана (мин-макс)	58,7 (32–75)	54,8 (29–70)	57,6 (29–75)
Пол			
• Мужчины	55/78 (70,5%)	14/30 (46,7%)	69/108 (63,9%)
• Женщины	23/78 (29,5%)	16/30 (53,3%)	39/108 (36,1%)
Статус курения			
• Курение в настоящее время	21/78 (26,9%)	1/30 (3,3%)	22/108 (20,4%)
• Курение в анамнезе	28/78 (35,9%)	11/30 (36,7%)	39/108 (36,1%)
• Никогда не курившие	29/78 (37,2%)	18/30 (60,0%)	47/108 (43,5%)
Статус ECOG			
• 0	20/78 (25,6%)	5/30 (16,7%)	25/108 (23,2%)
• 1	53/78 (67,9%)	23/30 (76,7%)	76/108 (70,4%)
• 2	5/78 (6,4%)	2/30 (6,7%)	7/108 (6,5%)
Число метастатических очагов			
• 0–1	16/78 (20,5%)	6/30 (20,0%)	22/108 (20,4%)
• 2	27/78 (34,6%)	8/30 (26,7%)	35/108 (32,4%)
• 3 и более	35/78 (44,9%)	16/30 (53,3%)	51/108 (47,2%)
Метастазы в ЦНС			
• Да	15/78 (19,2%)	4/30 (13,3%)	19/108 (17,6%)
• Нет	63/78 (80,8%)	26/30 (86,7%)	89/108 (82,4%)
Лучевая терапия на очаги в ЦНС			
• Да	8/15 (53,3%)	3/4 (75,0%)	11/19 (57,9%)
• Нет	7/15 (46,7%)	1/4 (25,0%)	8/19 (42,1%)
Метастазы в печени			
• Да	4/78 (5,1%)	5/30 (16,7%)	9/108 (8,3%)
• Нет	74/78 (94,9%)	25/30 (83,3%)	99/108 (91,7%)
Метастазы в костях			
• Да	25/78 (32,1%)	11/30 (36,7%)	36/108 (33,3%)
• Нет	53/78 (67,9%)	19/30 (63,3%)	72/107 (66,7%)
СНД/SLD, медиана, мм (мин-макс)	90 (16–458)	85 (24–223)	90 (16–458)
Мутация в гене EGFR:			
• EGFR 19ex or 21 (L858R) экзон	0/78 (0,0%)	25/30 (83,3%)	25/108 (23,1%)
• Другие EGFR мутации	0/78 (0,0%)	2/30 (6,7%)	2/108 (1,9%)
• Не выявлено мутаций EGFR	77/78 (98,7%)	3/30 (10,0%)	80/108 (74,1%)
• Неизвестно	1/78 (1,3%)	0/30 (0,0%)	1/108 (0,9%)
Транслокация ALK:			
• Выявлена	0/78 (0,0%)	3/30 (10,0%)	3/108 (2,8%)
• Не выявлена	73/78 (93,6%)	24/30 (80,0%)	97/108 (89,8%)
• Неизвестно	5/78 (6,4%)	3/30 (10,0%)	8/108 (7,4%)
Экспрессия PD-L1:			
• Высокая (>50%)	11/78 (14,1%)	0/30 (0,0%)	11/108 (10,2%)
• Умеренная (1–49%)	27/78 (34,6%)	5/30 (16,7%)	32/108 (29,6%)
• Низкая (менее 1%)	20/78 (25,6%)	7/30 (23,3%)	27/108 (25,0%)
• Неизвестно	20/78 (25,6%)	18/30 (60,0%)	38/108 (35,2%)
Экспрессия TTF1:			
• Выявлена	31/78 (39,7%)	11/30 (36,7%)	42/108 (38,9%)
• Не выявлена	24/78 (30,8%)	8/30 (26,7%)	32/108 (29,6%)
• Неизвестно	23/78 (29,5%)	11/30 (36,7%)	34/108 (31,5%)

Примечание. ИТК – ингибиторы тирозинкиназ; СНД/SLD – сумма наибольших диаметров (англ. sum of longest diameters) таргетных очагов.

в ней вообще не было описано. Однако стоит принять во внимание, что у 60% пациентов в группе *EGFR/ALK* исследование экспрессии PD-L1 не выполнялось. Экспрессия TTF1 выявлялась у 38,9% пациентов в общей выборке и была сопоставима между группами. Хочется отметить, что выявленные различия между группами еще раз подчеркивают их принципиально разную биологическую основу и требуют от нас отдельных анализов каждой из подгрупп и разного подхода к интерпретации этих данных из-за разного клинического контекста.

Длительность терапии

Особенности начального этапа лечения и поддерживающей терапии отражены в *табл. 2*. Медиана длительности этапа индукционной терапии АБПК в целом составила 82,6 дня, и у значительного числа пациентов в исследовании (22,2%) было проведено более 4 циклов АБПК на иницирующем этапе. Медиана длительности поддерживающего этапа АБ составила 213 дней (10 циклов) во всей

- **Таблица 2.** Особенности начального и поддерживающего этапов лечения
- **Table 2.** Characteristics of initial and maintenance treatment

Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций (n = 78)	EGFR/ALK-позитивные пациенты после терапии ИТК (n = 30)	Все пациенты (n = 108)
Продолжительность этапа АБПК, медиана, дни (95% ДИ)	85,3 (78,6; 91,9)	75,7 (68,2; 83,2)	82,6 (77,4; 87,9)
Число циклов АБПК			
• 4 цикла	59/78 (75,6%)	25/30 (83,3%)	84/108 (77,8%)
• 5 циклов	3/78 (3,8%)	2/30 (6,7%)	5/108 (4,6%)
• 6 циклов	15/78 (19,2%)	3/30 (10,0%)	18/108 (16,7%)
• 7 и более циклов	1/78 (1,3%)	0/30 (0,0%)	1/108 (0,9%)
Длительность поддерживающего этапа АБ, медиана, дни (95% ДИ)	250 (255; 386)	127 (108; 224)	213 (226; 329)
Число циклов в поддерживающем этапе АБ, медиана, (мин-макс)	12 (1–71)	6,5 (1–36)	10 (1–71)

- **Таблица 3.** Объективный ответ на терапию АБПК в подгруппах
- **Table 3.** Objective response to ABCP therapy in subgroups

Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций (n = 78)	EGFR/ALK-позитивные пациенты после терапии ИТК (n = 30)	Все пациенты (n = 108)
Наилучший ответ			
• Полный ответ	5/78 (6,4%)	3/30 (10,0%)	8/108 (7,4%)
• Частичный ответ	41/78 (52,6%)	12/30 (40%)	53/108 (49,1%)
• Стабилизация	31/78 (39,7%)	14/30 (46,7%)	45/108 (41,7%)
• Прогрессирование	1/78 (1,3%)	1/30 (3,3%)	3/108 (2,8%)
• ЧОО, %	59,0%	50,0%	56,5%
• Контроль заболевания, %	98,7%	96,7%	98,2%

выборке, при этом существенно отличалась между группами: 12 и 6,5 цикла в группе 1-й линии без активирующих мутаций и группе с мутациями *EGFR/ALK* после прогрессирования на ИТК, соответственно.

Объективный ответ на терапию

ЧОО во всей выборке составила 56,5%, в 1-й линии – 59,0%. Полные и частичные ответы у пациентов в группах без мутаций и с активирующими мутациями зарегистрированы в 6,4 и 52,6% и 10,0 и 40,0% соответственно. Частота контроля заболевания была очень высокой и составила 98,2% в данной выборке пациентов, но стоит отметить, что в исследование включались только пациенты, которые дошли до фазы поддерживающей терапии без признаков клинического или радиологического прогрессирования. Данные представлены в *табл. 3*.

Выживаемость без прогрессирования

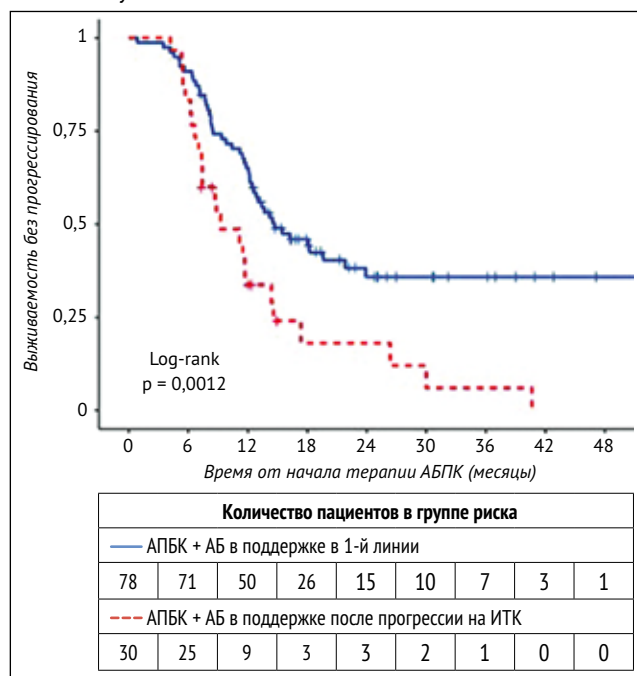
В группе пациентов без активирующих мутаций, получавших АБПК в 1-й линии терапии и перешедших на поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом, медиана ВБП составила 14,7 мес. (95% ДИ 12,4–23,9), ВБП на отметке 12 мес. – 65,1%, 18 мес. – 46,0%, 24 мес. – 35,9%.

В более предлеченной группе пациентов с мутациями *EGFR/ALK* после прогрессирования на ИТК длительность времени без прогрессирования была ожидаемо меньше: медиана ВБП составила 9,3 мес.; ВБП на отметке 12 мес. – 33,8%, 18 мес. – 18,1%, 24 мес. – 18,1%. На *рис. 1* показаны кривые Каплана – Мейера для ВБП в данных группах пациентов.

Для первичной оценки влияния различных клинических и демографических факторов на ВБП был проведен

- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов, получавших схему АБПК с поддерживающей терапией атезолизумабом и бевацизумабом

- **Figure 1.** Progression-free survival in patients receiving ABCP followed by atezolizumab and bevacizumab maintenance



однофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса среди всех пациентов, получивших поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом. Чтобы оценить, является ли выявленный прогностический фактор независимым, или связан с другими, вторым этапом выполнялся многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса.

По результатам однофакторного анализа было выявлено 3 статистически значимых прогностических фактора негативного прогноза по ВБП:

- большое количество метастатических очагов – 3 и более (OR = 2,61; 95% ДИ 1,36–5,0),
- сумма наибольших диаметров целевых очагов больше медианы 90 мм (OR = 2,08; 95% ДИ 1,24–3,49),
- наличие метастазов в костях (OR = 1,78; 95% ДИ 1,10–2,89).

Остальные факторы, включенные в анализ: пол, возраст, статус курения, экспрессия PD-L1 и TTF1, а также метастатическое поражение ЦНС или плевры не показали влияния на ВБП. Полные данные представлены в Приложении на сайте журнала «Медицинский совет»².

При многофакторном анализе было подтверждено прогностическое значение суммы наибольших диаметров целевых очагов больше медианы как фактора негативного прогноза по ВБП (OR = 2,20; 95% ДИ 1,19–4,07). По таким факторам, как число очагов метастазирования и поражение костей, порог статистической значимости не был преодолен при многофакторном анализе, что может указывать на их не прямое влияние на ВБП, связь между собой, или быть следствием малого объема или гетерогенности выборки (OR = 1,92; 95% ДИ 0,89–4,15 и OR = 1,55; 95% ДИ 0,88–2,74 соответственно). Полные данные представлены в Приложении на сайте журнала «Медицинский совет»³.

Общая выживаемость

В группе пациентов без активирующих мутаций, которые получили АБПК и перешли на поддерживающую терапию, были показаны впечатляющие результаты по ОВ: медиана ОВ составила 34,4 мес. (95% ДИ 21,8–НД); отметку в 12 мес. преодолели 81,9% пациентов, 18-месячная ОВ составила 64,5%, 2-летняя ОВ – 52,7%.

В группе пациентов с мутациями *EGFR/ALK* после прогрессирования на ИТК медиана ОВ составила 24,2 мес. (95% ДИ 17,4–НД). Показатели выживаемости на отметках 12, 18 и 24 мес. в этой группе составили 76,1, 61,2, 54,4% соответственно. Кривые Каплана – Мейера для ОВ в 2 анализируемых группах пациентов приведены на рис. 2.

Полные данные по показателям выживаемости в подгруппах пациентов без активирующих мутаций, с активирующими мутациями *EGFR/ALK* и с активирующими мутациями *EGFR* отдельно приведены в табл. 4.

Для оценки влияния клинических и демографических факторов на ОВ также был проведен одно- и многофакторный анализ с использованием модели пропорциональных рисков Кокса во всей выборке пациентов. Препараты неблагоприятного прогноза по ОВ соответствовали описанным выше для ВБП.

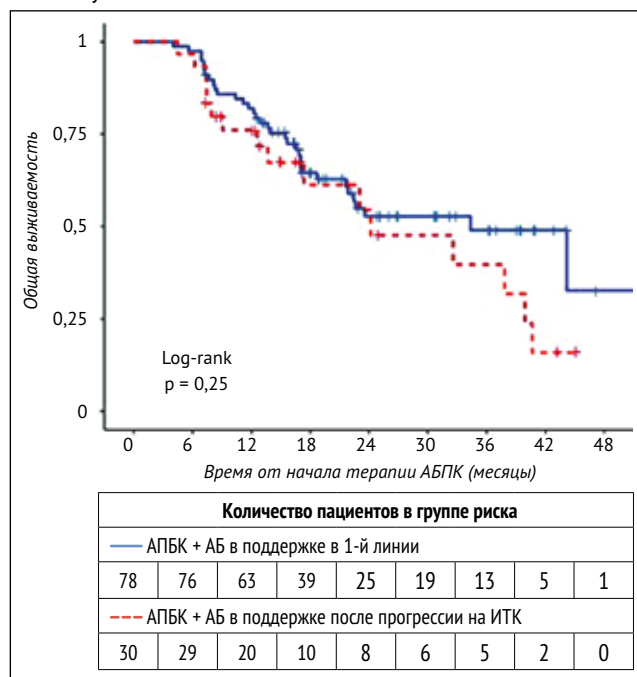
По результатам однофакторного анализа было выявлено 3 статистически значимых прогностических фактора негативного прогноза по ОВ:

- большое количество метастатических очагов – 3 и более (OR = 2,46; 95% ДИ 1,15–5,24),
- сумма наибольших диаметров целевых очагов больше медианы (OR = 3,12; 95% ДИ 1,66–5,89),
- наличие метастазов в костях (OR = 1,93; 95% ДИ 1,10–3,40).

При многофакторном анализе было подтверждено прогностическое значение суммы наибольших диаметров целевых очагов больше медианы как фактора негативного прогноза по ОВ (OR = 3,68; 95% ДИ 1,64–8,25). По таким факторам, как число очагов метастазирования и поражение костей, порог статистической значимости не был преодолен при многофакторном анализе, что может указывать на их

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость пациентов, получавших схему АБПК с поддерживающей терапией атезолизумабом и бевацизумабом

● **Figure 2.** Overall survival in patients receiving ABCP followed by atezolizumab and bevacizumab maintenance



● **Таблица 4.** Медиана общей выживаемости и показатели выживаемости на ключевых временных точках в подгруппах пациентов, получавших терапию АБПК с последующей поддерживающей терапией

● **Table 4.** Median overall survival and landmark survival rates in patient subgroups receiving ABCP followed by maintenance

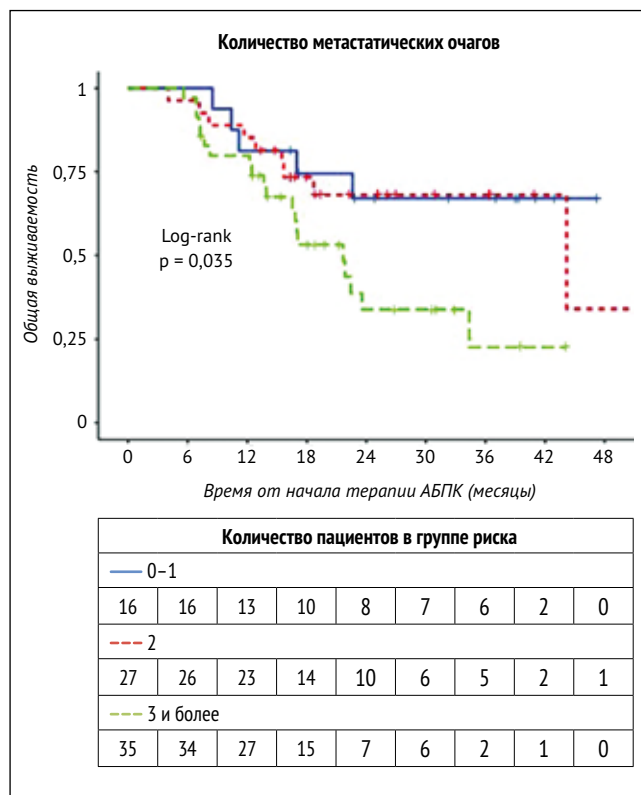
Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций (n = 78)	EGFR/ALK-позитивные пациенты после терапии ИТК (n = 30)	EGFR-позитивные пациенты после прогрессирования на ИТК (n = 25)
• Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	34,4 (21,8–НД)	24,2 (17,4–НД)	23,0 (12,6–НД)
• 12-мес. ОВ (95% ДИ)	81,9 (73,8–91,0)	76,1 (62,0–93,3)	71,1 (55,0–91,8)
• 18-мес. ОВ (95% ДИ)	64,5 (54,3–76,6)	61,2 (44,3–84,7)	57,4 (38,5–85,5)
• 24-мес. ОВ (95% ДИ)	52,7 (41,6–66,8)	54,4 (36,5–81,0)	47,8 (28,0–81,7)

² <https://www.med-sovet.pro/jour/manager/files/prii.docx>.

³ Там же.

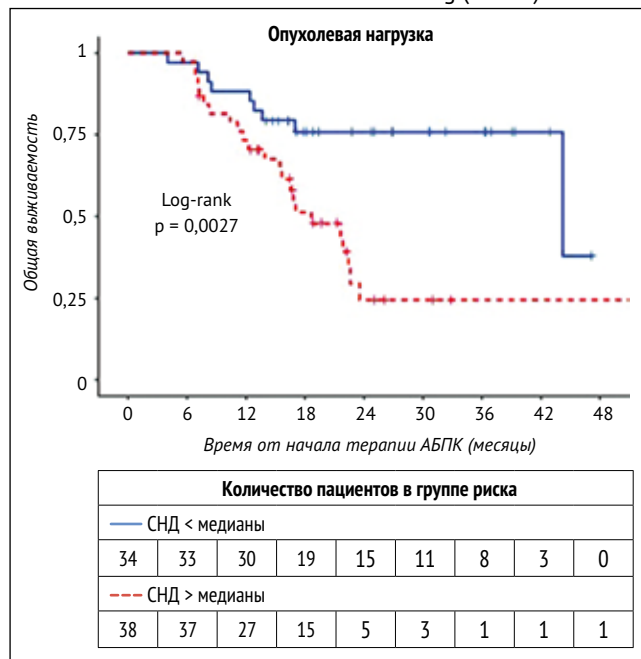
● **Рисунок 3.** Общая выживаемость в зависимости от исходного числа метастатических очагов в подгруппе пациентов, получивших АБПК в 1-й линии (n = 78)

● **Figure 3.** Overall survival stratified by the number of baseline metastatic sites in 1st line ABCP subgroup (n = 78)



● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в зависимости от исходной опухолевой нагрузки (медиана СНД = 90 мм) в подгруппе пациентов с измеримыми очагами, получивших АБПК в 1-й линии (n = 72)

● **Figure 4.** Overall survival stratified by baseline tumor burden (median SLD = 90 mm) in patients with measurable disease who received ABCP in first-line setting (n = 72)



непрямое влияние на ОВ, связь между собой, или быть следствием малого объема или гетерогенности выборки. Остальные факторы, включенные в анализ: пол, возраст, статус курения, экспрессия PD-L1 и TTF1, а также метастатическое поражение ЦНС или плевры не показали статистически значимого влияния на ОВ. Полные данные представлены в Приложении на сайте журнала «Медицинский совет»⁴.

На рис. 3–5 показано влияние на ОВ наиболее значимых факторов с помощью кривых Каплана – Мейера для стратифицированных подгрупп. Рассмотрим их подробнее.

Количество очагов метастазирования

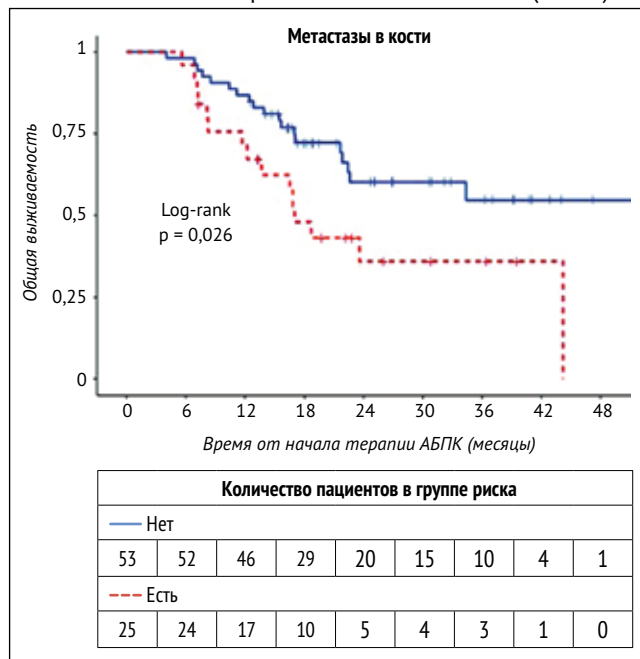
Данный анализ был запланирован и выполнен только для группы пациентов, получивших АБПК в 1-й линии терапии (n = 78) как наиболее крупной однородной когорте внутри выборки исследования.

У пациентов с 3 и более очагами метастазирования на момент начала терапии АБПК медиана ОВ составила 21,6 мес. (95% ДИ 16,5–НД), 2-летняя ОВ – 33,9%. В то время как у пациентов с 2 очагами метастазирования медиана ОВ и 2-летняя выживаемость почти в 2 раза превосходили эти данные: медиана ОВ составила 44,2 мес. (95% ДИ 44,2 – неопределяемая, НО), а 2-летняя ОВ – 68,1%. Схожие результаты были получены и в подгруппе пациентов с 0–1 очагом метастазирования: медиана ОВ неопределяемая (95% ДИ 22,6–НО), 2-летняя ОВ – 67%. Отношение риска смерти для пациентов с большим числом метастазов составило 2,8 (95% ДИ 1,04–7,57) по сравнению с группой пациентов с местнораспространенным и олигометастатическим поражением (0–1 отдаленный метастаз).

⁴ <https://www.med-sovet.pro/jour/manager/files/pril.docx>.

● **Рисунок 5.** Общая выживаемость в зависимости от наличия метастазов в костях в подгруппе пациентов, получивших АБПК в 1-й линии (n = 78)

● **Figure 5.** Overall survival according to the presence of bone metastases in first-line patients treated with ABCP (n = 78)



Сумма наибольших диаметров таргетных очагов

Данный анализ был запланирован и выполнен только для группы пациентов, получивших АБПК в 1-й линии терапии, с измеримым заболеванием, у которых были доступны данные СНД таргетных очагов ($n = 72$). Медиана СНД в данной группе составила 90 мм, минимальное зарегистрированное значение – 16 мм, максимальное – 458 мм (табл. 1). Для анализа риска смерти пациентов разделили на 2 подгруппы: у которых СНД таргетных очагов больше и меньше медианы соответственно.

В подгруппе пациентов, у которых СНД таргетных опухолевых очагов составила более 90 мм, медиана ОВ составила 18,7 мес. (95% ДИ 15,6–23,6). В то время как у пациентов с меньшей опухолевой нагрузкой медиана ОВ оценивается как 44,2 мес. (95% ДИ 44,2–НО). Отличия по ОВ на отметке в 2 года также весьма драматичны: в 1-й группе 2-летняя выживаемость составила 24,5%, а во 2-й – 75,8%. Отношение риска смерти: 3,10 (95% ДИ 1,42–6,74).

Метастатическое поражение костей

Данный анализ также выполнялся только для группы пациентов, получивших АБПК в 1-й линии терапии ($n = 78$); метастазы в кости были у достаточно большой доли пациентов – 32% (25/78). Для пациентов с поражением костей медиана ОВ составила 17,0 мес. (95% ДИ 13,7–НО), 2-летняя ОВ – 36%. В то время как в группе пациентов без метастатического поражения костей скелета медиана ОВ была неоцениваемая (95% ДИ 22,6–НО), и больше 60% пациентов пережили 2 года наблюдения. Отношение риска смерти при наличии костных очагов составило 2,12 (95% ДИ 1,08–4,19).

Время без прогрессирования в ЦНС

Медиана времени до прогрессирования в ЦНС в 1-й линии терапии АБПК у пациентов без драйверных мутаций составила 34,4 мес., а в группе пациентов с активирующими мутациями, получавших АБПК после прогрессирования на ИТК, этот показатель составил 32,0 мес.

Анализ методом Каплана – Мейера выполнялся только для группы пациентов, получивших АБПК в 1-й линии терапии ($n = 78$); и стратификация была по наличию или отсутствию метастазов в ЦНС на старте (рис. 6). В этой группе метастазы в ЦНС были изначально у 19,2% пациентов (15/78), медиана ОВ в этой группе составила 18,3 мес. (95% ДИ 13,4–НО), 2-летняя ОВ – 29,3%. У пациентов без поражения ЦНС медиана времени до прогрессирования в ЦНС оценивается как 44,2 мес. (95% ДИ 21,8–НО), больше половины пациентов пережили 2 года наблюдения без признаков прогрессирования в ЦНС (2-летняя ОВ – 56,5%).

Особенности прогрессирования на поддерживающей терапии атезолизумабом и бевацизумабом при НМРЛ

В настоящий момент прогрессирование заболевания зарегистрировано у 54 из 108 пациентов из включенных в исследование, что составило 50,0%.

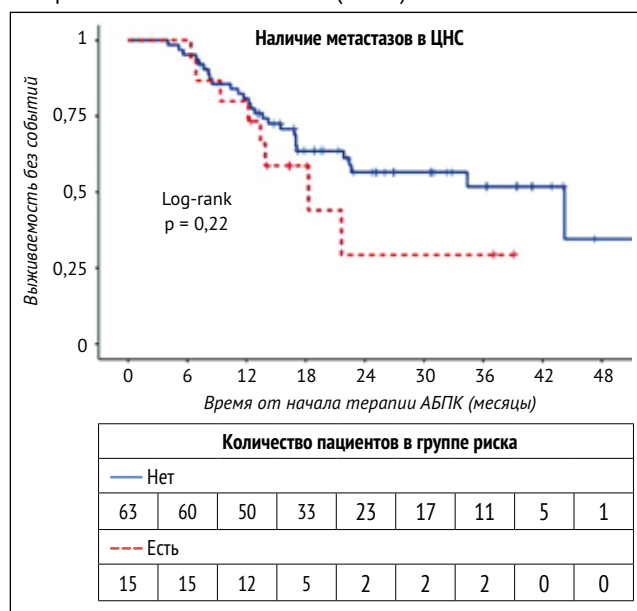
Особенности прогрессирования по подгруппам отражены в табл. 5.

Более 80% пациентов, у которых отмечено прогрессирование болезни на фоне поддерживающей терапии атезолизумабом и бевацизумабом, получили следующую линию терапии в реальной практике. Превалирующим вариантом была химиотерапия, однако, в группе без активирующих мутаций описано также назначение комбинированной терапии и иммунотерапии, а в группе с мутациями *EGFR/ALK* описано назначение таргетной терапии. Более детальная информация представлена в табл. 6.

На момент закрытия базы данных 54 пациента были живы и продолжали наблюдение в исследовательских центрах, 4 пациента сошли с наблюдения.

● **Рисунок 6.** Кривые Каплана – Мейера для выживаемости без прогрессирования в ЦНС в зависимости от наличия метастазов в ЦНС у пациентов, получивших АБПК в 1-й линии ($n = 78$)

● **Figure 6.** Kaplan-Meier curves for EFS by treatment groups depending on the presence of metastases in the CNS in first-line patients treated with ABCP ($n = 78$)



● **Таблица 5.** Особенности прогрессирования среди всех пациентов, получивших поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом

● **Table 5.** Progression patterns among all patients with maintenance AB therapy

Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций ($n = 78$)	<i>EGFR/ALK</i> -позитивные пациенты после терапии ИТК ($n = 30$)	Все пациенты ($n = 108$)
• Прогрессирование на АБПК + АБ	44,9%	63,3%	50,0%
• Не было прогрессирования на АБПК + АБ	55,1%	36,7%	50,0%
Тип прогрессирования:			
• рост ранее описанных очагов	32,1%	53,3%	37,9%
• появление новых очагов	32,1%	26,7%	2,8%
• клиническое прогрессирование	10,3%	0,0%	7,4%
• Прогрессирование в ЦНС	8,9%	13,3%	10,2%
• Не было прогрессирования в ЦНС	91,0%	86,7%	89,8%

● **Таблица 6.** Последующая линия терапии
 ● **Table 6.** Subsequent lines of therapy

Характеристика	Пациенты без активирующих мутаций (n = 30)	EGFR/ALK-позитивные пациенты после терапии ИТК (n = 17)	Все пациенты (n = 47)
Доля пациентов от всей когорты, которым начата следующая линия терапии, %	38,5%	56,7%	43,5%
Тип следующей линии терапии, n			
• химиотерапия	22	13	35
• иммунотерапия	2	0	2
• таргетная терапия	0	3	3
• комбинированная терапия	6	1	7

Модификация дозы

В рамках данного ретроспективного исследования не оценивалась безопасность терапии и не собирали данные по нежелательным явлениям (НЯ). На этапе индукционной терапии изменение дозировки хотя бы одного из компонентов схемы АБПК потребовалось 9 пациентам (8,3%): чаще все редуцировали дозу паклитаксела (6 случаев) и карбоплатина (4 случая). Двум пациентам была снижена доза бевацизумаба, ни у одного пациента не было изменения дозы атезолизумаба. На этапе поддерживающего лечения 6 пациентам (5,6%) потребовалось снижение дозы бевацизумаба, ни у одного пациента не было изменения дозы атезолизумаба. Временное прерывание терапии на этапе поддержки отмечено у 14,8% пациентов. Медиана длительности перерыва в терапии составила 2 мес. (от 0,5 до 8 мес.). Непереносимая токсичность как причина отмены поддерживающей терапии атезолизумабом и бевацизумабом отмечена у одной пациентки с аденокарциномой легкого с активирующей мутацией в гене *EGFR*, получавшей 4-компонентную схему после прогрессирования на ИТК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ключевых вопросов при интеграции новой успешно зарегистрированной опции лекарственного лечения является оценка соответствия популяции пациентов и особенностей терапии в реальной клинической практике данным клинического исследования. Различия могут оказаться очень существенными. Например, в исследовании IMpower151, проведенном в Китае и опубликованном в 2025 г. [13], сравнивалась эффективность комбинации атезолизумаба и бевацизумаба с химиотерапией против бевацизумаба с химиотерапией, и доля пациентов с активирующей мутацией в гене *EGFR* была очень высока – 53%. Также в этом исследовании в качестве комбинаторного партнера были разрешены как паклитаксел, так и пеметрексед, и в итоге 97% пациентов получали именно пеметрексед. В японском исследовании иммуно-химиотерапии, опубликованном в 2024 г. [14], вместо паклитаксела изначально использовался пеметрексед, выборка пациентов отличалась большим возрастом (медиана 67 лет (от 24 до 89 лет)), а активирующая мутация в гене *EGFR* была выявлена у 30% пациентов.

Целью настоящего исследования было оценить ОВ и ВБП у пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, ранее не получавших химиотерапию, которые в условиях реальной клинической практики в России получили как минимум 4 цикла терапии по схеме АБПК и перешли на поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом. В данном исследовании нас в первую очередь интересовала устойчивость достигнутого эффекта иммуно-химиотерапии в реальной практике, долгосрочные результаты выживаемости, поэтому мы сфокусировались на данной когорте пациентов, получающих максимальную пользу от 4-компонентного режима иммуно-химиотерапии.

В общих характеристиках наших пациентов обращает на себя внимание более молодой возраст (медиана 58,7 года в группе без активирующих мутаций и 54,8 года у *EGFR/ALK*-позитивных пациентов), в то время как в исследовании IMpower150 медиана возраста составляла 63 года [8] в общей выборке пациентов. Возможно, данные различия связаны с тем, что в реальной практике комбинированная терапия назначается более молодым пациентам, и, возможно, нам следует задуматься над тем, чтобы шире использовать современные лекарственные опции и у пациентов старших возрастных групп, что потенциально может внести существенный вклад в улучшение показателей онкологической помощи пациентам с раком легкого в целом. Также необходимо отметить, что в реальной российской клинической практике 4-компонентный режим в основном назначается пациентам в удовлетворительном общем состоянии – 93,6% с оценкой по шкале ECOG 0–1.

Другими особенностями была большая опухолевая нагрузка в выборке исследования REACT: медиана суммы наибольших диаметров таргетных очагов составила 90 мм, в то время как в IMpower150 – 72 мм [8]. Кроме того, 47,2% пациентов в настоящем исследовании имели 3 и более метастатических очага. Таким образом, пациентов в настоящем исследовании отличала большая диссеминация и опухолевая нагрузка, чем в регистрационном исследовании [8, 15]. Это может отражать реальную клиническую практику и показывать нам, что в реальной жизни мы видим большую распространенность заболевания. С другой стороны, это может быть связано с тем, что на терапию АБПК в клинической практике онкологи принципиально отбирают пациентов с большой опухолевой нагрузкой, т. к. в исследовании IMpower150 было показано, что пациенты с высокой опухолевой нагрузкой получали наибольшую пользу от схемы АБПК [16], что нашло отражение в практических рекомендациях RUSSCO [12]. В исследовании IMpower150 добавление атезолизумаба к схеме карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб показало снижение риска смерти на 30% у пациентов с СНД \geq 3-го квартиля (108 мм) (OR = 0,70, 95% ДИ 0,5–0,97) и снижение риска смерти на 28% у пациентов с \geq 2 очагами метастазирования (OR = 0,72, 95% ДИ 0,58–0,90); разница в выживаемости (по OR) была максимальной именно в этих группах пациентов [16]. Таким образом, хотя высокая опухолевая нагрузка – это неблагоприятный прогностический признак, именно этим пациентам режим АБПК, вероятно,

помогает значительно больше, чем стандартная химиотерапия с бевацизумабом [12, 16].

В исследовании REACT среди пациентов без активирующих мутаций 37,2% никогда не курили, а у 25,6% экспрессию PD-L1 не определяли. Это значимое отличие от регистрационного исследования, в котором 80% пациентов имели опыт курения, а статус экспрессии PD-L1 был известен у всех пациентов [8]. Возможно, выборки сильно отличаются по фенотипу опухолей и молекулярным механизмам, лежащим в основе активации сигнальных путей онкогенеза в этих группах, что могло повлиять на результаты.

Важной особенностью реальной клинической практики по сравнению с регистрационным исследованием было то, что 24,4% пациентов получили от 5 до 7 циклов платиносодержащей химиотерапии на начальном этапе АБПК [17]. На этапе поддерживающего лечения (АБ) только единичным пациентам (5,6% в общей популяции) потребовалось снижение дозы бевацизумаба; временное прерывание терапии на этапе поддержки отмечено у 14,8% пациентов, отмена поддерживающей терапии из-за непереносимой токсичности у 1 пациентки, что значительно меньше, чем в регистрационном исследовании [18]. В окончательном анализе исследования IMpower150 отмечено, что НЯ, приведшие к редукции дозы или перерыву в терапии, отмечены у 65,1% пациентов, а отмена любого из компонентов схемы – у 41% пациентов [8]. Вероятно, такие различия связаны с тем, что большинство НЯ возникают в течение первых 4 циклов индукционной терапии, чаще связаны с химиотерапевтическими компонентами схемы, а пациенты, которые не дошли до этапа поддерживающей терапии из-за токсичности, не были включены в настоящее исследование. С другой стороны, полученные данные, возможно, говорят нам о том, что пациенты, которые начали поддерживающую терапию, в дальнейшем лечение переносят хорошо, и частота отмены поддерживающей терапии очень низкая.

При анализе 2 ключевых групп в исследовании REACT более высокие показатели ЧОО (59 против 50%), ВБП (медиана 14,7 против 9,3 мес.) и ОВ (медиана 34,4 против 24,2 мес.) наблюдались у пациентов без активирующих мутаций по сравнению с *EGFR/ALK*-позитивными. Полученные результаты в целом согласуются с результатами регистрационного исследования IMpower150, особенно для подгруппы пациентов с *EGFR/ALK*-мутациями [15], также сопоставимы данные по времени без прогрессирования в ЦНС [19]. Так, при дополнительном анализе в 2022 г. для группы пациентов с активирующими мутациями в гене *EGFR* было показано, что 4-компонентный режим против бевацизумаба с платиносодержащей химиотерапией у пациентов с активирующими мутациями в гене *EGFR* улучшает показатели ОВ (все пациенты: ОР = 0,60; 95% ДИ 0,31–1,14; после терапии ИТК: ОР = 0,74; 95% ДИ 0,38–1,46); однако, статистической значимости получено не было. Сами авторы объясняли это небольшим числом пациентов в группах [15]. Для пациентов с распространенным НМРЛ с активирующими мутациями в гене *EGFR* использование схемы АБПК является важной опцией терапии при прогрессировании на осимертинибе и, по

нашим данным, также показывает достойные результаты в клинической практике в этой сложной, предлеченной группе пациентов.

В группе пациентов без активирующих мутаций в исследовании REACT были получены впечатляющие результаты – медиана ВБП составила 14,7 мес., в то время как в исследовании IMpower150 – 8,3 мес. [7]; медиана ОВ составила 34,4 мес., в то время как в исследовании IMpower150 – 19,5 мес. [8]. Полученные данные следует интерпретировать с учетом разницы в дизайне исследований, критериях включения, особенностях исследуемых выборок и зрелости данных. Вероятно, часть различий в результатах обусловлена тем, что в исследование REACT включались только пациенты, которые получили как минимум 4 цикла терапии по схеме АБПК и перешли на поддерживающую терапию атезолизумабом и бевацизумабом, т. е. мы сфокусировались на когорте пациентов, получающих максимальную пользу от 4-компонентного режима иммуно-химиотерапии.

Еще одним важным аспектом исследовательского поиска является определение потенциальных предиктивных и прогностических маркеров как клинических, так и биологических. Так, поисковый анализ подгрупп по уровням экспрессии PD-L из исследования IMpower150 выявил значимое преимущество по ОВ при использовании режимов с атезолизумабом по сравнению с бевацизумабом у пациентов с экспрессией PD-L1 более 1% и более 50%; в то время как в подгруппе с уровнем экспрессии PD-L1 менее 1% было продемонстрировано ограниченное преимущество по ОВ, статистически значимых различий получено не было [8]. В нашем исследовании не было показано связи между уровнем экспрессии PD-L1 и ОВ, даже при высокой экспрессии PD-L1 (более 50%): отношение рисков составило 0,34 (95% ДИ 0,08–1,54; $p = 0,163$) по отношению к пациентам с экспрессией PD-L1 <1% (результаты однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса, см. Приложение⁵). При сравнении группы с экспрессией PD-L1 более 1% отношение рисков составило 0,95 (95% ДИ 0,46–1,97, $p = 0,885$) по отношению к пациентам с экспрессией PD-L1 <1% (результаты однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса, Приложение⁶). Таким образом, в реальной клинической практике, по данным нашего исследования, не было показано статистически значимых различий в эффективности 4-компонентной схемы в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Возможно, это связано с небольшим числом пациентов в подгруппах, а также с тем фактом, что у 25,6% пациентов в реальной практике экспрессия PD-L1 не определялась.

Одной из сильных сторон данного обсервационного исследования является то, что все его результаты отражают клиническую практику. Кроме того, данное исследование имеет сплошной дизайн, что позволяет описать характеристики пациентов и результаты лечения с меньшими искажениями. Еще одной сильной стороной является многоцентровой дизайн исследования.

⁵ <https://www.med-sovet.pro/jour/manager/files/pril.docx>.

⁶ Там же.

Тем не менее, необходимо учитывать ряд ограничений. Во-первых, это малый объем выборки, ретроспективный дизайн и отсутствие централизованной оценки. Учитывая наблюдательный характер этого исследования, определение эффективности лечения осуществлялось локально – лечащим врачом. Таким образом, показатель ВБП, возможно, был несколько завышен, а показатели объективного ответа, наоборот, занижены в сторону преобладания «стабилизации» заболевания. Во-вторых, в данное исследование были включены только пациенты, перешедшие на этап поддерживающей терапии, и следует учитывать это при интерпретации данных. Кроме того, стоит отметить, что измерение суммы наибольших диаметров таргетных очагов как фактора стратификации имеет свои ограничения, т.к. не все опухолевые очаги могут быть учтены (включены в таргетные), что не полностью отражает истинный объем опухолевой нагрузки. Также для оценки долгосрочной эффективности иммунотерапии определение медиан ВБП и ОВ является не самым удачным методом, и требуется оценка показателей выживаемости на более длительном горизонте, чем 2 года. Тем не менее, на момент закрытия базы данных, половина пациентов были живы, и, возможно, дальнейшие исследования позволят нам проследить долгосрочные результаты в этой группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании реальной клинической практики, сфокусированном на пациентах, которые успешно завершили индукционную терапию и перешли на поддерживающую терапию, режим АБПК продемонстрировал высокую эффективность. Эти результаты согласуются с данными исследования IMpower150 для пациентов с *EGFR/ALK*-положительным НМРЛ после прогрессирования на ИТК и показывают значительное увеличение выживаемости в группе пациентов, получивших АБПК в 1-й линии терапии. При подгрупповом анализе эффективность поддерживающей терапии атезолизумабом и бевацизумабом была сопоставимой в большинстве подгрупп. Отмечена хорошая переносимость терапии у пациентов, перешедших на фазу поддержки. В условиях российской рутинной практики 4-компонентный режим иммуно-химиотерапии чаще применяется у более молодых пациентов и пациентов с большой опухолевой нагрузкой по сравнению с выборкой регистрационного исследования IMpower150.



Поступила / Received 17.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2025

Принята в печать / Accepted 12.11.2025

Список литературы / References

- Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623–1640. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>.
- Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1992–1998. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01989>.
- Laktionov K, Smolin A, Stroyakovskiy D, Moiseenko V, Dvorkin M, Andabekov T et al. Prolgolimab with chemotherapy as first-line treatment for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2025;217:115255. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115255>.
- Brahmer JR, Lee JS, Ciuleanu TE, Bernabe Caro R, Nishio M, Urban L et al. Five-Year Survival Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1200–1212. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01503>.
- Reck M, Ciuleanu TE, Schenker M, Bordenave S, Cobo M, Juan-Vidal O et al. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial. *Eur J Cancer.* 2024;211:114296. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114296>.
- Peters S, Cho BC, Luft AV, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy in First-Line Metastatic NSCLC: Five-Year Overall Survival Outcomes From the Phase 3 POSEIDON Trial. *J Thorac Oncol.* 2025;20(1):76–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.1381>.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.
- Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(11):1909–1924. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>.
- Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2016;7:12624. <https://doi.org/10.1038/ncomms12624>.
- Garcia J, Hurwitz H, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, Chinot OL. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>.
- Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Борисова ТН, Бредер ВВ, Бычков ЮМ, Владимиров ЛЮ и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/30_4.
- Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ и др. Немелкоклеточный рак легкого. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):65–104. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>.
- Laktionov K, Artamonova E, Breder V, Gorbunova V, Demidova I, Dengina N et al. Non-small cell lung cancer. *Malignant Tumours.* 2024;14(3s2-1):65–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>.
- Zhou C, Dong X, Chen G, Wang Z, Wu X, Yao Y et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in metastatic nonsquamous NSCLC: the randomized double-blind phase 3 IMpower151 trial. *Nat Med.* 2025;31(7):2375–2384. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03658-y>.
- Shiraishi Y, Kishimoto J, Sugawara S, Mizutani H, Daga H, Azuma K et al. Atezolizumab and Platinum Plus Pemetrexed With or Without Bevacizumab for Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2024;10(3):315–324. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5258>.
- Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, Reck M, Thomas CA, Cappuzzo F et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol.* 2022;17(2):309–323. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.014>.
- Jotte RM, Batus M, Bernicker E, Copur MS, Kirshner E, Koh HA et al. IMpower150: Exploratory efficacy analysis in patients (pts) with bulky disease. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl.):e21637. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21637.
- Rothenstein J, Spira A, Velcheti V, Natale R, Kozloff M, Kosty M et al. P1.01-83 IMpower150: Impact of Chemotherapy Cycles in 1L Metastatic NSCLC in Patients Treated With Atezolizumab + Bevacizumab. *J Thor Oncol.* 2018;13(10 Suppl.):S495. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.639>.
- Reck M, Wehler T, Orlandi F, Nogami N, Barone C, Moro-Sibilot D et al. IMpower150: Clinical safety, tolerability and immune-related adverse events in a phase III study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous NSCLC. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 8):VIII498–VIII499. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.009>.
- Cappuzzo F, Reck M, Socinski MA, Mok TS, Jotte RM, Finleyet GG et al. IMpower150: Exploratory analysis of brain metastases development. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl.):9587. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9587.

