



Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 14
№ 4 • 2024

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 9 Авелумаб в комбинации с акситинибом и ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака: ретроспективное когортное исследование реальной практики
- 18 Что нам известно о новой коронавирусной инфекции у онкологических пациентов
- 29 Сравнительный анализ эффективности индукционной химиотерапии и химиолучевой терапии при местно-распространенном плоскоклеточном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани
- 37 Кросс-секционное исследование подходов к терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы в реальной практике в г. Москва
- 50 Влияние поддерживающей терапии ингибиторами PARP после первоначального лечения на эффективность последующей терапии рака яичников: анализ методом псевдорандомизации
- 58 Биомаркеры резистентности к анти-EGFR терапии у пациентов с левосторонним колоректальным раком: ретроспективный NGS анализ

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 70 Экспрессия CD155 (рецептора полиовируса человека) как неблагоприятный прогностический фактор течения меланомы хориоидеи

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 77 Полная патоморфологическая регрессия опухоли после неoadъювантной иммунохимиотерапии у больной раком желудка с микросателлитной нестабильностью без экспрессии PD-L1 (CPS-0). Клинический случай

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 84 Хориокарцинома яичников: роль молекулярно-генетического исследования в дифференциальной диагностике гестационных и негестационных форм

РЕЗОЛЮЦИЯ

- 91 Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Современные подходы к лечению рака пищевода»

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

Издание Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии»

Ежеквартальный
рецензируемый
научно-практический
журнал

Том 14 №4 • 2024

Журнал «Злокачественные опухоли» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал соответствует шифрам групп научных специальностей: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.9. Хирургия.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Цели издания — информировать врачей различных специальностей о достижениях в области онкологии, включающих в себя диагностику, лечение и профилактику развития злокачественных новообразований, способствовать повышению эффективности лечения пациентов со злокачественными образованиями.

Главная задача журнала «Злокачественные опухоли» — публикация оригинальных статей о проведенных клинических, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных исследованиях, обзоров, лекций, описаний клинических случаев, а также вспомогательных материалов по лечению злокачественных новообразований.

Адрес редакции:
127051 Москва,
Трубная, 25, корп. 1, этаж 2
+7 (499) 685-02-37
journal@russco.org
www.rosoncoweb.ru

Главный редактор Д. А. Носов
Координатор А. А. Плыкина
plykina@russco.org
Редактор Н. В. Деньгина

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-77419 от 10 декабря 2019 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Злокачественные опухоли» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)
Злокачественные опухоли. 2024.
Том 14. № 4. 1–96
© RUSSCO, 2024

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс» — 71159

Тираж 4500 экз.

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно.



Учредитель и издатель:

Общероссийская
общественная организация
«Российское общество
клинической онкологии»
www.rosoncoweb.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Носов Дмитрий Александрович, д. м. н., профессор РАН, ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Болотина Лариса Владимировна, д. м. н., МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Владимирова Любовь Юрьевна, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Гладков Олег Александрович, д. м. н., профессор, клиника «ЭВИМЕД» (Челябинск, Россия)

Деньгина Наталья Владимировна, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Центр лучевой терапии «R-Spei» (Ульяновск, Россия)

Жигулев Антон Николаевич, к. м. н., ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» (Пермь, Россия)

Жуков Николай Владимирович, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», (Москва, Россия)

Жукова Людмила Григорьевна, д. м. н., член-корр. РАН, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Зуков Руслан Александрович, д. м. н., профессор, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (Красноярск, Россия)

Карабина Елена Владимировна, ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер» (Тула, Россия)

Кононец Павел Вячеславович, к. м. н., НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Моисеенко Фёдор Владимирович, д. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Орлова Рашида Вахидовна, д. м. н., профессор, ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Петровский Александр Валерьевич, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Покатаев Илья Анатольевич, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗ Москвы (Москва, Россия)

Раскин Григорий Александрович, д. м. н., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

Румянцев Алексей Александрович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д. м. н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Трякин Алексей Александрович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндина Александра Сергеевна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Федянин Михаил Юрьевич, д. м. н., ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Черных Марина Васильевна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аллахвердиев Ариф Керимович, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Барчук Антон Алексеевич, к. м. н., научный центр «Институт междисциплинарных медицинских исследований» (Санкт-Петербург, Россия)

Бесова Наталия Сергеевна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бредер Валерий Владимирович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Демидова Ирина Анатольевна, к. м. н., «Городская онкологическая больница №62» ДЗМ (Москва, Россия)

Долгушин Михаил Борисович, д. м. н., профессор, ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия)

Ефанов Михаил Германович, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Загайнов Владимир Евгеньевич, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижегород, Россия)

Израилов Роман Евгеньевич, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

Кекеева Татьяна Владимировна, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Кислов Николай Викторович, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница» (Ярославль, Россия)

Колядина Ирина Владимировна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Коваленко Елена Игоревна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Королева Ирина Альбертовна, д. м. н., профессор, Медицинский университет «Реавиз» (Самара, Россия)

