

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-072>

Выбор последовательности терапии 3-й и 4-й линии у пациентов с метастатическим колоректальным раком

Г.М. Найдин¹, Г.Г. Макиев¹, Д.А. Барсова², Ф.В. Моисеенко², А.Б. Райс³, М.Ю. Федянин^{1,3,7}, А.П. Чернова⁴, В.И. Евдокимов³, Л.Г. Жукова⁵, Д.Л. Строяковский⁶, Д.О. Липатов¹, Р.Ш. Абдуллаева¹, А.А. Трякин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А;

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁴ ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

⁵ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁶ ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

⁷ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Григорий Михайлович Найдин g.naydin1998@gmail.com

Резюме

Введение: Выбор опций в 3 линии терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком ограничен в РФ мультикиназным ингибитором регорафенибом и стратегией повторного назначения ранее эффективной химиотаргетной терапии.

Цель: На основании изучения эффективности и целесообразности применения регорафениба и стратегии повторного назначения химиотаргетной терапии определить оптимальную последовательность терапии в 3-й и 4-й линии лечения мКРР

Материалы и методы: Проведено многоцентровое ретроспективное исследование (4 онкологических учреждения РФ, 2010–2021). Включено 218 пациентов с метастатическим колоректальным раком после прогрессирования на фторпиримидинах, оксалиплатине и иринотекане, получавших в 3-й и/или 4-й линиях регорафениб либо повторную химиотаргетную терапию. Все пациенты в работе перешли на 4-ю линию лечения после прогрессирования. Первичная конечная точка — медиана общей выживаемости, вторичные — медиана выживаемости без прогрессирования в 3-й линии; медиана выживаемости без прогрессирования в 4-й линии, медиана общей выживаемости и токсичность (СТСАЕ v5.0). Анализ выживаемости выполняли методом Каплана—Майера с log-rank-тестом; подгрупповой анализ — по клинико-прогностическим признакам.

Результаты: Повторную химиотаргетную терапию получал 121 пациент (55,5%), регорафениб — 97 (44,5%); средний возраст составил 63 года в обеих исследуемых группах. Медиана общей выживаемости была выше при повторной химиотаргетной терапии: 19,05 мес. против 13,6 мес. (ОР = 0,60; 95% ДИ 0,43–0,83; $p < 0,01$). Медиана выживаемости без прогрессирования в 3-й линии также была выше в группе повторной химиотаргетной терапии: 6,06 мес. против 3,02 мес. (ОР = 0,58; 95% ДИ 0,44–0,76; $p < 0,01$). В 4-й линии статистически значимых различий по медиане выживаемости без прогрессирования не получено: 3,7 мес. против 2,87 мес. (ОР = 0,78; 95% ДИ 0,59–1,04; $p = 0,09$). Подгрупповой анализ показал либо преимущество, либо отсутствие ухудшения для повторной химиотаргетной терапии по общей выживаемости и/или выживаемости без прогрессирования во всех прогностических группах. При повторном назначении химиотаргетной терапии наблюдался более благоприятный профиль токсичности. Редукция дозы регорафениба потребовалась примерно у 40% пациентов, отмена из-за токсичности — у 8–10%.

Заключение: В отобранной когорте пациентов, способных получать последующие линии терапии, повторная химиотаргетная терапия в 3-й линии ассоциирована с более высокими показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования по сравнению с регорафенибом.

Ключевые слова: колоректальный рак, химиорефрактерность, регорафениб, реиндукция, повторная химиотаргетная терапия

Для цитирования: Найдин Г.М., Макиев Г.Г., Барсова Д.А. и соавт. Выбор последовательности терапии 3-й и 4-й линии у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Злокачественные опухоли 2026;16(1):50–61. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-072>

Choice of the 3rd and the 4th line therapy sequence in patients with metastatic colorectal cancer

G. M. Naydin¹, G. G. Makiev¹, D. A. Barsova², F. V. Moiseenko², A. B. Rays³, M. Yu. Fedyanin^{1,3}, A. P. Chernova⁴, V. I. Evdokimov³, L. G. Zhukova⁵, D. L. Stroyakovskiy⁶, R. Sh. Abdullaeva¹, D. O. Lipatov¹, A. A. Tryakin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² N. P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Kommunarka, Moscow 108814, Russia;

⁴ Salekhard District Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;

⁵ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 11123, Russia;

⁶ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Grigory Mikhailovich Naidin g.naydin1998@gmail.com

Abstract

Introduction: Treatment options in the third line for patients with metastatic colorectal cancer are limited in the Russian Federation to the multikinase inhibitor regorafenib and the strategy of re-administering previously effective chemo-targeted therapy (hereinafter referred to as chemotherapy re-challenge).

Aim: To evaluate the efficacy and safety of regorafenib and chemotherapy re-challenge in later lines of therapy for metastatic colorectal cancer, and to identify patient subgroups deriving the greatest clinical benefit from the upfront choice of each approach.

Materials and methods: A multicenter retrospective study was conducted (four oncology institutions in the Russian Federation, 2010–2021). A total of 218 patients with metastatic colorectal cancer after progression on fluoropyrimidines, oxaliplatin, and irinotecan were included; they received regorafenib or chemotherapy re-challenge in the 3rd and/or 4th line. All patients had 4-th line of treatment. The primary endpoint was median progression-free survival in the 3rd line; secondary endpoints included median progression-free survival in the 4th line, median overall survival, and toxicity (CTCAE v5.0). Survival was analyzed using the Kaplan — Meier method with the log-rank test; subgroup analyses were performed according to clinical and prognostic factors.

Results: Chemotherapy re-challenge was administered to 121 patients (55.5%) and regorafenib to 97 (44.5%); median age was 63 and 62 years, respectively ($p = 0.41$). Median overall survival was higher with chemotherapy re-challenge: 19.05 months versus 13.6 months (HR = 0.60; 95% CI 0.43–0.83; $p < 0.01$). Median progression-free survival in the 3rd line was also higher in the chemotherapy re-challenge group: 6.06 versus 3.02 months (HR = 0.58; 95% CI 0.44–0.76; $p < 0.01$). In the 4th line, no statistically significant differences in median progression-free survival were observed: 3.7 vs 2.87 months (HR = 0.78; 95% CI 0.59–1.04; $p = 0.09$). Subgroup analyses showed an overall survival and/or progression-free survival advantage for chemotherapy re-challenge across all prognostic groups. Chemotherapy re-challenge was associated with a more favorable toxicity profile. Dose reduction of regorafenib was required in approximately 40% of patients, and treatment discontinuation due to toxicity occurred in 8–10%.