Вклад авторов статьи:

Концепция статьи – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, Р.А. Зуков, И.Л. Образ, Д.В. Перунов, М.М. Магомедова, Ф.В. Моисеенко, Е.О. Елсакова, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, М.А. Зафирова, С.В. Гамаюнов, А.М. Абдельгафур, В.В. Петкау, В.М. Моисеенко

Концепция и дизайн исследования – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, Р.А. Зуков, И.Л. Образ, Д.В. Перунов, М.М. Магомедова, Ф.В. Моисеенко, Е.О. Елсакова, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, М.А. Зафирова, С.В. Гамаюнов, А.М. Абдельгафур, В.В. Петкау, В.М. Моисеенко

Написание текста – Д.И. Юдин

Сбор и обработка материала – Д.И. Юдин, Р.А. Зуков, И.Л. Образ, Д.В. Перунов, М.М. Магомедова, Ф.В. Моисеенко, Е.О. Елсакова, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, М.А. Зафирова, С.В. Гамаюнов, А.М. Абдельгафур, В.В. Петкау, В.М. Моисеенко

Обзор литературы – Д.И. Юдин

Анализ материала – Д.И. Юдин

Статистическая обработка – Д.И. Юдин

Редактирование – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, Р.А. Зуков, И.Л. Образ, Д.В. Перунов, М.М. Магомедова, Ф.В. Моисеенко, Е.О. Елсакова, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, М.А. Зафирова, С.В. Гамаюнов, А.М. Абдельгафур, В.В. Петкау, В.М. Моисеенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Ruslan A. Zukov, Irina L. Obraz, Dmitry V. Perunov, Maryam M. Magamedova, Fedor V. Moiseenko, Ekaterina O. Elsakova, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Marina A. Zafirova, Sergey V. Gamayunov, Ahmed M. Abdelgafur, Vladislav V. Petkau, Vladimir M. Moiseenko

Study concept and design – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Ruslan A. Zukov, Irina L. Obraz, Dmitry V. Perunov, Maryam M. Magamedova, Fedor V. Moiseenko, Ekaterina O. Elsakova, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Marina A. Zafirova, Sergey V. Gamayunov, Ahmed M. Abdelgafur, Vladislav V. Petkau, Vladimir M. Moiseenko

Text development – Denis I. Yudin

Collection and processing of material – Denis I. Yudin, Ruslan A. Zukov, Irina L. Obraz, Dmitry V. Perunov, Maryam M. Magamedova, Fedor V. Moiseenko, Ekaterina O. Elsakova, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Marina A. Zafirova, Sergey V. Gamayunov, Ahmed M. Abdelgafur, Vladislav V. Petkau, Vladimir M. Moiseenko

Literature review – Denis I. Yudin

Material analysis – Denis I. Yudin

Statistical processing – Denis I. Yudin

Editing – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

Approval of the final version of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Ruslan A. Zukov, Irina L. Obraz, Dmitry V. Perunov, Maryam M. Magamedova, Fedor V. Moiseenko, Ekaterina O. Elsakova, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Marina A. Zafirova, Sergey V. Gamayunov, Ahmed M. Abdelgafur, Vladislav V. Petkau, Vladimir M. Moiseenko

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

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

Информация об авторах:

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., первый заместитель директора, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии профессор кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Зуков Руслан Александрович, д.м.н., профессор, главный врач, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>; zukov.ra@krasgmu.ru

Образ Ирина Леонидовна, врач-онколог, заведующая отделением дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии №2, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского; 660133, Россия, Красноярск, ул. 1-я Смоленская, д. 16; <https://orcid.org/0009-0005-5720-659X>; irina.obraz@inbox.ru

Перунов Дмитрий Владимирович, врач-онколог, отделение гематологии и противоопухолевой лекарственной терапии, Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского; 350901, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; <https://orcid.org/0000-0003-2796-6270>; perunov007@rambler.ru

Магомедова Марьям Магомедовна, Республиканский онкологический диспансер; 367027, Россия, Махачкала, ул. Гайдара Гаджиева, д. 24; <https://orcid.org/0009-0006-9635-2650>; mari96mag@mail.ru

Моисеенко Федор Владимирович, д.м.н., заведующий отделением химиотерапии, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>; moiseenkofv@gmail.com

Елсакова Екатерина Олеговна, врач-онколог, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А; <https://orcid.org/0000-0001-9552-9764>; ekostepanova@gmail.com

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; старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

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

Зафирова Марина Ахиллесовна, руководитель химиотерапевтической службы, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; <https://orcid.org/0009-0007-7248-4242>; zafirovamar@gmail.com

Гамаюнов Сергей Викторович, д.м.н., главный врач, Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; профессор кафедры онкологии, радиологии и лучевой терапии им. Н.Е. Яхонтова, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>; gamaajnovs@mail.ru

Абдельгафур Омар Ахмед Юсри Мохамед Закария, врач-онколог высшей категории, заведующий 11-м онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (дневным стационаром), Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; <https://orcid.org/0000-0002-8917-5610>; abdelgafur75@mail.ru

Петкау Владислав Владимирович, заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Моисеев Владимир Михайлович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А; <https://orcid.org/0000-0001-9431-5617>; moiseykov@gmail.com

Information about the authors:

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

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

Ruslan A. Zukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16, 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>; zukov.ra@krasgmu.ru

Irina L. Obraz, Oncologist, Head of Day-Patient Department No. 2 for Antitumor Drug Therapy, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy; 16, 1st Smolenskaya St., Krasnoyarsk, 660133, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-5720-659X>; irina.obraz@inbox.ru

Dmitry V. Perunov, Oncologist, Department of Hematology and Antitumor Drug Therapy, Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky; 167, 1st Maya St., Krasnodar, 350901, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2796-6270>; perunov007@rambler.ru

Maryam M. Magamedova, Oncologist, Republican Oncological Dispensary; 24/2, Gaidar Gadzhiev St., Makhachkala, 367027, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-9635-2650>; mari96mag@mail.ru

Fedor V. Moiseenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68А, Lit. А, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Researcher, Scientific Department of Innovative Methods in Therapeutic Oncology and Rehabilitation, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>; moiseenkofv@gmail.com

Ekaterina O. Elsakova, Oncologist, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68А, Lit. А, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4013-181X>; ekostepanova@gmail.com

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor 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; Senior Researcher, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor Department of Oncology and Clinical Morphology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Marina A. Zafirova, Head of the Chemotherapy Service, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-7248-4242>; zafirovamar@gmail.com

Sergey V. Gamayunov, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary"; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia; Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Therapy named after N. E. Yakhontov, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>; gamaajnovs@mail.ru

Ahmed M. Abdelgafur, Head of Department, Oncologist of the Highest Qualification Category, Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary"; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8917-5610>; abdelgafur75@mail.ru

Vladislav V. Petkau, Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Vladimir M. Moiseenko, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68А, Lit. А, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9431-5617>; moiseykov@gmail.com

Тройная комбинация атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба при метастатической меланоме кожи с мутацией в гене BRAF: 4-летний анализ выживаемости в реальной клинической практике

И.В. Самойленко^{1,2,3}, i.samoylenko@ronc.ru, Ю.М. Колонтарева², Е.В. Когай², Н.В. Жукова³, И.А. Утяшев⁴, М.Е. Иванников⁵, К.В. Меньшиков⁶, М.В. Зинкевич⁷, К.В. Орлова^{1,2}, Ю.В. Вахабова⁸, М.В. Волконский⁹, Н.А. Беляева¹⁰, Е.А. Шмальц¹¹, Е.В. Карабина¹², Т.Л. Москвкина¹³, К.А. Мошкова¹⁴, О.В. Плишкина¹⁵, В.Д. Сычев¹⁶, О.С. Чеплухова¹⁷, В.В. Чернова¹⁸, А.Н. Юрченков⁹, К.Г. Бабина¹⁹, Н.А. Савелов⁹, Л.В. Демидов^{1,2}

- ¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
- ² Ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО); 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23
- ³ Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5
- ⁴ Филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1
- ⁵ Одинцовская областная больница; 143007, Московская обл., Одинцово, Красногорское шоссе, д. 17
- ⁶ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1
- ⁷ Ленинградский областной клинический онкологический диспансер; 191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 37–39
- ⁸ Европейский медицинский центр; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35
- ⁹ Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30
- ¹⁰ Оренбургский областной клинический онкологический диспансер; 460021, Россия, Оренбург, проспект Гагарина, д. 11
- ¹¹ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32
- ¹² Тульский областной клинический онкологический диспансер; 300040, Россия, Тула, ул. Плеханова, д. 201-А
- ¹³ Курганский областной онкологический диспансер; 640014, Россия, Курган, ул. Карбышева, д. 33
- ¹⁴ Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1
- ¹⁵ Центр онкологии и медицинской радиологии; 610045, Россия, Киров, проспект Строителей, д. 23
- ¹⁶ Тамбовский областной онкологический клинический диспансер; 392000, Россия, Тамбов, ул. Московская, д. 29В
- ¹⁷ Мурманский областной онкологический диспансер; 183047, Россия, Мурманск, ул. Павлова, д. 6, корп. 2
- ¹⁸ Областной клинический онкологический диспансер; 390011, Россия, Рязань, ул. Спортивная, стр. 11
- ¹⁹ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 78

Резюме

Введение. Комбинированная иммуно-таргетная терапия является новым зарегистрированным подходом для лечения метастатической меланомы. Выделение подгрупп пациентов, способных получить больше пользы от одновременного, чем от последовательного, применения тройной комбинации препаратов, представляет актуальный научный интерес для медицинского сообщества.

Цель. Представить 4-летний обновленный анализ эффективности и безопасности тройной терапии атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб (AVC) у пациентов с BRAF-мутированной распространенной меланомой в реальной клинической практике в РФ.

Материалы и методы. В проспективное неинтервенционное исследование было включено 59 пациентов с метастатической меланомой BRAF+, получавших тройную комбинацию вемурафениб, кобиметиниб, атезолизумаб. Первичная конечная точка – 24-месячная общая выживаемость (ОВ). Дополнительно оценивали выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту объективного ответа (ЧОО) и факторы риска по влиянию на ОВ. Настоящая работа – 4-летнее обновление ранее опубликованного анализа.

Результаты. Медиана ОВ во всей популяции составила 23,67 мес. (95% ДИ 13,19–NR), мВБП во всей популяции – 14,97 мес. (95% ДИ 8,00–24,39). Объективный ответ зарегистрирован у 57,6% пациентов. Многомерный анализ Кокса выявил значимое влияние возраста, наличия метастазов в легких и большой опухолевой массы (10–15 см vs ≤6 см) на ОВ. Наличие метастазов в печени сокращало медиану выживаемости более чем в 2,5 раза, но достоверного влияния не было доказано. ИМТ, ECOG ≥ 2, метастазы в ЦНС, линия терапии, PD-L1 не оказывали статистически значимого влияния на ОВ. Профиль токсичности соответствовал описанному ранее для исследуемой комбинации.

Заключение. Тройная терапия демонстрирует высокую клиническую эффективность у пациентов с метастатической BRAF+ меланомой в реальной клинической практике в проанализированной популяции пациентов, в том числе с неблагоприятным прогнозом – поражение ЦНС, печени, прием терапии во 2-ю и последующую линии. Прогностически негативными факторами, оказывающими влияние на выживаемость, оказались возраст, наличие метастазов в легких и размер опухолевой массы.

Ключевые слова: меланома, BRAF-мутация, тройная терапия, ингибиторы BRAF/МЕК, иммунотерапия, общая выживаемость, реальная клиническая практика

Благодарности. Выражаем благодарность Мошкиной Анастасии за постоянную помощь в ходе исследования.

Для цитирования: Самойленко ИВ, Колонтарева ЮМ, Когай ЕВ, Жукова НВ, Утяшев ИА, Иванников МЕ, Меньшиков КВ, Зинкевич МВ, Орлова КВ, Вахабова ЮВ, Волконский МВ, Беляева НА, Шмальц ЕА, Карабина ЕВ, Московкина ТЛ, Мошкова КА, Плишкина ОВ, Сычев ВД, Чеплухова ОС, Чернова ВВ, Юрченков АН, Бабина КГ, Савелов НА, Демидов ЛВ. Тройная комбинация атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба при метастатической меланоме кожи с мутацией в гене BRAF: 4-летний анализ выживаемости в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2025;19(21):110–122. <https://doi.org/10.21518/ms2025-537>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Triple combination of vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab in real clinical practice in BRAF metastatic melanoma: updated 4-year OS analyses

Igor V. Samoylenko^{1,2✉}, i.samoylenko@ronc.ru, Yulia M. Kolontareva², Ekaterina V. Kogay², Natalia V. Zhukova³, Igor A. Utyashev⁴, Mikhail E. Ivannikov⁵, Konstantin V. Menshikov⁶, Maksim V. Zinkevich⁷, Kristina V. Orlova^{1,2}, Yuliya V. Vakhobova⁸, Mikhail V. Volkonskiy⁹, Natalia A. Beliaeva¹⁰, Ekaterina A. Shmalts¹¹, Elena V. Karabina¹², Tatyana L. Moskovkina¹³, Kseniya A. Moshkova¹⁴, Olga V. Plishkina¹⁵, Vitaliy D. Sychev¹⁶, Oksana S. Cheplukhova¹⁷, Vera V. Chernova¹⁸, Aleksandr N. Yurchenkov⁹, Kseniia G. Babina¹⁹, Nikita A. Savelov⁹, Lev V. Demidov^{1,2}

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² The Russian Melanoma Professional Association (Melanoma.PRO); 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

³ City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya St., St Petersburg, 197022, Russia

⁴ Branch Office of “Hadassah Medical Ltd”; 46, Bldg. 1, Bolshoy Boulevard, Skolkovo Innovation Center Territory, Moscow, 121205, Russia

⁵ Odintsovo Region Hospital; 17, Krasnogorskoe Shosse, Odintsovo, Moscow Region, 143007, Russia

⁶ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

⁷ Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary; 37–39, Liteynny Ave., St Petersburg, 191014, Russia

⁸ European Medical Center; 35, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia

⁹ Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Istra Settlement, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143515, Russia

¹⁰ Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary; 11, Gagarin Ave., Orenburg, 460021, Russia

¹¹ Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia

¹² Tula Regional Clinical Oncology Dispensary; 201-A, Plekhanov St., Tula, 300040, Russia

¹³ Kurgan Regional Oncology Center; 33, Karbyshev St., Kurgan, 640014, Russia

¹⁴ Research Institute of Clinical Oncology “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary”; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia

¹⁵ Oncology and Medical Radiology Center; 23, Stroiteley Ave., Kirov, 610045, Russia

¹⁶ Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary; 29V, Moskovskaya St., Tambov, 392000, Russia

¹⁷ Murmansk Regional Oncology Dispensary; 6, Bldg. 2, Pavlov St., Murmansk, 183047, Russia

¹⁸ Regional Clinical Oncology Dispensary; Bldg. 11, Sportivnaya St., Ryazan, 390011, Russia

¹⁹ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

Introduction. Combined immune-targeted therapy is a new registered approach for treating metastatic melanoma. Identifying subgroups of patients who may benefit more from simultaneous rather than sequential administration of triple combination drugs is of current scientific interest to the medical community.

Aim. To present a 4-year updated analysis of the efficacy and safety of triple therapy with atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib (AVC) in patients with BRAF-mutated advanced melanoma in real-world clinical practice in Russia.

Materials and methods. A prospective non-interventional study included 59 patients with metastatic BRAF+ melanoma receiving the triple combination of vemurafenib, cobimetinib, atezolizumab. The primary endpoint was 24-month OS. Additionally, PFS, ORR, and risk factors influencing OS were evaluated. This paper is a 4-year update of a previously published analysis.

Results. The median OS in the entire population was 23.67 months (95% CI 13.19–NR), and the median PFS in the entire population was 14.97 months (95% CI 8.00–24.39). An objective response was recorded in 57.6% of patients. Cox multivariate analysis revealed a significant impact of age, presence of lung metastases, and large tumor mass (10–15 cm vs ≤6 cm) on OS. The presence of liver metastases reduced median survival by more than 2.5 times, but no significant effect was proven. BMI, ECOG ≥ 2, CNS metastases, line of therapy, and PD-L1 did not have a statistically significant effect.

Conclusion. Triple therapy demonstrates high clinical efficacy in patients with metastatic BRAF+ melanoma in real-world clinical practice in the analyzed population of patients with an unfavorable prognosis – CNS involvement, liver involvement, and second-line and subsequent therapy. Age, the presence of lung metastases, and tumor size were found to be prognostic factors affecting survival.

Keywords: melanoma, BRAF mutation, triple therapy, BRAF/MEK inhibitors, immunotherapy, overall survival, real-world clinical practice

Acknowledgments. We would like to express our gratitude to Anastasia Moshkina for her constant assistance during the research.

For citation: Samoylenko IV, Kolontareva YuM, Kogay EV, Zhukova NV, Utyashev IA, Ivannikov ME, Menshikov KV, Zinkevich MV, Orlova KV, Vakhobova YuV, Volkonskiy MV, Beliaeva NA, Shmalts EA, Karabina EV, Moskovkina TL, Moshkova KA, Plishkina OV, Sychev VD, Cheplukhova OS, Chernova VV, Yurchenkov AN, Babina KG, Savelov NA, Demidov LV. Triple combination of vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab in real clinical practice in BRAF metastatic melanoma: updated 4-year OS analyses. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(21):110–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-537>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на относительно невысокую заболеваемость в России (около 12 тыс. новых случаев в год в Российской Федерации, что не позволяет отнести эту болезнь к 10 наиболее часто встречающихся видов онкологии), меланома, особенно метастатическая, является трудноизлечимым новообразованием [1–3]. Исторически распространенная меланома считалась резистентным к химиотерапии злокачественным новообразованием с плохим прогнозом и медианой общей выживаемости (МОВ) менее 12 мес. Было исследовано несколько схем моно и комбинированной химиотерапии, биохимиотерапии с включением цитокинов, но не было продемонстрировано никаких преимуществ в выживаемости [4–8].

Путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) является одним из ключевых драйверов пролиферации меланоцитарных опухолей. BRAF относится к серин/треонин-специфическим протеинкиназам и участвует в активации сигнального каскада МАРК/ЕРК. Активирующие мутации гена BRAF выявляются приблизительно у половины больных меланомой [9, 10]. Среди них более 90% приходится на кодон 600, и среди них более 90% представляют собой однонуклеотидные мутации, приводящие к замене глутаминовой кислоты на валин (BRAFV600E: нуклеотид 1799 T >A; кодон GTG >GAG) [11, 12].

Стандартное лечение пациентов с распространенной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E/K состоит из комбинации ингибитора BRAF и ингибитора MEK, включая такие комбинации, как вемурафениб плюс кобиметиниб, дабрафениб плюс траметиниб или энкорафениб плюс биниметиниб [13–15]. Комбинации ингибиторов BRAF и MEK продемонстрировали улучшение выживаемости и переносимости по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF в исследованиях III фазы [13–17].

Иммунотерапия также является одной из ключевых терапевтических стратегий при меланоме что связано с высокой иммуногенностью этой опухоли. Мишенями современных иммунных воздействий служат несколько регуляторных звеньев иммунного ответа, включая PD-1/PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, блокада которых позволяет усиливать противоопухолевую активность Т-клеток [9, 10, 17–20]. Иммунотерапия связана

с нежелательными явлениями со стороны иммунной системы (irAE), что может ограничивать применение данного подхода у определенной когорты пациентов [21–23].

Данные большинства исследований демонстрируют, что использование комбинированной таргетной терапии дает ограниченный во времени эффект по крайней мере у 60–75% пациентов, поэтому этот тип лечения считается оптимальным в основном у пациентов, которые не подходят для иммунотерапии [24, 25].

В последнее время появились результаты исследований, изучающих эффективность комбинированного иммуно-таргетного подхода для пациентов с распространенной меланомой.

В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрирован комбинированный режим терапии, сочетающий комбинацию таргетных препаратов вемурафениб и кобиметиниб с иммуноонкологическим препаратом атезолизумабом. В регистрационном клиническом исследовании III фазы IMspire150 добавление атезолизумаба продемонстрировало преимущество по сравнению с комбинацией вемурафениба и кобиметиниба. При первичном анализе данных и среднем сроке наблюдения 18,9 мес. мВБП по оценке исследователей была значительно дольше в группе тройной терапии по сравнению с контрольной группой вемурафениб + кобиметиниб (15,1 против 10,6 мес.; коэффициент риска [HR] 0,78; 95% ДИ 0,63–0,97; $p = 0,025$) [26]. При последующем анализе с более длительным наблюдением – около 29 мес. – в экспериментальной группе было продемонстрировано численное улучшение медианы ОВ: 39,0 мес. (95% ДИ 29,9–NE) в группе тройной терапии по сравнению с 25,8 мес. (22,0–34,6) в группе плацебо. Однако это различие не достигло заранее определенного порога статистической значимости (HR 0,84; 95% ДИ 0,66–1,06; $p = 0,14$), что во многом объясняется высокой эффективностью последующих линий терапии. Пациенты в контрольной группе (VC + плацебо), не получавшие иммунотерапию в 1-й линии, при прогрессировании имели возможность получить высокоэффективную иммунотерапию (включая комбинацию ингибиторов контрольных точек CTLA-4 и PD-L1). Этот эффективный «кроссовер» нивелирует потенциальное преимущество в ОВ от назначения тройной комбинации в 1-й линии, затрудняя демонстрацию ее превосходства в конечной ОВ [27].

Особый интерес представляет популяция пациентов с метастазами в головной мозг (МГМ). Тройная комбинация (вемурафениб, кобиметиниб и атезолизумаб) показала обнадеживающие результаты в исследовании II фазы Tricotel [28]. Это исследование включало пациентов с BRAF V600-мутированной меланомой и *активными* МГМ (симптомными или требующими терапии), которые часто исключаются из регистрационных исследований. У всех пациентов, получивших лечение AVC в когорте с мутацией BRAFV600, частота объективного интракраниального ответа (iORR) составила 42% (95% ДИ 29–54) по оценке независимого наблюдательного комитета (ННК) и 49% (37–62) по оценке исследователей. Медиана интракраниальной выживаемости без прогрессирования (iPFS) составила 5,3 мес. (95% ДИ 3,8–7,2) по оценке ННК и 5,6 мес. (5,4–7,4) по оценке исследователей. В post-hoc-анализе пациентов с симптомными метастазами в ЦНС на исходном уровне ($n = 26$) iORR составила 35% (95% ДИ 17–56) по оценке ННК и 38% (20–59) по оценке исследователей [28]. Эти данные подтверждают необходимость поиска специфических популяций, которые в наибольшей степени выигрывают от тройного иммуно-таргетного подхода.

Несмотря на наличие обширных и все более убедительных данных о клинической эффективности иммуно-таргетных комбинаций у пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF, данные реальной практики довольно скудны. Реальная популяция пациентов с метастатической меланомой недостаточно представлена в клинических исследованиях. Например, из рандомизированных клинических исследований часто исключаются пациенты с МГМ, редкими мутациями и другими факторами риска (например, низкий функциональный статус пациента или предшествующие линии терапии) [29–31].

Именно поэтому результаты исследований реальной клинической практики (RWE) должны более точно определять эффективность лечения на практике, включая выявление подгрупп пациентов, которые обычно исключаются или недостаточно представлены в исследованиях, но могут предоставить клинически ценную информацию о том, что на самом деле происходит в повседневной практике, а также о причинах расхождений между ожидаемыми и достигнутыми результатами [30]. Таким образом, реальные данные имеют важное значение, поскольку они дополняют результаты, полученные в ходе рандомизированных контролируемых испытаний [30].

С учетом этого мы провели наблюдательное неинтервенционное исследование с целью изучения использования тройной комбинации атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб (AVC) в реальной клинической практике в клинических онкологических центрах в России, где выбор терапии осуществлялся без ограничений по линиям терапии и тяжести заболевания.

Цель – представить обновленный анализ эффективности и безопасности когорты A1 более крупного наблюдательного исследования MelPRO-0921 (Isabella) после 4-летнего периода наблюдения. Первичный анализ данных был представлен ранее [32]. На момент первого среза данных (май 2023 г.) медиана ОВ не была достигнута.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. ISABELLA Cl[ini]cal Outcomes and Biomarkers in Patients With [S]tage 0-IV Melanom[A] in [B]iomark[E]rs rea[L] c[L]inic[A]l Practice – многоцентровое мультикогортное амбиспективное неинтервенционное исследование в условиях реальной клинической практики. Назначение тройной терапии осуществлялось лечащим врачом по собственному клиническому решению; протокол не включал процедуры рандомизации и назначения терапии в соответствии с ним.

Индексное событие и окно включения. Индексным событием для когорты A1 считался старт тройной терапии атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб (AVC) хотя бы 1 из 3 препаратов этой схемы. Для сохранения проспективного характера наблюдения пациент подписывал информированное согласие в день начала терапии или в течение 12 нед. (≤ 84 дней) после нее. Это ограничение вводилось для минимизации ретроспективной составляющей.

Процедуры и вмешательства. Исследование не подразумевало дополнительных лечебных вмешательств. Из специфических процедур исследования выполнялась оценка качества жизни и исследование тканевых опухолевых биомаркеров в архивных парафиновых блоках. Опросники заполнялись только при условии, что это являлось частью рутинной практики центра; применялись валидированные инструменты EQ-5D-MEL и EORTC QLQ-C30 (в предусмотренных центром версиях и языках), обычно на исходном визите и при последующих визитах по графику центра. Результаты опросников не использовались для назначения или изменения терапии. Все прочие обследования и лечение выполнялись в рамках стандартной клинической практики и по решению врача. Для пациентов когорты A1, получавших атезолизумаб, при возможности запрашивался архивный парафиновый блок опухоли для централизованной оценки экспрессии PD-L1; результаты PD-L1 не влияли на назначение терапии. Сбор данных проводился из медицинской документации и опросников; электронный ввод – в систему сбора данных Metrics¹ (регистрационное удостоверение ПО № 2025681640).

Популяция и критерии включения подробнее уже описаны нами ранее [32].

Для включения в когорту A1 пациенты должны были иметь гистологически подтвержденную метастатическую меланому кожи IV стадии или неоперабельной III C/D стадии, включая случаи метастазов меланомы кожи с неизвестным первичным очагом. Дополнительным условием являлось подтверждение наличия мутации BRAF у пациента и назначение лечащим врачом комбинации вемурафениб, кобиметиниб, атезолизумаб (AVC) до включения в исследование. Включение в исследование требовало письменного информированного согласия всех участников. Все участники должны были иметь статус функционального состояния по шкале Кооперативной онкологической группы (ECOG) ≤ 3 на момент индексного события и быть в возрасте старше 18 лет.

Посещения пациентами исследовательских центров проводились в соответствии с рутинной клинической

¹ Данные Metrics. Режим доступа: crf.melanoma.pro.

практикой, с наблюдательными визитами, запланированными каждые 3–4 мес. в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Фиксировались данные о статусе лечения, эффективности терапии (частота ответа и прогрессирование заболевания), состоянии пациента (шкала ECOG), сообщаемых симптомах и качестве жизни, а также нежелательных явлениях. История терапии (все линии, длительность, причины прекращения) и необходимые ретроспективные элементы истории болезни фиксировались при исходном визите.

Характеристики пациентов. В период с марта 2021 г. по май 2025 г. в когорте A1 было зарегистрировано 59 пациентов из 19 центров в 14 регионах России. Медиана периода наблюдения составила 36,1 мес. (95% ДИ 32,4–43,3) по методу обратного Каплана – Майера, минимальный

период составил 1,7 мес., максимальный 51,6 мес. Средняя продолжительность терапии по данной схеме составила 387 дней. Средняя длительность терапии хотя бы одним из 3 препаратов – 827 дней.

Исходные характеристики пациентов, включая демографические показатели, клинические параметры и характеристики опухоли представлены в *табл. 1*.

Число пациентов, получивших адъювантную терапию ($n = 12$; 20,3%), не совпадает с числом назначенных режимов, поскольку часть пациентов последовательно получала >1 вида терапии. В частности, у одного пациента интерферон- α был заменен на пембролизумаб из-за непереносимости; еще у одного после прогрессирования на фоне ниволумаба и повторной резекции рецидива начат темозоломид.

● **Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов
● **Table 1.** Baseline characteristics of patients

Показатель	Количество пациентов	Общее количество (%)
Всего пациентов	59	100
Пол		
Мужчины	27	45,8
Возраст, медиана (мин макс) 50,3 года (20,5–85,6)		
ECOG		
0	21	35,6
1	30	50,9
2	6	10,2
3	2	3,4
Стадия на момент включения в исследование		
III (C/D) нерезектабельный	1	1,7
IV M1a	8	13,6
IV M1b	3	5,1
IV M1c	15	25,4
IV M1d	32	54,2
Локализация метастазов		
Кожа / регионарные лимфатические узлы / мягкие ткани	40	67,8
Печень	12	20,3
Кости	17	28,8
Легкие	34	57,62
Другие зоны локализации	30	50,9
ЦНС	32	54,23
Тип метастазов в ЦНС (среди всех пациентов с метастазами в ЦНС, $n = 32$)		
С наличием симптомов со стороны ЦНС	18	56,3*
Без симптомов со стороны ЦНС	12	37,5*
Нет данных	2	6,25*

Примечание. * – среди пациентов с метастазами в ЦНС.

Показатель	Количество пациентов	Общее количество (%)
Оценка размера опухоли		
0–5 см	22	37,3
6–10 см	12	20,3
10–15 см	8	13,6
Более 15 см	15	25,4
Нет данных	2	3,4
Количество очагов		
3 и менее	15	25,4
4	8	13,6
5 и более	34	57,6
Данные отсутствуют	2	3,4
Тип мутации BRAF V600		
V600E	57	96,6
V600K	1	1,7
V600NOS	1	1,7
Линия терапии		
1-я	41	69,5
2-я	7	11,9
3-я	6	10,2
4-я	2	3,4
5-я	3	5,0
Адъювантная терапия в анамнезе		
Не было	47	79,7
Дабрафениб и траметиниб	2	3,4
Интерферон альфа 2b или 2a	6	10,1
Блокаторы PD1 (пембролизумаб или ниволумаб)	5	8,5
Химиотерапия (темозоломид)	1	1,7

Средний возраст пациентов составил 50,8 года (95% ДИ 47,2–54,5), большинство, 54,2% (n = 32), – женщины. У абсолютного большинства пациентов были диагностированы отдаленные метастазы – 58 из 59 (98%).

Среднее количество метастатических сайтов – 5,07. Метастазы в ЦНС имелись у 54,23% (n = 32) пациентов, в легких – у 57,62% (n = 34), в печени – у 21,1% (n = 12). Абсолютное большинство пациентов (96,6%, n = 57) имели мутацию BRAF V600E. Большинство пациентов (69,5%, n = 41) получали терапию ACV в 1-й линии.

Интересно, что ПЭТ-КТ в режиме все тело с ФДГ и в/в контрастированием было проведено у 47 пациентов (79,7%) за время наблюдения, а МРТ головного мозга с в/в контрастированием – только у 30 пациентов (50,8%).

Поскольку ранее были получены данные о влиянии AVC на пациентов с симптомными метастазами в ЦНС, то в предыдущей публикации было уделено особое внимание анализу влияния комбинации AVC на подгруппу пациентов с симптомными и бессимптомными метастазами в ЦНС [7]. У 18 человек (56,3% пациентов с метастазами в ЦНС) отмечалась неврологическая симптоматика. Эти симптомы варьировали от общемозговых проявлений, таких как головные боли и головокружение, до более специфических неврологических нарушений, включая менингеальные или очаговые симптомы, требующие назначения глюкокортикостероидов и/или противосудорожных препаратов. К сожалению, не удалось собрать данные о дозах глюкокортикостероидов до начала лечения или в период комбинированной иммунотерапии.

Следует также отметить, что уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ) не были указаны у 26 пациентов (44%). Непоследовательность измерения уровня ЛДГ остается распространенной проблемой во многих онкологических центрах России.

Сбор данных включал стандартные методы ведения пациентов в обычных клинических условиях во время их посещений исследовательских центров. Для пациентов, которым было назначено или которые уже получали атезолизумаб, был запрошен архивный парафиновый блок опухоли для анализа экспрессии PD-L1, проведенного с использованием платформы Dako 22C3 в центральной лаборатории.

Протокол исследования и клинические характеристики пациентов на момент включения подробно описаны в предыдущей публикации [32].

Первичная конечная точка эффективности исследования – 24-месячная общая выживаемость (ОВ) – определяемая как интервал от даты индекса до смерти от любой причины.

Для оценки факторов, влияющих на выживаемость, использован метод Каплана – Мейера. Многомерный анализ проведен с помощью регрессии Кокса. Анализировались все доступные параметры, включая локализацию метастазов, пол, возраст, статус ECOG, линия терапии AVC. Особый интерес представлял анализ влияния уровня PD-L1 экспрессии на выживаемость.

Статистический анализ

Поскольку исследование не предполагает проверки заранее сформулированной статистической гипотезы, расчет выборки и статистической мощности считается

неприменимым. Таким образом, размер выборки определялся на основе консенсуса между авторами протокола с целью включения в исследование не менее 50 пациентов в течение установленного периода набора участников.

Кривые выживаемости строили по методу Каплана – Мейера. Влияние клинико-биологических факторов на исходы оценивали с помощью регрессии пропорциональных рисков Кокса (предопределенные ковариаты: пол, возраст, ECOG, ЛДГ, стадия М, метастазы в центральную нервную систему, легкие и печень, линия терапии AVC, PD-L1). Частотные показатели представлены с долями и 95% доверительными интервалами. Отсутствующие значения учитывались как пропуски; объем пропусков указан в соответствующих анализах.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения с открытым исходным кодом JASP (версия 0.19.3, Intel; сборка от 03.01.2025) под управлением macOS Sequoia 15.6 (x86_64).

Этика и регистрация

Протокол неинтервенционного исследования MELPRO-0921, информационный лист и форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены этическим комитетом «БиоЭтика» (Санкт-Петербург): выписка №2 из протокола №176 от 14.10.2021 (одобрены документы исследования и его проведение; запланирован плановый пересмотр). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, Федеральными законами РФ №323-ФЗ и №152-ФЗ и национальным стандартом ГОСТ Р 52379-2005 («Надлежащая клиническая практика»). Все участники подписали письменное информированное согласие на участие, обработку медицинских данных и (при наличии) использование архивного парафинового блока для централизованной оценки PD-L1; персональные данные обрабатывались в обезличенном / псевдонимизированном виде. В центрах-участниках при необходимости получены локальные одобрения этических комитетов. Регистрация исследования: ClinicalTrials.gov, NCT05402059.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность терапии

Объективный ответ

Объективный ответ удалось оценить у 53 пациентов. Объективный ответ на тройную терапию был достигнут у 57,7% пациентов (34 из 59). Стабилизацию заболевания удалось достичь еще у 20,3% пациентов. Таким образом, контроль над заболеванием был получен в 78% случаев (табл. 2).

Выживаемость без прогрессирования (PFS)

При расчете показателя выживаемости без прогрессирования для всей популяции количество событий (прогрессирование заболевания) составило 43 среди 59 пациентов. Медиана ВБП составила 14,97 мес. (95% ДИ 8,0–24,39) (рис. 1).

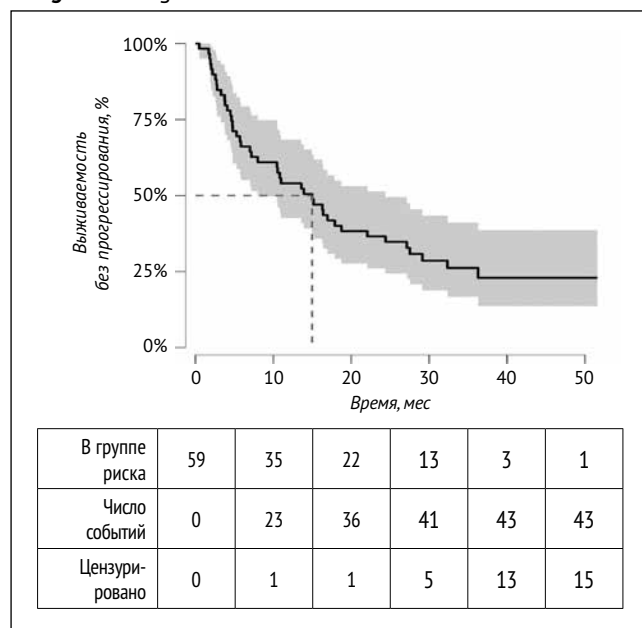
Общая выживаемость (OS)

При 4-летнем срезе данных было зарегистрировано 36 событий и достигнута медиана ОВ для всей когорты. Она составила 23,67 мес. (95% ДИ 13,19–NR) (рис. 2).

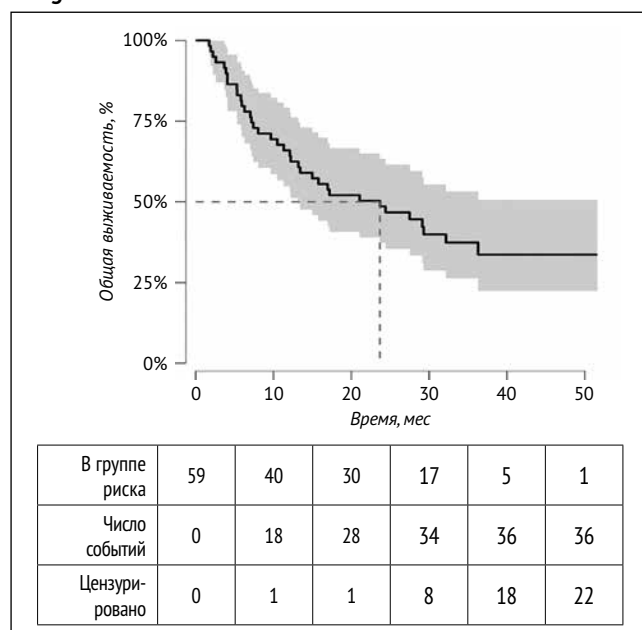
- **Таблица 2.** Распределение пациентов по наилучшему ответу на терапию AVC (BOR)
- **Table 2.** Response rates in patients treated with atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as best overall response (BOR)

Наилучший ответ на терапию (BOR)	Число пациентов	Процент, %
Полный ответ (ПО)	8	13,6
Частичный ответ (ЧО)	26	44,1
Стабилизация заболевания (СД)	12	20,3
Прогрессирование заболевания (ПД)	7	11,9
Нет данных / не оценен	6	10,2
Всего	59	100,0

- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования
- **Figure 1.** Progression free survival



- **Рисунок 2.** Общая выживаемость
- **Figure 2.** Overall survival



Влияние прогностических факторов на общую выживаемость

Метастазы в ЦНС

Анализ выживаемости в зависимости от наличия метастазов в ЦНС показал мОВ = 13,42 мес. (95% ДИ 7,17–NR) у пациентов с наличием метастазов в ЦНС и 36,29 мес. (95% ДИ 27,5–NR) у пациентов без метастазов в ЦНС. Присутствие метастазов в ЦНС не показало статистически значимого влияния на ОВ в мультивариантной модели Кокса ($p = 0,068$). Интересно отметить, что мОВ в реальной практике для пациентов без метастазов в ЦНС оказалась близкой к мОВ регистрационного исследования III фазы IMspire 150 (36,3 по сравнению с 39,0 мес.).

В предыдущем анализе мОВ для пациентов без метастазов в ЦНС не была достигнута, и логарифмический анализ показал достоверное влияние этого параметра на ОВ (Логранг-тест, $p = 0,008$). При текущем срезе медианные показатели были достигнуты, однако, статистически значимого влияния не определялось.

Метастазы в легких

При наличии метастазов в легких мОВ составила 11,3 мес. (95% ДИ 7,4–32,16), в подгруппе с отсутствием метастазов в легких медианные значения не были достигнуты. Наличие метастазов в легких при использовании Логранг-теста ассоциировалось с достоверно худшей ОВ ($p = 0,002$) (рис. 3).

Метастазы в печени

Метастазы в печени были зарегистрированы у 12 пациентов. Расчетная мОВ в данной подгруппе составила 10,725 мес. (95% ДИ 7,17–NR), что было более чем в 2,5 раза ниже, чем в подгруппе пациентов без метастатического поражения печени (мОВ = 29,12 мес., 95% ДИ 14,970–NR). Наличие метастазов в печени являлось статистически значимым негативным прогностическим фактором при использовании Логранг-теста ($p = 0,033$) (рис. 4).

Линия терапии

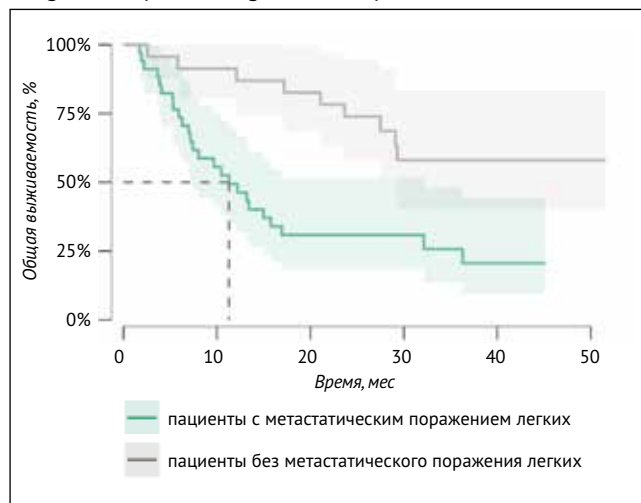
Анализ выживаемости в зависимости от линии терапии, в которую назначался AVC, показал, что 41 пациент получал комбинацию в 1-ю линию. При этом расчетная мОВ в этой подгруппе составила 23,67 мес. (95% ДИ 12,1–NR). Во 2-ю и последующую линию тройную комбинацию получали 18 пациентов, мОВ у них составила 16,96 мес. (95% ДИ 13,42–NR) (рис. 5). При этом фактор линии терапии не показал статистически достоверного влияния на ОВ при использовании Логранг-теста ($p = 0,754$). Аналогичные результаты для параметра линии терапии были получены при предыдущем анализе.

Уровень PD-L1 экспрессии

Анализ PD-L1 также не показал статистической значимости по оказываемому влиянию на ОВ ($p = 0,043$). Такой вывод мог быть спровоцирован большим количеством отсутствующих данных – у 24 пациентов оценка PD-L1 экспрессии не была выполнена – и численным преобладанием в группе PD-L1 негативных пациентов, что делает ее показатели более статистически устойчивыми. Из 35 проведенных диагностических исследований у 9 пациентов выявлялась позитивная экспрессия PD-L1, у 11 пациентов – негативная.