Малихова Ольга Александровна, д. м. н., профессор, ГК «Медскан», Институт онкологии Хадасса (Москва, Россия)

Малыгин Сергей Евгеньевич, к. м. н., Институт пластической хирургии и косметологии (Москва, Россия)

Минаков Сергей Николаевич, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Митин Тимур, к. м. н., Орегонский университет здоровья и науки (Портленд, США)

Нечушкина Валентина Михайловна, д. м. н., профессор, АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» EAFО», «Health Direct» (Москва, Россия)

Никулин Максим Петрович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Протасова Анна Эдуардовна, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

Романов Илья Станиславович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Рыков Иван Владимирович, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН» (Санкт-Петербург, Россия)

Самойленко Игорь Вячеславович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д. м. н., профессор, МНОЦ университетская клиника МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Стенина Марина Борисовна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Трофимова Оксана Петровна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хохлова Светлана Викторовна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шишин Кирилл Вячеславович, д. м. н., профессор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

Верморкен Ян, профессор, Университетская больница (Эдегем, Бельгия)

Мур Анна, доктор философии, Колледж медицины человека Мичиганского государственного университета (Мичиган, США)

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**
Malignant Tumors

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

A peer-reviewed
scientific and practical
quarterly journal

The journal of the all-Russian
public organization Russian Society
of Clinical Oncology

Vol. 14 No 4 • 2024

Malignant Tumors Journal is included in the list of major peer-reviewed scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission (HAC) for publishing the main scientific findings from theses for the Candidate of Science and Doctor of Science academic degrees.

The journal has the following codes of scientific specialty groups: 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy, 3.1.9. Surgery.

The journal is included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor. Articles are indexed using a digital object identifier (DOI).

The main objective of Malignant Tumors Journal is the publication of original articles on clinical, clinical and experimental, and fundamental scientific research, reviews, lectures, case reports, as well as supplementary materials on the treatment of malignancies.

The goals of the Journal are to inform physicians of different specialties about advances in oncology, including the diagnosis, treatment and prevention of malignant tumors, and to improve the efficacy of cancer treatment.

Editorial Office:

Floor 2, 25 Trubnaya, Build 1,
Moscow 127051
+7 (499) 685-02-37
journal@russco.org

Editor-in-Chief D. A. Nosov
Coordinating Editor A. A. Plykina
plykina@russco.org
Proofreader N. V. Dengina

The journal was registered at the
Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(ПИ No. ФС 77-77419
dated 10 December 2019).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the Malignant Tumors.

The editorial board is not responsible
for advertising content.

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Malignant Tumors. 2024.
Vol 14. No 4. 1-96

© RUSSCO, 2024

Ural-Press catalogue index: 71159.

Circulation 4500 copies.

Distributed free of charge among
members of the Russian Society of
Clinical Oncology.

Founder and Publisher:

The all-Russian
public organization
Russian Society
of Clinical Oncology
www.rosoncweb.ru



EDITOR-IN-CHIEF

Nosov, Dmitry A., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation, (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Bolotina, Larisa V., MD, PhD, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russia)

Vladimirova, Lyubov Yu., MD, PhD, Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

Gladkov, Oleg A., MD, PhD, Professor, Oncology clinic EVIMED (Chelyabinsk, Russia)

Dengina, Natalia V., MD, PhD, Ulyanovsk Regional Cancer Center, Radiation Therapy Center "ErSpey" (Ulyanovsk, Russia)

Zhigulev, Anton N., MD, PhD, Perm Regional Oncology Center (Perm, Russia)

Zhukov, Nikolay V., MD, PhD, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia)

Zhukova, Lyudmila G., MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow (Moscow, Russia)

Zukov, Ruslan A., MD, PhD, Professor, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia)

Karabina, Elena V., Regional Oncology Center (Tula, Russia)

Kononets, Pavel V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Moiseyenko, Vladimir M., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia)

Moiseyenko, Fedor V., MD, PhD, N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia)

Orlova, Rashida V., MD, PhD, Professor, Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg, Russia)

Petrovsky, Aleksandr V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Pokataev, Ilya A., MD, PhD, City Clinical Oncological Hospital No.1 (Moscow, Russia)

Raskin, Grigoriy A., MD, PhD, Saint Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)

Rumyantsev, Aleksey A., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Semiglazova, Tatiana Yu., MD, PhD, Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia)

Tryakin, Aleksey A., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Tjulandina, Aleksandra S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Fedyanin, Mikhail Yu., MD, PhD, Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center (Moscow, Russia)

Chernykh, Marina V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Allakhverdiev, Arif K., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Barchyk, Anton A., MD, PhD, Institute for Interdisciplinary Health Research (St. Petersburg, Russia)

Besova, Natalia S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Breder, Valeriy V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Demidova, Irina A., MD, PhD, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia)

Doldushin, Mikhail B., MD, PhD, Professor, Federal Center for Brain and Neurotechnology (Moscow, Russia)