Conclusion: In a selected cohort of patients able to receive subsequent lines of therapy, third-line chemotherapy re-challenge was associated with longer overall survival and progression-free survival compared with regorafenib.

Key words: colorectal cancer, chemorefractoriness, regorafenib, reinduction, repeat chemotargeted therapy

For citation: Naydin G.M., Makiev G.G., Barsova D.A., et al. Choice of the 3rd and the 4th line therapy sequence in patients with metastatic colorectal cancer. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2026;16(1):50–61 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-072>

ВВЕДЕНИЕ

При лечении метастатического колоректального (мКРР) рака около 10–25% больных способны получать терапию после прогрессирования заболевания на фоне двух первых линий лечения [1,2]. На этом этапе выбор лечебной тактики остаётся ограниченным. В поздних линиях терапии применяется ряд стратегий, среди которых одной из основных в Российской Федерации (РФ) является назначение мультикиназного ингибитора регорафениба. Согласно данным проспективных исследований CORRECT [3] и CONCUR [4], а также данным реальной клинической практики [5], регорафениб обеспечивает медиану общей выживаемости (МОВ) 6,4–8,8 мес. со скромным, но статистически значимым выигрышем по сравнению с плацебо — 5,0–6,3 мес. в контрольной группе. Однако терапия сопровождается выраженной токсичностью, требующей отмены у 10–17% пациентов, а абсолютный выигрыш в выживаемости остаётся умеренным.

В третьей линии лечения мКРР альтернативой регорафенибу служат производное фторпиримидинов трифлуридин/типирацил (TAS-102) [6], применяемое с бевацизумабом или без него [7], а также тирозинкиназный ингибитор фруквитиниб [8]. Однако в РФ TAS-102 не входит в список жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов, а фруквитиниб не зарегистрирован. Данные опции недоступны для рутинного применения. Основной альтернативой для регорафениба в клинической практике остаётся стратегия повторного назначения ранее эффективной терапии — "retreatment", которая может реализовываться как реинтродукция предшествующей линии, либо как возвращение к схеме первой линии — rechallenge [9].

Эффективность стратегии "retreatment" подтверждается рядом исследований [10–12], включая работы с повторным использованием анти-EGFR-терапии [13]. При этом ретроспективные сравнения между повторной химиотаргетной терапией и регорафенибом демонстрируют неоднозначные результаты: в одних исследованиях различий в общей выживаемости (ОВ) не выявлено при достоверной разнице в выживаемости без прогрессирования (ВБП) [14], тогда как в других наблюдалось преимущество по ОВ при сопоставимых значениях ВБП [15]. Возможным объяснением таких расхождений является разная последующая терапия после прогрессирования и разнородность исследованных когорт.

Большинство доступных данных имеют ретроспективный характер и не позволяют однозначно определить оптимальную последовательность назначения регорафениба и retreatment-терапии. В этой связи особый интерес представляет анализ пациентов, которым удалось получить последующее лечение после прогрессирования на третьей линии терапии.

Цель: на основании изучения эффективности и целесообразности применения регорафениба и стратегии повторного назначения химиотаргетной терапии (ХТТ)

определить оптимальную последовательность терапии в 3-й и 4-й линии лечения мКРР

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое ретроспективное исследование на основании анализа первичной медицинской документации пациентов с мКРР, получавших системную терапию в 3-й и обязательно в 4-й линии лечения. В исследование включены данные из четырёх онкологических учреждений Российской Федерации за период с 2010 по 2021 годы: из учреждений Департамента здравоохранения города Москвы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва), Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи, онкологического, имени Н.П. Напалкова и ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница». В исследование включались пациенты с подтверждённым диагнозом мКРР, получавшие третью и четвертую линии системной терапии (все пациенты, получившие 3-ю линию, имели подтвержденное прогрессирование болезни) в виде регорафениба или повторного назначения ранее эффективных химиотерапевтических режимов (стратегия "retreatment" обобщает повторное применение химиотаргетной терапии, в том числе реинтродукцию — повторное назначение режима, на фоне которого не было прогрессирования, и "rechallenge", когда назначается линия терапии, на фоне которой было зафиксировано прогрессирование). Все пациенты ранее получали терапию фторпиримидинами, оксалиплатином и иринотеканом, при применении которых было отмечено прогрессирование болезни, имели статус опухоли MSS, дикий тип гена BRAF и статус по шкале ECOG 0–2. Первичной конечной точкой являлась ОВ в 3-й линии. Вторичными точками являлись медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП) в 3-й линии, мВБП в 4-й линии, общая ВБП в 3-й линии и 4-й линии в группах регорафениба и ХТТ, а также оценка токсичности лечения с точки зрения частоты и степени выраженности нежелательных явлений. Для подгруппового анализа по ОВ в 3-й линии и ВБП в 3-й и 4-й линии были использованы подгруппы, отобранные по признакам, выделенных нами в предыдущей работе [16], как независимые прогностические факторы: факт хирургического лечения метастазов, факт удаления первичной опухоли в прошлом, метастазы в печени, РЭА ≥ 50 нг/мл в период от начала 1-й до начала 3-й линии [16]. Токсичность терапии оценивалась по частоте и степени выраженности развития следующих нежелательных явлений: фебрильная нейтропения, нейтропения, тромбоцитопения, тошнота, диарея, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС), гепатотоксичность, артериальная гипертензия, астения, нейропатия. Степень выраженности токсичности определялась в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0). При оценке эффективности использовался критерий «медиана времени от