● **Рисунок 3.** Влияние наличия метастазов в легких на общую выживаемость

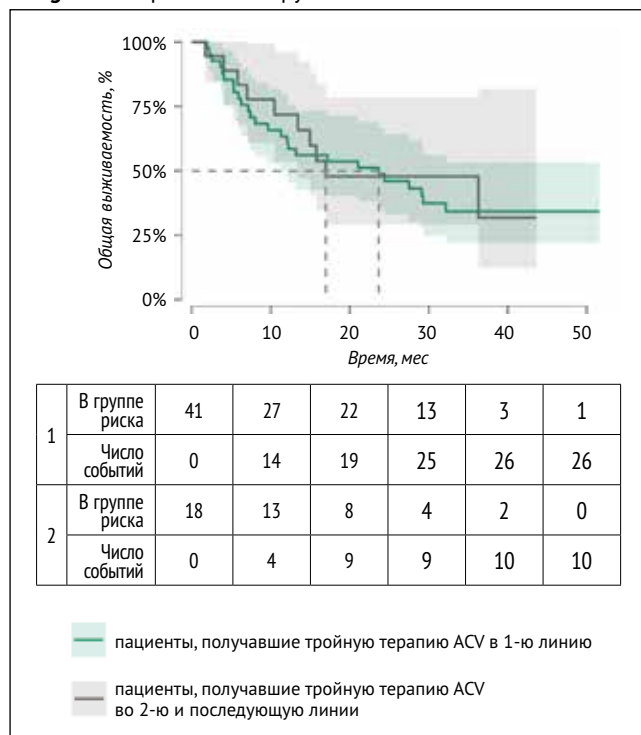
● **Figure 3.** Impact of lung metastasis presence on overall survival



Примечание. Два наблюдения исключены из анализа в связи с отсутствием необходимых данных.

● **Рисунок 5.** Влияние линии терапии на общую выживаемость

● **Figure 5.** Impact of therapy line on overall survival



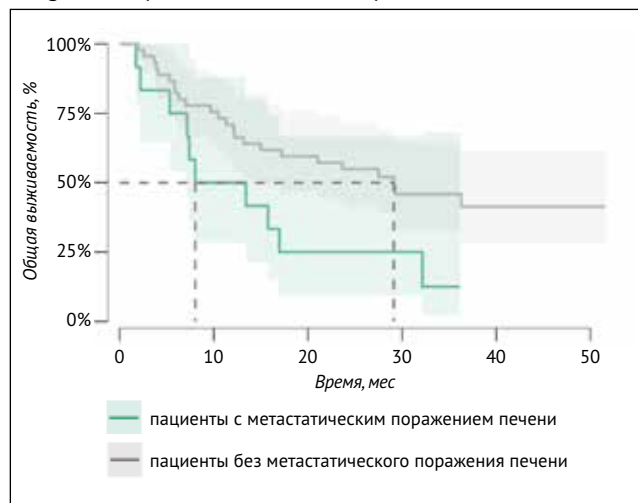
Примечание. Два наблюдения исключены из анализа в связи с отсутствием необходимых данных.

Статус ECOG

При непараметрическом анализе выживаемости в зависимости от статуса ECOG было показано, что функциональный статус (ECOG) является статистически значимым фактором, влияющим на выживаемость (рис. 6). Логранговый тест показывает высокую значимость различий между кривыми выживаемости ($p < 0,001$). При ECOG 0 наблюдались наилучшие показатели (мОВ = 36,290), при ECOG 1 – медиана ОВ = 15,770, при ECOG 2 наиболее низкие показатели (медиана ОВ = 4,895).

● **Рисунок 4.** Влияние наличия метастазов в печени на общую выживаемость

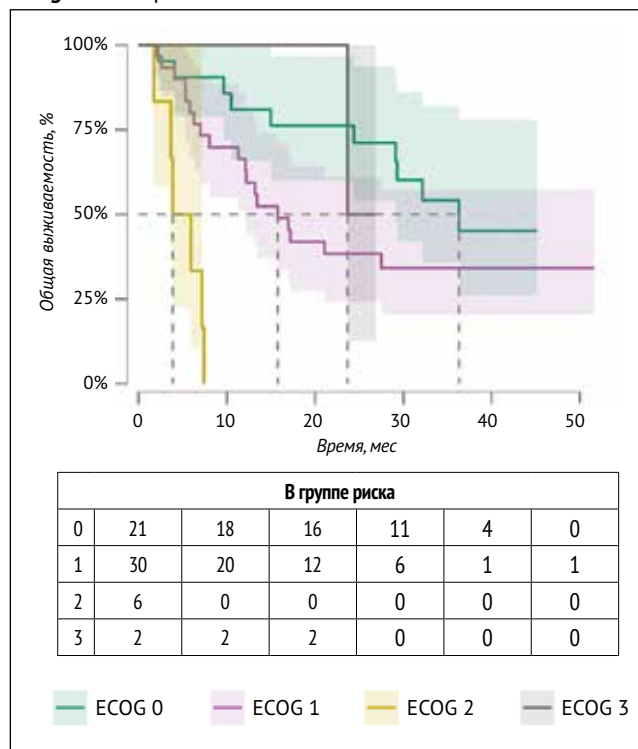
● **Figure 4.** Impact of liver metastasis presence on overall survival



Примечание. Два наблюдения исключены из анализа в связи с отсутствием необходимых данных.

● **Рисунок 6.** Общая выживаемость в зависимости от статуса ECOG

● **Figure 6.** Impact of ECOG status on overall survival



Оценка влияния различных факторов на общую выживаемость с помощью многовариантной модели Кокса

При оценке влияния факторов на ОВ в многовариантной модели Кокса статистически значимо ассоциированы с ухудшением прогноза оказались: возраст (HR за 10 лет = 1,40; 95% ДИ 1,03–1,90; $p = 0,033$), наличие метастазов в легких (HR = 3,95; 95% ДИ 1,43–10,87; $p = 0,008$) и опухолевая масса 10–15 см по сравнению с ≤ 6 см (HR = 7,93; 95% ДИ 2,01–31,36; $p = 0,003$). Категория 6–10 см показала пограничную значимость (HR = 3,09;

$p = 0,052$), а >15 см – статистически незначима ($HR = 2,52$; $p = 0,129$), вероятно, из-за небольшого количества событий в данной группе. Пол, ИМТ, ECOG ≥ 2 , метастазы в ЦНС / печень, линия терапии достоверной связи с ОВ не продемонстрировали. График многофакторной модели Кокса представлен ниже (рис. 7). Переменную ЛДГ из модели исключили, поскольку из-за 26 пропусков (44%) ее включение резко сокращало число полных случаев и вызывало нестабильность оценок (широкие ДИ / взрывающиеся HR) (табл. 3).

Профиль безопасности

Профиль нежелательных явлений (НЯ) подробно описан в первой публикации [32]. Здесь мы приводим обновление результатов, связанных, в том числе, с увеличением периода наблюдения за пациентами. Наиболее часто регистрировались кожные (42,4%) и печеночные НЯ (25,4%). На третьем месте по распространенности отмечались НЯ со стороны опорно-двигательного аппарата – 13,6%. Среди отдельно регистрируемых НЯ преобладали кожная токсичность, анемия, артралгия и фотосенсибилизация (рис. 8).

Нежелательные явления 3-й и более степени тяжести регистрировались у 19/59 (32,2%) пациентов. Из них 2 и более – у 5/59 (8,5%), 3 и более – у 2/59 (3,4%). Таким образом, 40/59 (67,8%) пациентов не испытывали тяжелых НЯ (≥ 3 -й степени). У 74,6% пациентов не требовалось отмены терапии в связи с НЯ.

Таким образом, спектр побочных явлений соответствовал известным профилям безопасности препаратов, входящих в тройную комбинацию, новых побочных явлений не было зарегистрировано. Летальных НЯ (CTCAE 5-й степени) не зарегистрировано.

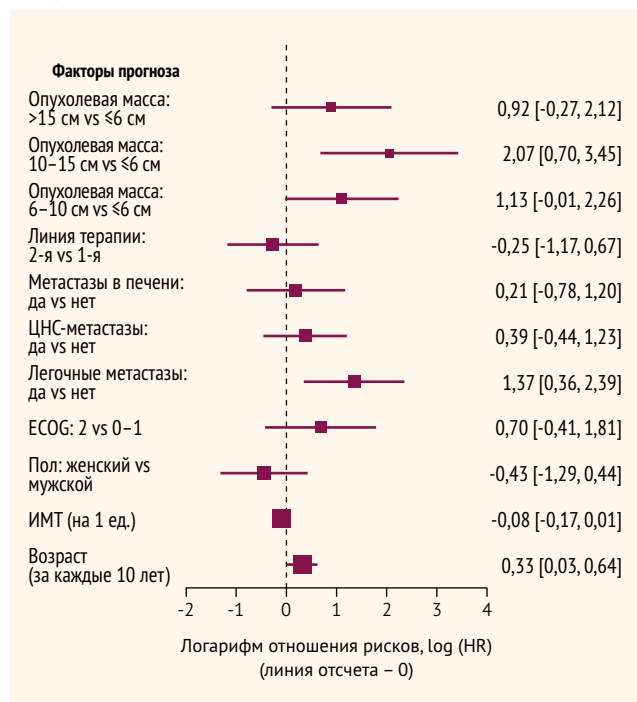
● **Таблица 3.** Модель пропорциональных рисков Кокса

● **Table 3.** Cox proportional hazards model

Фактор	Отношение рисков HR	95% ДИ для HR		P
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст (инкремент на 1 год)	1,034	1,003	1,066	0,033
ИМТ, (инкремент на 1 ед)	0,926	0,846	1,013	0,094
Пол (женский)	0,653	0,275	1,555	0,336
ECOG (0–1 vs 2 и более)	2,018	0,666	6,120	0,215
Метастазы в легких (нет vs есть)	0,253	0,092	0,700	0,008
Метастазы в ЦНС (нет vs есть)	0,674	0,293	1,554	0,355
Метастазы в печени (нет vs есть)	0,811	0,301	2,186	0,679
Линия терапии (>1 vs 1)	0,779	0,311	1,950	0,594
Опухолевая нагрузка (6–10 см vs <6 см)	3,086	0,993	9,593	0,052
Опухолевая нагрузка (10–15 см vs <6 см)	7,931	2,005	31,363	0,003
Опухолевая нагрузка (>15 см vs <6 см)	2,519	0,764	8,302	0,129

● **Рисунок 7.** Отношение рисков смерти в многофакторной модели Кокса

● **Figure 7.** Death hazard ratio in the multivariate Cox model



● **Рисунок 8.** Нежелательные явления на фоне терапии AVC по органам и системам (1 и более случаев)

● **Figure 8.** Adverse events on AVC therapy by organs and systems



ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании IMspire 150 добавление атезолизумаба к комбинации вемурафениб + кобиметиниб достоверно улучшило выживаемость без прогрессирования (ВБП), первичную конечную точку, достигнув 15,1 мес. в группе тройной терапии с HR = 0,79 (95% ДИ 0,64–0,97) по сравнению с комбинированной таргетной терапией [5]. Другие конечные точки, такие как продолжительность ответа (DoR) и общая выживаемость (OS), также были более высокими в группе тройной терапии по сравнению с двойной (DoR 21,0 vs 12,6 мес. и 2-летняя ОВ 62% vs 53%, HR = 0,84 (0,66–1,06)), что указывает на потенциальную пользу добавления иммунотерапии (ингибитора PD-L1) к таргетной терапии для пациентов с метастатической меланомой [5].

Однако исследование IMspire 150 имело ограничения, фокусируясь только на лечении 1-й линии и исключая пациентов с МГМ, которые в реальной клинической практике встречаются довольно часто [5].

В нашем исследовании мы изучили применение описанной тройной комбинации в реальных условиях, где она не ограничивается только 1-й линией и может назначаться пациентам с поражением головного мозга. Среди 59 пациентов, включенных в наше исследование, у 32 (54,23%) были метастазы в ЦНС, и 30,5% (18 пациентов) получали тройную комбинацию во 2-й и последующих линиях терапии. Несмотря на это, медиана ВБП во всей популяции составила 14,97 мес. (95% ДИ 8,0–24,39), что довольно близко к регистрационному исследованию IMspire 150 (15,1 мес). Другие показатели эффективности оказались также сопоставимы, хотя и несколько ниже полученных в регистрационном исследовании: ЧОО – 57,7 vs 66,3%, медиана ОВ 23,67 vs 28,8 мес. в IMspire150 [5].

Наше исследование подтверждает высокую эффективность тройной терапии AVC у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* в реальной клинической практике в Российской Федерации. Важно отметить, что в нашу когорту вошло значительное число пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами: метастазы в ЦНС (54,23%), множественные метастазы – 5 и более очагов – у 57,6% пациентов, размер опухоли более 15 см – у 25,4%, во 2-ю и последующую линию терапии получали 30,5% пациентов.

Многовариантный анализ Кокса подтвердил известные негативные прогностические факторы по влиянию на ОВ – размер опухолевого поражения и возраст. Метастатическое поражение легких также статистически значимо

оказывало негативное влияние на ОВ ($p = 0,002$). В то же время, ИМТ, ECOG ≥ 2 , метастазы в ЦНС / печени, линия терапии не являлись статистически значимыми факторами, влияющими на показатель ОВ.

Наличие метастазов в печени по результатам Логранг-теста оказывало негативное влияние на выживаемость, снижая более чем в 2,5 раза абсолютные медианные показатели ($p = 0,033$), однако, в многовариантном анализе Кокса эта взаимосвязь не подтвердилась ($p = 0,679$).

Зависимость эффективности тройной комбинации от PD-L1 экспрессии было одной из гипотез исследования. Потенциально определение уровня PD-L1 экспрессии могло использоваться как биомаркер при отборе пациентов для тройной комбинированной иммуно-таргетной терапии. Тем не менее, статистически значимой взаимосвязи экспрессии PD-L1 с ОВ выявлено не было, что, однако, могло быть вызвано статистической ошибкой в связи с отсутствующими данными для 24 пациентов.

Профиль безопасности терапии был управляемым, а частота НЯ 3–4-й степени (32,2%) соответствовала ожидаемой.

Ограничения исследования. Ретроспективный дизайн и относительно небольшой размер выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование подтвердило воспроизводимость результатов исследования III фазы в реальной клинической практике, охватывая когорту пациентов, имевшую неблагоприятные факторы прогноза – такие как 2-я и последующая линии терапии, большое количество очагов метастазирования (в среднем 5), большой размер опухолевого поражения, метастазы в головной мозг. Несмотря на это, показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в реальной клинической практике соответствовали полученным в регистрационном исследовании при применении тройной комбинации в 1-й линии. При анализе параметров, влияющих на общую выживаемость, достоверное негативное прогностическое влияние отмечалось для показателей возраста, размера опухолевого поражения (10–15 см) и наличия метастазов в легких. Исследование столкнулось с ограничениями в оценке корреляции с вероятностным биомаркером PDL-1 экспрессии в связи с существенным недостатком в доступном размере выборки для анализа.



Поступила / Received 15.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2025

Принята в печать / Accepted 18.11.2025

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, Золотарев НЮ (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>.
- Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liszkay G, Maio M et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(19):5225–5235. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0809>.
- Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019;30(4):582–588. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011>.
- Yang AS, Chapman PB. The history and future of chemotherapy for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(3):583–597. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.03.006>.
- Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, Forcier RJ, LeMarbre P. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen

- in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep.* 1984;68(11):1403–1405. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6541973/>.
6. Lattanzi SC, Tosteson T, Chertoff J, Maurer LH, O'Donnell J, LeMarbre PJ et al. Dacarbazine, cisplatin and carmustine, with or without tamoxifen, for metastatic melanoma: 5-year follow-up. *Melanoma Res.* 1995;5(5):365–369. <https://doi.org/10.1097/00008390-199510000-00010>.
 7. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2745–2751. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.9.2745>.
 8. Cybulska-Stopa B, Skoczec M, Ziobro M, Switaj T, Falkowski S, Morysiński T et al. Results of systemic treatment of cutaneous melanoma in inoperable stage III and IV. *Contemp Oncol.* 2012;16(6):532–545. <https://doi.org/10.5114/wo.2012.32487>.
 9. Babacan NA, Eroglu Z. Treatment Options for Advanced Melanoma After Anti-PD-1 Therapy. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(4):38. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0894-z>.
 10. Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P et al. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Ann Oncol.* 2020;31(6):724–744. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.285>.
 11. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 2012;10:85. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-85>.
 12. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.
 13. Ribas A, Daud A, Pavlick AC, Gonzalez R, Lewis KD, Hamid O et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26(1):46–53. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4180>.
 14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Arance A, Mandalá M, Liszkay G et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs. vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):9504. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9504.
 15. Robert C, Grob JJ, Stryakovsky D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–636. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>.
 16. Davis J, Wayman M. Encorafenib and Binimetinib Combination Therapy in Metastatic Melanoma. *J Adv Pract Oncol.* 2022;13(4):450–455. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2022.13.4.7>.
 17. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1389–1398. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00087-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00087-X).
 18. Hamid O, Ismail R, Puzanov I. Intratumoral Immunotherapy-Update 2019. *Oncologist.* 2020;25(3):e423–e438. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0438>.
 19. Kremenovic M, Schenk M, Lee DJ. Clinical and molecular insights into BCG immunotherapy for melanoma. *J Intern Med.* 2020;288(6):625–640. <https://doi.org/10.1111/joim.13037>.
 20. Twitty CG, Huppert LA, Daud AI. Prognostic Biomarkers for Melanoma Immunotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(3):25. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0886-z>.
 21. Ellithi M, Elnair R, Chang GV, Abdallah MA. Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: Itis-Ending Adverse Reactions and More. *Cureus.* 2020;12(2):e6935. <https://doi.org/10.7759/cureus.6935>.
 22. Urwyler P, Earnshaw I, Bermudez M, Perucha E, Wu W, Ryan S et al. Mechanisms of checkpoint inhibition-induced adverse events. *Clin Exp Immunol.* 2020;200(2):141–154. <https://doi.org/10.1111/cei.13421>.
 23. Spain L, Wong R. The neurotoxic effects of immune checkpoint inhibitor therapy for melanoma. *Melanoma Manag.* 2019;6(2):MMT16. <https://doi.org/10.2217/mmt-2019-0001>.
 24. 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 DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):186–197. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>.
 25. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, Garbe C et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(36):4178–4188. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02659>.
 26. Gutzmer R, Stryakovsky D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1835–1844. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30934-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30934-X).
 27. Ascierto PA, Stryakovsky D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S et al. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAF^{V600} mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):33–44. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00687-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00687-8).
 28. Dummer R, Queirolo P, Gerard Duhard P, Hu Y, Wang D, de Azevedo SJ et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(12):e461–e471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00334-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00334-0).
 29. Lakdawalla DN, Shafrin J, Hou N, Peneva D, Vine S, Park J et al. Predicting Real-World Effectiveness of Cancer Therapies Using Overall Survival and Progression-Free Survival from Clinical Trials: Empirical Evidence for the ASCO Value Framework. *Value Health.* 2017;20(7):866–875. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.04.003>.
 30. Suvarna VR. Real world evidence (RWE) – Are we (RWE) ready? *Perspect Clin Res.* 2018;9(2):61–63. https://doi.org/10.4103/picr.PICR_36_18.
 31. Donia M, Kimper-Karl ML, Høyer KL, Bastholt L, Schmidt H, Svane IM. The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer.* 2017;74:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.017>.
 32. Samoylenko IV, Kolontareva YM, Kogay EV, Zhukova NV, Utyashev IA, Ivannikov ME et al. Triple combination of vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab in real clinical practice in the Russian Federation: results of the A1 cohort of the ISABELLA study. *Front Oncol.* 2024;14:1395378. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1395378>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Самойленко

Концепция и дизайн исследования – И.В. Самойленко, К.В. Орлова

Написание текста – Ю.М. Колонтарева

Сбор и обработка материала – М.Е. Иванников, К.В. Меньшиков, М.В. Зинкевич, Ю.В. Вахабова, М.В. Волконский, Н.А. Беляева, Е.А. Шмальц, Е.В. Карабина, Т.Л. Московкина, К.А. Мошкова, О.В. Плишкина, В.Д. Сычев, О.С. Чеплухова, В.В. Чернова, К.Г. Бабина, Н.А. Савелов, Л.В. Демидов, И.А. Утяшев, Н.В. Жукова, А.Н. Юрченко, Е.В. Когай

Обзор литературы – Ю.М. Колонтарева

Анализ материала – И.В. Самойленко

Статистическая обработка – И.В. Самойленко

Редактирование – И.В. Самойленко, К.В. Орлова, И.А. Утяшев, Н.В. Жукова, А.Н. Юрченко, Е.В. Когай

Утверждение окончательного варианта статьи – М.Е. Иванников, К.В. Меньшиков, М.В. Зинкевич, Ю.В. Вахабова, М.В. Волконский, Н.А. Беляева, Е.А. Шмальц, Е.В. Карабина, Т.Л. Московкина, К.А. Мошкова, О.В. Плишкина, В.Д. Сычев, О.С. Чеплухова, В.В. Чернова, К.Г. Бабина, Н.А. Савелов, Л.В. Демидов

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor V. Samoylenko

Study concept and design – Igor V. Samoylenko, Kristina V. Orlova

Text development – Yulia M. Kolontareva

Collection and processing of material – Mikhail E. Ivannikov, Konstantin V. Menshikov, Maksim V. Zinkevich, Yuliya V. Vakhobova, Mikhail V. Volkonskiy, Natalia A. Beliaeva, Ekaterina A. Shmalts, Elena V. Karabina, Tatyana L. Moskovkina, Kseniya A. Moshkova,

Olga V. Plishkina, Vitaliy D. Sychev, Oksana S. Cheplukhova, Vera V. Chernova, Kseniia G. Babina, Nikita A. Savelov, Lev V. Demidov, Igor A. Utyashev, Natalia V. Zhukova, Aleksandr N. Yurchenkov, Ekaterina V. Kogay

Literature review – Yulia M. Kolontareva

Material analysis – Igor V. Samoylenko

Statistical processing – Igor V. Samoylenko

Editing – Igor V. Samoylenko, Kristina V. Orlova, Igor A. Utyashev, Natalia V. Zhukova, Aleksandr N. Yurchenkov, Ekaterina V. Kogay

Approval of the final version of the article – Mikhail E. Ivannikov, Konstantin V. Menshikov, Maksim V. Zinkevich, Yulia V. Vakhobova,

Mikhail V. Volkonskiy, Natalia A. Beliaeva, Ekaterina A. Shmalts, Elena V. Karabina, Tatyana L. Moskovkina, Kseniya A. Moshkova,

Olga V. Plishkina, Vitaliy D. Sychev, Oksana S. Cheplukhova, Vera V. Chernova, Kseniia G. Babina, Nikita A. Savelov, Lev V. Demidov

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; <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>; i.samoylenko@rnc.ru

Колонтарева Юлия Михайловна, сотрудник, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО); 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-1326-6620>

Когай Екатерина Вячеславовна, сотрудник, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО); 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; katarina.shahray@gmail.com

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., врач-онколог, заведующая экспертным сектором, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>; drnvz@yandex.ru

Утяшев Игорь Аглемович, к.м.н., врач-онколог, директор департамента клинических исследований лидер группы по меланоме, опухолям кожи и саркомам, Институт онкологии Хадасса, Филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0002-4814>; i.utyashev@hadassah.moscow

Иванников Михаил Евгеньевич, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Одинцовская областная больница; 143007, Московская обл., Одинцово, Красногорское шоссе, д. 17; mikkyoncolo@mail.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., 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

Зинкевич Максим Вячеславович, к.м.н., врач-онколог, заведующий онкологической поликлиникой, Ленинградский областной клинический онкологический диспансер; 191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 37–39; <https://orcid.org/0009-0005-9106-955X>; mv.zynkevych@lokod.ru

Орлова Кристина Вячеславовна, д.м.н., врач – детский онколог, врач-онколог отделения опухолей кожи, старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; Ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО); 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>; krisman03@gmail.com

Вахабова Юлия Вячеславовна, к.м.н., врач-онколог, Европейский медицинский центр; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35; <https://orcid.org/0000-0002-2209-4410>; alt78@yandex.ru

Волконский Михаил Викторович, врач-онколог, заведующий дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30; mux19@yandex.ru

Беляева Наталья Александровна, врач-онколог, Оренбургский областной клинический онкологический диспансер; 460021, Россия, Оренбург, проспект Гагарина, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-9616-0030>; natabel.83@mail.ru

Шмальц Екатерина Александровна, врач-онколог поликлинического отделения, Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32; medgorod@med-to.ru

Карабина Елена Владимировна, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Тульский областной клинический онкологический диспансер; 300040, Россия, Тула, ул. Плеханова, д. 201-А; <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>; kev-251@yandex.ru

Московкина Татьяна Леонидовна, врач-онколог дневного стационара при стационаре (противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), Курганский областной онкологический диспансер; 640014, Россия, Курган, ул. Карбышева, д. 33; Tatyana.hvalya@gmail.com

Мошкова Ксения Анатольевна, врач-онколог поликлиники, Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; Kseniya.lapa@mail.ru

Плишкина Ольга Владимировна, врач-онколог дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, Центр онкологии и медицинской радиологии; 610045, Россия, Киров, проспект Строителей, д. 23; oplishkina@yandex.ru

Сычев Виталий Дмитриевич, врач-онколог, заместитель главного врача по поликлинической работе, Тамбовский областной онкологический клинический диспансер; 392000, Россия, Тамбов, ул. Московская, д. 29В; <https://orcid.org/0000-0002-9498-3719>; Acidventura68@gmail.com

Юрченков Александр Николаевич, врач-онколог химиотерапевтического отделения Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30; <https://orcid.org/0000-0002-2088-5577>; dr.yurchenkov@gmail.com

Чеплухова Оксана Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Мурманский областной онкологический диспансер; 183047, Россия, Мурманск, ул. Павлова, д. 6, корп. 2; cheplukhova@gmail.com

Чернова Вера Васильевна, заведующая дневным стационаром хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии, Областной клинический онкологический диспансер; 390011, Россия, Рязань, ул. Спортивная, стр. 11; zamvera@yandex.ru

Бабина Ксения Геннадьевна, заведующая химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) отделением, Волгоградский областной клинический онкологический диспансер; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 78; k.babina@mail.ru

Савёлов Никита Александрович, заведующий патологоанатомическим отделением, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30; <https://orcid.org/0009-0006-3627-1621>; niksavelov@yandex.ru

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения опухолей кожи, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>; demidov.lev@gmail.ru

Information about the author:

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; <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>; i.samoylenko@ronc.ru

Yulia M. Kolontareva, Employee, The Russian Melanoma Professional Association (Melanoma.PRO); 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1326-6620>

Ekaterina V. Kogay, Employee, The Russian Melanoma Professional Association (Melanoma.PRO); 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; katarina.shahray@gmail.com

Natalia V. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Expert Sector, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>; drnvz@yandex.ru

Igor A. Utyashev, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Director of the Clinical Research Department, Leader of the Melanoma, Skin Tumors and Sarcoma Group, Hadassah Cancer Institute, Branch Office of "Hadassah Medical Ltd"; 46, Bldg. 1, Bolshoy Boulevard, Skolkovo Innovation Center Territory, Moscow, 121205, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0002-4814>; i.utyashev@hadassah.moscow

Mikhail E. Ivannikov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Odintsovo Region Hospital; 17, Krasnogorskoye Shosse, Odintsovo, Moscow Region, 143007, Russia; mikkyoncolo@mail.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), 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

Maksim V. Zinkevich, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Oncology Clinic, Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary; 37–39, Liteyny Ave., St Petersburg, 191014, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-9106-955X>; mv.zynkevych@lokod.ru

Kristina V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Doctor – Pediatric Oncologist, Oncologist of the Skin Tumor Department, Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Employee, The Russian Melanoma Professional Association (Melanoma.PRO); 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>; krisman03@gmail.com

Yuliya V. Vakhobova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, European Medical Center; 35, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2209-4410>; alt78@yandex.ru

Mikhail V. Volkonskiy, Oncologist, Head of the Day Hospital for Antitumor Drug Therapy, Moscow City Oncological Hospital No.62; 27, Bldg. 1–30, Istra Settlement, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143515, Russia; mux19@yandex.ru

Natalia A. Beliaeva, Oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary; 11, Gagarin Ave., Orenburg, 460021, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9616-0030>; nabel83@mail.ru

Ekaterina A. Shmalts, Oncologist at the Clinic, Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia; medgorod@med-to.ru

Elena V. Karabina, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Tula Regional Clinical Oncology Dispensary; 201-A, Plekhanov St., Tula, 300040, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>; kev-251@yandex.ru

Tatyana L. Moskovkina, Oncologist of the Day Hospital at the Hospital (Antitumor Drug Therapy (Chemotherapy), Kurgan Regional Oncology Center; 33, Karbyshev St., Kurgan, 640014, Russia; Tatyana.hvalya@gmail.com

Kseniya A. Moshkova, Oncologist at the Clinic, Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary"; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia; Kseniya.lapa@mail.ru

Olga V. Plishkina, Oncologist at the Day Hospital for Antitumor Drug Therapy, Oncology and Medical Radiology Center; 23, Stroiteley Ave., Kirov, 610045, Russia; oplishkina@yandex.ru

Vitaliy D. Sychev, Oncologist, Deputy Chief Physician for Outpatient Work, Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary; 29V, Moskovskaya St., Tambov, 392000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9498-3719>; Acidventura68@gmail.com

Aleksandr N. Yurchenkov, Oncologist of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncological Hospital No.62; 27, Bldg. 1–30, Istra Settlement, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143515, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2088-5577>; dr.yurchenkov@gmail.com

Oksana S. Cheplukhova, Oncologist in the Department of Antitumor Drug Therapy, Murmansk Regional Oncology Dispensary; 6, Bldg. 2, Pavlov St., Murmansk, 183047, Russia; cheplukhova@gmail.com

Vera V. Chernova, Head of the Day Hospital for Surgical Treatment Methods and Antitumor Drug Therapy, Regional Clinical Oncology Dispensary; Bldg. 11, Sportivnaya St., Ryazan, 390011, Russia; zamvera@yandex.ru

Kseniia G. Babina, Head of the Chemotherapy (Antitumor Drug Therapy) Department, Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; k.babina@mail.ru

Nikita A. Savelov, Head of the Pathological Anatomy Department, Moscow City Oncological Hospital No.62; 27, Bldg. 1–30, Istra Settlement, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143515, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-3627-1621>; niksavelov@yandex.ru

Lev V. Demidov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Advisor of the Skin Tumors Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>; demdiol.lev@gmail.com

Оценка надежности измерений легочных узлов при компьютерной томографии: ретроспективное исследование

Ю.А. Васильев¹, И.А. Блохин^{1✉}, BlokhinIA@zdrav.mos.ru, М.Р. Коденко^{1,2}, М.М. Сучилова¹, А.В. Владимирский^{1,3}, О.В. Омелянская¹, Р.В. Решетников¹

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1

² Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана; 105005, Россия, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. В XIX веке медицинская визуализация практически повсеместно перешла от простой оценки наличия патологического признака к количественной оценке выявленных изменений. Несмотря на явную зависимость диагностической точности от степени погрешности при выполнении измерений, современные классификации рентгенологических ошибок не выделяют погрешность измерения как отдельную причину расхождений между специалистами. Мы считаем необходимым подробно изучить размер погрешности измерений врачей-рентгенологов в условиях, приближенных к рутинной практике, и определить возможность влияния такой ошибки на формирование правильной тактики лечения пациента.

Цель. Определить погрешность врачей-рентгенологов при измерении размеров легочного узла в ходе оппортунистического скрининга при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК).

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проведено на материалах базы данных, содержащей разметку 3 897 нативных исследований КТ ОГК по стандартному протоколу. Разметка включала определение типа и среднего размера каждого легочного узла. Использовались следующие статистические методы обработки данных: оценка согласия разметчиков в оценке размеров очага – внутриклассовый коэффициент корреляции, погрешность измерений – пределы согласия (метод Бланда – Альтмана). Уровень значимости для всех статистических гипотез был принят равным 0,05.

Результаты. В итоговый анализ после исследования на наличие выбросов включено 87 КТ-исследований, каждое из которых содержало единственный солидный легочный узел диаметром от 6 до 30 мм, независимо измеренный тремя врачами-рентгенологами. Медианный размер узла составил 10 мм. Внутриклассовый коэффициент корреляции составил 0,95 при 95% ДИ (0,93; 0,97). 95%-ный ДИ для максимальной абсолютной разности между разметчиками находится в диапазоне (1,5; 1,9) мм.

Выводы. Погрешность измерения размеров солидного легочного узла при КТ ОГК тремя врачами-рентгенологами не превышает методологически установленного порога роста легочного узла.

Ключевые слова: компьютерная томография, легочный очаг, надежность измерений

Благодарности. Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках научно-практического проекта в сфере медицины (№ ЕГИСУ: 123031500005-2) «Научное обоснование методов лучевой диагностики опухолевых заболеваний с использованием радиомического анализа».

Для цитирования: Васильев ЮА, Блохин ИА, Коденко МР, Сучилова ММ, Владимирский АВ, Омелянская ОВ, Решетников РВ. Оценка надежности измерений легочных узлов при компьютерной томографии: ретроспективное исследование. *Медицинский совет.* 2025;19(21):123–129. <https://doi.org/10.21518/ms2025-522>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lung nodule measurement reliability in computed tomography: A retrospective study

Yuriy A. Vasilev¹, Ivan A. Blokhin^{1✉}, BlokhinIA@zdrav.mos.ru, Maria R. Kodenko^{1,2}, Maria M. Suchilova¹, Anton V. Vladzimirsky^{1,3}, Olga V. Omelyanskaya¹, Roman V. Reshetnikov¹

¹ Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia

² Bauman Moscow State Technical University; 5, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

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

Abstract

Introduction. In the 21st century, medical imaging evolved from simple assessment of the presence of a pathological sign to quantitative assessment of detected changes. Despite the obvious dependence of diagnostic accuracy on the degree of measurement error, modern classifications of radiologic errors do not single out measurement error as a separate cause of discrepan-

cies between specialists. We consider it necessary to study in detail the size of measurement error of radiologists in conditions close to routine practice and to determine the possibility of the influence of such an error on the formation of the correct patient management tactics.

Aim. To determine radiologist discrepancy in measuring the pulmonary nodule size during opportunistic screening in chest computed tomography (CT).

Materials and methods. A retrospective study was performed on a database containing the 3897 labeled native chest CT studies using a routine protocol. Experts determined the type and mean size of each pulmonary nodule. We used the following statistical methods: intraclass correlation coefficient to evaluate measurement reliability; limits of agreement (Bland-Altman method) to quantify measurement variability. The significance level for all statistical hypotheses was set to 0.05.

Results. The final analysis included 87 CT studies, each containing a single solid pulmonary nodule with a diameter ranging from 6 to 30 mm, independently measured by three radiologists. The median nodule size was 10 mm. The intraclass correlation coefficient was 0.95 with 95% CI (0.93; 0.97). The 95% CI for the maximum absolute difference between observers ranged between (1.5; 1.9) mm.

Conclusion. The measurement discrepancy between three radiologists for solid pulmonary nodule in chest CT did not exceed the methodologically established threshold for pulmonary nodule growth.

Keywords: X-Ray Computed Tomography, Solitary Lung Nodule, Finding Reproducibility

Acknowledgments. This article was prepared by a group of authors as a part of the medical research project (No. USIS [in the Unified State Information System for Accounting of Research, Development, and Technological Works]: 123031500005-2) "Scientific rationale for diagnostic radiology in oncology using radiomics".

For citation: Vasilev YuA, Blokhin IA, Kodenko MR, Suchilova MM, Vladzymyrskyy AV, Omelyanskaya OV, Reshetnikov RV. Lung nodule measurement reliability in computed tomography: A retrospective study. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):123–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-522>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В XIX в. медицинская визуализация практически повсеместно перешла от простой оценки наличия патологического признака к количественной оценке выявленных изменений [1]. Такой переход позволил стандартизировать подходы к оценке патологии и широко внедрить системы классификации заболеваний для оценки риска и выбора дальнейшей тактики лечения.

Наличие количественных характеристик патологий в современных системах описания результатов лучевой диагностики (reporting system) приводит к тому, что метрики их диагностической точности становятся зависимыми от степени погрешности при выполнении измерений. Например, при диагностике аневризмы брюшной аорты методом компьютерно-томографической ангиографии погрешность измерений диаметра между врачами-рентгенологами может составлять более пяти миллиметров, что необходимо учитывать при принятии врачебных решений [2]. Несмотря на подобное влияние, современные классификации рентгенологических ошибок не выделяют погрешность измерения как отдельную причину расхождений между специалистами в повседневной практике и при аудите.

Измерение среднего диаметра, наряду с определением типа легочного узла, лежит в основе их оценки при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) [3] для выявления признаков, коррелирующих со злокачественным новообразованием легких. По терминологии общества Fleishner (Fleishner Society), адаптированной на территории Российской Федерации, при КТ ОГК узел определяется как уплотнение сферичной или

неправильной формы, диаметром до 3 см [4]. Тактика ведения выявленного узла определяется не только его типом и размером, но и скоростью роста. Детекция этой динамики зависит от погрешности при проведении измерений диаметра очага, которая позволяет достоверно зафиксировать только рост, превышающий некоторое пороговое значение. При интерпретации НДКТ с использованием Lung-RADS принято указывать рост узла, если наблюдается увеличение его диаметра на 1,5 мм за 12 мес.¹, а при оценке КТ по критериям общества Fleishner – на 2 мм [5]. Отметим, что первая цифра метрологически не обоснована [6], а вторая базируется на исследовании 2004 г., выполненном в контролируемых лабораторных условиях, которые сложно воспроизвести в клинической практике [7]. В связи с этим мы считаем необходимой актуализацию погрешности измерений врачей-рентгенологов в условиях, приближенных к рутинной практике.

Цель исследования – определить ошибку врачей-рентгенологов при измерении размеров легочного узла на КТ ОГК. Гипотеза исследования: погрешность измерения среднего диаметра солидного легочного узла, рассчитанная для трех независимых экспертов, не превышает 2 мм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее ретроспективное исследование проведено на материалах базы данных (БД) [8], полученной в процессе работы проекта «Московский скрининг рака легкого» [9, 10]. БД содержит разметку 3 897 уникальных

¹ Lung Rads. American College of Radiology n.d. Available at: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>.

нативных исследований КТ ОГК. В анализ были включены исследования, содержащие легочные очаги, независимо идентифицированные и размеченные тремя врачами-рентгенологами с опытом работы от 2 до 10 лет. Параметры сканирования: зона сканирования от верхней границы ключицы через оба реберно-диафрагмальных угла, 120 kV, 110 mAs, питч 1,3, толщина среза 2 мм, реконструкции с мягкотканым (B30f) и легочным (B80f) фильтрами реконструкции (convolution kernel). Разметка исследований включала определение типа и среднего линейного размера каждого легочного узла в аксиальной плоскости с округлением до ближайшего целого числа. Критерии включения и их обоснование приведены в *таблице*. Разметка исследований осуществлялась при помощи инструмента FanToM (Find Anomalies in Tomography) [11] с возможностью удаленного доступа, что выгодно отличает его от других современных средств разметки медицинских изображений [12]. Вследствие этого эксперты пользовались широким набором конфигураций рабочих компьютеров с индивидуальными настройками яркости, контраста и гамма-коррекции, что позволяет моделировать разнообразие условий рутинной клинической практики. Настоящее исследование проведено в соответствии с критериями Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) [13] и методологией Abu-Arafah et al. для анализа Бланда – Альтмана [14].

Расчет размера выборки

Расчет размера выборки основан на методе, описанном в книге Shein-Chung Chow et al. [15] для выполнения одновыборочного теста на эквивалентность (one-sample equivalence test). В контексте работы предполагается повторяемая независимая оценка размера каждого узла различными разметчиками. Нулевая гипотеза теста постулирует, что истинное отличие средних значений сопоставляемых выборок превышает допустимый порог.

- **Таблица.** Критерии включения в исследование и их обоснование
- **Table.** Criteria for inclusion in the study and their justification

Критерий включения	Обоснование
Наличие исследования в ЕРИС	Доступ к протоколу описания (при необходимости)
Не более одного очага в исследовании	При любой методологии скрининга финальная оценка выставляется по наиболее крупному очагу
Средний размер очага от 6 до 30 мм	Нижний порог очага, требующего активного наблюдения; верхний порог закреплён терминологически, находке более 30 мм присваивается наименование «образование» [4]
Солитарный тип очага	Ограничение базы данных; не было предусмотрено отдельного измерения солитарного компонента
Отсутствие дополнительных комментариев	Исключение исследований с тяжелой сопутствующей патологией, способной исказить результаты измерений

Для оценки минимально необходимого размера выборки были заданы уровень значимости ($\alpha = 0,05$), мощность теста ($1 - \beta = 90\%$), граничное значение расхождения измерений (2 мм), ожидаемое расхождение (не более 1 мм) и оценка среднеквадратического отклонения расхождения (~ 2 мм). Также для учета возможного наличия исключений выборки (до 20%) размер выборки был масштабирован в 1,2 раза. Соответствующий размер выборки, согласно расчетам по предложенному методу, составляет 44 экспериментальные точки.

Статистический анализ

Общая выборка измеренных диаметров была проанализирована на предмет соответствия распределения нормальному с помощью теста Шапиро – Уилка. Далее был проведен анализ выборки для определения основных показателей описательной статистики: была построена гистограмма частот размеров в выборке, вычислены среднее значение диаметра очага и среднеквадратичное отклонение (в случае нормально распределенных данных) либо медиана и интерквартильный размах.

Для оценки погрешности измерений между экспертами был проведен расчет 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) для средней разности оценок размера узла. Визуализация пределов согласия была получена с помощью анализа Бланда – Альтмана (Bland-Altman). В силу того что дизайн исследования предполагает оценку одного узла более чем двумя экспертами, был использован подход расширенного анализа, предложенный M. Jones et al. [16]. Выбранная методика имеет ряд отличий от стандартного подхода. Вместо оценки средней разницы между двумя разметчиками оценивают их отклонение от усредненного значения измеряемой величины. Рассчитанные пределы согласия показывают, насколько измерение отдельного наблюдателя может отличаться от среднего значения всех наблюдателей. Вычисления были проведены с помощью функции BAPlotMultipleR пакета AGREL для R. Результат применения функции объединяет следующие показатели: значение внутриклассового коэффициента корреляции, абсолютные значения пределов согласия и результаты дисперсионного анализа. Внутриклассовый коэффициент корреляции рассчитан на основе разброса размеров оцениваемого очага, его значение позволяет сделать вывод о согласованности разметчиков при оценке каждого исследуемого узла.

Уровень значимости для всех статистических гипотез был принят равным 0,05. Обработка данных выполнена с использованием языка R в программе RStudio Desktop версии 2023.03.1+446 [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговый анализ было включено 103 КТ-исследования, каждое из которых содержало единственный легочный узел диаметром от 6 до 30 мм, измеренный тремя врачами-рентгенологами, не отметившими в исследовании иной патологии. Данная выборка была дополнительно исследована на наличие выбросов по методу отсечения

значений, находящихся вне диапазона $[Q1-1,7 \cdot IQR; Q3+1,7 \cdot IQR]$, где $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартили выборки, IQR – интерквартильный размах. Данный метод позволяет ограничить размер выборки областью, соответствующей трем СКО². Значения вне данного диапазона, т. н. «выбросы», были дополнительно просмотрены врачом-рентгенологом с опытом более 5 лет для проверки наличия методологических ошибок при измерении очага исходным разметчиком. Результат данного анализа позволил исключить 16 некорректно размеченных исследований. Таким образом, итоговая выборка включала 87 исследований, что двукратно превышает рассчитанный порог в 44 минимально необходимых случая. Блок-схема проведения исследования представлена на рис. 1.