Efanov, Mikhail G., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Zagainov, Vladimir E., MD, PhD, Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Izrailov, Roman E., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Kekeeva, Tatiana V., MD, PhD, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Kislov, Nikolay V., MD, PhD, Yaroslavl Regional Cancer Hospital (Yaroslavl, Russia)

Kolyadina, Irina V., MD, PhD, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kovalenko, Elena I., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Koroleva, Irina A., MD, PhD, Professor, Medical University "Reaviz" (Samara, Russia)

Malikhova, Olga A., MD, PhD, Professor, Medscan Group of Companies, Hadassah Medical Moscow (Moscow, Russia)

Malygin, Sergey E., MD, PhD, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology (Moscow, Russia)

Minakov, Sergey N., MD, PhD, Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)

Mitin T., MD, PhD, Oregon Health and Science University (Portland, USA)

Nechushkina, Valentina M., MD, PhD, Professor, Eurasian Federation of Oncology, Expert advice "Health Direct", Privolzhsky Research Medical University (Moscow, Russia)

Nikulin, Maksim P., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Protasova, Anna E., MD, PhD, Professor, Saint Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)

Romanov, Ilya S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Rykov, Ivan V., MD, PhD, Saint Petersburg Clinical Hospital (St. Petersburg, Russia)

Samoylenko, Igor V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Sinitsyn, Valentin E., MD, PhD, Professor, Moscow state University M.V. Lomonosov (Moscow, Russia)

Stenina, Marina B., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Trofimova, Oksana P., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Khokhlova, Svetlana V., MD, PhD, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Shishin, Kirill V., MD, PhD, Professor, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Vermorken Jan B., MD, PhD Emeritus Professor of Oncology, Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital (Edegem, Belgium)

Moore Anna, PhD, Professor, Departments of Radiology and Physiology, Assistant Dean, College of Human Medicine Michigan State University East Lansing (Michigan, USA)

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования

- 9 АВЛУМАБ В КОМБИНАЦИИ С АКСТИНИБОМ И НИВОЛУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ИПИЛИМУМАБОМ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ
И.В. Тимофеев, О.В. Бакланова, В.А. Чубенко, А.С. Калпинский, С.З. Сафина, А.А. Лебединец, В.В. Петкау, А.С. Ольшанская, И.В. Мыслевцев, Р.А. Зуков
- 18 ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО О НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ
П.С. Феоктистова, Е.А. Азарова, Д.М. Волкова, А.А. Емельянова, А.К. Игламов, А.Н. Игумнова, А.З. Исянгулова, М.С. Мажбич, К.В. Меньшиков, Ю.И. Мурзина, А.А. Поляков, В.В. Саевец, С.И. Самойленко, А.И. Стукань, Е.Е. Тоненкова, А.А. Хрящёв, А.В. Фатеева, И.С. Чебыкина, Е.С. Кузьмина, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, В.В. Карасева, В.А. Хайленко, Л.Г. Жукова, С.А. Тюляндин
- 29 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ РОТОГЛОТКИ, ГОРТАНОГЛОТКИ И ГОРТАНИ
О.А. Стативко, И.А. Покатаев, М.В. Носова, Э.Р. Сабитов, Т.Г. Антонова, Е.С. Кузьмина, М.А. Лядова, М.М. Долов, А.Х. Тедеева, С.А. Кравцов, В.Н. Галкин
- 37 КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ ЛЮМИНАЛЬНОГО HER2-НЕГАТИВНОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ В Г. МОСКВА
Л.Г. Жукова, К.С. Гречухина, Е.И. Хатькова, А.А. Акопян, М.В. Волконский, Н.Ю. Калистратова, Л.В. Крамская, Л.В. Криволапова, И.А. Покатаев, О.В. Романчук, В.М. Филиппова, А.Н. Юрченков
- 50 ВЛИЯНИЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ PARP ПОСЛЕ ПЕРВОНАЧАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ: АНАЛИЗ МЕТОДОМ ПСЕВДОРАНДОМИЗАЦИИ
А.А. Румянцев, Т.Е. Тихомирова, А.С. Царева, С.Л. Гуторов, А.Н. Луд, А.П. Чернова, С.А. Тюляндин
- 58 БИОМАРКЕРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИ-EGFR ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕВОСТОРОННИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ NGS АНАЛИЗ
А.А. Лебедева, М.М. Бяхова, И.А. Покатаев, Т.Г. Антонова, М.В. Иванов, А.Б. Семенова, Г.Г. Макиев, Д.А. Кравчук, В.И. Евдокимов, Е.А. Большакова, О.А. Стативко, П.С. Феоктистова, М.А. Игнатьева, Т.В. Григорьева, А.И. Кавун, Е.В. Белова, Е.М. Веселовский, В.А. Милейко, А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, В.Н. Галкин

Фундаментальные и трансляционные исследования

- 70 ЭКСПРЕССИЯ CD155 (РЕЦЕПТОРА ПОЛИОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА) КАК НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ТЕЧЕНИЯ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ
Жерко И.Ю., Давыдов Д.А., Шупилова Е.П., Могиланчик А.Ф., Портянко А.С.