начала 1 до начала 3 линии (20 мес.)» — медианное значение, при анализе ROC с последующим вычислением по формуле J. Youden наибольшее значение — 19,8–20,1 мес. Пороговое значение РЭА составило 50 нг/мл [17]. Критерий «период без прогрессирования» подразумевал наличие периода не менее 6 месяцев между окончанием оксалиплатина или иринотекана на 1-й или 2-й линиях и прогрессированием (не учитывая поддерживающую терапию фторпиримидинами с антителами или без них) [18]. Для проведения поданализа в группе пациентов, соответствующих критериям рекомендаций Министерства Здравоохранения РФ [19], позволяющим получить пользу от регорафениба, пациенты отбирались по следующим признакам: интервал от диагностирования метастатического процесса до 3-й линии 18 мес., функциональный статус ECOG 0–1, количество анатомически пораженных областей — не более двух.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20-й версии. Для описания категориальных переменных использовали методы описательной статистики и χ^2 -тест Пирсона. Для анализа выживаемости применяли методы Каплана—Майера, сравнение кривых осуществляли с использованием *log-rank*-теста. Графики выживаемости по Каплану—Майеру и графики Forrest-Plot построены с использованием программного обеспечения RStudio. Многофакторный анализ проводился пошагово методом регрессии Кокса на всех факторах, продемонстрировавших $p < 0.1$ в нашей работе на всей популяции [16]. Для подгруппового анализа изучалась оценка риска внутри прогностически значимых подгрупп, также были добавлены подгруппы интервала без прогрессирования свыше 6 мес., как маркера химиочувствительности и интервала от начала 1 до начала 3 линии свыше 20 мес., как маркера индолентного течения заболевания. Статистической гипотезы не было в связи с тем, что данное исследование является развернутым поданализом когорты пациентов из предыдущей работы ($n = 334$) [16]. В изначальной работе на всей популяции была сформулирована статистическая гипотеза: при планировании размера ретроспективной выборки пациентов предполагалось снижение относительного риска смерти при повторном назначении ХТТ на 35% при медиане ОВ (мОВ) в группе регорафениба 9 мес. При ошибке первого рода 0,05 и мощности исследования 80% необходимо включить суммарно 250 пациентов (по 125 человек в каждую группу).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ вошли 218 пациентов из нескольких клинических центров: 132 пациента (60,0%) — из учреждений Департамента здравоохранения города Москвы, 36 (16,5%) —

из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва), 42 (20,6%) — из Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи, онкологического, имени Н.П. Напалкова и 6 (2,3%) — из ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница».

Таблица 1. Характеристика пациентов на момент начала третьей линии терапии

Table 1. Characteristics of patients at the start of third-line therapy

Показатель	Повторная ХТТ (n = 121)	Регорафениб (n = 97)	p
Возраст, средний (лет)	63	63	0,41
Пол			
Женщины	58 (47,9%)	58 (59,8%)	0,108
Мужчины	63 (52,1%)	39 (40,2%)	0,108
Адьювантная терапия, да	27 (22,3%)	19 (19,6%)	0,75
Функциональный статус ECOG			
ECOG 0	31 (25,6%)	16 (16,5%)	0,136
ECOG 1	83 (68,6%)	69 (71%)	0,767
ECOG 2	7 (5,8%)	12 (12,4%)	0,09
Интервал между 1-й и 3-й линиями ≥ 20 мес.	59 (48,8%)	56 (57,7%)	0,24
Интервал без прогрессирования ≥ 6 мес.	84 (69,4%)	43 (44,3%)	< 0,001
РЭА ≥ 50 нг/мл	59 (48,8%)	63 (64,9%)	0,022
Хирургическое лечение метастазов	16 (13,2%)	10 (10,3%)	0,65
Удаление первичной опухоли	95 (78,5%)	74 (76,3%)	0,93
Локализация первичной опухоли			
Левосторонняя	108 (89,3%)	83 (85,6%)	0,54
Метастазы (висцеральные)			
Печень	99 (81,8%)	78 (80,4%)	0,93
Лёгкие	44 (36,4%)	37 (38,1%)	0,90
Кости	3 (2,5%)	1 (1,0%)	0,63
Головной мозг	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1,00
Яичники	2 (1,7%)	3 (3,1%)	0,66
Асцит	2 (1,7%)	4 (4,1%)	0,41
Метастазы в лимфатических узлах			
Медиастинальные	8 (6,6%)	5 (5,2%)	0,73
Забрюшинные	7 (5,8%)	12 (12,4%)	0,096
Периферические	7 (5,8%)	5 (5,2%)	1,0
Не менее 3 пораженных анатомических областей	10 (8,3%)	11 (11,6%)	0,41
RAS мутация	51 (41,2%)	51 (52,5%)	0,18
KRAS мутация	48 (39,7%)	50 (51,5%)	0,14
NRAS мутация	3 (2,5%)	1 (1,0%)	0,33
BRAF мутаций	0 (0%)	0 (0%)	–
Микросателлитная нестабильность (MSI)	0 (0%)	0 (0%)	–

Из 218 пациентов мКРП 121 (55,5%) получали стратегию повторного назначения ранее использовавшейся ХТТ, а 97 (44,5%) — регорафениб в 3 линии. В 4-й линии повторную ХТТ получали 117 и 101 пациент. Средний возраст составил 63 года для обеих групп. Число пациентов с более чем 4 линиями терапии не различалось между группами: 29 (24,0%) в группе ХТТ и 28 (28,9%) в группе регорафениба ($p = 0,42$).

Статистически значимые различия наблюдались по двум показателям: наличие периода без прогрессирования чаще отмечалось в группе ХТТ (69,4% против 44,3%, $p < 0,001$), тогда как уровень РЭА ≥ 50 нг/мл чаще регистрировался в группе регорафениба (64,9% против 48,8%, $p = 0,022$). Остальные характеристики статистически значимо не различались между группами. Подробнее данные указаны в таблице 1.

В 3-й линии у всех пациентов, получавших регорафениб, использовался эскалационный подход назначения препарата, начиная с дозировки 80 мг; в 4-й линии 1 пациент (1%) получал лечение, стартовав с дозы 120 мг.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Медиана наблюдения для двух групп составила 29 мес. Медиана ОВ в группе повторного назначения химиотаргетной терапии составила 19,05 мес. против 13,6 мес. в группе регорафениба ОР = 0,6; (95% ДИ 0,43–0,83; $p < 0,01$) (рис. 1).