Выборка размеров очагов имеет отличное от нормального распределение ($p\text{-value} < 0,001$). Медиана выборки составила 10 мм при интерквартильном размахе $[7,6; 13]$ (рис. 2А). Максимальное значение абсолютной разности оценок разметчиков, иллюстрирующее «наихудший» сценарий расхождения, демонстрирует разброс от 0 до 4 мм при среднем значении 1,8 мм, причем большая часть значений сгруппирована между 1 и 2 мм (рис. 2С).

Результаты корреляционного анализа для усредненных значений размера очага по оценкам разметчиков и отклонения от данного размера демонстрируют отсутствие статистически значимой взаимосвязи (ρ Спирмена – 0,1, $p\text{-value} = 0,3$). Следовательно, рассчитанные пределы согласия для исследуемой выборки не зависят от размера обнаруженного очага, и анализ подгрупп нецелесообразен. Надежность результатов разметки подтверждается высоким значением коэффициента внутриклассовой корреляции (0,95 95% ДИ (0,93; 0,97)), соответствующим «отличному» согласию.

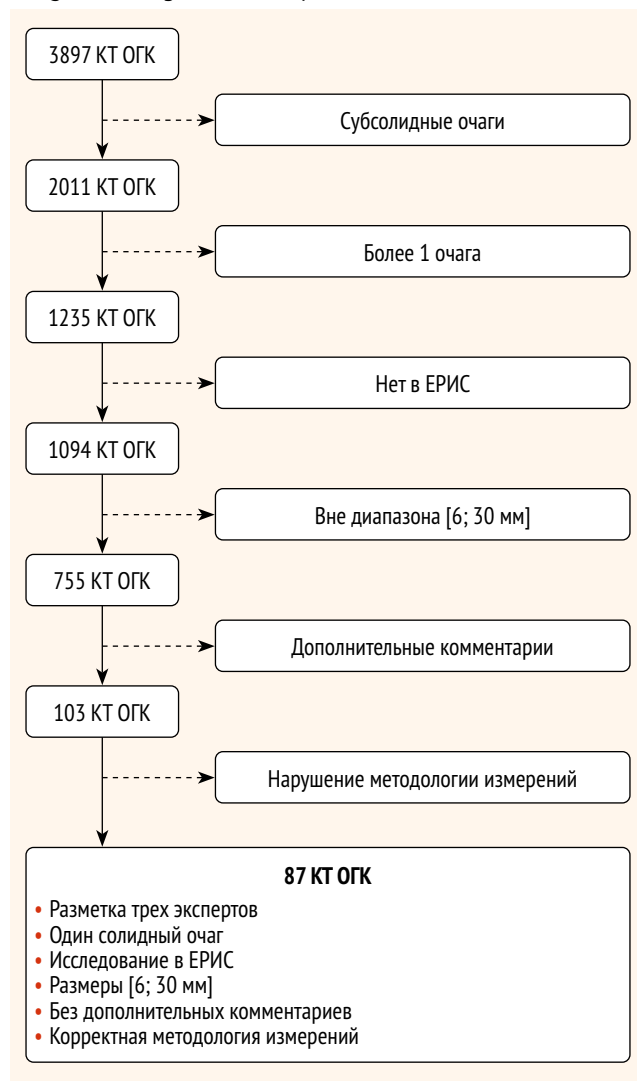
Расчет 95% ДИ для максимальной абсолютной разности между разметчиками демонстрирует диапазон (1,5; 1,9) мм, т. е. при худшем сценарии разброс оценок будет находиться в диапазоне $\pm 1,9$ мм. Полученные результаты хорошо согласуются с результатами анализа Бланда – Альтмана, построенного с учетом всех значений, входящих в исходную выборку.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее ретроспективное исследование погрешности измерения легочных узлов при КТ ОГК с достаточным объемом выборки продемонстрировало 95% ДИ максимальной абсолютной разности между разметчиками, равной (1,5; 1,9) мм, и внутриклассовый коэффициент корреляции, соответствующий «отличному» согласию [18]. Гипотеза исследования была принята: на выборке из

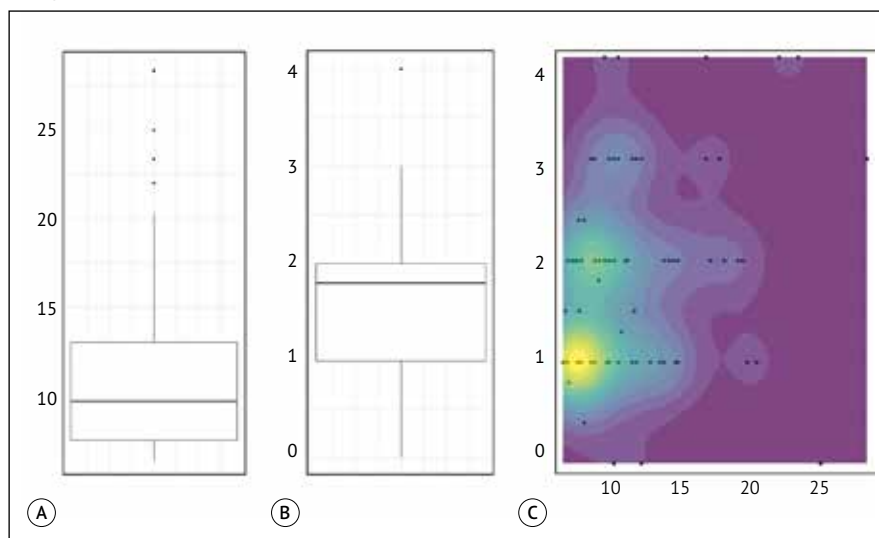
● **Рисунок 1.** Блок-схема формирования выборки легочных очагов в исследовании

● **Figure 1.** Lung nodule sample flow chart



● **Рисунок 2.** Описательная статистика выборки

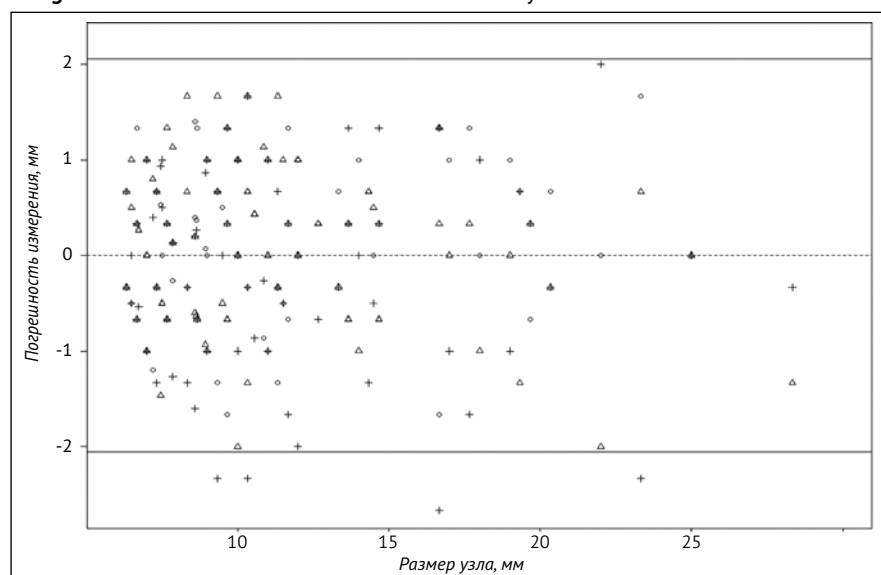
● **Figure 2.** Descriptive statistics of the sample



Примечание: А – диаграмма распределения размера очага (усредненное значение по трем оценкам), мм; В – диаграмма максимальных значений разности оценок размера узла, мм; С – диаграмма зависимости погрешности измерения от размера узла

² Unmasking the Outliers: Exploring the Interquartile Range Method for Reliable Data Analysis ProCogia n.d. Available at: <https://procogia.com/interquartile-range-method-for-reliable-data-analysis>.

● **Рисунок 3.** Результаты расширенного анализа Бланда – Альтмана
 ● **Figure 3.** Results of extended Bland-Altman analysis



Примечание: треугольниками и крестами отмечены 1, 2 и 3-я оценка размера очага, горизонтальными прямыми отмечены границы согласия (мм)

87 легочных узлов, независимо размеченных тремя врачами-рентгенологами, полученные значения погрешности измерения не превышают 2 мм, т. е. границу роста легочного узла, заложенную в рекомендации общества Fleischner для интерпретации КТ ОГК [19].

Наши результаты согласуются с результатами других исследований. Например, в исследовании M.-P. Revel et al. 2004 г. при измерении легочных узлов диаметром до 2 см пределы согласия между тремя экспертами составили 1,73 мм [7]. K. Marten et al. продемонстрировали пределы согласия от -1,46 до 1,92 мм для легочных узлов [20]. Другое исследование, выполненное B. Zhao et al. в 2009 г., было посвящено определению погрешности измерений одного, двух размеров и объема узлов при двух последовательных КТ ОГК [21]. Пределы согласия составили от -7,3% до 6,2%, от -17,6% до 19,8% и от -12,1% до 13,4% соответственно. К сожалению, авторы приводят только относительную погрешность измерения в процентах.

Научная новизна настоящей работы обусловлена тем, что в исследовании M.-P. Revel et al. измерения проводились на экранах с разрешением 1280 × 1024 пикселей [7], а B. Zhao et al. не указывают, на каких мониторах производились измерения [21]. Настоящая работа проведена с использованием широкого спектра конфигураций современного оборудования. Представляется возможным, что контрастность и разрешение современных мониторов способны повлиять на точность измерений при интерпретации исследований [22, 23].

Причины ошибок в рентгенологии и их классификации одним из первых изучил L.H. Garland в 1949 г. на примере пленочной рентгенографии [24]. За последние десять лет предложено несколько классификаций врачебных ошибок в лучевой диагностике. S. Waite et al. [25] выделили внутренние и внешние источники ошибок интерпретации исследований. К первым относятся процессы выявления, распознавания, трактовки изменений, а также

когнитивные искажения и феномен удовлетворенного поиска. Ко вторым относятся отсутствие анамнеза пациента при описании, усталость эксперта, значительное количество исследований и отвлекающие факторы. A.P. Brady et al. приводят классификацию по категории пропуска патологии, удовлетворенного поиска, неправильного обоснования, нахождения вне области интереса, избыточной опоры на предыдущий протокол, трактовки в отрыве от предыдущего исследования, трактовки в отрыве от анамнеза и плохой коммуникации [26]. A.A. Учеваткин и соавт. проанализировали эпидемиологию и классификацию ошибок в лучевой диагностике, составив список вопросов для самоанализа, позволяющий минимизировать диагностические ошибки [27].

Все вышеперечисленные варианты классификации напрямую не выделяют ошибку, связанную с погрешностью измерения. Можно предположить, что это связано с недостаточным использованием количественных признаков для трактовки значительного числа патологических состояний. Например, из предложенных Американским колледжем радиологов систем классификации RADS (Reporting and Data System) в BI-RADS, NI-RADS и O-RADS, используются только качественные и полуколичественные признаки (контуры, форма, сигнальные характеристики, кривая накопления контраста, относительный уровень метаболической активности и т. д.) [28]. С другой стороны, в системе оценки ответа солидных опухолей на проводимое лечение RECIST применяется сумма диаметров целевых очагов, поэтому на итоговую оценку может повлиять именно погрешность измерения [29, 30]. Мы считаем необходимым выделить ошибку измерения в отдельный тип возможной ошибки врача-рентгенолога, как это было предложено для ультразвукового исследования плода [31].

К ограничениям настоящего исследования относятся: ретроспективный характер анализа, включение только одного типа очага, использование среднего диаметра с округлением до целого числа и невозможность сбора информации о конкретных конфигурациях и настройках рабочих машин разметчиков на момент выполнения измерений.

ВЫВОДЫ

Погрешность измерения размеров солидного легочного узла при компьютерной томографии органов грудной клетки тремя врачами-рентгенологами в ходе оппортунистического скрининга не превышает методологически установленного порога роста легочного узла.



Поступила / Received 29.01.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 01.07.2025
 Принята в печать / Accepted 23.10.2025

Список литературы / References

- Sullivan DC, Bresolin L, Seto B, Obuchowski NA, Raunig DL, Kessler LG. Introduction to metrology series. *Stat Methods Med Res.* 2015;24(1):3–8. <https://doi.org/10.1177/0962280214537332>.
- Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW et al. Variability in measurement of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1995;21(6):945–952. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(95\)70222-9](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(95)70222-9).
- Larici AR, Farchione A, Franchi P, Ciliberto M, Cicchetti G, Calandriello L et al. Lung nodules: size still matters. *Eur Respir Rev.* 2017;26:170025. <https://doi.org/10.1183/160006170025-2017>.
- Николаев АЕ, Сучилова ММ, Коркунова ОА, Блохин ИА, Гончар АП, Решетников РВ, Морозов СП. Терминология описания органов грудной клетки – рентгенография и компьютерная томография. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»; 2022. 84 с.
- Bankier AA, MacMahon H, Goo JM, Rubin GD, Schaefer-Prokop CM, Naidich DP. Recommendations for Measuring Pulmonary Nodules at CT: A Statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2017;285(2):584–600. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162894>.
- Chelala L, Hossain R, Kazerooni EA, Christensen JD, Dyer DS, White CS. Lung-RADS Version 1.1: Challenges and a Look Ahead, From the AJR Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. *Am J Roentgenol.* 2021;216(6):1411–1422. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24807>.
- Revel M-P, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Frija G. Are Two-dimensional CT Measurements of Small Noncalcified Pulmonary Nodules Reliable? *Radiology.* 2004;231(2):453–458. <https://doi.org/10.1148/radiol.2312030167>.
- Морозов СП, Кульберг НС, Гомблевский ВА, Ледихова НВ, Соколова ИА, Владимирский АВ, Бардин АС. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2018620500. Тегированные результаты компьютерных томографий легких. 2018. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39294439>.
- Morozov SP, Kuzmina ES, Vetsheva NN, Gombolevskiy VA, Lantukh ZA, Polishuk NS et al. Moscow Screening: Lung Cancer Screening With Low-Dose Computed Tomography. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor Med.* 2019;27:630–636. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-si1-630-636>.
- Владимирский АВ, Новик ВП, Павлов НА, Андрейченко АЕ, Блохин ИА, Гомблевский ВА и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2023621103. MosMedData: КТ с признаками рака легкого. 2023. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=52121950>.
- Morozov SP, Gombolevskiy VA, Elizarov AB, Gusev MA, Novik VP, Prokudaylo SB et al. A simplified cluster model and a tool adapted for collaborative labeling of lung cancer CT scans. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021;206:106111. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106111>.
- Васильев ЮА, Савкина ЕФ, Владимирский АВ, Омелянская ОВ, Арзамасов КМ. Обзор современных средств разметки цифровых диагностических изображений. *Казанский медицинский журнал.* 2023;104(5):750–760. <https://doi.org/10.17816/KMJ349060>.
- Vasilev YA, Savkina EF, Vladzmyrskyy AV, Omelyanskaya OV, Arzamasov KM. Overview of modern digital diagnostic image markup tools. *Kazan Medical Journal.* 2023;104(5):750–760. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ349060>.
- Kottner J, Audigé L, Brorson S, Donner A, Gajewski BJ, Hróbjartsson A et al. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(1):96–106. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.002>.
- Abu-Arafah A, Jordan H, Drummond G. Reporting of method comparison studies: a review of advice, an assessment of current practice, and specific suggestions for future reports. *Br J Anaesth.* 2016;117(5):569–575. <https://doi.org/10.1093/bja/aew320>.
- Chow S-C, Shao J, Wang H, Lohkhygina Y (eds.). *Sample size calculations in clinical research.* Boca Raton: Taylor & Francis; 2017.
- Jones M, Dobson A, O'Brian S. A graphical method for assessing agreement with the mean between multiple observers using continuous measures. *Int J Epidemiol.* 2011;40(5):1308–1313. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr109>.
- Блохин ИА, Коденко МР, Шумская ЮФ, Гончар АП, Решетников РВ. Проверка гипотез исследования с использованием языка R. *Digital Diagnostics.* 2023;4(2):238–247. <https://doi.org/10.17816/DD121368>.
- Blokhin IA, Kodenko MR, Shumskaya YF, Gonchar AP, Reshetnikov RV. Hypothesis testing using R. *Digital Diagnostics.* 2023;4(2):238–247. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/DD121368>.
- Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155–163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>.
- MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284(1):228–243. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>.
- Marten K, Auer F, Schmidt S, Kohl G, Rummeny EJ, Engelke C. Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. *Eur Radiol.* 2006;16(4):781–790. <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0036-x>.
- Zhao B, James LP, Moskowitz CS, Guo P, Ginsberg MS, Lefkowitz RA et al. Evaluating Variability in Tumor Measurements from Same-day Repeat CT Scans of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology.* 2009;252(1):263–272. <https://doi.org/10.1148/radiol.252081593>.
- Ziefle M. Effects of Display Resolution on Visual Performance. *Hum Factors.* 1998;40(4):554–568. <https://doi.org/10.1518/001872098779649355>.
- Al-Ekrish AA, Ekram MIH, Al Faleh W, Alkhader M, Al-Sadhan R. The validity of different display monitors in the assessment of dental implant site dimensions in cone beam computed tomography images. *Acta Odontol Scand.* 2013;71(5):1085–1091. <https://doi.org/10.3109/00016357.2012.741709>.
- Garland LH. On the Scientific Evaluation of Diagnostic Procedures: Presidential Address Thirty-fourth Annual Meeting of the Radiological Society of North America. *Radiology.* 1949;52:309–328. <https://doi.org/10.1148/52.3.309>.
- Waite S, Scott J, Gale B, Fuchs T, Kolla S, Reede D. Interpretive Error in Radiology. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(4):739–749. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16963>.
- Brady AP. Error and discrepancy in radiology: inevitable or avoidable? *Insights Imaging.* 2017;8(1):171–182. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0534-1>.
- Учеваткин АА, Юдин АЛ, Афанасьева НИ, Юматова ЕА. Оттенки серого: как и почему мы ошибаемся. *Медицинская визуализация.* 2020;24(3):123–145. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-123-145>.
- Uchevatkin AA, Yudin AL, Afanas'yeva NI, Yumatova EA. Shades of grey: how and why we make mistakes. *Medical Visualization.* 2020;24(3):123–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-3-123-145>.
- Aras M, Erdil TY, Dane F, Gungor S, Ones T, Dede F et al. Comparison of WHO, RECIST 1.1, EORTC, and PERCIST criteria in the evaluation of treatment response in malignant solid tumors. *Nucl Med Commun.* 2016;37(1):9–15. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000401>.
- Schwartz LH, Litière S, De Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekas S et al. RECIST 1.1 – Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62:132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>.
- Yoon SH, Kim KW, Goo JM, Kim D-W, Hahn S. Observer variability in RECIST-based tumour burden measurements: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016;53:5–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.014>.
- Pinto A. Spectrum of diagnostic errors in radiology. *WJR.* 2010;2(10):377. <https://doi.org/10.4329/wjr.v2.i10.377>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Васильев, А.В. Владимирский, О.В. Омелянская

Написание текста – И.А. Блохин, М.Р. Коденко, М.М. Сучилова

Сбор и обработка материала – И.А. Блохин, Р.В. Решетников

Обзор литературы – М.М. Сучилова

Статистическая обработка – М.Р. Коденко, Р.В. Решетников

Редактирование – М.М. Сучилова

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.А. Васильев, А.В. Владимирский, О.В. Омелянская

Contribution of the authors:

Concept of the article – Yuriy A. Vasilev, Anton V. Vladzmyrskyy, Olga V. Omelyanskaya

Text development – Ivan A. Blokhin, Maria R. Kodenko, Maria M. Suchilova

Collection and processing of material – Ivan A. Blokhin, Roman V. Reshetnikov

Literature review – Maria R. Kodenko, Maria M. Suchilova

Statistical processing – Maria R. Kodenko, Roman V. Reshetnikov

Editing – Maria M. Suchilova

Approval of the final version of the article – Yuriy A. Vasilev, Anton V. Vladzmyrskyy, Olga V. Omelyanskaya

Информация об авторах:

Васильев Юрий Александрович, д.м.н., директор, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5283-5961>; npcmr@zdrav.mos.ru

Блохин Иван Андреевич, к.м.н., начальник сектора исследований в лучевой диагностике отдела научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2681-9378>; BlokhinIA@zdrav.mos.ru

Коденко Мария Романовна, к.т.н., младший научный сотрудник отдела научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; ассистент кафедры «Биомедицинские технические системы», Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана; 105005, Россия, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-0166-3768>; KodenkoMR@zdrav.mos.ru

Сучилова Мария Максимовна, младший научный сотрудник отдела научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1117-0294>; SuchilovaMM@zdrav.mos.ru

Владимирский Антон Вячеславович, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; профессор кафедры информационных технологий и обработки медицинских данных, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>; VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru

Омелянская Ольга Васильевна, руководитель по управлению подразделениями Дирекции Наука, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0245-4431>; OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru

Решетников Роман Владимирович, к.ф.-м.н., руководитель отдела научных медицинских исследований, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий; 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9661-0254>; ReshetnikovRV1@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Yuriy A. Vasilev, Dr. Sci. (Med.), Director, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5283-5961>; npcmr@zdrav.mos.ru

Ivan A. Blokhin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiation Diagnostics Research Sector of the Department of Scientific Medical Research, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2681-9378>; BlokhinIA@zdrav.mos.ru

Maria R. Kodenko, Cand. Sci. (Eng.), Junior Researcher at the Department of Scientific Medical Research, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; Assistant Professor of the Department of Biomedical Engineering Systems, Bauman Moscow State Technical University; 5, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0166-3768>; KodenkoMR@zdrav.mos.ru

Maria M. Suchilova, Junior Researcher at the Department of Scientific Medical Research, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1117-0294>; SuchilovaMM@zdrav.mos.ru

Anton V. Vladzimirskiy, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Information Technology and Medical Data Processing, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2990-7736>; VladzimirskijAV@zdrav.mos.ru

Olga V. Omelyanskaya, Head of Division Management of the Directorate of Science, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0245-4431>; OmelyanskayaOV@zdrav.mos.ru

Roman V. Reshetnikov, Cand. Sci. (Phys. & Math.), Head of the Department of Scientific Medical Research, Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies; 24, Bldg. 1, Petrovka St., Moscow, 127051, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9661-0254>; ReshetnikovRV1@zdrav.mos.ru

Генетические особенности пациенток с диагнозом «рак молочной железы» и женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом

Е.В. Кудрявцева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>, elenavladpopova@yandex.ru

О.Е. Кныш², <https://orcid.org/0009-0003-8070-6336>, knysh_oleg4@bk.ru

В.В. Петкау^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetaku@yandex.ru

Э.Р. Бикбулатова², <https://orcid.org/0009-0009-7426-0052>, kick258@mail.ru

И.Г. Усынин^{2,4}, <https://orcid.org/0009-0001-1289-4297>

¹ Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

² Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

³ Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29

⁴ Городская клиническая больница №40; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189

Резюме

Введение. 5–10% случаев рака молочной железы (РМЖ) ассоциированы с герминальными мутациями (патогенными генетическими вариантами – PV) в генах предрасположенности. В России рекомендовано определение «8 частых» вариантов генов *BRCA1,2* методом ПЦР, а при отрицательном результате – тестирование с помощью высокопроизводительного секвенирования (NGS – next generation sequencing). Большинство предшествующих исследований PV при РМЖ затрагивали гены *BRCA1,2*, не раскрывая потенциал прочих генов кандидатов.

Цель. Проанализировать частоту встречаемости и спектр PV в генах-кандидатах у пациенток с диагнозом РМЖ и здоровых женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты NGS-тестирования клеток периферической крови 291 женщины по панели из 26 генов, ассоциированных с РМЖ. Участницы разделены на 2 группы: 1-я – пациентки с РМЖ в анамнезе; 2-я – здоровые женщины с наличием родственниц 1–2-й линии с установленным диагнозом РМЖ или рак яичников.

Результаты. PV в 1-й группе встречались существенно чаще, чем во 2-й (соответственно 21,92 и 8,3%, $p = 0,0012$). Манифестация РМЖ при наличии PV происходила раньше, чем у женщин, у которых значимые генетические варианты выявлены не были ($39,3 \pm 1$ против $44 \pm 0,9$ лет, $p = 0,01$). PV в генах *BRCA1,2* были выявлены соответственно у 14,3% в 1-й группе и у 6,2% во 2-й группе. Наиболее часто выявлялись варианты *BRCA1* c.5266dupC и *BRCA1* c.5251C>T. PV в *BRCA1,2* составили лишь 68,18% от всех PV, подтверждая необходимость анализа и других генов. Также в 1-й группе высокую встречаемость демонстрировали PV *CHEK2* (4,8%) – значительно чаще, чем во 2-й ($p = 0,0076$). *CHEK2* c.1100delC составил 57% среди PV гена *CHEK2*. В 20% случаев выявлялись варианты неопределенного клинического значения – VUS (англ. variants of uncertain significance).

Заключение. NGS позволяет обнаружить широкий спектр значимых генетических вариантов, однако, требует высокой квалификации для корректной интерпретации результатов.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, генетическое тестирование, генетика, секвенирование, NGS, мутации, патогенные генетические варианты, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*

Для цитирования: Кудрявцева ЕВ, Кныш ОЕ, Петкау ВВ, Бикбулатова ЭР, Усынин ИГ. Генетические особенности пациенток с диагнозом «рак молочной железы» и женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом. *Медицинский совет*. 2025;19(21):130–140. <https://doi.org/10.21518/ms2025-525>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic features of breast cancer patients and women with a cancer-prone family history

Elena V. Kudryavtseva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>, elenavladpopova@yandex.ru

Oleg E. Knysh², <https://orcid.org/0009-0003-8070-6336>, knysh_oleg4@bk.ru

Vladislav V. Petkau^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetaku@yandex.ru

Elina R. Bikbulatova², <https://orcid.org/0009-0009-7426-0052>, kick258@mail.ru

Ivan G. Usynin^{2,4}, <https://orcid.org/0009-0001-1289-4297>

¹ Ural Research Institute of Maternal and Child Health; 1, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

³ Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 40; 189, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia

Abstract

Introduction. 5–10% of breast cancer (BC) cases are associated with germline pathogenic variants (PVs) in predisposition genes. In Russia, detection of “8 frequent” *BRCA1,2* variants by PCR is recommended, with next generation sequencing (NGS) performed only at a second stage. Most studies on BC PVs have focused on *BRCA1,2*, not exploring other candidate genes.

Aim. Analyze the frequency and spectrum of PVs in candidate genes in patients with BC and healthy women with a family history of cancer.

Materials and methods. Results of NGS testing (26-gene panel) on peripheral blood from 291 women were retrospectively analyzed. Participants were divided into 2 groups: 1 – patients with a history of BC ($n = 146$); 2 – women with 1st/2nd degree relatives diagnosed with BC or ovarian cancer ($n = 145$).

Results. PVs were 2.5 times more frequent in Group 1 (21.2%) vs Group 2 (8.3%), $p = 0,0012$. BC onset with PVs occurred earlier than in women in whom significant genetic variants were not identified (39.3 ± 1 vs $44 \pm 0,9$ years, $p = 0,01$). PV in the *BRCA1,2* genes were detected in 14.3% of group 1 and 6.2% of group 2, respectively. The most frequently detected variants were. *BRCA1,2* PVs were most frequent (14.3% Grp1, 6.2% Grp2); Most common PVs were in *BRCA1*: c.5266dupC, c.4035delA. *BRCA1,2* PVs comprised only 68,18% of all PVs, confirming importance of testing other genes. *CHEK2* PVs were frequent in Group 1 (4.8%), 7 times higher than Group 2 ($p = 0,0076$). *CHEK2*: c.1100delC comprised 57% of these. 20.4% were VUS (variants of uncertain significance), often in non-*BRCA* genes. PVs in Group 2 were 8 times higher than general population rates.

Conclusion. NGS enables detection of a full spectrum of clinically significant variants, requiring high expertise for interpretation.

Keywords: hereditary breast cancer, genetic testing, genetics, sequencing, NGS, mutations, pathogenic genetic variants, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*

For citation: Kudryavtseva EV, Knysh OE, Petkau VV, Bikbulatova ER, Usynin IG. Genetic features of breast cancer patients and women with a cancer-prone family history. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):130–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-525>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) является наиболее часто диагностируемым видом онкологии среди женщин во всем мире: в 2020 г. PMЖ встречался в 1 из 4 случаев выявления злокачественного новообразования (ЗНО), каждая 6-я смерть от рака также приходилась на PMЖ [1]. В России PMЖ также является значимой причиной онкологической заболеваемости (83 тыс. в 2023 г.) и смертности (18,5 тыс. в 2023 г.) женского населения со стабильным ростом показателя заболеваемости и снижением смертности [2].

Вопрос механизмов злокачественной трансформации до сих пор окончательно не раскрыт, однако, роль генетического фактора в онкогенезе очевидна. Помимо соматических мутаций, характерных для опухолевых клеток, значительную роль в онкогенезе PMЖ играют и герминальные патогенные генетические варианты (PV, *англ.* pathogenic variants). Сейчас пристальное внимание стало уделяться персонализированному подходу, основанному на изучении молекулярно-генетических особенностей конкретного пациента. Наличие PV в определенных генах-кандидатах часто определяет биологию и характер течения заболевания, результативность противоопухолевой терапии. Так, с недавнего времени идентификация PV в генах *BRCA1*, *BRCA2* (также в настоящее время активно изучаются *PALB2*, *CHEK2* и т.д.) у пациентки с PMЖ учитывается при выборе в качестве приоритетной терапии именно ингибиторов PARP1 – с одобрения FDA (Food and Drug Administration – США), ввиду повышения чувствительности к препаратам в генетически нестабильных клетках с PV *BRCA1,2* (вследствие увеличения количества разрывов ДНК при дефиците гомологичной рекомбинации) [3].

За последние 25 лет было идентифицировано более 10 генов предрасположенности к PMЖ с высокой пенетрантностью, и этот список постоянно пополняется. Наиболее часто в качестве генов-кандидатов предрасположенности к PMЖ в научном сообществе рассматриваются *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *CHEK2*, *NF1*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53* – из них гены *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* ассоциируются с наибольшим риском развития [4, 5]. Например, в исследовании, в которое было включено 35 тыс. пациенток с PMЖ и проведен анализ 25 генов, было показано, что 9,3% случаев PMЖ ассоциированы с наличием каких-либо PV, при этом лишь 51,5% PV относились к генам *BRCA1,2* [6].

При наличии диагноза PMЖ и предрасполагающих к генетическому тестированию факторов в РФ в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по раку молочной железы 2021 г. Ассоциации онкологов России рекомендовано определение 8 наиболее частых вариантов *BRCA1*, *BRCA2* методом ПЦР. И только на втором этапе (при отрицательном результате ПЦР) пациенток рекомендовано направлять на расширенное исследование генетических вариантов с использованием секвенирования нового поколения (*англ.* next generation sequencing – NGS). NGS является более современным и информативным методом исследования: предполагается, что использование мультигенных панелей для NGS является более эффективным для выявления клинически значимых вариантов в генах предрасположенности к PMЖ [7].

Уже было показано, что для славянского населения РФ и Беларуси характерен определенный спектр часто выявляемых «типичных» PV в генах предрасположенности к PMЖ – так называемые «аллели-основатели»: *BRCA1* c.5266dupC, *BRCA1* c.181T>G, *BRCA1* c.4154delA, *BRCA2* c.658_659delGT, *BRCA2* c.6174delT [8, 9], демонстрирующие встречаемость

до 41% всех PV [9]. При этом большая часть исследований по распространенности PV в России затрагивает исключительно *BRCA1*, *BRCA2*, недостаточно раскрывая потенциал прочих генов-кандидатов.

Цель настоящего исследования – проанализировать частоту встречаемости и спектр PV в генах, ассоциированных с РМЖ, у пациенток с диагнозом РМЖ и здоровых женщин с онкологически отягощенным семейным анамнезом (ООСА) в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование. Включены результаты обследования 291 женщины в возрасте от 18 до 78 лет, которым было проведено исследование панели генов, ассоциированных с РМЖ и другими опухолями женской половой системы методом NGS, в период с 2017 по 2024 г.

NGS производилось на секвенаторе NextSeq500 с использованием технологии Illumina со средним покрытием в кодирующих областях генов и сайтах сплайсинга не менее 80х. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из клеток венозной периферической крови (у исследуемых пациенток в анамнезе отсутствовали злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани и трансплантация красного костного мозга) с использованием набора для выделения ДНК MagNA Pure LC большого объема (Roche, Мангейм, Германия), автоматизированного в системе MagNA Pure LC (Roche) в соответствии с протоколом производителя. В панель были включены следующие 26 генов, в связи с их ассоциацией с развитием ряда злокачественных новообразований (рак молочной железы, яичников, толстой кишки, эндометрия, меланомы, поджелудочной железы, желудка и простаты): *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CDKN1C*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *NTHL1*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RECQL4*, *SMARCA4*, *STK11*, *TP53*, *XRCC2*. Оценку клинической значимости и анализ выявленных генетических вариантов осуществляли с использованием баз данных «ClinVar» («Clinical Variation»), «VarSome», «dbSNP» («The Single Nucleotide Polymorphism database»), «HGMD» («Human Gene Mutation Database»), а также на основании актуальных литературных данных. Были рассмотрены патогенные генетические варианты (pathogenic – PV, likely pathogenic variants – LPV) и варианты неопределенного клинического значения – VUS (англ. variants of uncertain significance).

Участницы исследования были разделены на 2 группы: пациентки с РМЖ в анамнезе (1-я группа) – 146 человек, и женщины без РМЖ, но с онкологически отягощенным семейным анамнезом (2-я группа) – 145 человек. В 1-ю группу были включены все варианты РМЖ (всех подтипов,

локализаций и стадий). Пациентки с первично-множественными злокачественными новообразованиями (РМЖ в сочетании с раком яичников) были также включены в группу 1. Во 2-ю группу были включены женщины, не имеющие в анамнезе РМЖ, прошедшие генетическое тестирование с профилактической целью, у которых имелась хотя бы одна родственница 1–2-й линии родства с установленным диагнозом РМЖ или рак яичников (РЯ).

Распространенность обнаруженных генетических вариантов была представлена с помощью описательной статистики. Статистическая обработка данных проводилась в программе Jamovi (версия 2.3.28.0)¹. Значимость различий оценивалась с использованием *t*-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением, результаты указаны как среднее значение со стандартной ошибкой ($M \pm SE$). Предположение о нормальности распределения выборок было принято на основании использования критерия Шапиро – Уилка. Количественные переменные с отвергнутым предположением о нормальности распределения были протестированы с помощью непараметрических альтернатив *t*-теста: U-тест Манна – Уитни и Уилкоксона – результаты указаны как медиана с интерквартильным размахом ($Me (Q1-Q3)$). Категориальные характеристики сравнивались с использованием χ^2 -теста и расчета отношения шансов (odds ratio – OR) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст манифестации РМЖ у всех обследованных пациенток в группе 1 составил $42,7 \pm 0,8$ года. Средний возраст на момент обследования пациенток в группе 1 составил $43,4 \pm 0,74$ года. Возраст на момент обследования пациенток в группе 2 составил $43,7 \pm 0,76$ года. Далее женщины в группе 1 были разделены на подгруппы, исходя из отсутствия (А) / наличия (Б) у них патогенных генетических вариантов: 1А – 114 пациенток, 1Б – 32. Пациентки группы 1А входили в возрастной диапазон 25–68 лет, 1Б – от 22 до 50 лет, средний возраст манифестации РМЖ в группах 1А и 1Б статистически значимо различался ($p = 0,01$), он составил $44 \pm 0,9$ и $39,3 \pm 1$ год соответственно. Структура молекулярно-биологических подтипов РМЖ была описана у 105 участниц настоящего исследования, она представлена в табл. 1.

В рассматриваемых генах PV были выявлены у 44 (15,1%) участниц исследования, у 11 (3,78%) пациенток в искомым генах было отмечено наличие VUS.

Далее нами были построены и проанализированы таблицы сопряжения для анализа значимости различий по частоте

¹ The jamovi project, 2022. Available at: <https://www.jamovi.org>.

● **Таблица 1.** Структура молекулярно-биологических подтипов РМЖ ($n = 105$)

● **Table 1.** The structure of the molecular subtypes of breast cancer ($n = 105$)

Подтип	Люминальный А	Люминальный Б, HER2-	Люминальный Б, HER2+	Нелюминальный HER2+	Тройной негативный
Всего пациенток, абс. (%)	32 (30,5)	28 (26,7)	12 (11,4)	9 (8,6)	24 (22,8)

встречаемости различных генетических вариантов в генах, включенных в панель, в исследуемых группах (табл. 2).

Из табл. 1 следует, что различные варианты в группе 1 определялись существенно чаще. При рассмотрении PV и VUS по отдельности, обнаруживается, что PV существенно чаще (в 2,67 раза, $p = 0,0012$) выявлялись в группе 1, в сравнении с группой 2. Различия в частоте встречаемости VUS между группами, наоборот, оказались статистически незначимы.

Наиболее часто выявлялись патогенные варианты в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* – их спектр и процентное соотношение вариантов в пределах гена представлены на рисунке. Среди всех выявленных патогенных вариантов их доля составила 18 (40,91%), 12 (27,27%) и 8 (18,18%) соответственно. В группе 1 распространенность PV *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* составила 8,9, 5,5 и 4,8%.

В табл. 3 приведена подробная структура выявленных патогенных генетических вариантов и их распределение по группам.

Среди 55 выявленных генетических вариантов патогенными оказались 44 (80%), среди них наиболее распространенным типом мутации являлся сдвиг рамки считывания – 27 вариантов (61,3%). Данный тип мутации в 3,5 раза чаще встречался у пациенток с РМЖ ($p = 0,0026$), ассоциирован с более высоким риском развития РМЖ, OR = 3,9 (1,5–10).

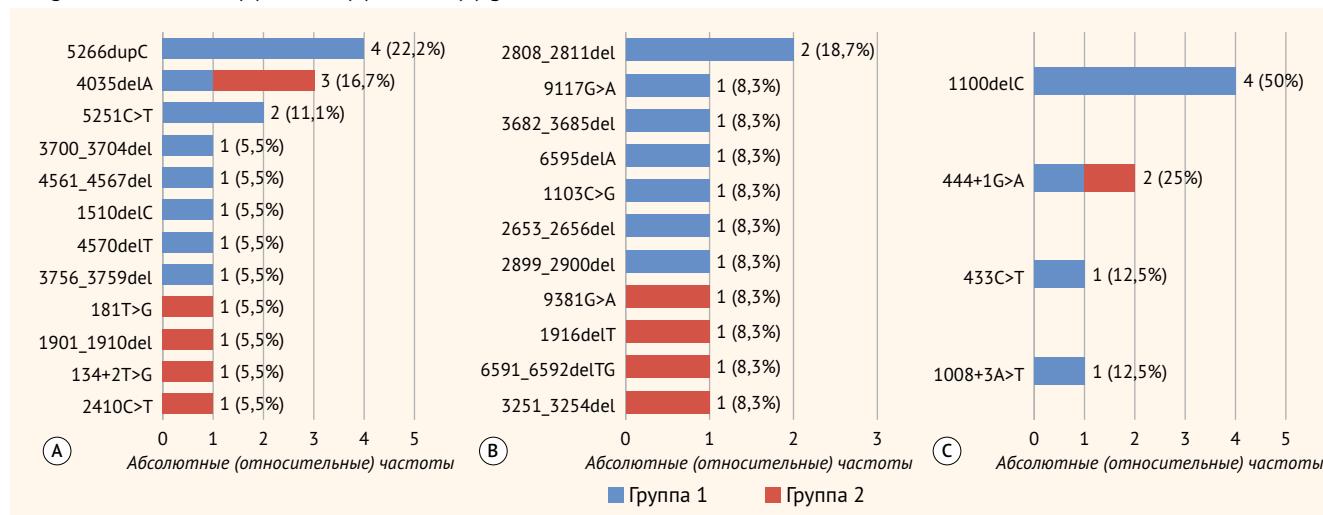
PV в генах *BRCA1* и *CHEK2* существенно чаще ($p = 0,03$ и $p = 0,0076$) встречались в группе 1. Разница по частоте встречаемости PV в гене *BRCA2*, напротив, статистически не значимая ($p = 0,2$).

● **Таблица 2.** Количество выявленных генетических вариантов
● **Table 2.** Total number of identified genetic variants

Генетические варианты	Группа 1 (n = 146)	Группа 2 (n = 145)	p (χ^2)	OR (95%ДИ)
PV (n = 44)	32 (21,92%)	12 (8,3%)	0,0012 (10,5)	2,99 (1,53–6,3)
VUS (n = 11)	7 (4,8%)	4 (2,8%)	0,36 (0,83)	1,78 (0,5–6,2)

● **Рисунок.** PV в генах *BRCA1* (A), *BRCA2* (B) и *CHEK2* (C)

● **Figure.** PV in *BRCA1* (A), *BRCA2* (B), *CHEK2* (C) genes



Также было отмечено 11 VUS (табл. 4). Среди VUS преобладали варианты в гене *BRIP1* (3 VUS; 27,3%). В гене *BRCA1* из 19 вариантов был выявлен всего 1 VUS (5%). В гене *BRCA2* из 14 вариантов было выявлено 2 VUS (14,3%). Наиболее распространенным типом мутации среди VUS оказались миссенс-мутации – 8 вариантов (72,7%).

Ни у одной пациентки не были обнаружены значимые варианты в генах *NTHL1*, *RECQL4*, *XRCC2*, *PALB2*, *BLM*, *EPCAM*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *NTHL1*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *SMARCA4*, *STK11*.

В рамках настоящего исследования был выявлен лишь один случай совместного развития РМЖ и РЯ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом ретроспективном когортном сравнительном исследовании была рассмотрена встречаемость и структура патогенных вариантов 26 генов-кандидатов среди женщин двух групп (1 – РМЖ, 2 – ООА). Всем включенным в исследование пациенткам было проведено NGS генов, ассоциированных с РМЖ.

Уже не однократно было показано, что наличие PV значимо ассоциировано с развитием РМЖ [4, 10, 11], причем зачастую в молодом возрасте: 12–25% случаев раннего РМЖ (до 40 лет), по сравнению с 7–10% РМЖ всех возрастов [12]. Мы также показываем значимую разницу по возрасту между пациентками с РМЖ, у которых были выявлены PV, и теми, у кого они не обнаружены (соответственно $39,3 \pm 1$ и $44 \pm 0,9$ лет, $p = 0,01$). Средний возраст манифестации РМЖ у пациенток с PV в нашей выборке оказался ниже возрастной группы с наибольшей выявляемостью РМЖ по России (50–60 лет) [13] и соответствует категории «молодых» женщин (до 40 лет) [14]. Данный факт связан в том числе с особенностями нашей выборки, поскольку генетическое тестирование является наиболее актуальным именно для молодых пациенток, значительную роль в развитии РМЖ у которых играет наследственный анамнез, обуславливая необходимость более широкого и пристального генетического тестирования именно молодых пациенток [12].