Клиническое наблюдение

- 77 ПОЛНАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГРЕССИЯ ОПУХОЛИ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНОЙ РАКОМ ЖЕЛУДКА С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ БЕЗ ЭКСПРЕССИИ PD-L1 (CPS-0). КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
С.Н. Неред, Р.Н. Джамалиддинова, Хэнянь Сунь, А.А. Трякин, П.В. Кононец, И.С. Стилиди

Клинические случаи

- 84 ХОРИОКАРЦИНОМА ЯИЧНИКОВ: РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕСТАЦИОННЫХ И НЕГЕСТАЦИОННЫХ ФОРМ**
А. Н. Летучих, А. С. Абляметова, А. В. Зоринова, Э. Р. Израелян, А. С. Царева, А. А. Румянцев

Резолюция

- 91 РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА НА ТЕМУ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА
ПИЩЕВОДА»**

CONTENTS

Original Reports

- 9 AVELUMAB IN COMBINATION WITH AXITINIB AND NIVOLUMAB IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB IN THE FIRST-LINE TREATMENT OF METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA: A REAL-WORLD RETROSPECTIVE COHORT STUDY
I.V. Tsimafeyeu, O.V. Baklanova, V.A. Chubenko, A.S. Kalpinskiy, S.Z. Safina, A.A. Lebedinets, V.V. Petkau, A.S. Olshanskaya, I.V. Myslevtsev, R.A. Zukov
- 18 WHAT WE KNOW ABOUT THE NEW CORONAVIRUS INFECTION IN CANCER PATIENTS
P.S. Feoktistova, E.A. Azarova, D.M. Volkova, A.A. Emelyanova, A.K. Iglamov, A.N. Igumnova, A.Z. Isyangulova, M.S. Mazhbich, K.V. Menshikov, Yu.I. Murzina, A.A. Polyakov, V.V. Saevets, S.I. Samoilenko, A.I. Stukan, E.E. Tonenkova, KhryaA. A. Shchev, A.V. Fateeva, I.S. Chebykina, E.S. Kuzmina, M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, V.V. Karaseva, V.A. Khailenko, L.G. Zhukova, S.A. Tjulandin
- 29 COMPARATIVE ANALYSIS OF INDUCTION CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY CHEMORADIOTHERAPY AND CONCURRENT CHEMORADIATION THERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CANCER
O.A. Stativko, I.A. Pokataev, M.V. Nosova, E.R. Sabitov, T.G. Antonova, E.S. Kuzmina, M.A. Lyadova, M.M. Dolov, A.K. Tedeeva, S.A. Kravtsov, V.N. Galkin
- 37 CROSS-SECTIONAL STUDY OF TREATMENT APPROACHES OF LUMINAL HER2-NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER IN REAL PRACTICE IN MOSCOW
L.G. Zhukova, K.S. Grechukhina, E.I. Khatkova, A.A. Akopyan, M.V. Volkonskii, N.Yu. Kalistratova, L.V. Kramskaya, L.V. Krivolapova, I.A. Pokataev, O.V. Romanchuk, V.M. Filippova, A.N. Yurchenkov
- 50 IMPACT OF PARP INHIBITOR MAINTENANCE THERAPY AFTER INITIAL TREATMENT ON THE EFFICACY OF SUBSEQUENT THERAPY IN OVARIAN CANCER: A PROPENSITY SCORE MATCHING ANALYSIS
A.A. Rumyantsev, T.E. Tihomirova, A.S. Tsareva, S.L. Gutorov, A.N. Lud, A.P. Chernova, S.A. Tjulandin
- 58 BIOMARKERS OF RESISTANCE TO ANTI-EGFR THERAPY IN PATIENTS WITH LEFT-SIDED COLORECTAL CANCER: A RETROSPECTIVE NGS ANALYSIS
A.A. Lebedeva, M.M. Byakhova, I.A. Pokataev, T.G. Antonova, M.V. Ivanov, A.B. Semenova, G.G. Makiev, D.A. Kravchuk, V.I. Evdokimov, E.A. Bolshakova, O.A. Stativko, P.S. Feoktistova, M.A. Ignateva, T.V. Grigoreva, A.I. Kavun, E.V. Belova, E.M. Veselovskii, V.A. Mileyko, A.A. Tryakin, M.Yu. Fedyanin, V.N. Galkin

Basic and Translational Research

- 70 EXPRESSION OF THE HUMAN POLIOVIRUS RECEPTOR (CD155) AS AN UNFAVORABLE PROGNOSTIC FACTOR FOR THE CHOROID MELANOMA
Zherka I.Yu., Davydov D.A., Shupilova E.P., Mahilyanchyk A.F., Portyanko A.S.