Таблица 2. Лечение в 3-й и 4-й линиях терапии мКРП в группе повторной ХТТ

Table 2. Treatment in the 3rd and 4th lines of therapy for metastatic colorectal cancer in the re-chemotargeted therapy group

Химиотерапия в 3-й линии	Режим/препарат	n	% от всей группы (N = 121)
	Монотерапия фторпиримидинами (капецитабин/De Gramont)	5	4,1
	XELOX	16	13,2
	FOLFOX	51	41,3
	FOLFIRI	27	22,9
	FOLFOXIRI	3	2,5
	Иринотекан (монотерапия)	20	16,5
ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В 3-Й ЛИНИИ			
	Без таргетной терапии	10	8,3
	Бевацизумаб	71	58,7
	Цетуксимаб	19	15,7
	Панитумумаб	2	1,7
	Афлиберцепт/рамуцирумаб	5	4,1
Химиотерапия в 4-й линии	Режим/препарат	n	% от всей группы (N = 117)
	Монотерапия фторпиримидинами (капецитабин/De Gramont)	17	14,5
	XELOX	12	9,5
	FOLFOX	46	39,3
	FOLFIRI	23	18,9
	Иринотекан (монотерапия)	19	16,2
	Без таргетной терапии	4	3,4
ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В 4-Й ЛИНИИ			
	Бевацизумаб	74	63,2
	Цетуксимаб	15	12,8
	Панитумумаб	5	4,3
	Афлиберцепт/рамуцирумаб	2	1,7

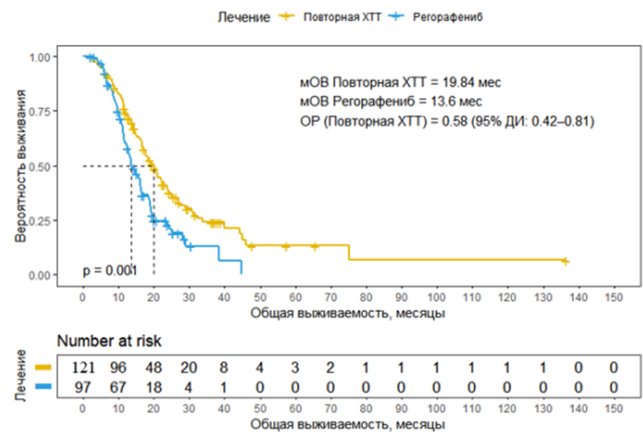


Рисунок 1. ОВ в зависимости от выбора стратегии в 3 линии терапии мКРП

Figure 1. Overall survival depending on the choice of strategy in 3rd line therapy for metastatic colorectal cancer

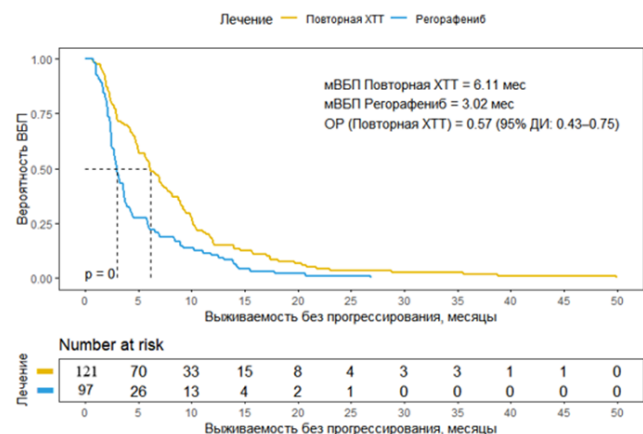


Рисунок 2. ВБП в зависимости от выбора стратегии в 3 линии терапии мКРП

Figure 2. Progression-free survival depending on the choice of strategy in third-line therapy for metastatic colorectal cancer

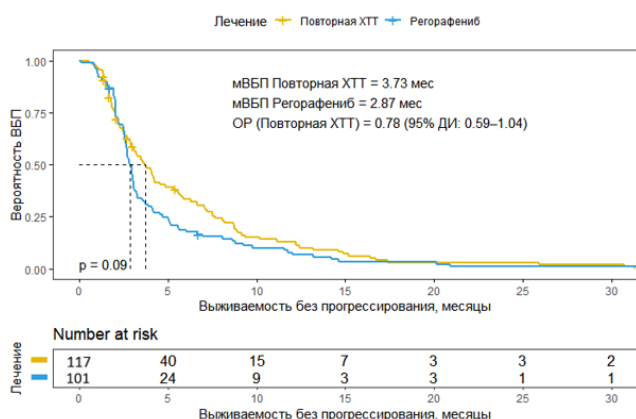


Рисунок 3. ВБП в зависимости от выбора стратегии в 4 линии терапии мКРР

Figure 3. Progression-free survival depending on the choice of strategy in the fourth line of therapy for metastatic colorectal cancer

Медиана ВБП 3-й линии также была выше в группе стратегии повторной ХТТ— 6,06 мес. против 3,02 мес. (ОР=0,58; 95% ДИ 0,44–0,76; $p < 0,01$) (рис. 2); в 4-й линии статистически значимых различий в ВБП при стратегии повторной ХТТ не было получено— 3,7 мес. против 2,87 мес. (ОР=0,78; 95% ДИ 0,59–1,04; $p = 0,09$) (рис. 3). При объединённой оценке 3-й и 4-й линий терапии суммарная мВБП 3-й и 4-й составила 10,52 мес. в группе повторной ХТТ и 8,32 мес. в группе регорафениба (ОР=0,72; 95% ДИ 0,54–0,96; $p = 0,02$).

По результатам проведенного многофакторного анализа (МФА) в отношении ОВ повторная ХТТ сохраняла свое прогностическое значение 0,598 (0,424–0,843). Остальные независимые факторы представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа по ОВ в 3-й линии лечения мКРР, среди пациентов, получивших 3-ю и 4-ю линии терапии

Table 3. Results of multivariate analysis for overall survival in third-line treatment for metastatic colorectal cancer among patients who received third- and fourth-line therapy

Переменная	HR (95% ДИ)	p
Повторная ХТТ	0,598 (0,424–0,843)	0,003
Первичная опухоль удалена	0,649 (0,433–0,972)	0,036
Метастазы в печени	1,786 (1,136–2,808)	0,012
ECOG (референс ECOG 0)	—	0,004
ECOG 1	1,843 (1,199–2,834)	0,005
ECOG 2	2,696 (1,399–5,195)	0,003
Правосторонняя локализация первичной опухоли	1,866 (1,145–3,040)	0,012
РЭА ≥ 50 нг/мл	1,508 (1,063–2,140)	0,021
Отсутствие хирургического лечения метастазов в анамнезе	3,622 (1,886–6,954)	$< 0,001$

Кроме того, в многофакторных моделях для ВБП терапевтическая стратегия повторной химиотаргетной терапии сохраняла преимущество как в 3-й линии (ОР 0,545; 95% ДИ 0,406–0,731; $p < 0,001$), так и в 4-й линии (ОР 0,730; 95% ДИ 0,543–0,980; $p = 0,036$) после поправки на факторы, значимые в МФА (в 3-й линии — РЭА > 50 , поражение печени и отсутствие хирургического лечения метастазов в анамнезе; в 4-й линии — удаленная первичная опухоль).