● **Таблица 3.** Структура патогенных генетических вариантов в исследуемых группах (всего 44)

● **Table 3.** The structure of pathogenic genetic variants in studied groups (44 in total)

Ген	Группа	Вариант	Абс., %*	Тип PV	Ассоциированная патология (согласно каталогу OMIM)	p (χ²); OR (ДИ 95%)
BRCA1 (n = 18)	1	5266dupC = 5382insC (Gln1756fs)	4 (9,1%)	fs	РМЖ, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты, анемия Фанкони	0,03 (3,85); 3,04 (1,05–8,9)
		5251C>T (Arg1751Ter)	2 (4,5%)	fs		
		4035delA (Glu1346fs)	1 (2,3%)	fs		
		3700_3704del GTAAA = 3819delGTAAA (Val1234fs)	1 (2,3%)	fs		
		4561_4567del AAATGCC (Lys1500His)	1 (2,3%)	fs		
		1510delC (Arg504fs)	1 (2,3%)	fs		
		4570delT (Ser1524fs)	1 (2,3%)	fs		
		3756_3759del GTCT (Ser1253fs)	1 (2,3%)	fs		
		181T>G = 300T>G (Cys61Gly)	1 (2,3%)	ms		
		Bcero	13 (29,5%)			
	2	4035delA (Glu1346)	2 (4,5%)	fs		
		1901_1910del CTAATTGTAC (Pro634fs)	1 (2,3%)	fs		
		134+2T>G	1 (2,3%)	spl		
		2410C>T (Gln804Ter)	1 (2,3%)	ns		
		Bcero	5 (11,4%)			
BRCA2 (n = 12)	1	2808_2811del ACAA (Ala938Profs)	2 (4,5%)	fs	РМЖ, рак яичников, рак поджелудочной желе- зы, рак простаты, глиобластома, медуллоб- ластома, анемия Фанкони, опухоль Вильмса	0,23 (1,42) 2,07 (0,61–7,04)
		9117G>A (Pro3039=)	1 (2,3%)	syn		
		3682_3685del AATG (Asn1228fs)	1 (2,3%)	fs		
		6595delA (Thr2199Leu)	1 (2,3%)	fs		
		1103C>G (Ser368Ter)	1 (2,3%)	ns		
		2653_2656del GACA (Asp885fs)	1 (2,3%)	fs		
		2899_2900delCT (Leu967fs)	1 (2,3%)	mst		
		Bcero	8 (18,2%)			
	2	9381G>A (Trp3127Ter)	1 (2,3%)	ns		
		1916delT (Leu639Cys)	1 (2,3%)	fs		
		6591_6592delTG (Glu2198fs)	1 (2,3%)	fs		

- **Таблица 3 (окончание).** Структура патогенных генетических вариантов в исследуемых группах (всего 44)
 ● **Table 3 (ending).** The structure of pathogenic genetic variants in studied groups (44 in total)

Ген	Группа	Вариант	Абс., %*	Тип PV	Ассоциированная патология (согласно каталогу OMIM)	p (χ²); OR (ДИ 95%)
BRCA2 (n = 12)	2	3251_3254del GTCA (Ser1084fs)	1 (2,3%)	fs	PMЖ, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты, глиобластома, медуллобластома, анемия Фанкони, опухоль Вильмса	0,23 (1,42) 2,07 (0,61–7,04)
		Всего		4 (9,1%)		
CHEK2 (n = 8)	1	1100delC (Thr367fs)	4 (9,1%)	fs	PMЖ, рак простаты, колоректальный рак, остеосаркома	0,0076 (7,12) 7,4 (0,89–60)
		433C>T (Arg145Trp)	1 (2,3%)	ms		
		1008+3A>T	1 (2,3%)	spl		
		444+1G>A	1 (2,3%)	spl		
		Всего		7 (15,9%)		
	2	444+1G>A	1 (2,3%)	spl		
		Всего		1 (2,3%)		
ATM (n = 2)	1	5932G>T (Glu1978Ter)	2 (4,5%)	ns	PMЖ, рак яичников синдром атаксии-телеан- гиэктазии, В-клеточная неходжкинская и мантийноклеточная лимфома, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	0,16 (2,0)
RAD51D (n = 1)	2	757C>T (Arg253Ter)	1 (2,3%)	ns	PMЖ, рак яичников	0,31 (1,01)
BARD1 (n = 1)	2	1690C>T (Gln564Ter)	1 (2,3%)	ns	PMЖ	0,31 (1,01)
MLH1 (n = 1)	1	1144C>T (Gln382Ter)	1 (2,3%)	ns	PMЖ, KPP, синдром Линча, синдром Тюрко синдром Мьюира Торре	0,32 (1,0)
BRIP1 (n = 1)	1	2392C>T (Arg798Ter)	1 (2,3%)	ns	PMЖ, рак яичников, анемия Фанкони	0,32 (1,0)

Примечание. %* частота встречаемости среди выявленных вариантов; fs – сдвиг рамки считывания (frameshift variant), ms – миссенс (missense variant), spl – сплайс-инговый вариант (splice donor), ns – нонсенс (nonsense variant), syn – синонимичная замена (synonyme variant), mst – микросателлит (Microsatellite).

- **Таблица 4.** Структура VUS в исследуемых группах (всего 11)
 ● **Table 4.** The structure of VUS in studied groups (11 in total)

Ген	Группа	VUS	Количество, частота	Тип	Ассоциированная патология (согласно каталогу OMIM)
BRIP1	1	1198G>T	1 (9,1%)	ms*	См. табл. 3
		3651G>A	1 (9,1%)	ns*	
	Всего	2 (18,2%), встречаемость в группе = 1,37%			
	2	1652C>A	1 (9,1%)	ms	
BRCA2	1	6686A>G	1 (9,1%)	ms	См. табл. 3
		441A>C	1 (9,1%)	ms	
	Всего	2 (18,2%), встречаемость в группе = 1,37%			
PMS2	1	1171G>T	1 (9,1%)	ms	Синдром Линча, синдром Тюрко
CDKN1C	2	692T>C	1 (9,1%)	ms	Синдром Беквита – Видемана, IMAGE-синдром
ATM	2	3827A>C	1 (9,1%)	ms	См. табл. 3
TP53	1	376-2dupA	1 (9,1%)	dup*	РМЖ, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, базально-клеточная карцинома, хориодопапиллома, глиома, остеосаркома, гепатоцеллюлярная карцинома, синдром Ли-Фраумени
RAD51D	2	530A G	1 (9,1%)	ms	См. табл. 3
BRCA1	1	134+6T>G	1 (9,1%)	nc*	См. табл. 3

Примечание. * ms – миссенс (missense variant), dup – дупликация (duplication), ns – нонсенс (nonsense variant), nc – интронный вариант (non-coding).

● **Таблица 5.** Спектр PV и VUS в популяционных группах
 ● **Table 5.** The spectrum of PV and VUS in population groups

PV / VUS	Группа	Популяционная группа			
		Славянская (n = 222)	Кавказская (n = 27)	Тюркская (n = 24)	Еврейская (n = 18)
PV	1	BRCA1: <ul style="list-style-type: none"> • c.5266dup – 4; • c.5251C>T – 2; • c.4035del; • c.1510del; • c.4570del ; • c.181T>G; BRCA2: <ul style="list-style-type: none"> • c.2808_2811del; • c.9117G>A ; • c.6595del; • c.2653_2656del; • c. 2899_2900del; CHEK2: <ul style="list-style-type: none"> • c.1100del – 4; • c. 444+1G>A; • c. 1008+3A>T; ATM c. 5932G>T; BRIP1 c. 2392C>T	BRCA1 c.3756_3759del	BRCA1 c.4561_4567del; BRCA2: <ul style="list-style-type: none"> • c.3682_3685del; • c.1103C>G 	BRCA1 c.3700_3704del; BRCA2 c.2808_2811del; CHEK2 c.433C>T; ATM c.5932G>T MLH1 c.1144C>T
	2	BRCA1 <ul style="list-style-type: none"> • c.4035del – 2; BRCA2: <ul style="list-style-type: none"> • c.9381G>A; • c.1916del; • c.6591_6592del; CHEK2 c.444+1G>A; BARD1 c.1690C>T; RAD51D c.757C>T	BRCA1 c.1901_1910del;	BRCA1 c.134+2T>G; BRCA2 c.3251_3254del	BRCA1 c.2410C>T
VUS	1	BRIP1 c. 3651G>A; BRCA2 c.441A>C; PMS2 c.1171G>T; TP53 c.376-2dupA; BRCA1 c.134+6T>G	BRCA2 c.6686A>G	BRIP1 c.1198G>T	-
	2	CDKN1C c.692T>C; ATM c.3827A>C; RAD51D c.530A>G	BRIP1 c.1652C>A	-	-

PV в группе 1 были выявлены у 32 (21,2%) женщин. Из всех 32 пациенток с PMЖ, у которых методом NGS были обнаружены PV, «частые» варианты *BRCA1*, *BRCA2*, определяемые с помощью метода ПЦР (рекомендованные к тестированию в рамках программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения, мутации *BRCA1*, *BRCA2*»), были выявлены у 6/32 (18,75%) женщин (*BRCA1* c.5328insC – у 4, c.181T>G – у 1, 3700_3704del – у 1), при этом «типичная мутация» *BRCA2* c.6174delT не была обнаружена у пациенток в группах 1 и 2. Примечательно, что перечень выявленных вариантов *BRCA2* являлся крайне разнообразным: лишь 1 PV *BRCA2* (c.2808_2811delACAA) был выявлен у 2 пациенток, остальные PV *BRCA2* – по 1. Данные факты могут свидетельствовать о целесообразности тестирования *BRCA2* именно при помощи NGS. Таким образом, «частые» варианты *BRCA1* и *BRCA2*, выявляемые при использовании ПЦР, были определены только у 4,1% обследованных пациенток с PMЖ, демонстрируя чувствительность (встречаемость PV) в 5 раз меньше, по сравнению с использованием NGS. Спектр генетических

вариантов, ассоциированных с PMЖ, выявляемых у пациенток в российской популяции существенно шире, чем набор «стандартных» вариантов, определяемых на ПЦР. Это подкрепляется данными исследования, где при помощи метода ПЦР (набор «Пиротестин *BRCA*-скрин, направленный на выявление 5 PV *BRCA1* и 1 PV *BRCA2*) в выборке из 722 женщин с PMЖ «распространенные» PV *BRCA1*, *BRCA2* встречались лишь у 8,6%, что существенно ниже продемонстрированных нами показателей [15].

В рамках настоящего исследования патогенные варианты *BRCA1* были обнаружены чаще у пациенток с PMЖ, чем *BRCA2* (13 против 8; OR = 3,04 и 2,07 при $p = 0,02$ и $p = 0,23$), что согласуется с опубликованными ранее показателями [16]. Однако различные PV в данных «стандартных» генах *BRCA* составили 30/44 (68,18%) от всех выявленных в рамках настоящего исследования PV. Исходя из этих данных, можно предположить, что генетическое тестирование пациенток, затрагивающее исключительно гены *BRCA1,2* приблизительно в 32% случаев рискует оказаться заведомо ложноотрицательным и не оказать должного влияния на ведение пациентки. Мы полагаем, что при направлении на генетическое тестирование желательно брать в расчет не только варианты

BRCA, но и ряд других генов, обнаружение вариантов в которых может оказаться клинически значимым.

Одним из двух наиболее часто обнаруживаемых PV оказался вариант гена *BRCA1* 5266dupC или 5382insC (9,3% от всех выявленных PV). Вариант 5266dupC *BRCA1* приводит к сдвигу рамки считывания в кодоне 1756, преждевременной остановке синтеза белка и потере функциональности [17]. Данный PV изначально описан как «мутация основателя» в популяции евреев-ашкеназов, однако, затем была подтверждена его широкая распространенность в ряде других популяций (в том числе и в России) и пересмотрено происхождение [17]. В настоящем исследовании 5266dupC был выявлен исключительно среди пациенток с РМЖ с частотой 2,7% (4 из 146). Также в обеих группах выявлялся распространенный в славянской популяции вариант *BRCA1* с.4035delA (4154delA) [9, 18] – идентифицирован только у пациенток из славянской популяции в рамках настоящего исследования, однако, ранее была продемонстрирована его распространенность и у пациенток в других популяциях (кабардинцы, балкарцы, киргизы) [19]. PV *BRCA1* с.5251C>T широко описан в польской популяции [20, 21], также был выявлен в ограниченном количестве исследований в российской популяции [18, 22], нами он выявлен в 2 случаях в славянской популяции. PV *BRCA1* с.1510delC был выявлен у 1 пациентки из славянской популяции, ряд авторов ранее продемонстрировали его распространенность у русских пациенток с более высокой частотой [9, 18]. Исходя из вышеприведенных данных, можно считать указанные варианты подходящими для включения в ПЦР-панели для пациенток из российской популяции.

Ряд вариантов *BRCA1* были определены и у пациенток, относящихся к другим этническим группам: PV с.3756_3759del (кавказская) и с.134+2T>G (тюркская) выявляются во многих популяциях по литературным данным [9, 23]; о популяционной встречаемости вариантов с.1901_1910del (кавказская) и с.2410C>T (еврейская) в настоящее время не представлено информации. PV *BRCA1* с.3700_3704del широко описан, встречаясь во многих странах и популяциях, в том числе и в России [9, 21, 23–25] – нами данный PV был выявлен у пациентки из еврейской этнической группы.

Как было упомянуто ранее, спектр выявленных PV *BRCA2* характеризуется существенной гетерогенностью, варианты встречались во всех популяционных группах, кроме кавказской. При этом для существенной части PV представлено недостаточно литературных данных, позволяющих ассоциировать конкретный вариант с определенной популяционной группой: с.9381G>A (9380G>A) (выявлялся в итальянской популяции [25]), с.3682_3685del (выявлялся в российской популяции [26]), с.6591_6592del (выявлялся в российской популяции [18], в Саудовской Аравии [25]), с.1103C>G, с.3251_3254del, с.2899_2900del. Роль PV *BRCA2* с.2808_2811del (с.2806_2809delAAAC), наоборот, крайне широко описана в литературе, данный вариант выявлялся во многих странах (Турция, Кипр, Иран, Израиль, Италия, Испания, страны Азии) и популяциях, включая славянскую и еврейскую, что соотносится

с результатами настоящего исследования [18, 22, 25]. Вариант с.2808_2811del является перспективным кандидатом на включение в ПЦР-панель ввиду достаточно частой встречаемости и распространенности во многих популяционных группах.

PV в гене *CHEK2* обладали наибольшей после *BRCA1,2* распространенностью – 4,8% среди пациенток с РМЖ, что согласуется с результатами других исследований, демонстрирующих частоту до 6% [27]. При этом распространенность PV *CHEK2* среди пациенток с диагнозом РМЖ была в 7 раз выше, чем у женщин с ООСА, 7 из 8 (87,5%) выявленных в обеих группах PV *CHEK2* были у пациенток группы 1 ($p = 0,0076$, $OR = 7,4$). Данный показатель оказался значительно выше опубликованных ранее показателей сравнения женщин с РМЖ и здоровых женщин ($OR \approx 2$) [28].

Высокую встречаемость среди пациенток с РМЖ (4/146; 2,7%) имел и вариант 1100delC гена *CHEK2* ($n = 4$, 57% PV *CHEK2*), являющийся наиболее изученным и распространенным вариантом данного гена, повышающим риск развития РМЖ до 4,7 раза [29]. Возраст манифестации РМЖ у пациенток-носителей составил 40 (39–40,8) лет, демонстрируя неоднозначность заключений о более поздней манифестации РМЖ при данном PV [30].

Также у 2 пациенток из славянской популяционной группы был обнаружен PV с.444+1G>A (известный как IVS2+1G>A). Данный вариант был показан у пациенток из российской популяции, составив 29% от всех PV *CHEK2*, что соотносится с демонстрируемым нами показателем 25% (2/8). PV с.433C>T, ранее описанный у пациенток с РМЖ из стран Балтии [27], Швейцарии [31] и России [22], был выявлен у 1 пациентки, относящейся к еврейской популяционной группе, в рамках настоящего исследования. Несмотря на то что роль большинства PV и VUS *CHEK2* неоднозначна и активно обсуждается, было доказано, что *CHEK2* с.1100delC и с.444+1G>A представляют существенную клиническую значимость [29], что в совокупности с достаточной частотой встречаемости данных PV у пациенток из РФ подтверждает важность тестирования PV данного гена, в том числе методом ПЦР.

Несмотря на то что *ATM* не продемонстрировал статистически значимую связь с РМЖ, вариант *ATM* с.5932G>T (нонсенс вариант) показал повышенную распространенность у пациенток с РМЖ, составив 4,5% от всех PV (1,37% среди пациенток с РМЖ). В недавнем исследовании на российской популяции также была продемонстрирована ассоциация с.5932G>T с РМЖ (0,6% пациенток с РМЖ) [22].

VUS составили 20% всех выявленных вариантов, которые указывались в заключении. Большая часть VUS (72,7%) выявлялась в генах *PMS2*, *CDKN1C*, *ATM*, *TP53*, *RAD51D*, *BRIP1* – отличных от *BRCA1,2* и, как следствие, менее изученных. Зачастую наличие VUS не оказывает какого-либо влияния на характер течения, тип и клинические проявления РМЖ у конкретной пациентки [32]. Рядом авторов показано, что врачи плохо ориентируются в использовании и интерпретации новых методов исследования (по недавним данным лишь 38,2% врачей были уверены в способности интерпретировать результаты NGS [33]), что ограничивает и искажает информативность генетического

тестирования. Соответственно, вследствие недостаточно широкого освещения тонкостей онкогенетики в среде врачей-онкологов, в том числе о наличии существенных различий в экспрессивности и характере фенотипического проявления PV и VUS в генах, ассоциированных с предрасположенностью к РМЖ, высока вероятность некорректного изменения объема обследования и тактики лечения данных пациенток (как в сторону избыточного, так и недостаточного). Это подтверждается результатами недавнего ретроспективного анализа, показавшего, что 82,1–91,2% случаев VUS переклассифицируется до доброкачественного или вероятно доброкачественного варианта [34]. Также важно упомянуть, что осведомление женщины об обнаруженном VUS без корректного объяснения «вероятной доброкачественности» данного варианта приводит к избыточному стрессу и дополнительным затратам, что может перевесить вероятную пользу от его идентификации [35].

Существенной проблемой многогенных тест-панелей, разработанных с целью «упрощения» решения о перечне необходимых для тестирования генов, является включение множества генов со средней пенетрантностью, а также с низкой пенетрантностью (в используемой нами панели – гены *BLM*, *CDKN1C*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *NTHL1*, *RAD50*, *RAD51D*, *RECQL4*, *SMARCA4*, *XRCC2*), для которых пока что представлено мало данных, относительно степени риска рака и рекомендаций по ведению. Ранее было показано, что при тестировании 2984 пациентов со ЗНО по панели из 80 генов PV был обнаружен у 13,3%, высокопенетрантный вариант был обнаружен у 5%, при этом значительная часть вариантов имели среднюю или низкую пенетрантность [36]. При исследовании 291 пациентки по панели из 26 генов варианты в ряде генов также не были обнаружены совсем, причем существенная часть этих генов характеризовалась недостаточной клинической значимостью (*BLM*, *EPCAM*, *MSH6*, *NBN*, *NF1*, *NTHL1*, *RAD50*, *RECQL4*, *SMARCA4*, *XRCC2*), что ставит под сомнение необходимость их включения в панель. Соответственно, оптимизация списка генов, входящих в состав панели крайне важна с практической и экономической точек зрения. Предпочтительно включать в панель «клинически активные» гены, характеризующиеся достаточным объемом накопленных данных, чтобы не вызывать у врача сложностей с их интерпретацией и изменением тактики ведения пациента. В то же время большинство мультигенных панелей являются крайне дорогостоящими, ограничивая возможность пациентов пройти данное «высококчувствительное» тестирование.

Продemonстрировано, что из 145 женщин 2-й группы PV были выявлены у 12 (8,3%), а VUS – у 4 (2,8%). Определенная с помощью ПЦР распространенность наиболее характерных для русской популяции PV *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* по некоторым данным составляет <1% [37, 38], что минимум в 8 раз меньше приведенных выше показателей встречаемости PV, подтверждая значимость генетического тестирования у пациенток с ООСА. Данные об общепопуляционной распространенности PV в прочих генах-кандидатах ограничены, что затрудняет полноценное сравнение. При этом средний возраст женщин с ООСА из группы 2 ($43,7 \pm 0,8$ года) на момент проведения тестирования был


приближен к среднему возрасту манифестации РМЖ у пациенток 1-й группы ($42,7 \pm 0,8$ года) и был существенно больше возраста манифестации у пациенток группы с РМЖ и выявленным PV – группа 1Б ($39,3 \pm 1$ год). Соответственно, основная часть женщин из группы 2 подвергалась риску несвоевременного выявления PV. Наличие ООСА может рассматриваться как индикатор для проведения генетического тестирования в более молодом возрасте (<40 лет), что может способствовать раннему выявлению факторов повышенного риска, своевременному усилению онкологической настороженности и принятию профилактических мер. Таким образом, вопрос использования NGS в качестве метода скрининга и профилактики РМЖ у пациенток с ООСА остается открытым и неоднозначным ввиду описанных ранее ассоциированных проблем.

Ограничения проведенного исследования: распространенность PV была проанализирована на выборке ограниченного объема ($n = 291$). В группу сравнения были включены женщины без РМЖ, но с ООСА, не было группы сравнения, состоящей из полностью здоровых женщин из общей популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на ограниченный объем выборки, данное исследование предоставляет информацию о распространенности PV среди пациенток с РМЖ и женщин с отягощенным семейным анамнезом. Встречаемость PV среди пациенток с РМЖ составила 21,2% и была значимо выше по сравнению с женщинами без РМЖ ($OR = 2,5$), подтверждая значимость наследственных факторов в онкогенезе и важность генетического тестирования, особенно у молодых женщин. Примечательно, что лишь 68,18% всех PV были выявлены в «стандартных» генах *BRCA* (а варианты из списка «8 частых мутаций» составили 19,3% от всех PV), что подтверждает необходимость тестирования менее распространенных клинически значимых вариантов и генов именно методом NGS.

Продemonстрированная при тестировании методом NGS встречаемость VUS (20% всех вариантов) в исследуемых генах является большой проблемой ввиду существующих сложностей с их интерпретацией. Важно отметить, что патогенность около 80% VUS снижается до доброкачественной или вероятно доброкачественной, обуславливая необходимость проявления особого внимания к правильности их интерпретации во избежание избыточного медицинского вмешательства и стресса у пациенток.

Мы подчеркиваем преимущества и сложности применения NGS в клинической практике. NGS значительно расширяет спектр выявляемых генетических вариантов по сравнению с традиционным ПЦР, позволяя обнаруживать полный спектр клинически значимых вариантов. Однако использование NGS требует высокой квалификации врачей-онкологов для корректной интерпретации результатов и правильного применения в клинической практике. 

Поступила / Received 11.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2025
Принята в печать / Accepted 07.11.2025

Список литературы / References

- Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. *Am Soc Clin Oncol*. 2023;41(16 Suppl.):10528. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.10528.
- 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. 256 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Daly MB, Pal T, Maxwell KN, Churpek J, Kohlmann W, Alhilli Z et al. NCCN guidelines® insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2024: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2023;21(10):1000–1010. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0051>.
- Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(5):440–451. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>.
- Dorling L, Carvalho S, Allen J, Gonzalez-Neira A, Luccarini C, Wahlstrom C et al. Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med*. 2021;384(5):428–439. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913948>.
- Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017;123(10):1721–1730. <https://doi.org/10.1002/cncr.30498>.
- Walsh T, Lee MK, Casadei S, Thornton AM, Stray SM, Pennil C et al. Detection of inherited mutations for breast and ovarian cancer using genomic capture and massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(28):12629–12633. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007983107>.
- Sokolov AP, Sokolova TN, Ni VI, Preobrazhenskaya EV, Iyevleva AG, Aleksakhina SN et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;184(1):229–235. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05827-8>.
- Kechin A, Boyarskikh U, Barinov A, Tanas A, Kazakova S, Zhevlova A et al. A spectrum of BRCA1 and BRCA2 germline deleterious variants in ovarian cancer in Russia. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;197(2):387–395. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06782-2>.
- Семиглазов ВФ, Кривотко ПВ, Семиглазов ВВ, Дашян ГА, Палтуев РМ. *Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы*. М.: Группа Ремедиум; 2017. 247 с. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/manager/files/RMG_2017_lite.pdf.
- van Marcke C, Collard A, Vikkula M, Duhoux FP. Prevalence of pathogenic variants and variants of unknown significance in patients at high risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of gene-panel data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:138–144. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.009>.
- Francies FZ, Hull R, Khanyile R, Dlamini Z. Breast cancer in low-middle income countries: abnormality in splicing and lack of targeted treatment options. *Am J Cancer Res*. 2020;10(5):1568–1591. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32509398/>.
- Грушина ТИ, Орлов ИИ, Жаворонкова ВВ. Коррекция коморбидности как часть предреабилитации больных раком молочной железы. *Вестник Новгородского государственного университета. Серия: Медицинские науки*. 2022;1(1):103–107. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(16\).103-107](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(16).103-107).
- Grushina TI, Orlov II, Zhavoronkova VV. Correction of comorbidity as part of the pre-rehabilitation of breast cancer patients. *Vestnik of Novgorod State University. Series: Medical Sciences*. 2022;1(1):103–107. (In Russ.) [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(16\).103-107](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(16).103-107).
- Sopik V. International variation in breast cancer incidence and mortality in young women. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):497–507. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06003-8>.
- Голотюк МА, Бережной АА, Казанцева НВ, Дорофеев АВ, Шевченко СА, Борзунов ИВ, Рожкова НИ. Клинико-диагностическая характеристика BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(6):18–25. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221106118>.
- Golotyuk MA, Berezhnoy AA, Kazantseva NV, Dorofeev AV, Shevchenko SA, Borzunov IV, Rozhkova NI. The clinical and diagnostic characteristics of BRCA-associated breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(6):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20221106118>.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DEC, Rosen B, Bradley L, Fan I et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(23):1694–1706. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj465>.
- de Oliveira Ferreira C, Carneiro VCG, Araujo Mariz C. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 among Brazilian women with ovarian cancer treated in the Public Health System. *BMC Cancer*. 2024;24(1):499. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12246-1>.
- Строганова АМ, Поспехова НИ, Головина ДА, Черепанова ИС, Дранко СЛ, Филиппова МГ. Анализ результатов многолетнего массового скрининга мутаций в генах BRCA1/2 у больных с различными типами злокачественных новообразований. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(6):297–308. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308>.
- Stroganova AM, Pospekhova NI, Golovina DA, Cherepanova IS, Dranko SL, Filippova MG. Review of the results of mass screening for the BRCA1/2 gene mutations in patients with different types of malignant neoplasms. *RMJ. Medical Review*. 2022;6(6):297–308. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308>.
- Гервас ПА, Молоков АЮ, Панферова ЕВ, Писарева ЛФ, Чердынцева НВ. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(2):102–108. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108>.
- Gervas PA, Molokov AYU, Panphero VA, Pisareva LP, Cherdynseva NV. Ethnic aspects of hereditary breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(2):102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108>.
- Feszak S, Feszak IJ, Kluźniak W, Wokolorczyk D, Stempa K, Gliniewicz K et al. BRCA1 and BRCA2 Mutations in Polish Women with Ductal Carcinoma In Situ. *Cancers*. 2025;17(4):613. <https://doi.org/10.3390/cancers17040613>.
- Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, Wokolorczyk D, Kashyap A, Rusak B et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *Int J Cancer*. 2019;145(12):3311–3320. <https://doi.org/10.1002/ijc.32492>.
- Shumilova S, Danishevich A, Nikolaev S, Krasnov G, Ikonnikov A, Isaeva D et al. High- and Moderate-Risk Variants Among Breast Cancer Patients and Healthy Donors Enrolled in Multigene Panel Testing in a Population of Central Russia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12640. <https://doi.org/10.3390/ijms252312640>.
- Peng Y, Liao J, He X, Zhou Y, Zhang L, Jia Y, Yang H. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer patients from Yunnan Province in southwest China. *Eur J Cancer Prev*. 2025;34(3):231–240. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000931>.
- Kluz T, Jasiewicz A, Marczyk E, Jach R, Jakubowska A, Lubiński J, Narod SA, Gronwald J. Frequency of BRCA1 and BRCA2 causative founder variants in ovarian cancer patients in South-East Poland. *Hered Cancer Clin Pract*. 2018;16:6. <https://doi.org/10.1186/s13053-018-0089-x>.
- Laitman Y, Friebe TM, Yannoukakos D, Fostira F, Konstantopoulou I, Figlioli G et al. The spectrum of BRCA1 and BRCA2 pathogenic sequence variants in Middle Eastern, North African, and South European countries. *Hum Mutat*. 2019;40(11):e1–e23. <https://doi.org/10.1002/humu.23842>.
- Rebbeck TR, Friebe TM, Friedmann E, Hamann U, Huo D, Kwong A et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat*. 2018;39(5):593–620. <https://doi.org/10.1002/humu.23406>.
- Pavlovica K, Irmejs A, Noukas M, Palover M, Kals M, Tonisson N et al. Spectrum and frequency of CHEK2 variants in breast cancer affected and general population in the Baltic states region, initial results and literature review. *Eur J Med Genet*. 2022;65(5):104477. <https://doi.org/10.1016/j.jeimg.2022.104477>.
- Yadav S, Boddicker NJ, Na J, Polley EC, Hu C, Hart SN et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, and PALB2. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1703–1713. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01239>.
- Черемохин ДА, Дерябина СС, Бикбулатова ЭР, Кныш ОЕ, Кудрявцева ЕВ. Мутации гена CHEK2 и их роль в канцерогенезе молочной железы. *Женское здоровье и репродукция*. 2025;1(1):27–35. Режим доступа: <https://journalgynecology.ru/statyi/mutacii-gena-chek2-i-ih-rol-v-kancerogeneze-molochnoj-zhelezy>.
- Cheremokhin DA, Deryabina SS, Bikbulatova ER, Knysh OE, Kudryavtseva EV. CHEK2 gene mutations and their role in breast carcinogenesis. *Women's Health and Reproduction*. 2025;1(1):27–35. (In Russ.) Available at: <https://journalgynecology.ru/statyi/mutacii-gena-chek2-i-ih-rol-v-kancerogeneze-molochnoj-zhelezy>.
- Nasedkina TV, Gromyko OE, Emelyanova MA, Ignatova EO, Kazubskaya TP, Portnoi SM et al. Genotyping of BRCA1, BRCA2, and CHEK2 germline mutations in Russian breast cancer patients using diagnostic biochips. *Mol Biol*. 2014;48(2):243–250. <https://doi.org/10.1134/S0026893314020149>.
- Boonen RACM, Wiegant WW, Celosse N, Vroling B, Heijl S, Kote-Jarai Z et al. Functional analysis identifies damaging CHEK2 missense variants associated with increased cancer risk. *Cancer Res*. 2022;82(4):615–631. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1845>.
- Abdel-Razeq H, Tamimi F, Abujamous L, Abdel-Razeq R, Abunasser M, Edaily S et al. Rates of Variants of Uncertain Significance Among Patients With Breast Cancer Undergoing Genetic Testing: Regional Perspectives. *Front Oncol*. 2022;12:673094. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.673094>.
- de Moor JS, Gray SW, Mitchell SA, Klabunde CN, Freedman AN. Oncologist confidence in genomic testing and implications for using multimer tumor panel tests in practice. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:620–631. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00338>.
- Esterling L, Wijayatunge R, Brown K, Morris B, Hughes E, Pruss D et al. Impact of a Cancer Gene Variant Reclassification Program Over a 20-Year

- Period. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:944–954. <https://doi.org/10.1200/PQ.20.00020>.
35. Abdel-Razeq H, Abujamous L, Al-Azzam K, Abu-Fares H, Bani Hani H, Alkyam M et al. Guideline-Based, Multi-Gene Panel Germline Genetic Testing for at-Risk Patients with Breast Cancer. *Breast Cancer.* 2023;15:1–10. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S394092>.
 36. Samadder NJ, Riegert-Johnson D, Boardman L, Rhodes D, Wick M, Okuno S et al. Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome. *JAMA Oncol.* 2021;7(2):230–237. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6252>.
 37. Sokolenko AP, Iyevleva AG, Mitushkina NV, Suspitsin EN, Preobrazhenskaya EV, Kuligina ES et al. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia. *Acta Naturae.* 2010;2(4):31–35. <https://doi.org/10.32607/20758251-2010-2-4-31-35>.
 38. Батенева ЕИ, Филиппова МГ, Тюляндина АС, Мещеряков АА, Жордания КИ, Грицай АН, и др. Высокая частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, BLM у больных раком яичников в российской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2014;(4):51–56. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56>.
 - Bateneva YeI, Filippova MG, Tyulyandina AS, Meshcheryakov AA, Zhordania KI, Gritsai AN et al. High rate of mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, and BLM genes in Russian ovarian cancer patients. *Opuholi Zenskoj Reproktivnoj Sistemy.* 2014;(4):51–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.В. Кудрявцева

Концепция и дизайн исследования – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш, В.В. Петкау

Написание текста – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш, В.В. Петкау, Э.Р. Бикбулатова, И.Г. Усынин

Сбор и обработка материала – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш, В.В. Петкау, Э.Р. Бикбулатова, И.Г. Усынин

Обзор литературы – О.Е. Кныш, Э.Р. Бикбулатова

Анализ материала – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш

Статистическая обработка – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш

Редактирование – Е.В. Кудрявцева, В.В. Петкау

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Кудрявцева, О.Е. Кныш, В.В. Петкау, Э.Р. Бикбулатова, И.Г. Усынин

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena V. Kudryavtseva

Study concept and design – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh

Text development – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh, Vladislav V. Petkau, Elina R. Bikbulatova, Ivan G. Usynin

Collection and processing of material – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh, Vladislav V. Petkau, Elina R. Bikbulatova, Ivan G. Usynin

Literature review – Oleg E. Knysh, Elina R. Bikbulatova

Material analysis – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh

Statistical processing – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh

Editing – Elena V. Kudryavtseva, Vladislav V. Petkau

Approval of the final version of the article – Elena V. Kudryavtseva, Oleg E. Knysh, Vladislav V. Petkau, Elina R. Bikbulatova, Ivan G. Usynin

Информация об авторах:

Кудрявцева Елена Владимировна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела сохранения репродуктивной функции, Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; elenavladpopova@yandex.ru

Кныш Олег Евгеньевич, студент Института клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; knysh_oleg4@bk.ru

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; vpetaku@yandex.ru

Бикбулатова Элина Ринатовна, студент Института клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; kick258@mail.ru

Усынин Иван Георгиевич, врач-онколог, Городская клиническая больница №40; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 189; ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Information about the authors:

Elena V. Kudryavtseva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Reproductive Function Preservation, Ural Research Institute of Maternal and Child Health; 1, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; elenavladpopova@yandex.ru

Oleg E. Knysh, Student at the Institute of Clinical Medicine, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; knysh_oleg4@bk.ru

Vladislav V. Petkau, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; vpetaku@yandex.ru

Elina R. Bikbulatova, Student at the Institute of Clinical Medicine, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; kick258@mail.ru

Ivan G. Usynin, Oncologist, City Clinical Hospital No. 40; 189, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; Assistant at the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

Длительный ответ на алектиниб у пациентки с распространенным ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого: описание клинического случая

И.А. Филиппов¹, М.С. Шведский^{2✉}, Shvedsky99@gmail.com, Е.А. Прохорова³, В.А. Андреева², А.С. Логинова², Д.А. Неверов⁴, Е.С. Медюхина², Л.А. Бахова^{1,2}

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

⁴ Онкологический центр №1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина; 117186, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а

Резюме

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) лидирует по заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований во всем мире. Открытие транслокаций в гене тирозинкиназы анапластической лимфомы (ALK) и последующее развитие таргетной терапии кардинально изменили прогноз для пациентов с ALK-позитивным распространенным НМРЛ, занимающим долю около 3–7% от всех случаев НМРЛ. С появлением таргетных препаратов, в частности ингибиторов тирозинкиназ, стратегия лечения таких пациентов изменилась. Алектиниб, ингибитор тирозинкиназы ALK второго поколения, продемонстрировал высокую эффективность и увеличение выживаемости без прогрессирования в первой линии терапии ALK-позитивного НМРЛ по сравнению с кризотинибом. Представлено клиническое наблюдение длительного ответа на терапию алектинибом у 43-летней пациентки с распространенной ALK-позитивной аденокарциномой легкого с метастазами в легкие, плевру и печень. На фоне лечения первой линии алектинибом достигнут быстрый и глубокий регресс опухолевых очагов с достижением полного рентгенологического ответа, сохраняющегося в течение 4 лет. Терапия характеризовалась управляемым профилем безопасности. Настоящее наблюдение демонстрирует возможность достижения длительного контроля над заболеванием с переводом распространенного ALK-позитивного НМРЛ в категорию хронического контролируемого состояния при использовании алектиниба в первой линии терапии.

Ключевые слова: НМРЛ, таргетная терапия, длительный ответ, химиотерапия, ALK-мутация, алектиниб

Для цитирования: Филиппов ИА, Шведский МС, Прохорова ЕА, Андреева ВА, Логинова АС, Неверов ДА, Медюхина ЕС, Бахова ЛА. Длительный ответ на алектиниб у пациентки с распространенным ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого: описание клинического случая. *Медицинский совет*. 2025;19(21):142–146. <https://doi.org/10.21518/ms2025-483>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Durable response to alectinib in a patient with advanced alk-positive non-small cell lung cancer: A case report

Illarion A. Filippov¹, Maxim S. Shvedsky^{2✉}, Shvedsky99@gmail.com, Ekaterina A. Prokhorova³, Victoria A. Andreeva², Anastasia S. Loginova², Dmitry A. Neverov⁴, Ekaterina S. Medyukhina², Lilia A. Bakhova^{1,2}

¹ Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia

⁴ Oncology Center No. 1 of Yudin City Clinical Hospital; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117186, Russia

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer-related morbidity and mortality worldwide. The discovery of anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene translocations and the subsequent development of targeted therapies have transformed the prognosis for patients with advanced ALK-positive NSCLC accounting for about 3–7% of all NSCLC cases. With the introduction of targeted drugs, particularly tyrosine kinase inhibitors, treatment strategies for these patients have fundamentally changed. Alectinib, a second-generation tyrosine kinase inhibitor, has demonstrated high efficacy and improved progression-free survival as first-line therapy for ALK-positive NSCLC. This article presents a clinical case of a durable response to alectinib in a 43-year-old female patient with advanced ALK-positive lung adenocarcinoma with metastases to the lungs, pleura, and liver. First-line treatment with alectinib resulted in rapid and profound regression of tumor lesions, achieving a com-

plete radiological response that has been maintained for 4 years. The therapy was characterized by a manageable safety profile. This observation demonstrates the potential for achieving long-term disease control and converting advanced ALK-positive NSCLC into a chronic, manageable condition with the use of alectinib as first-line therapy.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK-positive, targeted therapy, alectinib, durable response, case report

For citation: Filippov IA, Shvedsky MS, Prokhorova EA, Andreeva VA, Loginova AS, Neverov DA, Medyukhina ES, Bakhova LA. Durable response to alectinib in a patient with advanced alk-positive non-small cell lung cancer: A case report. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):142–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-483>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) лидирует по заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований во всем мире. Открытие транслокаций в гене тирозинкиназы анапластической лимфомы (ALK) и последующее развитие таргетной терапии кардинально изменили прогноз для пациентов с ALK-позитивным распространенным НМРЛ [1, 2]. Несмотря на относительную редкость – около 3–7% от всех случаев НМРЛ, это заболевание характеризуется агрессивным течением и высоким риском метастазирования в головной мозг [3–5].

Первым таргетным препаратом, одобренным для терапии ALK-позитивного НМРЛ, стал ингибитор тирозинкиназ первого поколения кризотиниб. Хотя он продемонстрировал преимущество в сравнении с химиотерапией, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) оставалась ограниченной, а контроль над внутричерепными метастазами – недостаточным [6, 7].

Значительным прорывом стало появление ингибиторов ALK второго поколения. Алектиниб, один из представителей этого класса, обладает не только большей селективностью и активностью в отношении ALK-мишени, но и высокой эффективностью против резистентных мутаций, а также выраженной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [8, 9]. Наряду с алектинибом, в клинической практике применяются и другие ингибиторы ALK второго поколения. Церитиниб в исследовании ASCEND-4 продемонстрировал значительное улучшение ВБП по сравнению с химиотерапией в первой линии лечения (медиана ВБП 16,6 против 8,1 мес.; отношение рисков 0,55) с высокой общей частотой ответа (72,5%) и внутричерепной эффективностью [10]. Бригатинон в исследованиях ALTA-1L и ALTA показал превосходство над кризотинибом по ВБП (отношение рисков 0,49) и значимо более высокую частоту внутричерепного ответа у пациентов с измеримыми поражениями ЦНС (78% против 29%) [11–13]. Впоследствии были разработаны ингибиторы третьего поколения, такие как лорлатиниб (исследование CROWN), демонстрирующие высокую эффективность даже при резистентности к препаратам предыдущих поколений [14, 15].

Механизм действия алектиниба основан на высоко-селективном ингибировании ALK-киназы, что блокирует ключевые сигнальные пути пролиферации и выживания опухолевых клеток. Его способность создавать высокие концентрации в ЦНС, не будучи субстратом для основных

эффлюксных насосов гематоэнцефалического барьера, обеспечивает эффективную профилактику и лечение метастатического поражения головного мозга [16, 17].

Ключевые данные, подтвердившие роль алектиниба в терапии первой линии, были получены в рандомизированном исследовании III фазы ALEX. Алектиниб продемонстрировал статистически и клинически значимое увеличение ВБП (34,8 мес. в группе алектиниба против 10,9 мес. в группе кризотиниба; отношение рисков = 0,43, $p < 0,001$) [18]. Наиболее частыми нежелательными явлениями в исследовании ALEX были повышение уровня печеночных трансаминаз, запоры, миалгии и отеки [18]. Наибольший выигрыш был отмечен в подгруппе пациентов с метастазами в ЦНС, где алектиниб значимо повысил ВБП по сравнению с кризотинибом (25,4 мес. против 7,4 мес. соответственно; отношение рисков = 0,37) и демонстрировал высокий уровень внутричерепного объективного ответа [19]. Отдаленные данные исследования подтвердили устойчивый эффект: 5-летняя общая выживаемость в группе алектиниба составила 62,5% против 45,5% в группе кризотиниба [20]. В октябре 2025 г. были представлены результаты финального анализа общей выживаемости из исследования ALEX: был достигнут исторический максимум медианы ОВ для распространенного ALK+ НМРЛ – 81 мес. на алектинибе, при этом медиана ОВ на кризотинибе составила 54,2 мес. (отношение рисков = 0,78 (95% ДИ 0,56–1,08), $p = 0,1320$) [21].

В данном сообщении представлен клинический случай пациентки с распространенным ALK-позитивным НМРЛ, достигшей длительной ремиссии на фоне терапии алектинибом в первой линии, что демонстрирует потенциал современной таргетной терапии по переводу агрессивного онкологического заболевания в категорию хронического контролируемого состояния.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациентки Д. 43 лет без стажа курения в анамнезе и сопутствующей патологии в сентябре 2021 г. при прохождении профилактической флюорографии было заподозрено злокачественное новообразование (ЗНО) левого легкого, в связи с чем 14.09.2021 г. выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), по данным которой в левом легком обнаружили множественные мягкотканые образования до 18 мм, неравномерное утолщение клетчатки средостения. Пациентка была направлена в отделение торакальной хирургии

для верификации диагноза. Дополнительно выполнено дообследование в объеме бронхоскопии, компьютерной томографии головного мозга, органов брюшной полости и малого таза: выявлено метастатическое поражение печени. 30.09.2021 г. проведена торакоскопия, биопсия образования плевры, при ревизии в плевральной полости выявлено до 500 мл серозного экссудата. По висцеральной и костальной плевре сплошь опухолевые образования серого цвета, плотной консистенции, сливающиеся в конгломераты до 2,5–3,0 см в диаметре. Также отмечены очаги в паренхиме легкого, увеличены лимфатические узлы (л/у) средостения. Выполнена биопсия костальной плевры. Морфологическая картина аденокарциномы легкого, умеренной степени дифференцировки, G grade II. 8140/3. Установлен диагноз «Периферический рак левого легкого с множественными метастазами в легкие, плевру, печень, IV стадия, II клиническая группа». Выявлена экспрессия ALK+ методом ИГХ. Решением мультидисциплинарного консилиума от 01.11.21: учитывая распространенность опухолевого процесса, ИГХ-заключение, выявленную экспрессию ALK+, было принято решение о начале таргетной терапии (ТТ) алектинибом в стандартной дозировке 1200 мг/сут. С 01.11.21 начата ТТ алектинибом. При лабораторном мониторинге на 6-й нед. терапии зафиксировано повышение печеночных трансаминаз: АЛТ до 120 Ед/л, АСТ до 110 Ед/л (при норме до 40 Ед/л). Уровень билирубина оставался в пределах референсных значений. С 17.12.21 доза алектиниба снижена до 900 мг/сут в связи развитием токсического гепатита умеренной степени активности. На фоне коррекции дозы произошла полная нормализация показателей печеночных ферментов, последующие эпизоды гепатотоксичности не регистрировались. По данным первого контрольного обследования, 28.01.2022 г. отмечалась положительная динамика за счет уменьшения размеров очагов в левом легком, регресса гидроторакса. Полный рентгенологический ответ с июля 2023 г. и сохраняется по настоящее время. По данным КТ-контроля от июля 2025 г., патологических очагов не определяется. На момент написания статьи (июль 2025 г.) продолжительность лечения составляет более 46 мес. Пациентка сохраняет хорошее качество жизни, активный образ жизни, продолжает терапию алектинибом в сниженной дозе без признаков прогрессирования заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует несколько ключевых аспектов ведения пациента с распространенной ALK-позитивной аденокарциномой легкого с множественными висцеральными метастазами.