Clinical Observation

- 77 PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE AFTER NEOADJUVANT IMMUNOCHEMOTHERAPY IN GASTRIC CANCER WITH MICROSATELLITE INSTABILITY WITHOUT PD-L1 EXPRESSION (CPS = 0). A CASE REPORT
S.N. Nered, R.N. Dzamaliddinova, H. Sun, A.A. Tryakin, P.V. Kononets, I.S. Stilidi

Clinical Notes

- 84 CHORIOCARCINOMA OF THE OVARIES: THE ROLE OF MOLECULAR-GENETIC TESTING IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GESTATIONAL AND NON-GESTATIONAL FORMS**
A.N. Letuchikh, A.S. Aplyametova, A.V. Zorinova, E.R. Israelyan, A.S. Tsareva, A.A. Rummyantsev

Resolution

- 91 RESOLUTION ON THE RESULTS OF THE EXPERT COUNCIL ON THE TOPIC "MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER"**

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-032>

Авелумаб в комбинации с акситинибом и ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака: ретроспективное когортное исследование реальной практики

И. В. Тимофеев¹, О. В. Бакланова², В. А. Чубенко³, А. С. Калпинский⁴, С. З. Сафина⁵, А. А. Лебединец⁶, В. В. Петкау⁷, А. С. Ольшанская⁸, И. В. Мыслевцев⁹, Р. А. Зуков¹⁰

¹ АНО «Бюро по изучению рака»; Россия, 109147 Москва, пер. Маяковского, 2;

² ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664035 Иркутск, ул. Фрунзе, 32;

³ 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;

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁵ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М. З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт ул., 29;

⁶ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, Выборгский район, пр. Луначарского, 45/2, лит. А;

⁷ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

⁸ Онкологический центр No 1 «Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁹ «АНО ЦКБ Святителя Алексия»; Россия, 119071 Москва, Ленинский проспект, 27;

¹⁰ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев tsimafeyeu@gmail.com

Предварительные данные исследования были представлены в качестве постерного доклада на Международном симпозиуме по раку почки (IKCS 2024) в Луисвилле (США) 08 ноября 2024 г.

Введение: Комбинации на основе ингибиторов контрольных точек, такие как ниволумаб-ипилимумаб (Ниво-Ипи) и авелумаб-акситиниб (Аве-Акси), являются стандартом терапии первой линии метастатического светлоклеточного почечно-клеточного рака (мПКР). Сведения о сравнительной эффективности и безопасности этих режимов в реальной практике ограничены.

Методы: В ретроспективное когортное исследование были включены 102 пациента с мПКР и промежуточным/неблагоприятным прогнозом, получивших терапию Ниво-Ипи (n = 51) или Аве-Акси (n = 51) с 2018 по 2023 годы. Когорты были сопоставлены по исходным характеристикам, включая риск по IMDC и сопутствующие заболевания. Первичными конечными точками были частота нежелательных явлений, связанных с лечением (НЯ), а также медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП). Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО) и медиану общей выживаемости (ОВ).

Результаты: Основные характеристики были сбалансированы между когортами. Медиана возраста в общей популяции составила 63,4 года, 76% включенных пациентов были мужчинами, в 61% случаев описывались хронические заболевания сердечно-сосудистой системы. Частота всех НЯ была похожей в когортах Ниво-Ипи и Аве-Акси (62,7% и 68,6% соответственно), также как НЯ ≥ 3 степени (11,7% и 17,6%). При медиане времени наблюдения 22,6 месяца в когорте Аве-Акси медиана ВБП была достоверно лучше по сравнению с двойной иммунотерапией (15,0 и 9,7 месяцев; $P < 0,001$); ЧОО в абсолютных цифрах была в пользу иммунотаргетной терапии (37,5% и 29,4%; $P > 0,05$). Медиана ОВ не достигнута ни в одной из когорт.

Выводы: Комбинации Ниво-Ипи и Аве-Акси являются эффективными и хорошо переносимыми в реальной практике у пациентов с мПКР и промежуточным/неблагоприятным прогнозом. Терапия Аве-Акси была ассоциирована со значимым увеличением ВБП и абсолютной ЧОО по сравнению с Ниво-Ипи.

Ключевые слова: авелумаб и акситиниб, ниволумаб и ипилимумаб, сравнение комбинаций, метастатический почечно-клеточный рак

Для цитирования: Тимофеев И.В., Бакланова О.В., Чубенко В.А. и соавт. Авелумаб в комбинации с акситинибом и ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака: ретроспективное когортное исследование реальной практики. Злокачественные опухоли 2024;14(4):9–17. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-032>

Avelumab in combination with axitinib and nivolumab in combination with ipilimumab in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a real-world retrospective cohort study

I. V. Tsimafeyeu¹, O. V. Baklanova², V. A. Chubenko³, A. S. Kalpinskiy⁴, S. Z. Safina⁵, A. A. Lebedinets⁶, V. V. Petkau⁷, A. S. Olshanskaya⁸, I. V. Myslevtsev⁹, R. A. Zukov¹⁰

¹ Bureau for Cancer Research; 2 Mayakovskogo Pereulok, Moscow 109147, Russia;