ПОДГРУППОВОЙ АНАЛИЗ ВНУТРИ ПРОГНОСТИЧЕСКИ И КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ГРУПП

Нами был проведен подгрупповой анализ по независимым прогностическим факторам, выявленным в МФА в третьей линии по ОВ, и в 3 и 4 линиям по ВБП. Ни в одной из подгрупп при анализе ОВ в 3-й линии (рис. 4), ВБП в 3-й линии (рис. 5) и ВБП в 4-й линии (рис. 6) регорафениб не имел преимущества.

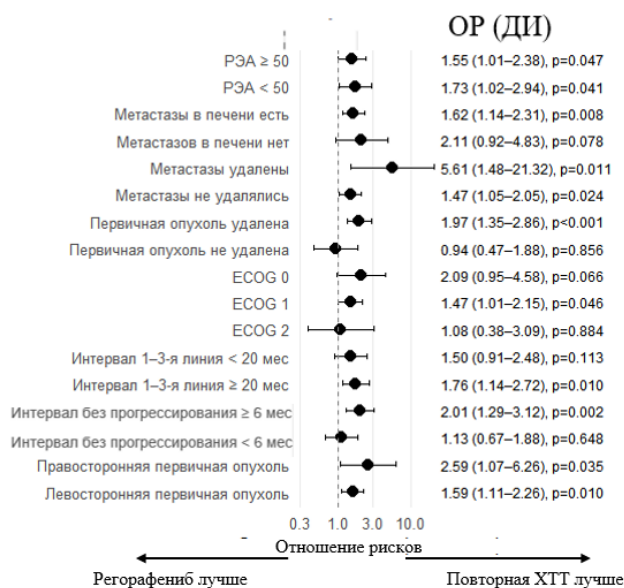


Рисунок 4. Forrest plot: предиктивный подгрупповой анализ по ОВ для выбора стратегии лечения в 3 линии терапии мКРР

Figure 4. Forrest plot: predictive subgroup analysis of overall survival for treatment strategy selection in third-line treatment for metastatic colorectal cancer

ПОДГРУППОВОЙ АНАЛИЗ В РАМКАХ ПОДГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ РФ

Среди пациентов, соответствующих по данным клинических рекомендаций Минздрава России критериям отбора пациентов, способных получить пользу от назначения

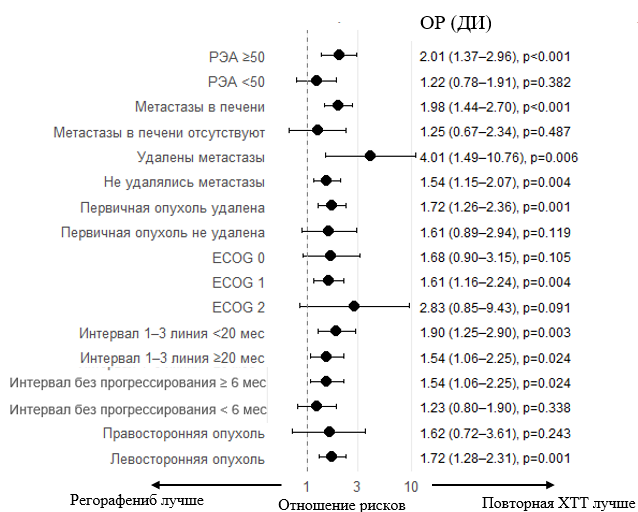


Рисунок 5. Forrest plot: предиктивный подгрупповой анализ по ВБП для выбора стратегии лечения в 3 линии терапии мКРР

Figure 5. Forrest plot: Predictive subgroup analysis for progression-free survival to determine treatment strategy in third-line treatment for metastatic colorectal cancer

регорафениба (время от установления метастатического заболевания > 18 мес., ECOG 0–1, менее 3 анатомических областей поражения), регорафениб получали 34 (36,2%) пациента, ХТТ получали 60 (63,8%) пациента. При подгрупповом анализе МОВ в группе регорафениба составила 16 мес. (95% ДИ 12,4–19,7), тогда как в группе сравнения — 20,6 мес. (95% ДИ 15,8–25,4) при ОР 0,60 (95% ДИ 0,36–0,99; $p = 0,047$); мВБП составила 6,1 мес. (495% ДИ 4,5–7,6) в группе ХТТ против 3,6 мес. (95% ДИ 2,1–5,2) в группе регорафениба при ОР 0,57 (95% ДИ 0,37–0,89; $p = 0,012$).

АНАЛИЗ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

В 3-й линии общая частота НЯ (любые степени) была сопоставима в группах повторной ХТТ и регорафениба: 90,7% и 89,1% соответственно ($p = 0,81$). В 3-й линии частота НЯ ≥ 3 степени была сопоставимой в группах повторной ХТТ и регорафениба: 16 (13,2%) и 17 (17,5%) соответственно ($p = 0,45$).

В 3-й линии терапии при назначении повторной химиотаргетной терапии чаще отмечалась сенсорная нейротоксичность 1–2 степени — у 40 пациентов (33,1%), тогда как при применении регорафениба наиболее частым НЯ оказался ЛПС 1–2 степени — у 46 пациентов (47,4%, $p < 0,05$). Среди тяжёлых НЯ 3 степени при повторной химиотаргетной терапии преобладали нейтропения — 5 пациентов (4,1%) и нейропатия — 2 пациента (1,7%), тогда как при терапии регорафенибом чаще наблюдались проявления ЛПС 3 степени — 8 пациентов (8,2%, $p < 0,05$). Редукция дозы регорафениба потребовалась у 40 пациентов (41,2%),

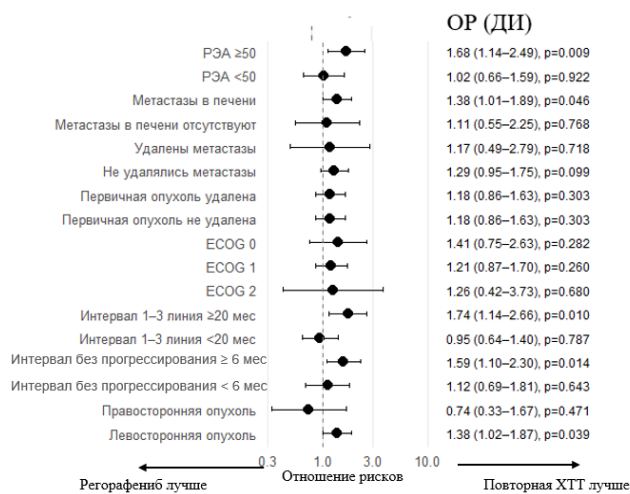


Рисунок 6. Forrest plot: предиктивный подгрупповой анализ по ВБП для выбора стратегии лечения в 4 линии терапии мКРР