Во-первых, случай иллюстрирует исключительную эффективность алектиниба в качестве терапии первой линии. У пациентки с момента установления диагноза распространенного ALK-позитивного НМРЛ и начала лечения алектинибом в ноябре 2021 г. достигнут полный рентгенологический ответ, длительная выживаемость без прогрессирования, превышающая 42 мес. Этот результат

полностью согласуется с данными глобального исследования III фазы ALEX, в котором медиана выживаемости без прогрессирования в группе алектиниба составила 34,8 мес., а 5-летняя общая выживаемость – 62,5% [18, 20]. Столь продолжительный контроль над заболеванием подтверждает, что современная таргетная терапия позволяет переводить распространенный ALK-позитивный НМРЛ в категорию хронического контролируемого состояния.

Особого внимания заслуживает профиль внутричерепной эффективности алектиниба. У нашей пациентки, несмотря на исходно распространенный характер заболевания с множественными метастазами, не было выявлено поражения ЦНС на момент диагностики и в течение всего периода наблюдения не отмечено развития новых очагов в головном мозге. Это согласуется с известной способностью алектиниба эффективно проникать через гематоэнцефалический барьер и создавать терапевтические концентрации в ЦНС, обеспечивая надежную профилактику и контроль внутричерепных метастазов [16, 19]. Данные исследования ALEX показали, что алектиниб значительно снижает риск прогрессирования в ЦНС по сравнению с кризотинибом (отношение рисков 0,37) [19].

Во-вторых, важным аспектом является управляемый профиль токсичности алектиниба. У пациентки отмечалось развитие токсического гепатита умеренной степени активности, что является известным нежелательным явлением, описанным в исследованиях [18]. Однако данное осложнение было успешно купировано снижением дозы препарата до 900 мг/сут на фоне гепатопротекторной терапии. Этот опыт подчеркивает важность активного мониторинга лабораторных показателей на начальных этапах лечения и готовность к модификации дозы для обеспечения длительной переносимости лечения. Интересно отметить, что в некоторых случаях, как показано в исследовании J. Gainor [9], возможно успешное применение стратегии эскалации доз при развитии резистентности.

Сравнивая различные ингибиторы ALK, следует отметить, что в нашем случае выбор алектиниба в качестве терапии первой линии оказался оптимальным. В исследованиях ASCEND-4 и ALTA-1L также продемонстрирована высокая эффективность церитиниба и бригатиниба соответственно [10, 11], однако каждый из препаратов обладает уникальным профилем эффективности и безопасности. Преимуществом алектиниба является его доказанная способность обеспечивать длительный контроль заболевания с благоприятным профилем переносимости.

Важным аспектом современного ведения пациентов с ALK-позитивным НМРЛ является мониторинг терапевтического ответа и раннее выявление резистентности. В нашем случае устойчивый ответ в течение 4 лет свидетельствует об отсутствии развития механизмов резистентности, что может быть связано как с исходными молекулярными характеристиками опухоли, так и с адекватным дозированием препарата. Современные подходы, включая анализ циркулирующей опухолевой ДНК [17], могут в дальнейшем помочь оптимизировать терапию таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай наглядно демонстрирует, что применение алектиниба в первой линии терапии у пациентов с распространенным ALK-позитивным НМРЛ позволяет достичь длительного контроля над заболеванием. Несмотря на потенциальное развитие побочных эффектов, таких как токсический гепатит, они, как правило, являются управляемыми при своевременной коррекции дозы и проведении сопроводительной терапии,

обеспечивая высокое качество жизни и отсутствие симптомов, связанных с заболеванием и проводимым лечением. Данное наблюдение из реальной клинической практики подтверждает результаты крупных рандомизированных исследований и подчеркивает революционную роль таргетной терапии в изменении парадигмы лечения онкологических больных с ALK-позитивным НМРЛ.

Поступила / Received 04.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.10.2025

Принята в печать / Accepted 28.10.2025

Список литературы / References

1. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561–566. <https://doi.org/10.1038/nature05945>.
2. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1693–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448>.
3. Costa DB, Shaw AT, Ou SHI, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1881–1888. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.0539>.
4. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*. 2013;20(4):e300–e306. <https://doi.org/10.3747/co.20.1481>.
5. Venur VA, Ahluwalia MS. Targeted therapy in brain metastases: ready for primetime? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:e123–e130. https://doi.org/10.14694/EDBK_100176.
6. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinò L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385–2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.
7. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118–1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>.
8. Ou S-HI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC-H, Hughes B et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661–668. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9445>.
9. Gainor JF, Chi AS, Logan J, Hu R, Oh KS, Brastianos PK et al. Alectinib dose escalation reinduces central nervous system responses in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer relapsing on standard dose alectinib. *J Thorac Oncol*. 2016;11(2):256–260. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.10.024>.
10. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X).
11. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027–2039. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171>.
12. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reckamp KL, Hansen KH, Kim S-W et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2490–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>.
13. Bazhenova LA, Gettinger SN, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R et al. Brigatinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): long-term efficacy and safety results from a phase 1/2 trial. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 5):V479–V480. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx380.046>.
14. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018–2029. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>.
15. Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q, West M et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. *Cancer Cell*. 2015;28(1):70–81. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.05.010>.
16. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, Sakurai Y, Kondoh O, Sakamoto H. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(5):1023–1028. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2578-6>.
17. Horn L, Whisenant JG, Wakelee H, Reckamp KL, Qiao H, Leal TA et al. Monitoring therapeutic response and resistance: analysis of circulating tumor DNA in patients with ALK+ lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14(11):1901–1911. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.003>.
18. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>.
19. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. *J Thorac Oncol*. 2019;14(7):1233–1243. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.007>.
20. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>.
21. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–838. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.09.018>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.А. Филиппов

Написание текста – А.С. Логинова

Сбор и обработка материала – Л.А. Бахова, Е.С. Медюхина

Обзор литературы – В.А. Андреева, Д.А. Неверов

Анализ материала – Е.А. Прохорова

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 – Anastasia S. Loginova

Collection and processing of material – Lilia A. Bakhova, Ekaterina S. Medyukhina

Literature review – Victoria A. Andreeva, Dmitry A. Neverov

Material analysis – Ekaterina A. Prokhorova

Editing – Illarion A. Filippov, Maxim 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 город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32; <https://orcid.org/0009-0009-9573-6478>; Zelanas@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

Прохорова Екатерина Алексеевна, студент Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0000-2582-4418>; katrin.prohorova2016@yandex.ru

Андреева Виктория Алексеевна, ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0009-0005-1143-2241>; vichka.andreeva.99@bk.ru

Логинова Анастасия Сергеевна, ординатор кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0009-0002-6059-0789>; loginova.ac19@gmail.com

Неверов Дмитрий Александрович, врач-онколог, Онкологический центр №1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина; 117186, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; <https://orcid.org/0009-0001-8435-0512>; dneverov44@gmail.com

Медюхина Екатерина Сергеевна, старший лаборант, аспирант кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0009-0005-7414-8619>; ekaterinamedyuhina@yandex.ru

Бахова Лилия Адиповна, врач-онколог, многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32; старший преподаватель кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0002-8918-6264>; lilya8913@mail.ru

Information about the authors:

Illarion A. Filippov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9573-6478>; Zelanas@mail.ru

Maxim S. Shvedsky, Postgraduate Student, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>; Shvedsky99@gmail.com

Ekaterina A. Prokhorova, Student, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117513, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2582-4418>; katrin.prohorova2016@yandex.ru

Victoria A. Andreeva, Resident, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-1143-2241>; vichka.andreeva.99@bk.ru

Anastasia S. Loginova, Resident, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-6059-0789>; loginova.ac19@gmail.com

Dmitry A. Neverov, Oncologist, Oncology Center No. 1 of Yudin City Clinical Hospital; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117186, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-8435-0512>; dneverov44@gmail.com

Ekaterina S. Medyukhina, Senior Laboratory Assistant, Postgraduate Student, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-7414-8619>; ekaterinamedyuhina@yandex.ru

Lilia A. Bakhova, Oncologist, Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia; Senior Lecturer, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8918-6264>; lilya8913@mail.ru

Холангиокарцинома: клинический случай длительного ответа на иммунотерапию

К.В. Меньшиков^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, Ш.И. Мусин², Н.И. Султанбаева², А.А. Волков³, И.А. Меньшикова¹, А.Ф. Насретдинов², А.Ф. Айматова¹, А.В. Султанбаев^{1,2,4}, И.А. Тузанкина^{4,5}

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

³ Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2

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

Резюме

Холангиоцеллюлярная карцинома – это гетерогенная группа злокачественных новообразований желчных путей. Она составляет около 3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта и занимает второе место среди первичных опухолей печени после гепатоцеллюлярного рака. Единственным возможным методом излечения холангиоцеллюлярной карциномы является хирургическое вмешательство. Хирургические методы относятся к наиболее сложным в гепатопанкреатобилиарной хирургии. Стандартная терапия первой линии с использованием химиотерапии на основе гемцитабина продемонстрировала умеренное улучшение выживаемости у пациентов с распространенной холангиоцеллюлярной карциномой. Несмотря на свою роль в качестве краеугольного камня терапии первой линии, химиотерапия обеспечивает неоптимальные показатели ответа, а показатели общей выживаемости подчеркивают острую необходимость совершенствования терапевтических стратегий. Исследование TOPAZ-1 с включением иммуноонкологического препарата продемонстрировало улучшение общей выживаемости. В приведенном наблюдении пациентка впервые обратилась по данному поводу в 2022 г. После верификации диагноза проведены химиоэмболизация и хирургическое лечение. С 2023 г. отмечена прогрессия заболевания. С учетом прогрессирования начата химиотерапия в комбинации с дурвалумабом. При локальном прогрессировании проведен курс стереотаксической лучевой терапии. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует результаты комбинации системной терапии и локальных методов контроля. Выживаемость без прогрессирования при терапии дурвалумабом составила 26 мес. Таким образом, данная опция продемонстрировала возможности современной иммунотерапии и стереотаксической лучевой терапии.

Ключевые слова: холангиокарцинома, ингибиторы контрольных точек, дурвалумаб, гемцитабин, цисплатин, выживаемость без прогрессирования

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН (регистрационный номер НИОКТР 122020900136-4).

Для цитирования: Меньшиков КВ, Мусин ШИ, Султанбаева НИ, Волков АА, Меньшикова ИА, Насретдинов АФ, Айматова АФ, Султанбаев АВ, Тузанкина ИА. Холангиокарцинома: клинический случай длительного ответа на иммунотерапию. *Медицинский совет.* 2025;19(21):147–154. <https://doi.org/10.21518/ms2025-547>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cholangiocarcinoma: A clinical case of long-lasting response to immunochemotherapy

Konstantin V. Menshikov^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, Shamil I. Musin², Nadezda I. Sultanbaeva², Alexander A. Volkov³, Irina A. Menshikova¹, Ainur F. Nasretdinov², Adeliya F. Aymatova¹, Alexander V. Sultanbaev^{1,2,4}, Irina A. Tuzankina^{4,5}

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

² Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

³ Nuclear Medicine Center “PET-Technology”; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, 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

Abstract

Cholangiocellular carcinoma is a heterogeneous group of malignant neoplasms of the biliary tract. It accounts for approximately 3% of all gastrointestinal tumors and is the second most common primary liver tumor after hepatocellular carcinoma. Surgery is the only cure. Surgical treatments are among the most complex in hepatopancreatobiliary surgery. Standard first-line therapy

with gemcitabine-based chemotherapy has demonstrated a modest improvement in survival in patients with advanced cholangiocellular carcinoma. Despite its role as the cornerstone of first-line therapy, chemotherapy produces suboptimal response rates, and overall survival highlights the urgent need for improved therapeutic strategies. The TOPAZ-1 trial, which included an immuno-oncology agent, demonstrated an improvement in overall survival. In the case described above, the patient first presented for this condition in 2022. After diagnosis verification, chemoembolization and surgical treatment were performed. Disease progression began in 2023. Based on the progression, chemotherapy in combination with durvalumab was initiated. In the case of local progression, a course of stereotactic radiotherapy was administered. This clinical case demonstrates the results of combining systemic therapy and local control methods. Progression-free survival with durvalumab therapy was 26 months. Thus, this option demonstrated the potential of modern immunochemotherapy and stereotactic radiotherapy.

Keywords: cholangiocarcinoma, checkpoint inhibitors, durvalumab, gemcitabine, cisplatin, progression-free survival

Acknowledgments. This work was performed as part of the state assignment of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences (NIOKTR registration number 122020900136-4).

For citation: Menshikov KV, Musin ShI, Sultanbaeva NI, Volkov AA, Menshikova IA, Nasretidinov AF, Aymatova AF, Sultanbaev AV, Tuzankina IA. Cholangiocarcinoma: A clinical case of long-lasting response to immunochemotherapy. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(21):147–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-547>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Холангиоцеллюлярная карцинома (ХК) представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований желчных путей. Она составляет около 3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта и занимает второе место среди первичных опухолей печени после гепатоцеллюлярного рака [1]. ХК – редкое, но крайне агрессивное злокачественное заболевание с неблагоприятным прогнозом и ограниченными терапевтическими возможностями [2]. Выделяют следующие варианты ХК: внутриспеченочный, перихилярный и дистальный [3–5]. Такое подразделение обусловлено анатомическими особенностями желчевыводящих путей. Внутриспеченочный тип ХК (10–20%) развивается из эпителия желчных протоков проксимальнее второго порядка. Перихилярный тип ХК (50–60%) поражает правый, левый и общий печеночный проток (до соединения с пузырным протоком). Дистальный тип характеризуется вовлечением общего желчного протока (20–30%) [1, 6]. Подтипы опухолей характеризуются различными эпидемиологическими, генетическими и клиническими особенностями. Мировая заболеваемость и смертность растут, при этом наиболее высокие показатели наблюдаются среди азиатского населения по сравнению с западным. Эпидемиология ХК характеризуется географической гетерогенностью. В США общая заболеваемость составляет 1–2 случая на 100 тыс. человек. Наибольшая распространенность отмечается в Таиланде – 95 случаев на 100 тыс. населения. В Российской Федерации в 2021 г. было зарегистрировано 5 490 пациентов со злокачественными новообразованиями печени и внутриспеченочных желчных протоков [1].

Единственным возможным методом излечения ХК является хирургическое вмешательство [3, 7, 8]. Хирургические методы лечения относятся к наиболее сложным в гепатопанкреатобилиарной хирургии. Каждый тип ХК требует различных хирургических подходов [2, 8–12]. Методы хирургического лечения внутриспеченочной ХК включают резекцию печени с резекцией желчных протоков или без нее. Необходимость лимфодиссекции при данной патологии все еще остается предметом дискуссий.

Методика хирургического лечения перихилярной ХК включает резекцию печени с резекцией желчных путей, резекцией сосудов и реконструктивно-пластическим компонентом. Хирургический метод для дистальной ХК – панкреатодуоденальная резекция. В литературе постоянно подчеркивается роль хирургического вмешательства как основного метода лечения ХК. Ранее опубликованные исследования [7, 8, 10] продемонстрировали, что результаты хирургического лечения, особенно выполнение резекции R0, имеют первостепенное значение для улучшения прогноза у пациентов со всеми подтипами ХК.

Стандартная терапия первой линии с использованием химиотерапии на основе гемцитабина продемонстрировала умеренное улучшение выживаемости у пациентов с распространенным ХК [2]. Несмотря на свою роль в качестве краеугольного камня терапии первой линии, химиотерапия обеспечивает неоптимальные показатели ответа, а показатели общей выживаемости подчеркивают острую необходимость совершенствования терапевтических стратегий [3]. В адъювантном режиме капецитабин стал широко распространенным вариантом после результатов исследования BILCAP, которое, хотя и не достигло своей первичной конечной точки в анализе «intention-to-treat», продемонстрировало улучшение выживаемости в анализах чувствительности [4].

Большой вопрос вызывает лечение метастатической и нерезектабельной ХК. Молекулярное и иммунное профилирование ХК позволило выявить такие характеристики, как экспрессия PD-L1, микросателлитная нестабильность и мутационная нагрузка опухоли, в качестве потенциальных биомаркеров ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек. Эти знания заложили основу для комбинирования ингибиторов PD-1/PD-L1 с химиотерапией в качестве терапии первой линии [13, 14]. Комбинация цитостатиков и иммуноонкологических препаратов продемонстрировала потенциальные терапевтические преимущества, используя цитотоксические эффекты химиотерапии для стимуляции высвобождения опухолевого антигена и последующего усиления противоопухолевого иммунного ответа [15, 16]. Несмотря на это обоснование,

эффективность иммунохимиотерапии при ХК остается неопределенной, поскольку текущие клинические испытания показывают неоднозначные результаты. Хотя некоторые исследования указывают на улучшение выживаемости без прогрессирования при использовании комбинированной иммунохимиотерапии, другие не смогли продемонстрировать значительных преимуществ по сравнению с одной лишь химиотерапией, что вызывает опасения относительно истинной пользы и риска иммуноопосредованных нежелательных явлений [17–19].

Результаты исследования TOPAZ-1 фазы III показали, что добавление иммунотерапии к стандартной химиотерапии обеспечивает статистически и клинически значимое улучшение общей выживаемости по сравнению с применением только химиотерапии у пациентов с распространенным раком желчевыводящей системы (рис. 1).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка впервые обратилась за медицинской помощью в июне 2022 г. с жалобами на слабость и болевой синдром в правом подреберье. На момент обращения пациентке было 58 лет; каких-либо факторов, способствующих развитию заболевания, не выявлено. Проведено обследование: по данным ПЭТ-КТ от 13.06.2023 в сегментах VIII и I выявлены два узловых метаболически активных образования умеренно пониженной плотности, без четких контуров, общими размерами до 59 × 42 × 46 мм, SUVmax 9,6. При этом по данным КТ от 10.09.2020 в печени данные образования отсутствовали. Отдаленных метастазов не выявлено. Произведена биопсия новообразования под контролем КТ, морфологически – ХК.

Установлен диагноз: холангиоцеллюлярный рак T2N0M0.

С учетом размеров опухоли было решено на первом этапе начать лечение с использованием локальных методов. 09.08.2022 проведены трансартериальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция опухоли печени и химиоинфузия (гемцитабин 1 100 мг). Достигнут частичный регресс опухоли. 27.09.2022 проведено хирургическое лечение в объеме резекции сегментов VII и VIII печени, краевой резекции нижней полой вены с реконструкцией и резекции средней печеночной вены с реконструкцией задней стенки с использованием заплатки из брюшины. По данным морфологического исследования края резекции свободны от опухолевого роста.

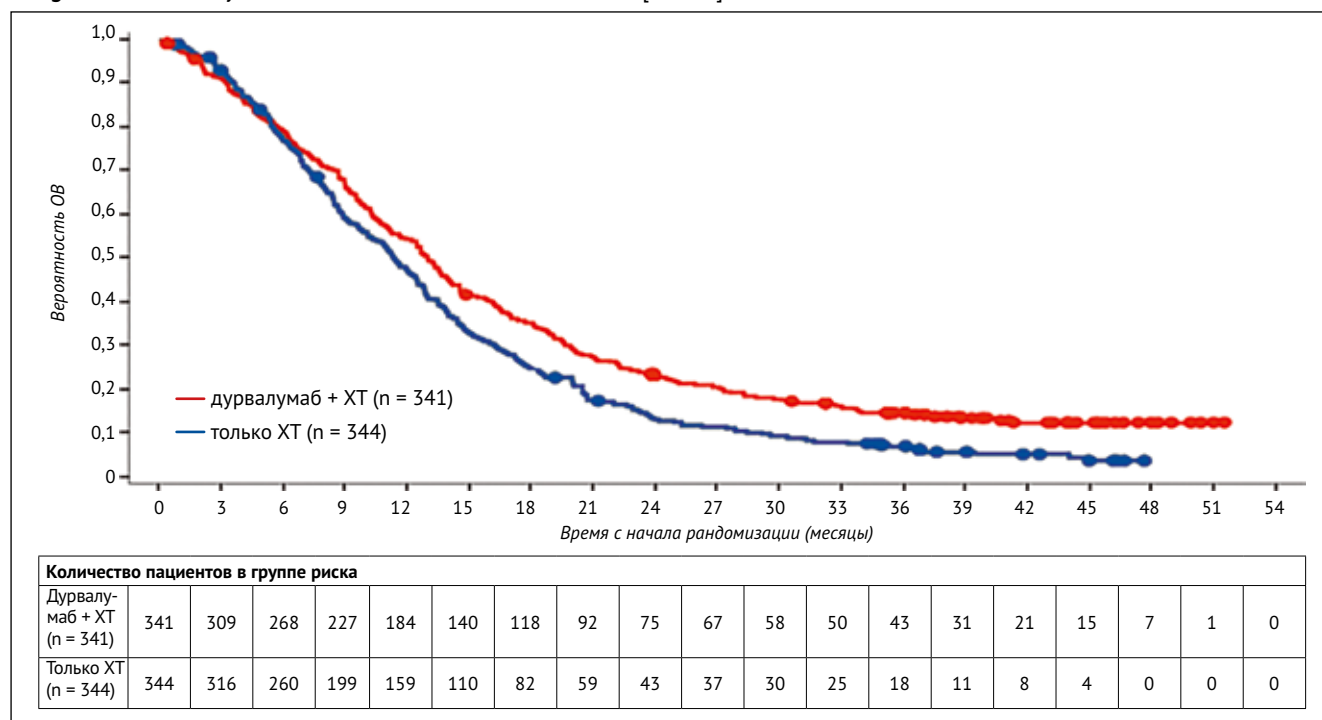
Пациентка находилась на динамическом наблюдении до сентября 2023 г. По данным контрольной КТ выявлены билобарные гиподенсивные образования в паренхиме печени с неровными, нечеткими контурами. Максимальные размеры очагов: сегмент II левой доли печени – до 29 × 25 мм, сегмент VIII правой доли печени – до 24 × 21 мм, сегмент III – 14 × 15 мм; 2 очага в левой доле – 14 × 16 мм и 22 × 24 мм. Образования накапливают контрастное вещество преимущественно по периферии (рис. 2). Суммарный размер таргетных очагов – 108 мм.

По данным фиброгастродуоденоскопии варикозного расширения вен пищевода нет, выявлено наличие хронического рефлюкс-гастрита (рис. 3).

С учетом прогрессирования заболевания рассмотрен вариант системной терапии ввиду отсутствия возможности проведения радикальной резекции. 28.09.2023 начата системная терапия в режиме: гемцитабин 1 000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + цисплатин 25 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + дурвалумаб 1 500 мг в/в в 1-й день каждые 3 нед.

● **Рисунок 1.** Вероятность общей выживаемости в исследовании TOPAZ-1 [17–20]

● **Figure 1.** Probability of overall survival in the TOPAZ-1 trial [17–20]



ОВ – общая выживаемость; ХТ – химиотерапия.

- **Рисунок 2.** Данные компьютерной томографии: метастатическое поражение печени до начала системной терапии
- **Figure 2.** Findings of CT scan: liver metastasis before initiation of systemic therapy



- **Рисунок 3.** Данные фиброгастродуоденоскопии: констатируется отсутствие варикозно-расширенных вен пищевода
- **Figure 3.** Findings of fibrogastroduodenoscopy: no esophageal varices have been found.



до 8 циклов терапии, далее – дурвалумаб 1 500 мг в/в каждые 4 нед. до прогрессирования или неприемлемой токсичности. На момент начала системной терапии функциональный статус по ECOG составил 1 балл.

На фоне проведения системной терапии отмечена гематологическая токсичность в виде анемии степени I, нейтропении степени II, лейкопении степени II.

На контрольной КТ от 01.12.2023 констатирована стабилизация заболевания. В паренхиме печени выявлено около 6 образований пониженной плотности, без четких контуров, умеренно накапливающих контраст по периферии (в виде ободка), оставаясь гиподенсивными во всех фазах сканирования. Наибольшие размеры очагов: сегмент II – до 28 × 22 мм, сегмент VIII – 25 × 20 мм, сегмент III – 12 × 14 мм; 2 очага в левой доле – 14 × 17 мм и 22 × 23 мм (рис. 4). Суммарный размер целевых очагов – 107 мм.

Пациентка продолжила прежний режим. После 6-го курса системной терапии отмечен эпизод фебрильной нейтропении, потребовавший лечения в условиях круглосуточного стационара. Данное нежелательное явление разрешилось.

На контрольной КТ от 08.02.2024 констатирована сохраняющаяся стабилизация заболевания. В паренхиме печени выявлено около 6 образований пониженной плотности, без четких контуров, умеренно накапливающих контраст по периферии (в виде ободка), оставаясь гиподенсивными во всех фазах сканирования. Наибольшие размеры очагов: сегмент II – до 27 × 21 мм, сегмент VIII – 24 × 18 мм, сегмент III – 11 × 13 мм; 2 очага в левой доле – 15 × 18 мм и 24 × 26 мм (рис. 5). Суммарный размер целевых очагов – 108 мм.

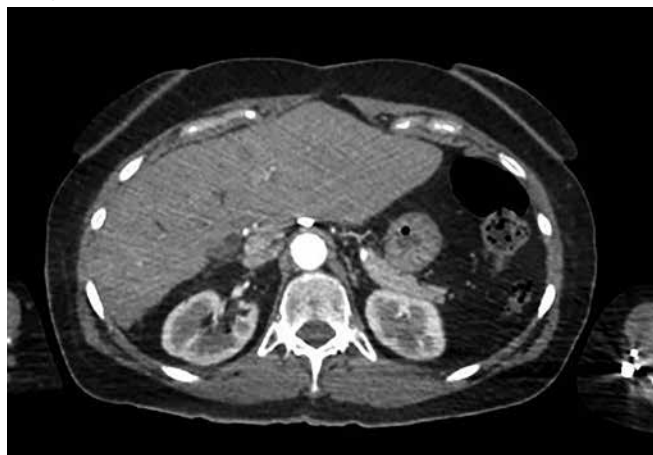
Пациентка продолжила монотерапию дурвалумабом до апреля 2024 г., когда было констатировано олигопрогрессирование: рост метастатического очага в сегменте IV печени более чем на 30%, при этом остальные очаги оставались в пределах стабилизации. Решено провести стереотаксическую лучевую терапию на очаг в сегменте IV печени. 03.04.2024 под внутривенной анестезией в условиях операционной под УЗИ-контролем выполнена имплантация 4 референсных маркеров в ткань печени. 15.04.2024 выполнены серии топометрической спиральной КТ органов грудной клетки на выдохе, на вдохе и при свободном дыхании, с контрастным усилением и использованием фиксирующих средств. С 17.04.2024 по 26.04.2024 проведено 5 сеансов стереотаксической лучевой терапии на линейном ускорителе «Кибер-нож» с интервалом 48 ч в режиме гиподифракционирования. К мишени объемом 33,227 см³ в сегменте IV печени подведена расчетная очаговая доза – 10 Гр, 5 фракций, суммарная очаговая доза – 50 Гр по 81%-ной изодозной линии, покрытие – 95%.

Пациентка продолжила монотерапию дурвалумабом. По данным контрольной КТ в мае 2025 г. сохранялась стабилизация заболевания. В паренхиме печени выявлено 5 образований пониженной плотности, без четких контуров, накапливающих контраст неравномерно, преимущественно по периферии, оставаясь гиподенсивными во всех фазах сканирования. Размеры контрольных очагов: сегмент II – до 31 × 24 мм, сегмент VIII – 26 × 19 мм, сегмент III – 33 × 42 мм; 2 очага в левой доле – 10 × 12 мм и 12 × 16 мм (рис. 6). Суммарный размер целевых очагов – 127 мм, изменение по

- Рисунок 4. Результаты компьютерной томографии после 4 курсов системной терапии: констатирована стабилизация заболевания
 Figure 4. Findings of CT scan after 4 courses of systemic therapy: disease stabilization verified



- Рисунок 5. Контрольная компьютерная томография от 08.02.2024: стабилизация заболевания
 Figure 5. Follow-up CT scan dd. February 8, 2024: disease stabilization



- Рисунок 6. Контрольная компьютерная томография от 23.05.2025: сохраняется стабилизация заболевания
 Figure 6. Follow-up CT scan dd. May 23, 2025: disease stabilization remains



сравнению с наименьшей суммой размеров целевых очагов – +17,6%.

В настоящее время пациентка продолжает монотерапию дурвалумабом. Выживаемость без прогрессирования на текущий момент составляет 26 мес. Клинически значимых иммуноопосредованных нежелательных явлений не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение ХК является основным способом, позволяющим достичь излечения пациента [3, 7, 8]. Хирургические методы лечения относятся к наиболее сложным в гепатопанкреатобилиарной хирургии. Резектабельность опухолевого процесса не превышает 10% [21].

Радикальный характер оперативного вмешательства возможно обеспечить лишь путем выполнения широкой резекции желчных протоков и желчного пузыря, удаления парахолододуоденальной клетчатки и лимфоузлов, а в ряде случаев – обширной резекции печени и панкреатодуоденальной резекции. К сожалению, в большинстве случаев ХК на момент постановки диагноза уже является нерезектабельным процессом. В приведенном клиническом наблюдении первым этапом была выполнена трансартериальная эмболизация.

В опубликованном в 2022 г. исследовании были проанализированы данные 15 пациентов с гистологически подтвержденной ХК, которым выполнена трансартериальная химиоэмболизация и проведено наблюдение в течение 6 лет. Протокол лечения включал повторные процедуры с минимальным 8-недельным интервалом. Процедура проводилась с использованием смеси 10 мл липиодола и 10 мг митомицина С, вводимой в сосуды, питающие опухоль. Последующие исследования через 8–10 нед. включали мультиспиральную КТ с контрастным усилением и лабораторный контроль. Средняя выживаемость составила 21,1 мес. (95% доверительный интервал (ДИ): 9,4–32,5 мес.). К концу периода исследования 3 пациента были живы, а 12 умерли. 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составила 51,3%, 27,5% и 27,5% соответственно. Согласно критериям RECIST, промежуточным наилучшим ответом на терапию была стабилизация заболевания у 9 из 15 пациентов, частичный ответ – у 1 из 15 пациентов и прогрессирование опухоли – у 4 из 15 пациентов. При проведении трансартериальной химиоэмболизации не зарегистрировано ни смертельных исходов, ни случаев острой печеночной недостаточности [22].

При прогрессировании заболевания и невозможности выполнить радикальное хирургическое лечение была выбрана опция системной химиоиммунотерапии. Исследование TOPAZ-1 с достаточно большой когортой из 685 пациентов продемонстрировало эффективность комбинации иммуноонкологического препарата со стандартной схемой химиотерапии – гемцитабином и цисплатином [18–20].

Одним из способов локального контроля при олигопрогрессировании является стереотаксическая лучевая терапия. Метаанализ, посвященный исследованиям стереотаксической лучевой терапии при ХК, опубликован в августе 2025 г. Конечными точками исследования являлись медиана

общей выживаемости, показатели общей выживаемости через 1 и 2 года, показатели контроля заболевания через 1 и 2 года и частота токсичности степени III и выше. В обзор было включено 13 исследований (366 пациентов). Из них у 138 пациентов (37,7%) была выявлена внепеченочная ХК, а у 228 пациентов (62,3%) – внутрипеченочная ХК. Медианная общая доза стереотаксической лучевой терапии составила 45 Гр, а медианная биологическая эффективная доза – 72,0 Гр. Совокупная медианная общая выживаемость составила 13,4 мес. (95% ДИ: 10,9–15,8). Совокупные показатели общей выживаемости через 1 и 2 года составили 58,7% (95% ДИ: 53,8–63,7%) и 33,2% (95% ДИ: 28,3–38,2%) соответственно. Суммарные показатели частоты острой, поздней и общей токсичности степени \geq III составили 6,4% (95% ДИ: 2,6–10,1%), 16,4% (95% ДИ: 1,9–31,0%) и 16,9% (95% ДИ: 9,3–24,6%) соответственно. Ни один из факторов не был достоверно связан с улучшением общей выживаемости или увеличением продолжительности жизни. Данный метаанализ демонстрирует, что стереотаксическая лучевая терапия может быть эффективным и безопасным вариантом лечения при неоперабельной ХК [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холангиоцеллюлярный рак относится к числу наиболее агрессивных злокачественных новообразований. Единственным способом радикального лечения служит хирургическое вмешательство. К сожалению, большинство пациентов не являются кандидатами на радикальное лечение из-за распространенности заболевания и могут рассчитывать лишь на паллиативную химиотерапию. Внедрение комбинированной иммунохимиотерапии в клиническую практику при холангиоцеллюлярном раке позволило улучшить результаты лечения. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует результаты комбинации системной терапии и локальных методов контроля. Выживаемость без прогрессирования при терапии дурвалумабом составила 26 мес. Таким образом, данный клинический случай подтверждает возможность применения современной иммунохимиотерапии в комбинации со стереотаксической лучевой терапией.

Поступила / Received 17.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2025
Принята в печать / Accepted 14.11.2025

Список литературы / References

1. Замотина АГ, Фалалеева НА, Кучеров ВВ, Петров ЛО, Петросян АП, Вовченко АА. Холангиокарцинома. Эпидемиология, классификация, диагностика, методы лечения (обзор литературы). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(7):12–16. <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.7.00443>. Zamotina AG, Falaleeva NA, Kuchеров VV, Petrov LO, Petrosyan AP, Vovchenko AA. Cholangiocarcinoma. Epidemiology, classification, diagnosis, treatment methods (literature review). *Clinical Review for General Practice*. 2024;5(7):12–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2024.5.7.00443>.
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>.
3. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg*. 1996;224(4):463–473. <https://doi.org/10.1097/0000658-199610000-00005>.
4. Banales JM, Marin JGG, 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>.
5. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):65. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00300-2>.
6. Ilyas SI, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1215–1229. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.013>.
7. Mizuno T, Ebata T, Nagino M. Advanced hilar cholangiocarcinoma: An aggressive surgical approach for the treatment of advanced hilar cholangiocarcinoma: Perioperative management, extended procedures, and multidisciplinary approaches. *Surg Oncol*. 2020;33:201–206. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.07.002>.
8. Dondossola D, Ghidini M, Grossi F, Rossi G, Foschi D. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2020;26(25):3542–3561. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i25.3542>.

9. Istambouli A, Patel S, Almerey T, Li Z, Stauffer JA. Surgical Treatment for Intrahepatic, Peri-Hilar, and Distal Cholangiocarcinoma: 20-Single Institutional Year Experience. *Am Surg*. 2023;89(4):621–631. <https://doi.org/10.1177/00031348211034751>.
10. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N et al. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(3):651–658. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1325-4>.
11. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755–762. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3>.
12. Ruff SM, Cloyd JM, Pawlik TM. Annals of Surgical Oncology Practice Guidelines Series: management of primary liver and biliary tract cancers. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(13):7935–7949. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14255-z>.
13. Brandi G, Rizzo A. IDH Inhibitors and Immunotherapy for Biliary Tract Cancer: A Marriage of Convenience? *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10869. <https://doi.org/10.3390/ijms231810869>.
14. Rizzo A, Brandi G. Neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A comprehensive literature review. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;27:100354. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100354>.
15. Yoon JG, Kim MH, Jang M, Kim H, Hwang HK, Kang CM et al. Molecular Characterization of Biliary Tract Cancer Predicts Chemotherapy and Programmed Death 1/Programmed Death-Ligand 1 Blockade Responses. *Hepatology*. 2021;74(4):1914–1931. <https://doi.org/10.1002/hep.31862>.
16. 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://doi.org/10.1200/JCO.24.00337>.
17. Qin S, Liang T, Gu S, Gou H, Peng C, Pan Y et al. 47P First-line pembrolizumab (pembro) + gemcitabine and cisplatin (gem/cis) for advanced biliary tract cancer (BTC) in the China subpopulation from the phase III KEYNOTE-966 study. *Ann Oncol*. 2024;35(2):S230. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.056>.
18. Oh DY, He AR, Bouattour M, Okusaka T, Qin S, Chen LT et al. Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024;9(8):694–704. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00095-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00095-5).
19. Burris HA 3rd, Okusaka T, Vogel A, Lee MA, Takahashi H, Breder V et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): patient-reported outcomes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(5):626–635. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00082-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00082-2).
20. 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>.
21. Kawasaki S, Imamura H, Kobayashi A, Terumasa N, Miwa S, Miyagawa S. Results of Surgical Resection for Patients With Hilar Bile Duct Cancer. *Ann Surg*. 2003;238(1):84–92. <https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000074984.83031.02>.
22. Herber S, Otto G, Schneider J, Manzl N, Kummer I, Kanzler S et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(6):1156–1165. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-9032-7>.
23. Liu P, Ye H, Song L, Li H, Fu M, Dong Z. Outcomes of stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. *PeerJ*. 2025;13:e19909. <https://doi.org/10.7717/peerj.19909>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.В. Меньшиков

Написание текста – А.Ф. Насретдинов, А.Ф. Айматова

Сбор и обработка материала – А.А. Волков, Н.И. Султанбаева, А.В. Султанбаев

Обзор литературы – И.А. Меньшикова, Ш.И. Мусин

Анализ материала – А.Ф. Айматова, И.А. Тузанкина

Редактирование – А.В. Султанбаев

Утверждение окончательного варианта статьи – К.В. Меньшиков, И.А. Тузанкина

Contribution of authors:

Concept of the article – Konstantin V. Menshikov

Text development – Ainur F. Nasretdinov, Adeliya F. Aymatova

Collection and processing of material – Alexander A. Volkov, Nadezda I. Sultanbaeva, Alexander V. Sultanbaev

Literature review – Irina A. Menshikova, Shamil I. Musin

Material analysis – Adeliya F. Aymatova, Irina A. Tuzankina

Editing – Alexander V. Sultanbaev

Approval of the final version of the article – Konstantin V. Menshikov, Irina A. Tuzankina

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:

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и клинической морфологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, 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

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением опухолей «голова – шея», Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <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>; nd.sultan@rambler.ru

Волков Александр Александрович, врач-онколог, главный врач, Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0244-4951>; aavolkov58rus@yandex.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

Насретдинов Айнур Фанутович, 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

Айматова Аделия Филюсовна, студент, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0009-0007-8492-1382>; adeliyaaimatova@gmail.com

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; старший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620078, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106; <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

Information about the authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Clinical Morphology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.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, Republic of Bashkortostan, 450054, 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, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Alexander A. Volkov, Oncologist, Chief Physician, Nuclear Medicine Center "PET-Technology"; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0244-4951>; aavolkov58rus@yandex.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, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Ainur F. Nasretidinov, 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

Adeliya F. Aymatova, Student, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-8492-1382>; adeliyaaimatova@gmail.com

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Senior 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; <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

Ацинарно-клеточная карцинома слюнной железы: опыт длительного лечения

А.Ю. Попов¹, А.Д. Симонов¹, Т.П. Байтман^{1,2✉}, bit.t@mail.ru, В.А. Макаров¹, А.М. Мудунов³, Е.В. Кондратьев¹, Д.В. Калинин¹, А.А. Грицкевич^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. 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 Онкологический центр «Лапино 2»; 143081, Московская обл., Россия, д. Лапино, 1-е Успенское ш., д. 111

Резюме

Злокачественные опухоли слюнных желез – редкий тип новообразований головы и шеи. Аденокистозная карцинома слюнной железы характеризуется высокой склонностью к перинеуральной инвазии, частыми локальными и отдаленными рецидивами. Лечение локализованной аденокистозной карциномы слюнной железы в первую очередь заключается в хирургическом удалении опухоли, при местных рецидивах наиболее эффективной признана лучевая терапия. Однако современные методы лечения рецидивирующих или метастатических аденокистозных карцином слюнной железы не всегда приводят к ожидаемым результатам. Заболевание является редким, в связи с чем его этиопатогенез мало изучен, однако в настоящее время выявлено несколько генетических мутаций и биомаркеров, ассоциированных с возникновением и (или) прогрессированием аденокистозной карциномы слюнной железы. Открытие этих мутаций сделало возможной прицельную прецизионную терапию, исследования и разработка которой ведутся в настоящее время. В статье представлена история длительного (в течение 25 лет) наблюдения и успешного лечения аденокистозной карциномы слюнной железы, сопровождавшейся неоднократным прогрессированием, подбором системной терапии, основанном в том числе на исследовании генетических особенностей опухоли. Целью данной публикации является не только представление редкого клинического наблюдения, но и освещение актуальных проблем, современных подходов и формирующихся тенденций в диагностике и лечении аденокистозной карциномы слюнной железы.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, аденокистозная карцинома слюнной железы, таргетная терапия, генетические исследования, КиберНож, левнатиниб

Для цитирования: Попов АЮ, Симонов АД, Байтман ТП, Макаров ВА, Мудунов АМ, Кондратьев ЕВ, Калинин ДВ, Грицкевич АА. Ацинарно-клеточная карцинома слюнной железы: опыт длительного лечения. *Медицинский совет.* 2025;19(21):156–161. <https://doi.org/10.21518/ms2025-520>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Salivary gland acinar cell carcinoma: Long-term treatment experience

Anatoly Yu. Popov¹, Anton D. Simonov¹, Tatiana P. Baitman^{1,2✉}, bit.t@mail.ru, Vladislav A. Makarov¹, Ali M. Mudunov³, Evgeny V. Kondratyev¹, Dmitry V. Kalinin¹, Aleksander A. Gritskevich^{1,2}

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 Oncology Center "Lapino 2"; 111, 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Moscow Region, 143081, Russia

Abstract

Malignant tumors of the salivary glands are a rare type of neoplasm in the head and neck region. Adenoid cystic carcinoma of the salivary gland is characterized by a high propensity for perineural invasion and frequent local and distant recurrences. The primary treatment for localized adenoid cystic carcinoma of the salivary gland is surgical removal of the tumor, while radiation therapy is considered the most effective for local recurrences. However, modern treatment methods for recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma of the salivary gland do not always yield the expected results. The disease is rare, which has led to limited understanding of its etiopathogenesis; however, several genetic mutations and biomarkers associated with the onset and/or progression of adenoid cystic carcinoma of the salivary gland have been identified. The discovery of these mutations has made targeted precision therapy possible, with ongoing research and development in this area. This article presents a case history of long-term (25 years) observation and successful treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary gland, which was accompanied by multiple progressions and adjustments in systemic therapy based on the genetic characteristics of the tumor. The aim of this publication is not only to present a rare clinical observation but also to highlight current issues, modern approaches, and emerging trends in the diagnosis and treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary gland.

Keywords: head and neck tumors, adenocystic carcinoma of the salivary gland, targeted therapy, genetic research, CyberKnife, lenvatinib

For citation: Popov AY, Simonov AD, Baitman TP, Makarov VA, Mudunov AM, Kondratyev EV, Kalinin DV, Gritskovich AA. Salivary gland acinar cell carcinoma: Long-term treatment experience. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-520>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Аденокистозная карцинома слюнной железы (АКК СЖ) – редкое злокачественное новообразование (ЗНО): в 2022 г. в мире суммарно насчитывалось 55 083 случая АКК СЖ [1]. В Российской Федерации в 2023 г. выявлено 1 267 случаев этого заболевания [2]. Ежегодно регистрируется 3–4,5 случая на 1 млн чел., что составляет примерно 1% от всех ЗНО головы и шеи. Общая выживаемость (ОВ) в течение 5 лет составляет 55%, что выше, чем при многих других ЗНО, однако через 10 лет после постановки диагноза ОВ снижается до 40% и через 20 лет не превышает 15% [3]. Для АКК СЖ характерно бессимптомное течение, в связи с чем это ЗНО редко диагностируется на ранних стадиях [4]. АКК характеризуется высокой частотой периневральной инвазии (40–60% при первичном выявлении заболевания), которая способствует ее локальному и системному распространению и повышает вероятность рецидива опухоли [5]. Частота рецидивирования АКК достигает 50% [4].