² Irkutsk Regional Cancer Center; 32 Frunze St., Irkutsk 664035, Russia;

³ 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;

⁴ P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵ Prof. M. Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Republic of Tatarstan 420029, Russia;

⁶ Leningrad Regional Clinical Hospital; Lit. A, Build. 1, 45 Prospekt Lunacharskogo, Saint Petersburg 194291, Russia;

⁷ Ural State Medical University; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

⁸ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁹ St. Alexei Central Clinical Hospital; 27 Leninskii Prospekt, Moscow 119071, Russia;

¹⁰ V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Ilya Valerevich Tsimafeyeu tsimafeyeu@gmail.com

Background: Immunotherapy-based regimens, such as nivolumab plus ipilimumab (Nivo-Ipi) and avelumab plus axitinib (Ave-Axi), are standard first-line treatments for metastatic clear-cell renal cell carcinoma (mRCC) with intermediate or poor IMDC risk. Comparative real-world evidence for these regimens remains limited.

Methods: This retrospective cohort study included 102 patients with mRCC treated with Nivo-Ipi (n = 51) or Ave-Axi (n = 51) from 2018 to 2023. Propensity score matching was used to balance baseline characteristics, including IMDC risk and comorbidities. Primary endpoints were the rate of treatment-related adverse events (TRAEs) and progression-free survival (PFS). Secondary endpoints included objective response rate (ORR) and overall survival (OS).

Results: Patient characteristics were balanced across cohorts, with a median age of 63.4 years, 76% male, and 61% having chronic cardiovascular diseases. The rate of any grade TRAEs was similar between Nivo-Ipi and Ave-Axi (62.7% vs. 68.6%, respectively), as was the rate of grade ≥ 3 TRAEs (11.7% vs. 17.6%). Patients treated with Ave-Axi had a significantly extended PFS (15.0 vs 9.7 months; $p < 0.001$) and a numerically higher ORR (37.5% vs 29.4%; $P > 0,05$). The median OS was not reached.

Conclusions: Nivo-Ipi and Ave-Axi are effective and well-tolerated first-line therapies for mRCC in real-world settings. Ave-Axi was associated with a significantly longer PFS and a numerically higher ORR compared to Nivo-Ipi.

Keywords: avelumab and axitinib, nivolumab and ipilimumab, comparison, metastatic renal cell carcinoma

For citation: Tsimafeyeu I.V., Baklanova O.V., Chubenko V.A., et al. Avelumab in combination with axitinib and nivolumab in combination with ipilimumab in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a real-world retrospective cohort study. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(4):9–17 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-032>

ВВЕДЕНИЕ

За последние 15 лет абсолютное число больных раком почки в России увеличилось на 33%, и прогноз по этому показателю на следующие 15 лет представляется негативным [1–3]. Можно предположить, что количество пациентов с метастатическим процессом также пропорционально

увеличивается, а это, в свою очередь, отразится на показателях общей выживаемости (ОВ) [4]. В исследованиях реальной практики RENSUR5 и RENSUR3 анализировались результаты ОВ более 1000 пациентов с впервые выявленным метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком (мПКР) в России и странах СНГ, получавших лекарственное лечение в 2010–2016 годах [5,6]. К сожа-

лению, медиана ОВ составила только 12 месяцев, а 5-летняя ОВ — 8,2–16,2% [7,8]. В это время использовались цитокины и монотерапия таргетными препаратами [9].

С тех пор первая линия терапии мПКР претерпела значимые изменения, в российские клинические рекомендации вошли комбинации на основе иммунотерапии и таргетной терапии [10]. Одними из первых изучавшихся комбинаций были двойная иммунотерапия на основе ниволумаба и ипилимумаба преимущественно у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом и иммунотаргетная терапия авелумабом и акситинибом в популяции пациентов, обогащённой экспрессией PD-L1, вне зависимости от группы риска [11,12]. Обе комбинации в сравнении с «золотым» стандартом — сунитинибом — продемонстрировали впечатляющие результаты выживаемости без прогрессирования (ВБП), медиана которой превысила один год. Также было отмечено значимое повышение частоты объективных ответов, а медианы ОВ приблизились к 4 годам [13,14].

Прямого сравнения комбинаций между собой не проводилось. Целью настоящего когортного исследования реальной практики было сравнение безопасности и эффективности ниволумаба/ипилимумаба и авелумаба/акситиниба в сопоставимых когортах пациентов с мПКР, не получавших ранее терапию и имеющих промежуточный и неблагоприятный прогноз согласно критериям Международного консорциума по мПКР (IMDC).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование были включены взрослые пациенты (≥ 18 лет) с диагнозом мПКР с гистологически подтвержденным светлоклеточным раком, отнесенные к группе промежуточного или неблагоприятного прогноза в соответствии с критериями IMDC, с адекватной исходной функцией органов и любым статусом по шкале Восточной Кооперированной Онкологической Группы (ECOG). Главными критериями исключения были несветлоклеточный компонент в опухоли, предшествующая системная терапия как по поводу мПКР, так и в адъювантном режиме, или неполные клинические данные относительно результатов лечения и нежелательных явлений.