Figure 6. Forrest plot: predictive subgroup analysis of progression-free survival for treatment strategy selection in fourth-line therapy for metastatic colorectal cancer

тогда как в группе повторной химиотаргетной терапии редукция дозы хотя бы одного препарата отмечалась в 35 случаях (27,3%) ($p = 0,063$). Отмена терапии вследствие токсичности потребовалась 10 пациентам (10,3%) в группе регорафениба и 5 пациентам (4,0%) в группе повторной химиотаргетной терапии ($p = 0,105$).

В 4-й линии общая частота НЯ (любые степени) была сопоставимой в группах повторной ХТТ и регорафениба: 104/117 (88,76%) и 88/101 (89,7%) соответственно ($p = 0,34$). В 4-й линии частота НЯ ≥ 3 степени составила 16 (13,8%) в группе повторной ХТТ и 25 (24,7%) в группе регорафениба; различия носили пограничный характер ($p = 0,055$). В 4-й линии терапии при назначении повторной химиотаргетной терапии чаще встречались события нейропатии 1–2 степени — 28 пациентов (23,1%), тогда как при регорафенибе — события 1–2 степени ЛПС — 56 пациентов (56,0%) и гепатотоксичность — у 45 пациентов (45,0%) ($p < 0,05$). Среди событий 3 степени в группе повторной химиотаргетной терапии чаще наблюдались нейтропения — 4 (3,3%) и астения — 9 (7,5%), тогда как при регорафенибе статистически чаще встречались ЛПС — 8 пациентов (8,0%), гепатотоксичность — 4 пациента (4,0%) и артериальная гипертензия — у 7 пациентов (7,0%) ($p < 0,05$) (табл. 4). Редукция дозы регорафениба проводилась у 40 пациентов (40,0%), тогда как в группе повторной химиотаргетной терапии редукция дозы хотя бы одного препарата отмечалась в 35 случаях (27,3%) ($p = 0,089$). Отмена терапии вследствие токсичности потребовалась у 8 пациентов (8,0%) в группе регорафениба и у 5 пациентов (4,0%) в группе повторной химиотаргетной терапии ($p = 0,260$).

Таблица 4. Нежелательные явления терапии 3 линии

Table 4. Adverse events of third-line therapy

Токсичность	Повторная ХТТ 1–2 ст., n (%)	Повторная ХТТ ≥ 3 ст., n (%)	Регорафениб 1–2 ст., n (%)	Регорафениб ≥ 3 ст., n (%)	p
Фебрильная нейтропения	2 (1,7%)	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0,50
Нейтропения	50 (41,3%)	5 (4,1%)	7 (7,2%)	0 (0%)	< 0,001
Тромбоцитопения	47 (38,8%)	3 (2,5%)	31 (32,0%)	2 (2,1%)	0,44
Тошнота	40 (33,1%)	3 (2,5%)	35 (36,1%)	3 (3,1%)	0,63
Диарея	43 (35,5%)	13 (10,7%)	34 (35,1%)	9 (9,3%)	0,95
Астения	62 (51,2%)	8 (6,6%)	47 (48,5%)	8 (8,2%)	0,68
Нейропатия	40 (33,1%)	2 (1,7%)	6 (6,2%)	0 (0%)	< 0,001
ЛПС	21 (17,4%)	0 (0%)	46 (47,4%)	8 (8,2%)	< 0,001
Гепатотоксичность	33 (27,3%)	0 (0%)	37 (38,1%)	2 (2,1%)	0,09
Артериальная гипертензия	24 (19,8%)	1 (0,8%)	22 (22,7%)	2 (2,1%)	0,61

Таблица 5. Нежелательные явления 4 линии терапии

Table 5. Adverse events of the 4th line of therapy

Токсичность	Повторная ХТТ 1–2 ст., n (%)	Повторная ХТТ ≥ 3 ст., n (%)	Регорафениб 1–2 ст., n (%)	Регорафениб ≥ 3 ст., n (%)	p
Фебрильная нейтропения	0 (0%)	2 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,50
Нейтропения	40 (33,1%)	4 (3,3%)	24 (24,5%)	1 (1,0%)	0,08
Тромбоцитопения	34 (28,1%)	4 (3,3%)	42 (42,0%)	1 (1,0%)	0,07
Тошнота	34 (28,1%)	5 (4,1%)	36 (36,0%)	0 (0%)	0,52
Диарея	39 (32,2%)	16 (13,2%)	46 (46,0%)	1 (1,0%)	0,85
Астения	61 (50,4%)	21 (17,4%)	66 (66,0%)	10 (10,0%)	0,20
Нейропатия	28 (23,1%)	2 (1,7%)	6 (6,0%)	0 (0%)	< 0,001
ЛПС	25 (20,7%)	1 (0,8%)	56 (56,0%)	8 (8,0%)	< 0,001
Гепатотоксичность	31 (25,6%)	4 (3,3%)	45 (45,0%)	4 (4,0%)	0,002
Артериальная гипертензия	7 (5,8%)	0 (0%)	22 (22,0%)	7 (7,0%)	< 0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее ретроспективное исследование демонстрирует, что стратегия повторного применения химиотаргетной терапии является предпочтительной опцией для большинства пациентов, сохраняющих чувствительность к химиотерапии, что подтверждается её преимуществом по ОВ и ВБП в сравнении с регорафенибом. Отбор благоприятной когорты пациентов, способных получить терапию в третьей линии и далее, объясняет более высокие показатели медианы ОВ в нашем исследовании как в группе повторной ХТТ, так и в группе регорафениба, в сравнении с предыдущими работами [12,14,20,21]. Наиболее выражено различаются мОВ регорафениба по сравнению с данными рандомизированных исследований, включавших химиорефрактерных больных [3,4]. При этом различия в ВБП между стратегиями снижались с ростом линий терапии. Это согласуется с литературными

данными: в исследовании RETROX–CRC, было отмечено снижение эффективности реиндукции оксалиплатина с последующими линиями [22].