Основной метод лечения локализованной АКК СЖ – хирургический. В случае местнораспространенного заболевания после хирургического вмешательства проводится адъювантная лучевая терапия. При неоперабельном и диссеминированном заболевании необходимо рассматривать системные подходы к лечению [6, 7].

Результаты хирургического лечения локализованной АКК СЖ достаточно высоки: 10-, 20- и 25-летняя ОВ составила 63,7; 27,3 и 20% соответственно. Несмотря на то что хирургическое вмешательство по-прежнему является предпочтительным методом лечения пациентов с АКК СЖ, оно часто сопряжено со значительными трудностями из-за анатомических особенностей СЖ и характера роста опухоли: ввиду высокой частоты развития периневральной инвазии резекцию бывает трудно выполнить радикально, что требует проведения послеоперационной лучевой терапии [8].

По данным исследования, у пациентов с АКК СЖ, которые проходили послеоперационную лучевую терапию, вероятность местного рецидива была значительно ниже. У 72 из 87 (83%) пациентов имела место периневральная инвазия, у 61 (70%) – положительный край резекции. При среднем сроке наблюдения 85 мес. 10-летняя выживаемость без прогрессирования составила 78,7%. Было выявлено 14 случаев местного рецидива. У пациентов, не проходивших лучевую терапию, риск местного рецидива был в 13 раз выше, чем у пациентов, проходивших ее ($p=0,003$), с учетом стадии заболевания [9].

Использование системной терапии демонстрирует стабильно низкие показатели ответа на цитотоксическую химиотерапию при метастатическом заболевании. Таким образом, не существует общепринятой стандартной системной

химиотерапии для пациентов с АКК СЖ. Исходя из этого, требуются новые подходы к лечению этой группы пациентов [10]. При гиперэкспрессии андрогенных рецепторов в АКК СЖ большой потенциал имеет андрогенная депривационная терапия [11]. Наличие амплификации гена *HER2* – предиктор ответа на терапию анти-HER2-антителами. Многообещающей молекулярной мишенью является и транскрипционный фактор MYB, встречающийся в большинстве АКК, способствующих активации рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR). Тирозинкиназные ингибиторы обладают значительной ингибирующей активностью в отношении VEGFR, FGFR, KIT, рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) α и β и RET, которые связаны с транскрипционным фактором MYB [12]. Поэтому таргетные препараты с указанными целевыми точками воздействия могут рассматриваться как препараты выбора при проведении противоопухолевой терапии второй линии.

В ограниченных источниках о молекулярном профиле опухолей СЖ удалось выяснить, что при АКК малых СЖ небной локализации интенсивность экспрессии VEGF-A возрастает с 10% в неизмененных железах до 74,1% в пораженных опухолью [13].

Ленватиниб – это пероральный многоцелевой ингибитор тирозинкиназы, одобренный для лечения прогрессирующего рака щитовидной железы, резистентного к радионуклидной терапии препаратами йода, и неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы, обладающий значительной ингибирующей активностью в отношении рецепторов VEGFR 1–3 и FGFR 1–3, KIT, рецепторов факторов роста α и β тромбоцитарного происхождения и RET [14, 15].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Л., 26 лет, в 2003 г. после родов обратилась с жалобами на припухлость левой щеки. В 2004 г. была выполнена резекция СЖ. По данным патогистологического исследования, аденокарцинома СЖ низкой степени злокачественности. С 2004 г. пациентка отмечала постепенное увеличение припухлости на месте операции. В 2019 г. принято решение о выполнении радикальной паротидэктомии с реконструкцией лицевого скелета и пластикой лицевых нервов. По данным морфологического заключения от 2019 г., АКК СЖ с периневральным характером роста, pT4N0M0. В послеоперационном периоде в течение месяца получала лучевую терапию, суммарная очаговая доза 66 Гр.

В сентябре 2019 г., через 3 мес. после завершения лучевой терапии, при контрольной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), выявлен очаг в легких размерами до 3 мм.

В январе 2020 г. при КТ легких с контрастным усилением отмечено появление множественных образований в легких до 5 мм в наибольшем измерении. На ПЭТ-КТ от 16 марта 2021 г. контрольные очаги увеличились до 12 мм и появилось накопление радиофармпрепарата в лимфоузлах аксиллярной области. Системная терапия не проводилась ввиду отсутствия данных в клинических рекомендациях о ее эффективности.

В 2021 г. выполнено повторное иммуногистохимическое исследование патоморфологического препарата: в опухоли СЖ выявлена очаговая слабовыраженная экспрессия андрогенов (4 балла), эстрогенов (5 баллов) и прогестерона (4 балла). Признаков микросателлитной нестабильности не обнаружено. Мембранная экспрессия в опухолевых клетках (TS) < 1%, комбинированный положительный показатель (CPS, combined positive score) < 1; экспрессия тропомиозин-рецепторных киназ (pan-TRK) негативная; HER2-негативная. Проведено секвенирование нового поколения (NGS), при котором выявлена гиперэкспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона. Со 2 июля 2021 г. в соответствии с решением онкологического консилиума начата терапия: анастрозол 1 мг ежедневно; гозерелин (Золадекс) 3,6 мг 1 раз в 28 дней, бикалутамид 50 мг.

По данным плановых контрольных обследований, с октября 2021 г. по октябрь 2022 г. отмечена стабилизация процесса. В октябре 2022 г. прогрессирование (увеличение вторичных очагов в легких) (рис. 1), выполнена видеоассистированная торакотомия с резекцией очага в легком.

По результатам иммуногистохимического исследования от ноября 2022 г., слабая ядерная экспрессия рецепторов к андрогенам в отдельных опухолевых клетках. Проведена оценка экспрессии по системе Allred: рецептор к андрогену (AR) 1+2=3; рецептор к эстрогену (ER) 1+3=4; рецептор к прогестерону (RP) 0+0=0. Рецепторный статус: ER-низкоположительный (менее 10%), RP-отрицательный, HER2-отрицательный (0 баллов). Индекс пролиферации Ki-67 – до 10%. Проведено полноэкзомное профилирование образца опухолевой ткани («Онкобокс») 27 декабря 2022 г. Мутационная нагрузка составила 4,2 мутации на мегабазу (мут/Мб) (низкий уровень). В результате анализа были отобраны таргетные препараты, получившие наиболее высокие оценки потенциальной эффективности для лечения опухоли данной пациентки. Всего было

проанализировано 139 таргетных препаратов. Значения показателя Drug-score (отражает степень потенциальной эффективности противоопухолевого препарата для отдельного взятого образца) варьировало от 31.11 до 40.10. Наибольшее значение (40.10) получил препарат ленватиниб.

С марта 2023 г. начата следующая линия лекарственной терапии: тамоксифен 20 мг, лейпрорелин 22,5 мг, бикалутамид 50 мг и таргетная терапия ленватинибом 16 мг. С целью необратимого подавления функции яичников выполнена экстирпация матки с придатками 15 мая 2023 г. С марта по сентябрь 2023 г. наблюдалась стабилизация онкологического процесса. Нежелательные реакции на терапию не наблюдались.

В сентябре 2023 г. в связи с прогрессированием (по данным КТ органов грудной клетки, увеличение размеров очагов в легких) была увеличена доза ленватиниба до 18 мг/сут и к терапии добавлены бифосфонаты. Повышение дозы препарата не сопровождалось развитием клинически значимых нежелательных побочных реакций.

По данным КТ от 28 сентября 2024 г., выявлено увеличение очагов метастатического поражения в нижних сегментах легких (рис. 2А), бластический очаг в теле 12-го грудного позвонка (рис. 2В), появление гиподенсного очага в S8 печени размерами 19 × 17 мм (рис. 2С, 2В).

В октябре 2024 г. выполнена биопсия печени и правого легкого. По данным патогистологического исследования, в биоптатах обнаружены метастазы опухоли сходного гистологического строения. Опухоль образована атипичными клетками с округлыми ядрами, небольшим количеством цитоплазмы. Опухолевые клетки со слабовыраженным полиморфизмом. Гистологическая структура соответствует АКК. При сравнении с данными предшествующих патоморфологических исследований опухоли имеют сходное гистологическое строение. Гистологическая картина соответствует метастазам АКК СЖ в печень и правое легкое. По данным ПЭТ-КТ от ноября 2024 г., при сравнении с исследованием от 28 сентября 2024 г. без существенной динамики.

В начале 2025 г. принято решение продолжить таргетную терапию ленватинибом 18 мг/сут, проведение стереотаксической лучевой терапии на вторичные очаги в печени. Установлено четыре рентген-контрастных маркера в область метастатических очагов печени 13 января 2025 г. С 30 января по 14 февраля 2025 г. проведено три курса

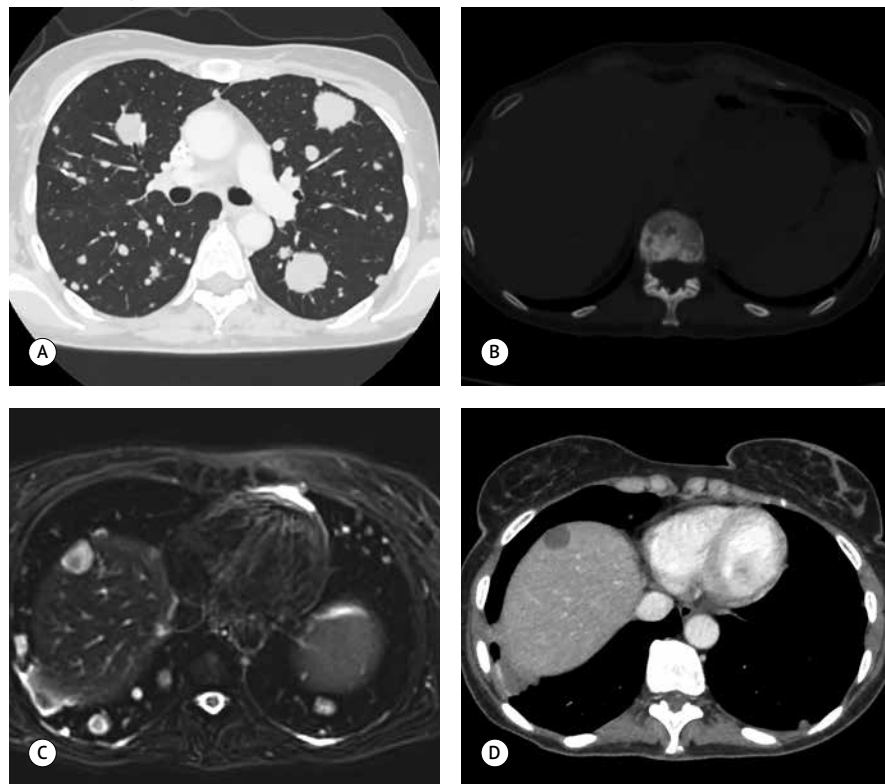
● **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости от октября 2022 г.

● **Figure 1.** Chest and abdomen CT scans dated October 2020



А – множественные мягкотканые гиповаскулярные метастазы в легких размерами от 5 до 20 мм, общее количество более 100; В, С – отсутствие метастатического поражения печени

- **Рисунок 2.** Контрольные исследования органов грудной клетки и брюшной полости от сентября 2024 г., прогрессирование после 20 месяцев стабилизации
- **Figure 2.** Follow-up chest and abdomen examinations dated September 2024; disease progression after a 20-month period of stability



A – рост метастатических очагов в легких (КТ); B – бластический очаг в теле Th12 (КТ); C, D – вторичный очаг в S8 печени (КТ и МРТ соответственно)

стереотаксической терапии на аппарате «КиберНож», три фракции с разовой очаговой дозой 15 Гр.

При контроле выполнено МСКТ от 14 марта 2025 г.: состояние после комплексного лечения рака левой околоушной железы, КТ-картина уплотнения мягких тканей левой околоушной области и подвисочной ямки – без динамики, вероятно, послеоперационного характера. Метастатическое поражение легких, полостное образование в верхней доле правого легкого без динамики. Бластический очаг в теле Th12 позвонка. Гиподенсный очаг в S8 печени. В целом КТ-картина без динамики в сравнении с данными КТ от 25 сентября 2024 г.

В настоящее время в рамках терапии достигнута стабилизация по критериям RECIST, пациентка продолжает лечение. На данный момент клинически значимых нежелательных побочных реакций проводимой терапии не было отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует, что таргетная системная терапия все чаще становится вариантом выбора для пациентов с отдаленными метастазами опухолей СЖ. Все больше поступает информации об обнаружении молекулярных мишеней, к которым применима лекарственная терапия. Значительное количество распространенных опухолей СЖ положительны по рецепторам андрогенов (AR+) [11].

Два исследования I/II фазы, включающие пациентов с распространенным АКК СЖ с положительным слиянием гена *NTRK*, показали многообещающие объективные показатели ответа от 75 до 100% при использовании ингибитора TRK ларотректиниба. Объединенный анализ исследований II фазы и двух исследований I фазы, включающих 54 больных раком с положительным слиянием гена *NTRK*, показал объективный показатель ответа 57,4% для энтректиниба [16].

Результаты продолжающегося открытого исследования MyPathway II фазы, включающего 16 пациентов с распространенным HER2-положительным сверхэкспрессированным или амплифицированным АКК СЖ, показали, что пертузумаб в сочетании с трастузумабом был связан с 60%-й частотой объективного ответа. Медиана продолжительности ответа для этих пациентов составила 9,2 мес., терапия хорошо переносилась (лишь одно нежелательное явление 3-й степени, связанное с лечением) [17].

Пембролизумаб является вариантом для пациентов с ранее леченным рецидивирующим, неопера-

бельным или метастатическим АКК СЖ TMB-H или MSI-H/dMMR с основой на результатах исследования II фазы KEYNOTE-158, в которое вошли три пациента с АКК СЖ и TMB-H (≥ 10 mut/Mb) и два пациента с распространенным АКК СЖ MSI-H/dMMR [18].

Ленватиниб как вариант лечения рецидивирующей или метастатической АКК СЖ был оценен в двух испытаниях II фазы, которые продемонстрировали показатели контроля заболевания 88% (частичный ответ – 11,5–15,6%, стабилизация заболевания – 75,0–76,9%). На основании этих результатов и отсутствия других оснований на доказательствах вариантов лечения рецидивирующей или метастатической АКК СЖ ленватиниб является вариантом второй линии терапии [7].

Представляют интерес результаты, опубликованные во II фазе исследования ленватиниба у пациентов с прогрессирующей, рецидивирующей или метастатической АКК СЖ. Клинический эффект (частичный ответ и стабилизация заболевания в течение ≥ 6 мес.) был достигнут у 13 (40,6%) из 32 пациентов в течение ≥ 6 мес. У пяти пациентов (15,6%) была подтверждена частичная ремиссия, что соответствует целевой первичной конечной точке. У 24 пациентов (75%) наблюдалось стабильное течение заболевания, у одного пациента (3,1%) – прогрессирование. У большинства пациентов (21 из 32 пациентов, 66%) наблюдалась регрессия опухоли, при этом у 8 из 32 пациентов – уменьшение размера опухоли на $\geq 20\%$. Медиана времени участия в исследовании составила 5,2 мес.,

медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,5 мес. [19].

В исследовании L.D. Locati et al. оценивалась эффективность лenvатиниба у пациентов с рецидивирующей или метастатической АКК, были обнаружены три частичных ответа среди 26 участников. Уменьшение очагов поражения на 23–28% наблюдалось у 4 из 20 пациентов. Медиана ОВ составила 27 мес., медиана выживаемости без прогрессирования – 9,1 мес., а медиана продолжительности ответа – 3,1 мес. [20].

Таким образом, при рецидиве и неэффективности первой линии терапии рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование для подбора таргетного препарата. Результаты вышеуказанных исследований свидетельствуют о необходимости выработки стандартов молекулярно-генетической диагностики. Однако методы подбора лечения на основе анализа мутаций, которые обычно используют сегодня, оказываются полезными лишь у 15–20% онкологических больных. Аналитическая платформа «Онкобокс», позволяющая предсказать эффективность более 170 таргетных и иммунотерапевтических препаратов для лечения рака на основе анализа изменений в ДНК и РНК, полученных из образца опухоли, является еще одним шагом к повышению эффективности

лечения и персонифицированности терапии, позволяя при каждом случае болезни учитывать молекулярные особенности опухоли конкретного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКК СЖ – это редкая и агрессивная злокачественная опухоль, характеризующаяся медленным ростом, но высокой склонностью к рецидивированию и метастазированию. Несмотря на достижения в онкологии, лечение АКК остается сложной задачей: опухоль часто устойчива к стандартной химио- и лучевой терапии. В настоящее время при распространенном АКК в качестве метода выбора возможно использование молекулярно-генетического тестирования для молекулярного профилирования опухоли совместно с персонифицированным подбором химиопрепаратов при помощи аналитической платформы «Онкобокс». По нашему мнению, такой подход позволяет в условиях недостаточных данных провести максимально эффективную и актуальную химиотерапию распространенного рецидивного АКК СЖ.



Поступила / Received 08.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.11.2025

Принята в печать / Accepted 14.11.2025

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>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2024. 276 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
- Castellnuovo P, Turri-Zanoni M. Adenoid Cystic Carcinoma. *Adv Otorhinolaryngol*. 2020;84:197–209. <https://doi.org/10.1159/000457939>.
- Saleh E, Ukwas A. Adenoid Cystic Carcinoma of Salivary Glands: A Ten-Year Review and an Assessment of the Current Management, Surgery, Radiotherapy, and Chemotherapy. *Int J Otolaryngol*. 2023;7401458. <https://doi.org/10.1155/2023/7401458>.
- Gao T, Shen Z, Ma C, Li Y, Kang X, Sun M. The CCL5/CCR5 Chemotactic Pathway Promotes Perineural Invasion in Salivary Adenoid Cystic Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018;76(8):1708–1718. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.02.009>.
- Болотина ЛВ, Владимирова ЛЮ, Деньгина НВ, Кутукова СИ, Новик АВ, Романов ИС. Опухоли головы и шеи. *Злокачественные опухоли*. 2024;14(3s2-1):160–182. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09>.
- Bolotina LV, Vladimirova LY, Dengina NV, Kutukova SI, Novik AV, Romanov IS. Tumors of the head and neck. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2-1):160–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-09>.
- Colevas AD, Cmelak AJ, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Birkeland AC et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2025. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23(2):2–11. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.0007>.
- Ishida E, Ogawa T, Rokugo M, Ishikawa T, Wakamori S, Ohkoshi A et al. Management of adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single-institute study with over 25-year follow-up. *Head Face Med*. 2020;16(1):14. <https://doi.org/10.1186/s13005-020-00226-2>.
- Ali S, Palmer FL, Katabi N, Lee N, Shah JP, Patel SG, Ganly I. Long-term local control rates of patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck managed by surgery and postoperative radiation. *Laryngoscope*. 2017;127(10):2265–2269. <https://doi.org/10.1002/lary.26565>.
- Саприна ОА, Кропотов МА, Тюляндин СА, Ганина КА, Козлов НА, Выжигина ББ. Современные тенденции в лечении рецидивирующего аденоиднокистозного рака слюнных желез: клинический случай. *Опухоли головы и шеи*. 2022;12(4):109–115. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-4-109-115>.
- Saprina OA, Kropotov MA, Tulyandin SA, Ganina KA, Kozlov NA, Vizigina BB. Current trends in the treatment of recurrent adenocystic cancer of the salivary glands: case report. *Head and Neck Tumors*. 2022;12(4):109–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-4-109-115>.
- Locati LD, Cavalieri S, Bergamini C, Resteghini C, Colombo E, Calareso G et al. Abiraterone Acetate in Patients With Castration-Resistant, Androgen Receptor-Expressing Salivary Gland Cancer: A Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4061–4068. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00468>.
- Филиппов ИА, Шведский МС, Гайсина ЕА, Бахова ЛА. Положительные результаты лечения аденоиднокистозной карциномы околоушной слюнной железы лenvатинибом. *Опухоли головы и шеи*. 2024;14(3):10–13. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-10-13>.
- Filippov IA, Shvedsky MS, Gaisina EA, Bakhova LA. Positive results of treatment of adenocystic carcinoma of the parotid salivary gland with lenvatinib. *Head and Neck Tumors*. 2024;14(3):10–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-10-13>.
- Liu H, Chen L, Wang C, Zhou H. The expression and significance of vascular endothelial growth factor A in adenoid cystic carcinoma of palatal salivary gland. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(12):5869–5875. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07502-8>.
- Yamamoto Y, Matsui J, Matsushima T, Obashi H, Miyazaki K, Nakamura K et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell*. 2014;6:18. <https://doi.org/10.1186/2045-824X-6-18>.
- Okamoto K, Kodama K, Takase K, Sugi NH, Yamamoto Y, Iwata M, Tsuruoka A. Antitumor activities of the targeted multi-tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) against RET gene fusion-driven tumor models. *Cancer Lett*. 2013;340(1):97–103. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.07.007>.
- Moriyama E, Nagasu S, Tanaka T, Shimotsuura Y, Ono T, Umeno H et al. Case Report: A case of complete response to entrectinib in NTRK fusion gene-positive parotid gland cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1247435. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1247435>.
- Kurzrock R, Bowles DW, Kang H, Meric-Bernstam F, Hainsworth J, Spigel DR et al. Targeted therapy for advanced salivary gland carcinoma based on molecular profiling: results from MyPathway, a phase IIa multiple basket study. *Ann Oncol*. 2020;31(3):412–421. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.018>.
- Cohen RB, Delord JP, Doi T, Piha-Paul SA, Liu SV, Gilbert J et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma: Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(11):1083–1088. <https://doi.org/10.1097/JCO.0000000000000429>.
- Tchekmedyan V, Sherman EJ, Dunn L, Tran C, Baxi S, Katabi N et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1529–1537. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01859>.
- Locati LD, Galbiati D, Calareso G, Alfieri S, Singer S, Cavalieri S et al. Patients with adenoid cystic carcinomas of the salivary glands treated with lenvatinib: Activity and quality of life. *Cancer*. 2020;126(9):1888–1894. <https://doi.org/10.1002/cncr.32754>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ю. Попов, Т.П. Байтман

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

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

Обзор литературы – В.А. Макаров, Т.П. Байтман, А.Д. Симонов

Анализ материала – Т.П. Байтман, А.Д. Симонов, А.М. Мудунов, А.А. Грицкевич

Редактирование – Т.П. Байтман, Д.В. Калинин, Е.В. Кондратьев, А.А. Грицкевич

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ю. Попов, А.А. Грицкевич

Contribution of authors:

The concept of the article – Anatoly Yu. Popov, Tatiana P. Baitman

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

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

Literature review – Vladislav A. Makarov, Tatiana P. Baitman, Anton D. Simonov

Analysis of the material – Tatiana P. Baitman, Anton D. Simonov, Ali M. Mudunov, Aleksander A. Gritskevich

Editing – Tatiana P. Baitman, Dmitry V. Kalinin, Evgeny V. Kondratyev, Aleksander A. Gritskevich

Approval of the final version of the article – Anatoly Yu. Popov, Aleksander A. Gritskevich

Согласие пациента 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 им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <http://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Симонов Антон Дмитриевич, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <http://orcid.org/0000-0003-3202-6873>; dr.simonov@uro-ixv.ru

Байтман Татьяна Павловна, к.м.н., научный сотрудник отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. 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

Макаров Владислав Александрович, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <http://orcid.org/0000-0001-9838-4759>

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., заведующий отделением опухолей головы и шеи, Онкологический центр «Лапино 2»; 143081, Московская обл., Россия, д. Лапино, 1-е Успенское ш., д. 111; <http://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

Кондратьев Евгений Валерьевич, к.м.н., заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. 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 им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>; dmitry.v.kalinin@gmail.com

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий отделением урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. 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

Information about the authors:

Anatoly Yu. Popov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, 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

Anton D. Simonov, Oncologist, 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

Tatiana P. Baitman, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Assistant of the Department of Urology and Operative Nephrology with a Course in 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

Vladislav A. Makarov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Chemotherapy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-9838-4759>

Ali M. Mudunov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Head and Neck Tumors Department, Oncology Center "Lapino 2"; 111, 1st Uspenskoe Shosse, Lapino Village, Moscow Region, 143081, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

Evgeny V. Kondratyev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology and Magnetic Resonance Imaging Department, 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

Aleksander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Professor, Department of Urology and Operative Nephrology with a Course in Oncourology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Сложность прижизненной диагностики лимфомы Ходжкина: клинический случай

Н.Ю. Цибульская^{1,2✉}, solna33@yandex.ru, Е.И. Харьков^{1,2}, М.М. Петрова¹, Н.С. Дукалев², Я.А. Помазкина¹, В.С. Приходько¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

² Больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича; 660062, Россия, Красноярск, ул. Курчатова, д. 17

Резюме

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – редкое В-клеточное лимфоидное злокачественное новообразование. Клиническая картина ЛХ неспецифична, высоковариабельна, что может вызывать трудности дифференциальной диагностики данного заболевания. В группу дифференциальной диагностики с ЛХ попадают инфекционные, аутоиммунные и другие злокачественные заболевания. При своевременном начале лечения смертность от данного заболевания крайне низка. Однако задержки в начале терапии могут приводить к ухудшению прогноза и летальному исходу. Основным симптом ЛХ – постепенно развивающаяся асимметричная безболезненная лимфаденопатия, которая длительное время может оставаться бессимптомной. У 90% лиц молодого возраста отмечается поражение лимфатических узлов выше диафрагмы, и лишь у 10% имеется поражение лимфоидных органов ниже диафрагмы. Представленный клинический случай ЛХ у женщины 48 лет демонстрирует трудности прижизненной диагностики данного заболевания. Ведущими симптомами заболевания явились лихорадка и лимфаденопатия глубоко расположенных лимфоузлов, которые определялись визуализирующими методами исследования. Переоценка результатов визуализирующих методов диагностики, низкий уровень первоначальной настороженности в отношении злокачественного заболевания, отсутствие периферической лимфаденопатии и в связи с этим сложности биопсии увеличенных лимфоузлов, присоединение коронавирусной инфекции не позволили верифицировать диагноз прижизненно и привели к летальному исходу. В статье представлены этапы дифференциального поиска и влияние коронавирусной инфекции на течение заболевания. Данный клинический случай демонстрирует сложности интерпретации результатов дополнительных визуализирующих методов диагностики при ЛХ и недостаточной осведомленности врачей о клинических проявлениях и диагностических критериях данного заболевания.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, клетки Березовского – Штернберга, лимфаденопатия, коронавирусная инфекция, лихорадка, лимфопролиферативные заболевания, биопсия лимфоузла

Для цитирования: Цибульская НЮ, Харьков ЕИ, Петрова ММ, Дукалев НС, Помазкина ЯА, Приходько ВС. Сложность прижизненной диагностики лимфомы Ходжкина: клинический случай. *Медицинский совет*. 2025;19(21):162–168. <https://doi.org/10.21518/ms2025-484>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulty of lifetime diagnosis of Hodgkin lymphoma: Case report

Natalya Yu. Tsibulskaya^{1,2✉}, solna33@yandex.ru, Evgeny I. Kharkov^{1,2}, Marina M. Petrova¹, Nikolay S. Dukalev², Yana A. Pomazkina¹, Vladislav S. Prihodko¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Karpovich Emergency Hospital; 17, Kurchatova St., Krasnoyarsk, 660062, Russia

Abstract

Hodgkin's lymphoma (HL) is a rare B-cell lymphoid malignancy. Its clinical presentation is nonspecific and highly variable, which can complicate differential diagnosis. Differential diagnosis of HL includes infectious, autoimmune, and other malignant conditions. With timely treatment, mortality from this disease is extremely low. However, delays in therapy can lead to a worse prognosis and even death. The main symptom of HL is gradually developing asymmetric painless lymphadenopathy, which can remain asymptomatic for a long time. Ninety percent of young adults have lymph node involvement above the diaphragm, while only 10% have lymphoid organ involvement below the diaphragm. This clinical case of HL in a 48-year-old woman demonstrates the difficulties of antemortem diagnosis of this disease. The leading symptoms of the disease were fever and lymphadenopathy of the deep lymph nodes, which were determined by imaging studies. Overestimation of the results of imaging diagnostics, a low initial suspicion for malignancy, the absence of peripheral lymphadenopathy, and, consequently, difficulties in biopsy of the enlarged lymph nodes, along with the addition of coronavirus infection, prevented verification of the diagnosis during life and led to a fatal outcome. This article presents the stages of differential diagnosis and the impact of coronavirus infection on the course of the disease. This clinical case demonstrates the difficulties in interpreting the results of additional imaging diagnostics in HL and the lack of awareness among physicians of the clinical manifestations and diagnostic criteria of this disease.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, Berezovsky-Sternberg cells, lymphadenopathy, coronavirus infection, fever, lymphoproliferative diseases, lymph node biopsy

For citation: Tsibulskaya NYu, Kharkov EI, Petrova MM, Dukalev NS, Pomazkina YaA, Prikhodko VS. Difficulty of lifetime diagnosis of Hodgkin lymphoma: Case report. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(21):162–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-484>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – редкое В-клеточное лимфоидное злокачественное новообразование. Рост опухоли начинается в лимфоузлах, долго не распространяясь на костный мозг. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения в год, смертность достигает 0,61 случая на 100 тыс. населения в год. Заболевание встречается в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16–35 лет. В последние годы отмечается рост заболеваемости, особенно у женщин [1–4]. Выделяют несколько подтипов ЛХ, наиболее часто регистрируется классическая ЛХ с нодулярным склерозом (70%) и классическая ЛХ со смешанно-клеточным типом (25%) [5, 6].

Основной симптом ЛХ – постепенно развивающаяся асимметричная безболезненная лимфаденопатия, которая длительное время может оставаться бессимптомной. Чаще поражаются надключичные, нижнечелюстные, шейные, медиастинальные лимфоузлы. Характерны неспецифические симптомы интоксикации: лихорадка выше 38 °C не менее 3 дней подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты, упорный кожный зуд, похудение на 10% массы тела за последние 6 мес. При прогрессировании заболевания и поражении верхнего средостения появляется навязчивый сухой кашель, синдром сдавления верхней полой вены, охриплость голоса, дисфагия, диспноэ [1, 7, 8].

Если лечение начато своевременно, выживает 95–98% пациентов, рецидивирует опухоль крайне редко [5, 7–9]. Однако клиническая картина ЛХ неспецифична, в связи с чем ее можно спутать со многими заболеваниями. Среди инфекционных заболеваний наибольшую трудность дифференциальной диагностики представляют ВИЧ, туберкулез и инфекционный мононуклеоз. Среди аутоиммунных заболеваний – системная красная волчанка, ревматоидный артрит, саркоидоз [5, 10]. Перечисленные заболевания объединяет лимфаденопатия, лихорадка, признаки воспалительного ответа организма.

Представляем клинический случай ЛХ, представляющий трудности прижизненной диагностики данного заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Ш. 48 лет, обратилась по направлению от терапевта в приемный покой больницы скорой медицинской помощи с жалобами на ноющие боли в поясничной области с обеих сторон, повышение температуры тела до 39 °C. В анамнезе 1,5 мес. беспокоят ежедневные подъемы температуры тела до 39 °C, слабость, иногда сухой кашель. До данного момента считала себя здоровой. В связи

с длительной лихорадкой проходила лечение и обследование у терапевта по месту жительства, принимала по назначению амоксиклав, затем сумамед без значимого эффекта: на время приема препаратов температура тела снижалась до субфебрильных цифр, после окончания терапии лихорадка возобновлялась до фебрильных цифр. Обследовалась амбулаторно, по ультразвуковому исследованию (УЗИ) заподозрен воспалительный процесс в малом тазу, направлена на стационарное лечение в гинекологию, где находилась неделю с подозрением на обострение хронического сальпингита с образованием сактосальпинксов с двух сторон. Проведено оперативное лечение в объеме лапароскопии, удаление паратубарной кисты слева. По гистологии операционного материала определена стенка кисты, представленная соединительной тканью и высланная трубно-маточным эпителием. Во время нахождения в стационаре и после выписки сохранялась повышенная температура тела 37–38 °C, нормализующаяся на фоне приема жаропонижающих препаратов. Учитывая длительную лихорадку до фебрильных цифр на фоне антибактериальной терапии, ноющие боли в поясничной области, направлена терапевтом для дальнейшего лечения в стационар. Госпитализирована с подозрением на острый пиелонефрит. При поступлении в общем анализе мочи лейкоцитурия, бактериурия. В ходе дообследования диагноз пиелонефрита не подтвердился. С рабочим диагнозом «Лихорадка неясного генеза» продолжен диагностический поиск для исключения опухоли малого таза, лимфопролиферативного заболевания. По магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза была выявлена массивная внутрибрюшная лимфаденопатия, лимфоузлы в малом тазу, прорастающие в матку, образующие конгломераты, правосторонняя подвздошная лимфаденопатия. МРТ-картина инфильтративного опухолевого поражения эндометрия с распространением патологического процесса на миометрий (в области передней стенки более чем на ½ его толщины). Многочисленные разнокалиберные очаговые образования вторичного характера (mts) в структуре тел поясничных позвонков, крестца, костей таза, бедренных костей. По данным МРТ: *Suspicio cancer corpus uteri T2N1M1, FIGO IV* (достоверно не исключается микст-онкопатология: *cancer corpus uteri* + лимфопролиферативное заболевание). Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: в верхней и нижней долях справа и в нижней доле слева отмечались очаговые уплотнения до 5 мм в диаметре. КТ органов брюшной полости: определяются множественные увеличенные лимфоузлы: в воротах печени, парааортальные, по ходу наружных, внутренних и общих подвздошных сосудов справа, а также паракавально визуализируются многочисленные увеличенные, отдельные с тенденцией

к формированию конгломератов от 4 мм в диаметре до 73 * 50 * 57 мм. КТ-картина лимфаденопатии (лимфо-пролиферативное заболевание), гепатомегалии, жирового гепатоза. В анализе крови в динамике развилась лейкопения 4,8–3,6 * 10⁹/л без палочкоядерного сдвига, легкой степени гипохромная анемия, ускорение СОЭ до 64–69 мм/ч. В биохимическом анализе крови повышены уровни прокальцитонина 0,15–6,42 нг/мл (норма 0–0,07), С-реактивного белка 277,87–337,5 мг/л (норма 0–5), фибриногена 6,04 г/л (норма 2–4), ферритина 2161,4 мкг/л (норма 20–200), Д-димера 1797 – 4738 нг/мл (норма 0–500), общего иммуноглобулина Е 953,7 ед/мл (норма 0–100), циркулирующих иммунных комплексов 253 усл. ед (норма 0–120); LE-клетки не обнаружены. Ревматоидный фактор 14,9 МЕ/мл (норма менее 14). Определение белка Бенс-Джонса в моче дало отрицательный результат. Прямая проба Кумбса отрицательная. Антитела к ВИЧ (HIV1/2) и антиген р24 – отрицательные. Креатинин, мочевины, трансаминазы, калий, натрий, общий белок, глюкоза крови в пределах нормы. Анализ крови на антитела IgM и G к описторхозу отрицательный. ДНК Cytomegalovirus (количественный) не обнаружена. ДНК вируса герпеса 6-го типа не обнаружена (таблица).

Осмотр онколога дистанционно: объемное образование малого таза справа (Suspicio cancer uteri). Объемное образование селезенки? Лимфаденопатия забрюшинного пространства. Рекомендована плановая консультация в онкоцентре. УЗИ мягких тканей: при обзорном сканировании паховых лимфоузлов патологий не выявлено. Планировался перевод в отделение гинекологии для проведения гистероскопии, однако на 5-е сут. госпитализации полимеразная цепная реакция (ПЦР) РНК COVID-19 положительная, в связи с чем проводилась стандартная терапия коронавирусной инфекции, в т. ч. глюкокортикоидными, ремдесивиром, а также продолжалась массивная антибактериальная терапия. Учитывая диагностическую неясность больной, проведен врачебный консилиум, в ходе которого принято решение, что коронавирусная инфекция COVID-19 средней тяжести, имеет место

● **Таблица.** Исследование иммунологического статуса при клеточном иммунодефиците

● **Table.** Study of immunological status in cellular immunodeficiency

Показатель	Результат	Ед. измерения	Норма
CD3+CD45+ Т-лимфоциты, %	73	%	(55–80)
CD3+CD45+ Т-лимфоциты	105,35 <	кл/мкл	(800,00–2200,00)
CD3+CD4+ Т-хелперы, %	32	%	(31–51)
CD3+CD4+ Т-хелперы	46 <	кл/мкл	(600–1600)
CD3+CD8+ цитотоксические лимфоциты, %	41 >	%	(12–30)
CD3+CD8+ цитотоксические лимфоциты	59 <	кл/мкл	(190–650)
иммунорегуляторный индекс	0,78 <	безразм. ед.	(1,00–2,50)

коморбидная неуточненная патология (миелолипролиферативное заболевание, рак эндометрия, хроническая медленноразвивающаяся вирусная инфекция – цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барра). Учитывая усиление лихорадочного и интоксикационного синдромов, увеличение С-реактивного белка без значимого ответа на терапию системными глюкокортикоидными, данную ситуацию расценили как развитие цитокинового шторма, в связи с чем больная получила терапию олокизумабом.

На фоне проводимой терапии отмечалось снижение температуры тела до 36,6–37,2 °С. Учитывая прогрессирование гипохромной анемии до уровня гемоглобина 79 г/л, проведена гемотрансфузия одноклассной эритроцитной массы. В динамике получены отрицательный ПЦР-мазок на коронавирусную инфекцию и относительная стабилизация состояния, в связи с чем больная была переведена для дальнейшего обследования в отделение гинекологии. Выполнена гистерорезектоскопия с тотальной резекцией эндометрия, резекционной биопсией эндоцервикса. По результатам гистологического исследования признаков опухолевого роста не обнаружено. В анализе крови онкомаркер рака яичников и его метастазов Ca-125 в пределах нормы. В отделении гинекологии, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, возобновилась лихорадка до фебрильных цифр, в связи с чем продолжен диагностический поиск лимфолипролиферативного заболевания, миеломной болезни, новообразования. В рамках данного поиска получены результаты следующих обследований. Анализ мочи на свободные легкие цепи иммуноглобулинов каппа (М) – 27,82 мкг/мл (норма 0,4–20,0) и лямбда (М) 30,83 мкг/мл (норма 0,3–5,0). Анализ транслокации t (11;14) (q13; q32) (FISH, количественный) – в проанализированных интерфазных ядрах данная транслокация не обнаружена. Анализ крови на бета-2-микроглобулин – 4,03 мг/л (норма 0,97–2,64). Парпротеин (М-градиент) отсутствует. Антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2, IgG – положительный. Тип свечения – ядерный крапчатый, титр 1:160; цитоплазматический митохондриальный, титр 1:160. Титр 1:160 и выше в большинстве случаев ассоциирован с наличием системного заболевания, однако обнаружение аутоантител при отсутствии клинических признаков не является достаточным основанием для постановки диагноза. Компонент системы комплемента C3 2,06 г/л (0,83–1,93), C4 0,27 г/л (0,15–0,57). Двуспиральная (нативная) ДНК: антитела. Посев крови, мочи на стерильность – роста не дал. Рентгенологическое исследование костей черепа (с целью исключения признаков миеломной болезни): травматических, деструктивных изменений свода черепа не выявлено.

Консультирована гематологами: изменения в гемограмме вторичного характера на фоне длительного интоксикационного синдрома, данных за гемобластоз нет. Рекомендовано проведение биопсии лимфоузла, возможно подвздошного справа, при отсутствии возможности эксцизионной биопсии периферического лимфоузла – проведение диагностической лапароскопии с биопсией внутрибрюшных лимфоузлов. В пункции костного мозга не нуждается, впечатление о миеломной болезни не складывается.

Проведен повторный консилиум, в ходе которого сделано заключение: учитывая лимфаденопатию, длительную лихорадку без эффекта от проводимой терапии, заключение онколога, данные МРТ малого таза, гипохромную анемию, лейкопению, тромбоцитопению, для верификации диагноза необходима пункция лимфоузла. Наружных увеличенных лимфоузлов нет. Учитывая локализацию внутренних увеличенных лимфоузлов, их пункция затруднительна. Учитывая результаты дообследований, наиболее вероятно, что у больной онкологический процесс – лимфома. Больная была направлена в онкологический диспансер для определения дальнейшей тактики обследования. Консультирована онкологами диспансера, диагноз «Suspicio. Лимфопролиферативное заболевание. Лимфаденопатия». Рекомендована позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) КТ, повторный осмотр с решением вопроса о биопсии лимфатического узла. Провести ПЭТ-КТ не удалось ввиду тяжелого состояния больной: гипотония, интоксикационный синдром.

В последующие три дня быстрое нарастание интоксикационного синдрома с развитием полиорганной недостаточности и летального исхода.

По результатам аутопсии первоначально был выставлен диагноз «Множественная миелома». В пользу данного диагноза свидетельствовали изменения в мозговом отделе черепа: по внутренней поверхности костей единичные очаги просветления костной ткани в виде кратеров диаметром до 0,7 см с истончением костной ткани до 0,1 см (рис. 1). Интересными оказались находки при изучении печени. Размеры печени 22 x 16 x 11 см, массой 2200 г, плотной консистенции; поверхность гладкая, желто-коричневого цвета; на разрезе желто-коричневого цвета с множественными очагами плотно-эластичной консистенции бордово-коричневого цвета диаметром до 3 см (рис. 2).

Селезенка обычной формы, размером 11 x 6 x 4 см, массой 220 г, плотно-эластичной консистенции. Капсула ее морщинистая, синюшно-бордового цвета. На разрезе темно-вишневого цвета, с множественными очагами плотно-эластичной консистенции серо-коричневого цвета диаметром до 1,7 см, соскоб скудный, тканевый. Бифуркационные лимфоузлы размером до 1 x 1 см, на разрезе серые с черным крапом. Парааортальные лимфатические узлы в брюшном отделе увеличены, в виде «пакетов», размерами до 5 x 2,5 x 2 см, эластичной консистенции, на разрезе бесструктурного строения серо-коричневого цвета с кровоизлияниями. В правой подвздошной области, в области правого яичника, определяются увеличенные лимфатические узлы размерами до 7 x 3 x 2,5 см, эластичной консистенции, на разрезе бесструктурного строения серо-коричневого цвета с кровоизлияниями (рис. 3).

Костный мозг правой бедренной кости бордового цвета; правой подвздошной кости пестрый, желто-бордово-коричневого цвета; грудины пестрый, бордово-коричневого цвета, с кровью. При исследовании позвоночного столба визуальных патологических изменений не обнаружено; распилены L 4–5 позвонки, на распиле пестрые, темно-бордово-коричневого цвета, пористого вида.