Этическое одобрение проведенного лечения в рамках реальной практики было получено от всех участвующих учреждений, и исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации. В связи с ретроспективным характером необходимость информированного согласия от каждого пациента была отменена. Собранные данные из центров были полностью обезличены.

Дизайн исследования и лечение

Это исследование представляло собой ретроспективный, наблюдательный когортный анализ, проведенный для

сравнительной оценки безопасности и эффективности терапии первой линии у пациентов с мПКР. Данные были собраны из нескольких центров в период с января 2018 года по декабрь 2023 года.

Пациенты в группе ниволумаба-ипилимумаба получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг плюс ипилимумаб в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, суммарно четыре дозы, после чего проводилась поддерживающая терапия ниволумабом. С регистрацией нового режима доза ниволумаба была унифицирована как 240 мг каждые 2 недели.

Пациенты в группе авелумаба-акситиниба получали авелумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели плюс акситиниб в дозе 5 мг два раза в день. С регистрацией нового режима доза авелумаба была унифицирована как 800 мг каждые 2 недели.

Корректировка дозы иммунных препаратов не допускалась в обеих группах; модификация дозы акситиниба проводилась по необходимости в соответствии с протоколами лечения по усмотрению лечащего врача. В анализ были включены все пациенты, которые получили хотя бы одну дозу ингибитора контрольных точек.

Исходные характеристики, включая демографические данные, классификацию риска IMDC, сопутствующие заболевания (с акцентом на сердечно-сосудистые заболевания) и статус предшествующей нефрэктомии, были извлечены из медицинских карт. Подробности лечения, включая даты начала, дозы, модификации и причины прекращения лечения, также фиксировались в исследовании. Оценка эффективности проводилась по адаптированным в практике критериям RECIST, используемым в анализе для определения частоты объективных ответов и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Нежелательные явления, связанные с лечением (НЯ), собирались из электронных историй болезни и классифицировались по степени тяжести по критериям CTCAE.

Для обеспечения соответствия по исходным характеристикам когорты были сбалансированы с использованием сопоставления баллов на основе классификации риска IMDC, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, возраста и исходного статуса ECOG. Пациенты были сопоставлены в соотношении 1:1, где это было возможно, чтобы минимизировать потенциальное смещение.

Конечные точки и статистический анализ

Первичными конечными точками были оценка частоты и тяжести НЯ, связанных с лечением, а также оценка ВБП, определяемой как время от начала лечения до радиологического или клинического прогрессирования заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступит раньше. Вторичные точки включали частоту объективных ответов, определяемую как долю пациентов, достигших полного или частичного ответа, и ОВ, оцениваемую как время от начала лечения до смерти от любой причины.

Описательная статистика суммировала демографические данные пациентов, исходные характеристики, частоту ответов и НЯ. Непрерывные переменные сравнивались

с использованием t-тестов или U-теста Манна–Уитни, а категориальные переменные анализировались с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Анализ выживаемости по методу Каплана–Майера проводился для оценки и сравнения ВБП и ОВ. Коэффициенты риска (HR) с 95% доверительными интервалами (ДИ) оценивались с использованием моделей пропорциональных рисков Кокса. Все статистические анализы проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics Base v. 22.0, при этом двустороннее значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в анализ включили 102 больных, 51 из которых получали ниволумаб плюс ипилимумаб и 51 — авелумаб плюс акситиниб. Исходные характеристики между когортами были сбалансированы по выбранным показателям сопоставления. Различия между когортами включали несколько более молодой возраст в группе авелумаба-акситиниба (61,0 года) по сравнению с группой двойной иммунотерапии (64,9 года). Кроме того, частота метастазов в костях и печени соответственно оказалась несколько выше в когорте иммунотаргетной терапии (25,5% и 16%) по сравнению с когортой ниволумаба-ипилимумаба (15,7% и 22%). Эти различия были незначимыми ($P > 0,05$) и не оказали существенного влияния на сопоставимость групп.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Table 1. Patient characteristics

	Ниволумаб-ипилимумаб N = 51	Авелумаб-акситиниб N = 51
Возраст (годы), медиана (разброс)	64,9 (44–81)	61,0 (39–72)
Пол, n (%)		
Мужчины	39 (76,5)	39 (76,5)
Женщины	12 (23,5)	12 (23,5)
Хронические сердечно-сосудистые болезни, n (%)	34 (67)	28 (55)
ECOG PS, n (%)		
0–1	34 (66,7)	36 (70,6)
≥2	17 (33,3)	15 (29,4)
IMDC прогноз, n (%)		
Промежуточный	32 (62,7)	35 (68,6)
Неблагоприятный	19 (37,3)	16 (31,2)
Светлоклеточный ПКР, n (%)	51 (100)	51 (100)
Локализация метастазов, n (%)		
Легкие	40 (78)	36 (71)
Лимфатические узлы	27 (53)	23 (45)
Кости	8 (16)	13 (26)
Печень	8 (16)	11 (22)
Надпочечники	5 (10)	7 (14)
Головной мозг	–	1 (2)
≥ 2 органов с метастазами, n (%)	12 (24)	31 (61)
Нефрэктомия в анамнезе, n (%)	37 (73)	40 (78)