В ряде подгрупп стратегия повторного применения ХТТ демонстрировала преимущество по ОВ и ВБП в зависимости от линии лечения. Пациенты с наличием интервала без прогрессирования не менее 6 мес., высоким уровнем РЭА, метастазами в печени, левосторонней локализацией первичной опухоли, высокой опухолевой нагрузкой следует рассматривать как кандидатов для ХТТ стратегии. Это согласуется с данными о неблагоприятных прогностических факторах для регорафениба, например в работе Hsu [17]: высокий уровень РЭА и большая опухолевая нагрузка. Данная ситуация может быть трактована с точки зрения клинической логики: химиочувствительные пациенты с агрессивным течением заболевания могут быть сомнительными кандидатами для регорафениба — опции, способной дать только временный контроль заболевания.

Подгруппы, в которых стратегия повторного применения химиотаргетной терапии демонстрировала преимущество только в третьей линии, включают пациентов с симптомным течением заболевания, возрастом < 63 лет и ранее проведенной операцией на первичной опухоли. Для этих пациентов также не рекомендуется откладывать повторное применение ХТТ на последующие линии, поскольку эффективность в них снижается и уже значительно меньше отличается от эффективности регорафениба.

В подгруппах без различий по ВБП при выборе стратегии следует ориентироваться на профиль токсичности и технические возможности проведения терапии. В первую очередь речь идет о полностью химиорефрактерных пациентах. В дополнительном подгрупповом анализе мы оценили общую выживаемость пациентов, способных получить выигрыш от лечения МКРР по данным рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению КРР. Медиана ОВ оказалась еще более оптимистична, чем в априори благоприятной популяции пациентов, получивших более 3 линий. Однако все равно преимущество для таких пациентов остаётся за ХТТ. Полностью химиорефрактерные случаи, удовлетворяющие остальным критериям, представленным в рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работе не встречались.

В отношении профиля токсичности, в нашей работе можно увидеть стандартную картину с преобладанием ЛПС, артериальной гипертензии и гепатотоксичности в группе регорафениба. В сравнении с предшествующими работами, более низкая частота редукций дозы регорафениба и отмены терапии, вероятно, связана с отбором благоприятных пациентов, способных получить не менее четырех линий терапии. Для повторной химиотерапии наиболее часто встречающимися явлениями являлись полинейропатия за счет использования оксалиплатина и гематологическая токсичность, в первую очередь, нейтропения, что согласуется с данными прочих работ [11]. При этом не было отмечено значимого повышения токсичности в четвертой линии.

Довольно скромные показатели ВБП в 4-й линии заставляют в целом обратиться к целесообразности проведения 4-й линии терапии, однако при корректировке после МФА в нашей работе применение повторной ХТТ снижало риск прогрессирования. Это оставляет вопрос о возможном продолжении ХТТ со сменой режима у отдельных групп пациентов.

Следует отметить, что в исследовании II фазы REVERSE показана потенциальная значимость последовательности назначения опций поздних линий: регорафениб и *anti-EGFR* [23]. Результаты были несколько противоположны сравнению с нашей работой: применение регорафениба в 3-й линии улучшало результаты и последующую терапию *anti-EGFR*. Авторы признают, что полученный эффект мог быть обусловлен селекцией пациентов (еще более высокая доля больных, получивших запланированную последо-

вательную терапию — 86%). Прямое сопоставление этих данных с результатами нашего исследования ограничено различиями в дизайне и популяции (в т. ч. гетерогенностью применяемых схем повторной ХТТ и молекулярного статуса).

К ограничениям нашей работы можно отнести и ее ретроспективный характер, а также некоторый дисбаланс по группам в зависимости от наличия промежутка от 6 месяцев между окончанием полноценной линии терапии и прогрессированием. Следует понимать, что в клинической практике, чаще предпочитают не использовать стратегию повторной ХТТ при отсутствии хотя бы 6 месяцев с момента до окончания полноценной линии до прогрессирования, что согласуется с результатами нашей работы. Локализация опухоли справа не оказала влияния на различия между стратегиями, вероятно, из-за малой численности группы. Кроме того, в настоящий момент в мировой практике признанной опцией является комбинация TAS-102 и бевацизумаба, и не стоит забывать о том, что место химиотаргетной терапии может также зависеть от доступности данного варианта лечения. На данный момент, к сожалению, доступ к этой опции ограничен на территории РФ.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что использование стратегии повторной ХТТ в первую очередь будет являться приоритетной опцией, во всех ситуациях, когда пациент не полностью химиорефрактерен. Также не имеет смысла откладывать возможность возвращения терапии на четвертую линию в ситуации, когда пациент имеет симптомное прогрессирование заболевания. Регорафениб остаётся вариантом для пациентов с ограниченными возможностями повторного применения химиотерапии, хотя его эффективность в нашей работе в 4-й линии оказалась низкой.