● **Рисунок 1.** Мозговой отдел черепа с единичными очагами просветления костной ткани в виде кратеров (симптом пробойника)

● **Figure 1.** Cerebral part of the skull with isolated foci of clearing of bone tissue in the form of craters (punch symptom)



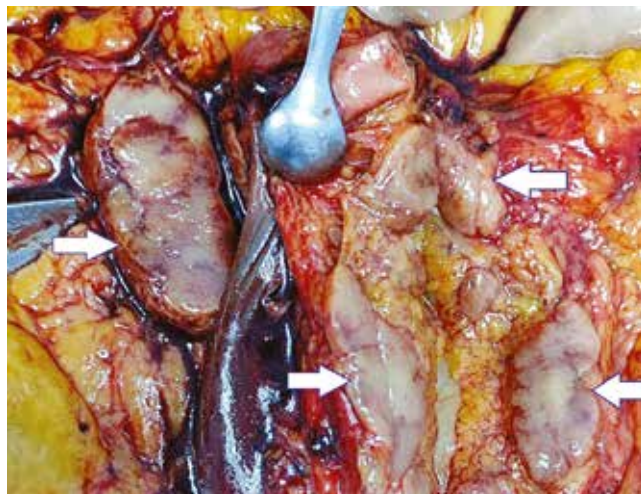
● **Рисунок 2.** Печень с множественными очагами плотно-эластичной консистенции бордово-коричневого цвета диаметром до 3 см

● **Figure 2.** Liver with multiple foci of dense elastic consistency, burgundy-brown color, up to 3 cm in diameter



● **Рисунок 3.** Лимфоузлы в правой подвздошной области

● **Figure 3.** Lymph nodes in the right iliac region.



Однако после гистологического исследования аутопсийного материала диагноз был изменен. Были обнаружены клетки Березовского – Штернберга, что позволило выставить диагноз «Лимфома Ходжкина». В препаратах черепа костная ткань с разрежением костного вещества; в отдельных полях зрения в межбаллочных пространствах разрастание фиброретикулярной ткани и диффузная инфильтрация атипически измененными мономорфными лимфоцитоподобными клетками, единичными клетками Березовского – Штернберга. Печень: полнокровие синусоидов, сосудов портальных трактов; диффузно-очаговые некрозы гепатоцитов, окруженные атипически измененными мономорфными лимфоцитоподобными клетками, клетками Березовского – Штернберга. Подвздошная кость, грудина, позвонок: в препаратах костная ткань с разрежением костного вещества; во всех полях зрения в межбаллочных пространствах выраженная миелоидная метаплазия. Лимфатические узлы подвздошные, парааортальные: в препаратах лимфатических узлов диффузная инфильтрация атипически измененными мономорфными лимфоцитоподобными клетками, клетками Березовского – Штернберга, очаговые некрозы (рис. 4).

По результатам гистологического исследования окончательный диагноз «Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный тип». Осложнения: альвеолярный отек. Асцит. Двухсторонний гидроторакс. Гидроперикард. Панцитопения. Острая почечная недостаточность. Печеночная недостаточность. Отек головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка. Сопутствующие заболевания: интрамуральная лейомиома дна матки.

ОБСУЖДЕНИЕ

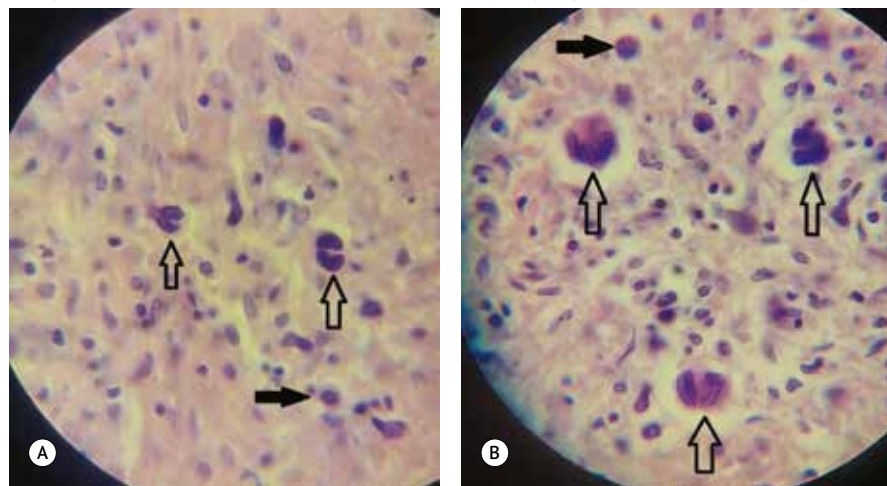
Прогноз при ЛХ обычно благоприятный, более 80–95% пациентов моложе 60 лет излечиваются от впервые выявленного заболевания. Однако смешанно-клеточный вариант лимфомы клинически проявляется на поздней стадии

заболевания, что приводит к задержке начала специфической терапии [5, 7, 11, 12]. Неверная диагностика заболевания ввиду сходства с другими состояниями может приводить к критическим задержкам в начале терапии и обуславливать плохой прогноз [5]. Подводя итог данного представленного клинического случая, можно выделить следующие трудности прижизненной диагностики ЛХ у данной больной. Первой причиной можно указать неверную трактовку результатов МРТ в пользу инфильтративного опухолевого поражения эндометрия, что привело к оперативному вмешательству и дополнительным методам обследования. Однако они не дали результатов в плане установления диагноза.

Следующая причина, что у больной отсутствовала генерализованная и, что особенно оказалось важным, периферическая лимфаденопатия. Первым проявлением ЛХ обычно является увеличение лимфоузлов, причем чаще всего это периферические, и из них чаще всего увеличиваются шейно-надключичные лимфоузлы, на втором месте, значимо уступая по частоте встречаемости, стоят лимфоузлы средостения [7]. Особенность расположения пораженных лимфоузлов у нашей пациентки привела практически к невозможности их исследования. У данной больной все лимфоузлы располагались глубоко в брюшной полости, в связи с чем их биопсия оказалась технически невозможной. Трудность пункции лимфоузлов была также связана с избыточной массой тела пациентки.

Смешанно-клеточная ЛХ более распространена в детской и старшей возрастных группах и обычно связана с более поздней стадией заболевания и худшим прогнозом [7]. От дебюта заболевания до летального исхода у нашей больной прошло около 2,5 мес. Быстротечность заболевания не позволила провести весь необходимый объем обследований. Коррективы в тактику ведения больной также внесло развитие коронавирусной инфекции. Ввиду относительно недавнего распространения коронавирусной инфекции в человеческой популяции, литературные данные по течению данной инфекции у боль-

- **Рисунок 4.** Ткань лимфатического узла под микроскопом (степень увеличения $\times 1000$)
- **Figure 4.** Lymph node tissue under a microscope (magnification level $\times 1000$)



Среди лимфоцитов, плазмочитов и гистиоцитов определяются опухолевые клетки – клетки Березовского – Штернберга – Рид (прозрачная стрелка вверх) и клетки Ходжкина (черная стрелка вправо). Клетки Березовского – Штернберга – Рид (светлые стрелки) – на фоне общего клеточного состава крупные клетки, содержащие два или более ядра, либо в ядре определяются две или более доли. Ядра содержат, как правило, одно крупное округлое ядрышко, возможно, несколько. Похожие по строению и размерам клетки называются клетками Ходжкина (темная стрелка), главное отличие – одно округлое ядро

ных с ЛХ единичные, разрозненные и противоречивые. Вызывает вопросы резкое усугубление состояния пациентки на фоне присоединения коронавирусной инфекции, несмотря на положительный эффект от терапии COVID-19. Возможно, быстрое прогрессирование ЛХ было спровоцировано терапией COVID-19. Согласно инструкции олокизумаб селективно связывается с человеческим интерлейкином-6 (ИЛ) и эффективно нейтрализует эффекты ИЛ-6 in vivo и in vitro. В свою очередь, ИЛ-6 стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов [13]. Так как ЛХ имеет преимущественно В-клеточную природу, то можно предположить, что на фоне терапии олокизумабом во время терапии коронавирусной инфекции у данной больной была положительная

клинико-лабораторная динамика, связанная именно с подавлением роста опухолевых клеток. Однако после прекращения терапии случился ускоренный рост опухолевых клеток, что привело к быстрому прогрессированию заболевания. В такой ситуации встает вопрос о возможности терапии олокизумабом больных с установленным диагнозом «Лимфома».

Поражение костного мозга наблюдается нечасто и в основном у больных, имеющих продвинутую фазу опухолевого процесса. Вовлечение в патологический процесс костного мозга характерно для смешанно-клеточного варианта лимфомы. Однако гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга используется в основном для определения стадийности процесса [1, 14]. Как видно из результатов аутопсии, проведение трепанобиопсии, вероятнее всего, не позволило бы выявить специфичные признаки ЛХ. Выраженная миелоидная метаплазия в костях с разрежением костного вещества имитировала на МРТ картину метастазов в поясничные позвонки, крестец, кости таза, обе бедренные кости, что вместе с заключением УЗИ малого таза и брюшной полости о наличии объемного образования малого таза справа и в селезенке направило по неверному диагностическому пути.

Диагноз «Лимфома» устанавливается исключительно при гистологическом исследовании лимфатических узлов, в связи с чем даже после проведения ПЭТ-КТ пациентка нуждалась бы в биопсии лимфоузла. Проведение ПЭТ-КТ позволяет уточнить стадию и локализацию очагов поражения, что имеет значение в оценке эффективности лечения [1, 12, 15]. Характерным признаком ЛХ считают образование гранулем, содержащих клетки Березовского – Штернберга. ЛХ на ранних стадиях не имеет специфических признаков и характеризуется высокой степенью вариабельности клинической картины, что осложняет клиническую диагностику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует сложности интерпретации результатов дополнительных визуализирующих методов диагностики при ЛХ и недостаточной осведомленности врачей о клинических проявлениях и диагностических критериях данного заболевания.

Поступила / Received 04.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2025

Принята в печать / Accepted 13.10.2025

Список литературы / References

1. Демина ЕА, Тумян ГС, Моисеева ТН, Михайлова НБ, Мякова НВ, Румянцев АГ и др. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. *Современная онкология*. 2020;22(2):6–33. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200132>.
2. Demina EA, Tumyan GS, Moiseeva TN, Mikhailova NB, Myakova NV, Rumyantsev AG et al. Hodgkin Lymphoma. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(2):6–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200132>.
3. Zhou L, Deng Y, Li N, Zheng Y, Tian T, Zhen Z et al. Global, regional, and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017: estimates from the 2017 Global Burden of Disease study. *J Hematol Oncol*. 2019;12:107. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0799-1>.
4. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE 3rd, Xu W et al.; NCD Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01281-9>.
5. Aslani A, Morsali S, Mousavi SE, Choupani S, Nejadghaderi ZY, Nejadghaderi SA. Adult Hodgkin lymphoma incidence trends in the United States from 2000 to 2020. *Sci Rep*. 2024;14:20500. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69975-3>.
6. Munir F, Hardit V, Sheikh IN, AlQahtani S, He J, Cuglievan B et al. Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future-A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10095. <https://doi.org/10.3390/ijms241210095>.
7. Демина ЕА. *Руководство по лечению лимфомы Ходжкина*. 2-е изд. М.: «Ре Медиа»; 2021. 96 с.
8. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97(11):1478–1488. <https://doi.org/10.1002/ajh.26717>.
9. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):116–132. <https://doi.org/10.3322/caac.21438>.
10. Lamb MJE, Roman E, Howell DA, Kane E, Bagguley T, Burton C. Hodgkin lymphoma detection and survival: findings from the Haematological Malignancy Research Network. *BJGP*. 2019;3(4):bjgpopen19X101668. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen19X101668>.
11. Howell DA, Hart RI, Smith AG, Macleod U, Patmore R, Roman E. Disease-related factors affecting timely lymphoma diagnosis: a qualitative study exploring patient experiences. *BJGP*. 2019;69(679):e134–e145. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X701009>.
12. Al-Juhaishi T, Ahmed S. Management of limited-stage Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2023;(1):500–509. <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000511>.
13. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN*. 2020;18(6):775–781. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0026>.
14. Тийс РП, Осипова ЛП. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор). *Медицинская генетика*. 2022;21(1):14–27. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27>.
15. Тийс РП, Осипова ЛП. Интерлейкин-6: it's role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases (literature review). *Medical Genetics*. 2022;21(1):14–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27>.
16. Даниленко АА, Фалалеева НА, Шахтарина СВ. История вопроса о роли биопсии костного мозга в системе стадирования классической лимфомы Ходжкина и современный взгляд в эру ПЭТ-КТ (обзор литературы). *Клиническая онкогематология*. 2023;16(4):351–360. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-4-351-360>.
17. Даниленко АА, Фалалеева НА, Шахтарина СВ. History of the role of bone marrow biopsy in the staging system of classical Hodgkin's lymphoma and a modern view in the era of PET-CT (literature review). *Clinical Oncohematology*. 2023;16(4):351–360. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-4-351-360>.
18. Kanoun S, Rossi C, Casasnovas O. [¹⁸F]FDG-PET/CT in Hodgkin Lymphoma: Current Usefulness and Perspectives. *Cancers*. 2018;10(5):145. <https://doi.org/10.3390/cancers10050145>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Харьков

Концепция и дизайн исследования – М.М. Петрова

Написание текста – Я.А. Помазкина, Н.Ю. Цибульская

Сбор и обработка материала – Н.С. Дукалев

Обзор литературы – В.С. Приходько

Анализ материала – Н.Ю. Цибульская

Редактирование – Я.А. Помазкина, В.С. Приходько

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.И. Харьков, М.М. Петрова

Contribution of authors:*Concept of the article* – **Evgeny I. Kharkov***Study concept and design* – **Marina M. Petrova***Text development* – **Yana A. Pomazkina, Natalya Yu. Tsibulskaya***Collection and processing of material* – **Nikolay S. Dukalev***Literature review* – **Vladislav S. Prikhodko***Material analysis* – **Natalya Yu. Tsibulskaya***Editing* – **Yana A. Pomazkina, Vladislav S. Prikhodko***Approval of the final version of the article* – **Evgeny I. Kharkov, Marina M. Petrova****Информация об авторах:**

Цибульская Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; кардиолог отделения кардиологии, Больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича; 660062, Россия, Красноярск, ул. Курчатова, д. 17; <https://orcid.org/0000-0003-0122-0884>; solna33@yandex.ru

Харьков Евгений Иванович, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; кардиолог отделения кардиологии, Больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича; 660062, Россия, Красноярск, ул. Курчатова, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-8208-0926>; Harkov-50@mail.ru

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; stk99@yandex.ru

Дукалев Николай Сергеевич, врач-патологоанатом, Больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича; 660062, Россия, Красноярск, ул. Курчатова, д. 17; <https://orcid.org/0009-0006-6959-4611>; exx124@yandex.ru

Помазкина Яна Александровна, ординатор второго года кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0009-0001-6951-980X>; lya666@mail.ru

Приходько Владислав Сергеевич, студент лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; <https://orcid.org/0009-0006-5547-5777>; vlad.paustov.91@mail.ru

Information about the authors:

Natalya Yu. Tsibulskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Cardiologist of the Department of Cardiology, Karpovich Emergency Hospital; 17, Kurchatova St., Krasnoyarsk, 660062, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0122-0884>; solna33@yandex.ru

Evgeny I. Kharkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Cardiologist of the Department of Cardiology, Karpovich Emergency Hospital; 17, Kurchatova St., Krasnoyarsk, 660062, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8208-0926>; Harkov-50@mail.ru

Marina M. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; stk99@yandex.ru

Nikolay S. Dukalev, Pathologist, Karpovich Emergency Hospital; 17, Kurchatova St., Krasnoyarsk, 660062, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-6959-4611>; exx124@yandex.ru

Yana A. Pomazkina, Resident of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-6951-980X>; lya666@mail.ru

Vladislav S. Prikhodko, Student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-5547-5777>; vlad.paustov.91@mail.ru

Успешное хирургическое лечение первично-множественного синхронного рака желудка и желчного пузыря

Е.А. Тонеев^{1,2✉}, e.toneev@inbox.ru, Н.Д. Крымзалова², В.Д. Куликов¹, Р.И. Лисютин¹, Е.П. Анохина¹, А.А. Мартынов¹, Ю.А. Карабанова¹, А.М. Пономаренко¹

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

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

Резюме

Рак желудка относится к числу наиболее распространенных онкологических заболеваний и занимает 5-е место по заболеваемости и смертности по данным GLOBOCAN-2022. Рак желчного пузыря встречается гораздо реже и занимает 22-е место по встречаемости. В 2022 г. было выявлено 122 000 новых случаев. Сочетанное возникновение этих нозологий встречается чрезвычайно редко. В мировой литературе описано ограниченное число случаев, в которых рассматриваются вопросы лечения пациентов с синхронным раком желудка и желчного пузыря. В данной работе приводится описание пациента, у которого диагностировано синхронное первично-множественное поражение желудка и желчного пузыря. Комплекс диагностических мероприятий, включавший эндоскопию, морфологическую верификацию и визуализирующие методы, позволил установить характер процесса и определить лечебную стратегию. Пациенту выполнено периоперационное лекарственное лечение по схеме FLOT, после чего произведена гастрэктомия с лимфодиссекцией и холецистэктомия. Терапия продолжена в адьювантном режиме. При последующем наблюдении признаков рецидива заболевания не выявлено. Приведенное наблюдение демонстрирует значимость дифференциальной диагностики между первичными опухолями и метастатическими изменениями, а также подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода при определении тактики лечения пациентов с редкими вариантами сочетанной онкологической патологии.

Ключевые слова: рак желудка, рак желчного пузыря, первично-множественный синхронный рак желчного пузыря и желудка

Для цитирования: Тонеев ЕА, Крымзалова НД, Куликов ВД, Лисютин РИ, Анохина ЕП, Мартынов АА, Карабанова ЮА, Пономаренко АМ. Успешное хирургическое лечение первично-множественного синхронного рака желудка и желчного пузыря. *Медицинский совет.* 2025;19(21):170–175. <https://doi.org/10.21518/ms2025-521>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Successful surgical treatment of primary synchronous multiple cancer of the stomach and gallbladder

Evgeny A. Toneev^{1,2✉}, e.toneev@inbox.ru, Natalia D. Krymzalova², Viktor D. Kulikov¹, Ruslan I. Lisyutin¹, Ekaterina P. Anokhina¹, Aleksander A. Martynov¹, Yulia A. Karabanova¹, Anna M. Ponomarenko¹

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

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

Abstract

Gastric cancer is among the most common malignant diseases and ranks fifth in incidence and mortality worldwide according to GLOBOCAN 2022. Gallbladder cancer is significantly less prevalent, ranking 22nd in terms of incidence, with 122 000 new cases reported in 2022. The synchronous occurrence of these malignancies is exceptionally rare. The global literature describes only a limited number of cases addressing therapeutic approaches in patients with synchronous gastric and gallbladder cancers. The present report describes a patient diagnosed with synchronous multiple primary malignancies of the stomach and gallbladder. A comprehensive diagnostic assessment, including endoscopy, histopathological verification, and imaging studies, enabled characterization of the disease and determination of the treatment strategy. The patient received perioperative systemic therapy using the FLOT regimen, followed by gastrectomy with lymph node dissection and cholecystectomy. Systemic therapy was subsequently continued in the adjuvant setting. During follow-up, no signs of disease recurrence were detected. This case highlights the importance of differential diagnosis between primary tumors and metastatic lesions, and underscores the necessity of a multidisciplinary approach when determining treatment strategies for patients with rare combinations of synchronous oncological diseases.

Keywords: gastric cancer, gallbladder cancer, primary synchronous multiple cancer of the gallbladder and stomach

For citation: Toneev EA, Krymzalova ND, Kulikov VD, Lisyutin RI, Anokhina EP, Martynov AA, Karabanova YuA, Ponomarenko AM. Successful surgical treatment of primary synchronous multiple cancer of the stomach and gallbladder. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(21):170–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-521>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной онкологии и хирургии в лечении рака желудка и рака желчного пузыря, тактика ведения пациентов при их синхронном возникновении остается дискуссионной. По данным отечественной и зарубежной литературы, синхронное поражение желудка и желчного пузыря описано крайне редко – в единичных клинических наблюдениях.

Кроме того, при сочетанном поражении желудка и желчного пузыря необходимо проводить дифференциальную диагностику метастатического поражения желчного пузыря при раке желудка с первичным раком желчного пузыря. Ввиду редкости подобных наблюдений отсутствуют единые подходы к ведению этих пациентов и по выбору оптимальной периоперационной лекарственной терапии. Приведено шестое клиническое наблюдение успешного лечения синхронного первичного рака желудка и желчного пузыря.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» и ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» г. Ульяновска.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Б. 1960 года рождения, впервые обратился в региональный онкологический диспансер в мае 2024 г. с жалобами на дискомфорт в эпигастриальной области после приема пищи. Была выполнена ФГДС (фиброгастродуоденоскопия), результат: пищевод свободно проходит, кардиальный отдел смыкается. В теле желудка ближе к малой кривизне новообразование до 5 см, с неровными краями, покрытое фибрином. Привратник проходим, луковица двенадцатиперстной кишки без особенностей. Выполнена биопсия новообразования. Гистологическое исследование полученного биоптата – аденокарцинома желудка. Пациент был направлен в региональный онкологический диспансер. При обращении: общее состояние удовлетворительное, статус по ECOG – 1 балл. Семейный анамнез по онкологическим заболеваниям не отягощен. Выполнен анализ онкологических маркеров: РЭА 3,76 нг/мл, СА-19-9 41 ЕД/мл. Сопутствующая патология не выражена. Выполнена повторная ФГДС с ЭУС (эндоскопическое ультразвуковое исследование) – в области кардии и тела желудка новообразование, глубина инвазии опухолевого процесса до мышечного слоя. Имеются единичные парагастральные лимфоузлы до 12–14 мм, их структура неоднородна. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости: в легких инфильтративных и опухолевых изменений не выявлено, внутригрудные лимфатические узлы не изменены. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется, в желудке в области малой кривизны визуализируется новообразование до 48 мм, стенки на данном протяжении утолщены до 12 мм (рис. 1)

и накапливают контрастное вещество. Вдоль общей печечной артерии единичные лимфоузлы до 12 мм. В просвете желчного пузыря визуализируется новообразование 17 мм с признаками накопления контрастного вещества (рис. 2).

Пациенту выполнена диагностическая лапароскопия, данных за перитонеальный карциноматоз не получено. После обследования был проведен мультидисциплинарный консилиум. Выставлен диагноз «Первично-множественный синхронный рак. 1. С16.2 – рак тела желудка cT2N2M0 IIA стадии. 2. C23 Рак желчного пузыря cT1N0M0 I стадии».

Назначено проведение периоперационной химиотерапии по схеме FLOT (Доцетаксел 100 мг в/в капельно в 1-й день, Оксалиплатин 170 мг в/в капельно в 1-й день, Лейковорин 400 мг в/в капельно в 1-й день, Фторурацил 5200 мг в/в помпой в течение 48 ч) с последующей оценкой возможности оперативного лечения. Проведено 4 курса полихимиотерапии, переносимость удовлетворительная: отмечались эпизоды лейкопении 1–2-й степени, купированные без изменения сроков лечения. После проведенного лечения выполнена контрольная компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости,

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография пациента Б., состояние желудка до операции

● **Figure 1.** CT scan of patient Б., stomach condition before surgery

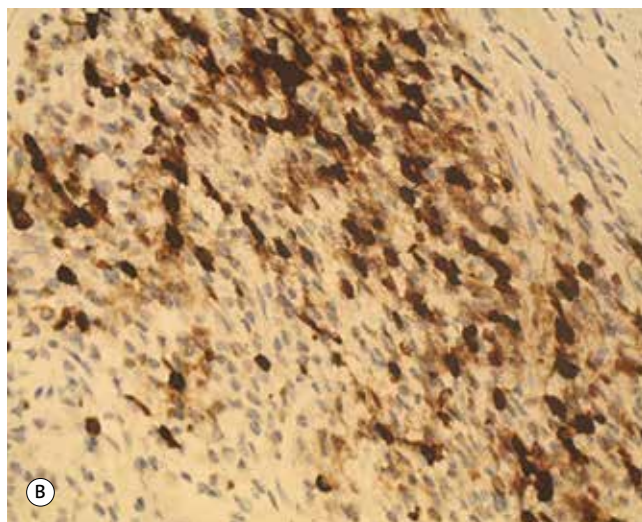
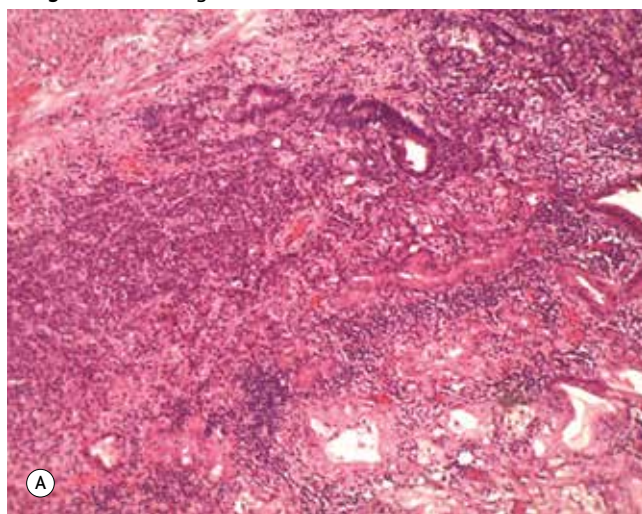


● **Рисунок 2.** Компьютерная томография пациента Б., состояние желчного пузыря до операции

● **Figure 2.** CT scan of patient Б., gallbladder condition before surgery



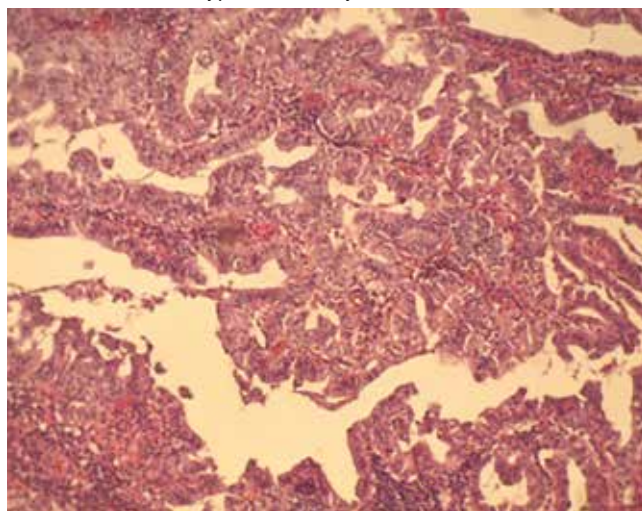
- **Рисунок 3.** Гистологическое исследование
- **Figure 3.** Histological examination



А – смешанная аденонейроэндокринная карцинома желудка (MANEC). Гематоксилин и эозин, x200; В – иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину, x200

- **Рисунок 4.** Высокодифференцированная аденокарцинома желчного пузыря, интестинальный тип. Гематоксилин и эозин, x200

- **Figure 4.** Well-differentiated adenocarcinoma of the gallbladder, intestinal type. Hematoxylin and eosin, x200



проведена оценка по RECIST, без признаков прогрессирования (Stable Disease- SD). В августе была выполнена комбинированная гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода, холецистэктомия от шейки, лимфодиссекция D2. Интраоперационно выявлено следующее: в области малой кривизны желудка опухоль с распространением на кардию, лимфаденопатия не выражена, лимфодиссекция выполнялась без технических трудностей. В желчном пузыре опухоль без выхода на серозную оболочку, размером до 1,5 см, подвижная. Выполнена холецистэктомия от шейки. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений (рис. 3).

В последующем пациент получил еще 4 курса химиотерапии по схеме FLOT. Переносимость была неудовлетворительной: после каждого курса отмечались лейкопения 2–3-й степени и тромбоцитопения 1–2-й степени. Проводилась соответствующая коррекция указанных осложнений. При контрольном обследовании после завершения лечения признаков рецидива и прогрессирования заболевания не выявлено.

Заключение гистолога: аденокарцинома желудка с участками криброзного строения и участками солидного и рассыпного типов строения (будет ИГХ), с ростом в теле желудка и кардиальном отделе, с подрастанием под неизмененную слизистую пищевода, с инфильтрацией мышечной пластинки слизистой и инвазией в подслизистый слой, с лимфатической инвазией и близким подрастанием к стенкам венозных сосудов, с признаками умеренного ответа на лечение (TRG3 по Mandard, опухолевые комплексы с умеренным фиброзом, с очаговой лимфоцитарной воспалительной инфильтрацией). В 3 из 10 лимфатических узлов малой кривизны макрометастазы рака. В жировой клетчатке очаг венозной инвазии. В 3 лимфатических узлах большой кривизны без метастазов. Лимфатические узлы 8-й группы: в 2 из 2 узлов метастазы рака. В образовании брюшины фиброз и скопление кальцинатов. В большом сальнике без опухолевого роста. В 1-м лимфатическом узле общей печеночной артерии без метастазов (pT1bN2L1V1Pn0) (рис. 4).

Высокодифференцированная аденокарцинома желчного пузыря, интестинальный тип, с инвазией в мышечный слой стенки. В линии резекции опухолевого роста не выявлено (pT1bR0).

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, практическим рекомендациям RUSSCO блоки и стекла послеоперационного материала (опухоль желудка и опухоль желчного пузыря) были направлены в медико-генетическую лабораторию для уточнения наличия или отсутствия амплификации гена HER2, определения микросателлитной нестабильности, мутации в генах BRCA1, BRCA2, BRAF. Согласно заключению от 06.12.25 г. обнаружена микросателлитная нестабильность по локусам NR21, NR24, NR27 в опухоли желчного пузыря. В настоящий момент наличие микросателлитной нестабильности является прогностическим (лучшая выживаемость) и предиктивным маркером, определяющим эффективность адъювантной терапии фторпиримидинами и чувствительность к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рак желчного пузыря является наиболее распространенной злокачественной опухолью желчных путей с самыми низкими показателями общей выживаемости, что обусловлено отсутствием клинических проявлений опухоли на ранних стадиях и крайне неблагоприятным течением при прогрессировании заболевания. Частота встречаемости первичного рака желчного пузыря, по данным GLOBOCAN-2022, составляет 1,2% от всех ЗНО, а первичного рака желудка – 4,9% [1].

Несмотря на высокую распространенность рака желудка (5-е место) и сравнительно редкую заболеваемость раком желчного пузыря (22-е место в структуре онкологической заболеваемости), первично-множественные опухоли этих локализаций встречаются крайне редко.

При анализе баз данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary.RU, Google scholar было обнаружено только 5 зарегистрированных случаев первичного множественного рака желудка и рака желчного пузыря [2–5]. Данное клиническое наблюдение успешного хирургического лечения первично-множественного синхронного рака желчного пузыря и желудка является шестым зарегистрированным случаем в мире.

При выявлении злокачественного процесса в желчном пузыре и желудке следует проводить дифференциальную диагностику с целью исключения метастатического поражения желчного пузыря. Известно, что метастазирование рака желудка в желчный пузырь встречается крайне редко. В Японии за период с 1990 по 2022 г. описано 19 случаев метастатического поражения желчного пузыря при раке желудка [6].

При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать следующие алгоритмы, предложенные S. Warren et al. в 1932 г. [7]:

- 1) каждая опухоль должна быть верифицирована при патоморфологическом исследовании;
- 2) каждая опухоль должна быть отдельно локализована, индивидуальными патологическими характеристиками;
- 3) должна быть исключена возможность рецидивирующего или метастатического рака;
- 4) опухоли развиваются в разных местах или органах через определенные «метастатические каналы».

После тщательного патоморфологического и иммуногистохимического исследования опухоли в желудке и в желчном пузыре были расценены как первичные. В желудке опухоль имела двухкомпонентное строение: состояла из аденокарциномы и крупноклеточной нейроэндокринной карциномы. Иммуногистохимическое окрашивание на хромогранин показало диффузную и сильную иммунореактивность в нейроэндокринном

компоненте, в то время как в аденокарциноме данный маркер продемонстрировал отсутствие окрашивания. Таким образом, опухоль желудка квалифицирована как смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC) [8].

В желчном пузыре опухоль имела строение аденокарциномы с большим количеством столбчатых клеток и удлиненными псевдостратифицированными ядрами, что расценено как аденокарцинома кишечного типа.

Объем хирургического вмешательства – гастрэктомия с лимфодиссекцией не ниже D2 – соответствует подходам, изложенным в современных клинических рекомендациях по лечению местно-распространенного рака желудка [9, 10]. Периоперационная химиотерапия по схеме FLOT в данной категории пациентов рассматривается как стандарт, позволяющий достигать приемлемых ближайших и отдаленных результатов [11–13]. Аджьювантная терапия резецированного рака желчного пузыря может включать монотерапию капецитабином в течение 6 мес. [14–17]. Использование стандартизированной техники периоперационного ведения в крупнопотоковых центрах позволяет исключить послеоперационные осложнения, которые способны вызывать задержку специального лечения [18–20].

При проведении терапии по схеме FLOT используются препараты фторпиримидинового ряда (5-фторурацил), и по завершении периоперационного этапа лечения по решению мультидисциплинарного консилиума с участием хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта было принято решение воздержаться от назначения последующей монокимиотерапии капецитабином, поскольку запланированный объем терапии по схеме FLOT был выполнен в полном объеме, а признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первично-множественный синхронный рак желудка и желчного пузыря представляет собой редкое клиническое явление и требует тщательного гистологического исследования с целью исключения метастатического поражения желчного пузыря. Хирургическое радикальное лечение с использованием периоперационной химиотерапии по схеме FLOT позволяет достичь удовлетворительного контроля опухолевого процесса. Использование капецитабина в адьювантном режиме у данной категории пациентов остается спорным и зависит от клинической ситуации; требуются дальнейшие исследования для определения оптимальной лекарственной стратегии лечения.



Поступила / Received 17.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2025

Принята в печать / Accepted 10.11.2025

Список литературы / References

1. 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>.
2. Zhou S, Lu Z, Wu H, Gu CY, Zhang DY, Sun WL et al. Synchronous multiple primary gallbladder and gastric malignancies: report of two cases and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(5):869–873. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1397>.
3. Nguyen MT, Dang CT, Nguyen THT, Ngo QT, Pham AV. Synchronous tumors of gastric carcinoma combined gallbladder cancer and pseudotumor chronic pancreatitis. *Int J Surg Case Rep*. 2024;116:109344. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.109344>.

4. Tamura M, Shinagawa M, Funaki Y. Synchronous triple early cancers occurring in the stomach, colon and gallbladder. *Asian J Surg.* 2003;26(1):46–48. [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60216-5](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60216-5).
5. Dalgıç T, Öter V, Koşmaz K, Özer İ, Bostancı EB. Synchronous double primary malignant tumor of the remnant stomach and gallbladder: a case report. *CausaPedia.* 2015;4:1144. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Synchronous-Double-Primary-Malignant-Tumor-of-the-A-Cerrahi-Öter/18721c1413dfb6b39da84dafaca4abd4b476ee9c>.
6. Kawamoto A, Kimura K, Hirose K, Izumi T, Taniguchi D, Yano H et al. Synchronous gallbladder metastasis originating from residual gastric cancer: a case report and review of the literature. *Surg Case Rep.* 2022;8:88. <https://doi.org/10.1186/s40792-022-01442-5>.
7. Warren S. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer.* 1932;16:1358–1414. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Multiple-primary-malignant-tumors-A-survey-of-the-Warren/db002e714d10e5dd14b81934601ddfb2697c060>.
8. La Rosa S, Sessa F, Uccella S. Mixed neuroendocrine–nonneuroendocrine neoplasms (MiNENs): unifying the concept of a heterogeneous group of neoplasms. *Endocr Pathol.* 2016;27(4):284–311. <https://doi.org/10.1007/s12022-016-9432-9>.
9. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023;26(1):1–25. <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01331-8>.
10. Бесова НС, Болотина ЛВ, Гамаюнов СВ, Калинин АЕ, Козлов НА, Малихова ОА и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли.* 2023;13(3s2):405–424. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-405-424>.
11. Бесова НС, Болотина ЛВ, Гамаюнов СВ, Калинин АЕ, Козлов НА, Малихова ОА et al. Practical recommendations for systemic therapy of gastric cancer. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), part 1. *Malignant Tumors.* 2023;13(3s2):405–424. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-405-424>.
12. Бесова НС, Трякин АА, Артамонова ЕВ, Болотина ЛВ, Калинин АЕ, Кононец ПВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2-1):334–349. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-21>.
13. Бесова НС, Трякин АА, Артамонова ЕВ, Болотина ЛВ, Калинин АЕ, Кононец ПВ et al. Practical recommendations for drug treatment of gastric cancer. *Malignant Tumors.* 2020;10(3s2-1):334–349. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-21>.
14. Тонеев ЕА, Мартынов АА, Анохина ЕП, Пономаренко АМ, Романова ОН. Клинический случай успешного лечения рака желудка IV стадии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2024;13(5):54–58. <https://doi.org/10.17116/onkolog20241305154>.
15. Тонеев ЕА, Мартынов АА, Анохина ЕП, Пономаренко АМ, Романова ОН. A clinical case of successful treatment of stage IV gastric cancer. *PA. Herzen Journal of Oncology.* 2024;13(5):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20241305154>.
16. Скоропад ВЮ, Миронова ДЮ, Кудрявцев ДД, Смоленов ЕИ, Колобаев ИВ, Иванов СА и др. Отдаленные результаты лечения больных местно-распространенной аденокарциномой желудка после двух индукционных циклов химиотерапии по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией и радикальным хирургическим вмешательством. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2025;14(2):5–12. <https://doi.org/10.17116/onkolog2025140215>.
17. Скоропад ВЮ, Миронова ДЮ, Кудрявцев ДД, Смоленов ЕИ, Колобаев ИВ, Иванов СА et al. Long-term clinical outcomes of patients with locally advanced gastric adenocarcinoma after two induction cycles of chemotherapy according to the FLOT regimen followed by chemoradiotherapy and radical surgery. *PA. Herzen Journal of Oncology.* 2025;14(2):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2025140215>.
18. Бредер ВВ, Базин ИС, Балахнин ПВ, Виршке ЭР, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3s2-1):467–529. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
19. Бредер ВВ, Базин ИС, Балахнин ПВ, Виршке ЭР, Косырев ВВ, Ледин ЕВ et al. Practical recommendations for the drug treatment of malignant tumors of the liver and biliary system. *Malignant Tumors.* 2022;12(3s2-1):467–529. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
20. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Chow S, Knox JJ et al. Adjuvant therapy for resected biliary tract cancer: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):1015–1027. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02178>.
21. Anokhina EP, Toneev EA, Zaripov LR, Martynov AA, Shagdaleev RF, Ulyanova UA, Minacheva AD. Clinical and Morphological Indicators of Early Gastric Cancer Recurrence. *Int J Bio.* 2025;15(3):500–504. [https://doi.org/10.21103/Article15\(3\)_OA6](https://doi.org/10.21103/Article15(3)_OA6).
22. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Prasad R, Mirza D, Anthony A et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):663–673. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30915-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30915-X).
23. Тонеев ЕА, Кешян ЭА, Нуретдинов ДИ, Мартынов АА, Жинов АВ, Фирстов АА. Анализ частоты и индикаторов риска развития острого панкреатита после гастрэктомии. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2025;184(4):34–40. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2025-184-4-34-40>.
24. Тонеев ЕА, Кешян ЭА, Нуретдинов ДИ, Мартынов АА, Жинов АВ, Фирстов АА. Analysis of the frequency and risk indicators of developing acute pancreatitis after gastrectomy. *Vestnik Khirurgii Imeni I.I. Grekova.* 2025;184(4):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2025-184-4-34-40>.
25. Тонеев ЕА, Кешян ЭА, Нуретдинов ДИ, и др. Панкреатическая фистула после гастрэктомии: ретроспективный одноцентровый анализ. *Сибирский онкологический журнал.* 2024;23(4):108–116. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-4-108-116>.
26. Тонеев ЕА, Кешян ЭА, Нуретдинов ДИ, Мартынов АА, Жинов АВ, Шугалеев Р. Панкреатическая фистула после гастрэктомии. Ретроспективный анализ. *Siberian Journal of Oncology.* 2024;23(4):108–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-4-108-116>.
27. Тонеев ЕА, Фирстов АА, Кешян ЭА, Пикин ОВ, Данилова ЛА, Мартынов АА, Жинов АВ. Ближайшие хирургические результаты гастрэктомий по поводу рака желудка: опыт регионального онкологического центра. *Новости хирургии.* 2023;31(6):502–512. Режим доступа: <https://surgery.by/list.php?&lang=ru&year=2023&issue=6>.
28. Тонеев ЕА, Фирстов АА, Кешян ЭА, Пикин ОВ, Данилова ЛА, Мартынов АА, Жинов АВ. Early surgical outcomes of gastrectomies for gastric cancer: experience of a regional oncology center. *Novosti Khirurgii.* 2023;31(6):502–512. (In Russ.) Available at: <https://surgery.by/list.php?&lang=ru&year=2023&issue=6>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Е.А. Тонеев

Написание текста – А.А. Мартынов

Сбор и обработка материала – Н.Д. Крымзалова, А.М. Пономаренко, Ю.А. Карабанова

Статистическая обработка – В.Д. Куликов, Р.И. Лисютин, Е.П. Анохина

Редактирование – Ю.А. Карабанова, А.М. Пономаренко

Contributions of the authors:

Concept and design of the study – Evgeny A. Toneev

Writing the text – Aleksander A. Martynov

Data collection and processing – Natalia D. Krymzalova, Anna M. Ponomarenko, Yulia A. Karabanova

Statistical analysis – Viktor D. Kulikov, Ruslan I. Lisyutin, Ekaterina P. Anokhina

Editing – Yulia A. Karabanova, Anna M. Ponomarenko

Информация об авторах:

Тонеев Евгений Александрович, к.м.н., врач – торакальный хирург хирургического отделения торакальной онкологии, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; доцент кафедры факультетской хирургии, медицинский факультет имени Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>; SPIN-код: 2236-3277; Author ID: 1043371; e.toneev@inbox.ru

Крымзалова Наталия Дмитриевна, студент медицинского факультета имени Т.З. Биктимирова, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; <https://orcid.org/0009-0001-0777-0142>; natali_krym2018@mail.ru

Куликов Виктор Дмитриевич, главный врач, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0009-0002-1091-1185> yokod@mail.ru

Лисютин Руслан Игоревич, врач – торакальный хирург хирургического торакального отделения, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0000-0002-4304-5896>; SPIN-код: 8193-2683; Author ID: 1043436; liss11020@mail.ru

Анохина Екатерина Павловна, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0000-0002-8121-4654>; SPIN-код: 7287-5667; katy-shis94@mail.ru

Мартынов Александр Александрович, врач – торакальный хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0000-0003-4662-9886>; SPIN-код: 8193-2683; Author ID: 1043436; orimpik2006@rambler.ru

Карабанова Юлия Анатольевна, к.м.н., врач-патологоанатом, заведующая патолого-анатомическим отделением, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; SPIN-код: 5413-8270; Author ID: 1039016; dergunova.yu@mail.ru

Пономаренко Анна Михайловна, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики, Областной клинический онкологический диспансер; 432017, Россия, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90; <https://orcid.org/0000-0002-1190-3112>; Annaponomarenko2013@yandex.ru

Information about the authors:

Evgeny A. Toneev, Cand. Sci. (Med.), Thoracic Surgeon of the Surgical Department of Thoracic Oncology at the State Healthcare Institution Regional Oncological Dispensary; 90, 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; Associate Professor of the Faculty Surgery Department, T.Z. Biktimirov of Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology, and Physical Education, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8590-2350>; e.toneev@inbox.ru

Natalia D. Krymzalova, Student of the Faculty of Medicine named after T.Z. Biktimirova, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University; 42, Lev Tolstoy St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-0777-0142>; natali_krym2018@mail.ru

Viktor D. Kulikov, Chief Physician, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-1091-1185>; yokod@mail.ru

Ruslan I. Lisyutin, Physician, Thoracic Surgeon, Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4304-5896>; liss11020@mail.ru

Ekaterina P. Anokhina, Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8121-4654>; katy-shis94@mail.ru

Aleksander A. Martynov, Thoracic Surgeon, Head of the Surgical Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4662-9886>; orimpik2006@rambler.ru

Yulia A. Karabanova, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Head of the Pathological Anatomy Department, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; dergunova.yu@mail.ru

Anna M. Ponomarenko, Radiologist, Department of Radiology Diagnostics, Regional Clinical Oncology Dispensary; 90, 12 Sentyabrya St., Ulyanovsk, 432017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1190-3112>; Annaponomarenko2013@yandex.ru