ВЫВОД

Результаты исследования демонстрируют алгоритм выбора терапии третьей линии. Стратегия повторного назначения является предпочтительной для пациентов с сохранной химиочувствительностью, характеризующихся наличием интервала без прогрессирования не менее 6 мес., высоким уровнем РЭА. Регорафениб и повторное назначение ХТТ демонстрируют низкую эффективность в 4-й линии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abrams T.A., Meyer G., Schrag D., et al. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(2):djt371. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt371>
2. Min S.T., Roohullah A., Tognela A., et al. Patient demographics and management landscape of metastatic colorectal cancer in the third-line setting: Real-world data in an Australian population. *Asia Pac J Clin Oncol* 2022;18(2):e56-e63. <https://doi.org/10.1111/ajco.13553>
3. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
4. Li J., Qin S., Xu R., et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):619–29. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70156-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7)
5. Adenis A., de la Fouchardiere C., Paule B., et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBEC-CA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer* 2016;16:412. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2440-9>
6. Pfeiffer P., Yilmaz M., Möller S., et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(3):412–420. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30827-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30827-7)
7. Prager G.W., Taieb J., Fakhri M., et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(18):1657–1667. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214963>
8. Dasari A., Lonardi S., Garcia-Carbonero R., et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2023;402(10395):41–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00772-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00772-9)
9. Mauri G., Gori V., Bonazzina E., et al. Oxaliplatin retreatment in metastatic colorectal cancer: Systematic review and future research opportunities. *Cancer Treat Rev* 2020;91:102112. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102112>
10. Suenaga M., Mizunuma N., Matsusaka S., et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3099–108. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S85567>
11. Kim J.J., Kang J., Hong Y.S., et al. Oxaliplatin rechallenge in metastatic colorectal cancer patients after prior oxaliplatin treatment. *Med Oncol* 2018;35(5):65. <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1124-5>
12. Kostek O., Hacıoğlu M.B., Sakin A., et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;83(1):115–122. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3713-6>
13. Cremolini C., Rossini D., Dell'Aquila E., et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(3):343–350. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5080>
14. Tasci E.S., Oyan B., Sönmez Ö., et al. Comparing the efficacy of regorafenib and 5-fluorouracil-based rechallenge chemotherapy in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2024;24(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11783-5>
15. Bazarbashi S., Alkhatib R., Asefani M., et al. Efficacy of Chemotherapy Rechallenge Versus Regorafenib or Trifluridine/Tipiracil in Third-Line Setting of Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Comparative Study. *JCO Glob Oncol* 2024;10:e2300461. <https://doi.org/10.1200/GO.23.00461>
16. Г. М. Найдин, Д. А. Барсова, Ф. В. Моисеенко и соавт. Анализ эффективности и безопасности регорафениба и повторного применения химиотаргетной терапии в 3-й линии лечения метастатического колоректального рака. *Хирургия и онкология* 2026;16. <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-1-00-00> (Принято в печать)
G. M. Naydin, D. A. Barsova, F. V. Moiseenko, et al. Analysis of the efficacy and safety of regorafenib versus chemotherapy retreatment in 3rd-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology* 2026;16(in press). (In Russ) <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2026-16-1-00-00>
17. Hsu H.C., Huang K.C., Chen W.-S., et al. Preference criteria for regorafenib in treating refractory metastatic colorectal cancer are the small tumor burden, slow growth and poor/scanty spread. *Sci Rep* 2021;11(1):15370. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94968-x>
18. Fedyanin M., Tryakin A., Popova A., et al. P-270 - Association between duration of oxaliplatin-free interval and effect of reintroduction of oxaliplatin-containing chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2018;29(suppl_5). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy151.269>

19. Клинические рекомендации. Рак ободочной и ректосигмоидного перехода. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/396_4
Clinical Guidelines. Cancer of the colon and rectosigmoid junction. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/396_4 (In Russ.).
20. Danilova A., Stroyakovsky D., Kanner D., et al. Real world effectiveness of regorafenib in heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(3):Suppl.141. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.141
21. Costa T., Nuñez J., Felismino T., et al. REOX: Evaluation of the Efficacy of Retreatment With an Oxaliplatin-containing Regimen in Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Single-center Study. *Clin Colorectal Cancer* 2017;16(4):316–323. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.03.002>
22. Amatu A., Mauri G., Tosi F., et al. Efficacy of Retreatment with Oxaliplatin-Based Regimens in Metastatic Colorectal Cancer Patients: The RETROX-CRC Retrospective Study. *Cancers (Basel)* 2022;14(5):1197. <https://doi.org/10.3390/cancers14051197>
23. Shitara K., Yamanaka T., Denda T., et al. REVERCE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2019;30(2):259–265. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy526>

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.М. Найдин: сбор данных, написание статьи;
Д.А. Барсова, Ф.В. Моисеенко, А.Б. Райс, А.П. Чернова, В.И. Евдокимов, Д.Л. Строяковский, Д.О. Липатов, Г.Г. Макиев: помощь в сборе данных;
М.Ю. Федянин, Л.Г. Жукова: помощь в сборе данных, редактирование;
А.А. Трякин: помощь в сборе данных, редактирование, научное руководство

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ORCID АВТОРОВ

Григорий Михайлович Найдин
<https://orcid.org/0000-0002-1381-2855>
Георгий Георгиевич Макиев
<https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>
Дарья Алексеевна Барсова
<https://orcid.org/0009-0003-1656-0395>
Федор Владимирович Моисеенко
<https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>
Анастасия Биккаровна Райс
<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>
Михаил Юрьевич Федянин
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Александра Петровна Чернова
<https://orcid.org/0009-0002-9006-4317>
Владимир Игоревич Евдокимов
<https://orcid.org/0000-0002-0591-792>
Людмила Григорьевна Жукова
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

AUTHORS' CONTRIBUTION

G. M. Naydin: data collection, article writing;
D. A. Barsova, F. V. Moiseenko, A. B. Rice, A. P. Chernova, V. I. Evdokimov, D. L. Stroyakovsky, D. O. Lipatov, G. G. Makiev: assistance in data collection;
M. Yu. Fedyanin, L. G. Zhukova: assistance in data collection, editing;
A. A. Tryakin: assistance in data collection, editing, and scientific supervision

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ORCID OF AUTHORS

Grigory Mikhailovich Naydin
<https://orcid.org/0000-0002-1381-2855>
Georgy Georgievich Makeev
<https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>
Daria Alekseevna Barsova
<https://orcid.org/0009-0003-1656-0395>
Fedor Vladimirovich Moiseenko
<https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>
Anastasia Bikkarovna Rays
<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>
Mikhail Yuryevich Fedyanin
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Alexandra Petrovna Chernova
<https://orcid.org/0009-0002-9006-4317>
Vladimir Igorevich Evdokimov
<https://orcid.org/0000-0002-0591-792>
Lyudmila Grigorievna Zhukova
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Даниил Львович Строяковский

<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

Данила Олегович Липатов

<https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>

Рукият Шамильевна Абдуллаева

<https://orcid.org/0009-0004-6399-963X>

Алексей Александрович Трякин

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Федянин М. Ю., Моисеенко Ф. В., Трякин А. А. являются членами редакционного совета и коллегии журнала Злокачественные опухоли с 2019 г., но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Финансирование. Исследования проведены без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 13.02.2026, прошла рецензирование 18.03.2026, принята к печати 31.03.2026

Daniil Lvovich Stroyakovsky

<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

Danila Olegovich Lipatov

<https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>

Rukiyat Shamilyevna Abdullayeva

<https://orcid.org/0009-0004-6399-963X>

Alexey Alexandrovich Tryakin

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Conflict of interest. Fedyanin M. Yu., Moiseenko F. V. and Tryakin A. A. have been members of the editorial board and the board of the journal Malignant Tumors since 2019, but had no role in the decision to publish this article. The article has undergone the journal's peer-review process. The authors declared no other conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 13 February 2026.

Reviewed 18 March 2026.

Accepted for publication 31 March 2026