Таблица 1 обобщает характеристики пациентов. В общей популяции медиана возраста на момент постановки диагноза мПКР составила 63,4 года (разброс 41–79), 76% пациентов были мужчинами. У 61% пациентов имелись хронические сердечно-сосудистые заболевания; 75% больных ранее перенесли нефрэктомия. Большинство пациентов (59%) относились к группе промежуточного риска по критериям IMDC, у 42% присутствовали метастатические очаги в двух или более органах.

Частота всех НЯ, связанных с лечением, составила 62,7% и 68,6% в когортах ниволумаба-ипилимумаба и авелумаба-акситиниба соответственно (рис. 1). НЯ 3 степени и выше были зарегистрированы у 11,7% пациентов, получавших двойную иммунотерапию, и у 17,6% пациентов, получавших иммунотаргетную терапию. Статистически значимые различия между когортами по этому показателю не отмечались ($P > 0,05$). Пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями переносили лечение удовлетворительно, за исключением полной отмены акситиниба в одном случае, связанным с гипертоническим кризом. Акситиниб также отменялся еще у одного пациента из-за неконтролируемой диареи. В первой когорте терапия ниволумабом и ипилимумабом прекратилась в 4 (7,8%) случаях, связанных с пневмонитом ($n = 3$) и выраженной дерматологической токсичностью ($n = 1$). Во второй когорте авелумаб был отменен у двух (3,9%) пациентов из-за инфузионной реакции ($n = 1$) и иммунного колита ($n = 1$). Во всех случаях использовались кортикостероиды согласно рекомендациям, однако возобновления иммунотерапии не произошло; монотерапия акситинибом была продолжена. Эти результаты свидетельствуют о схожем в целом профиле безопасности для обоих режимов лечения в реальной практике. Сопоставимые показатели как общих, так и тяжелых НЯ указывают на то, что обе терапевтические стратегии были переносимы даже у пациентов с наличием сопутствующих заболеваний.

Медиана ВБП составила 9,7 месяцев (95% ДИ 9,0–10,6) в когорте ниволумаба-ипилимумаба и 15,0 месяцев (95% ДИ 11,3–18,7) в когорте авелумаба-акситиниба. Использование иммунотаргетной терапии достоверно снижало риск прогрессирования болезни ($HR = 0,69$, $P < 0,001$). Однолетняя ВБП в соответствующих когортах была 33,3% и 58,8%. Рисунок 2 отражает кривые ВБП по методу Каплана–Майера. При медиане наблюдения 22,6 месяца медиана ОВ оказалась не достигнутой ни в общей популя-



Рисунок 1. Профиль безопасности ниволумаба-ипилимумаба и авелумаба-акситиниба

Figure 1. Safety profile of nivolumab-ipilimumab and avelumab-axitinib

ции, ни в отдельных группах; наблюдение за пациентами продолжается.

Частота объективных ответов в абсолютных цифрах, но не статистически ($P > 0,05$), была выше в группе авелумаба-акситиниба и составила 37,5% по сравнению с 29,4% в группе ниволумаба-ипилимумаба. Полные ответы в этих когортах зафиксированы в 5,9% и 3,9% случаев (рис. 3). Частота контроля над болезнью была достигнута в 84,3% на иммунотаргетной терапии и в 66,7% случаев на двойной иммунотерапии, следовательно, число случаев прогрессирования болезни было меньше в когорте авелумаба-акситиниба. Медиана длительности ответа не была достигнута в обеих когортах.

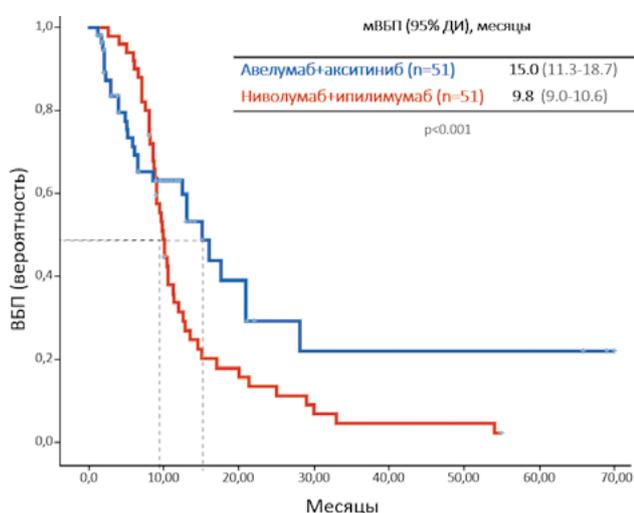


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования в когортах. Метод Каплана–Майера

Figure 2. Progression-free survival in cohorts. Kaplan – Meier method

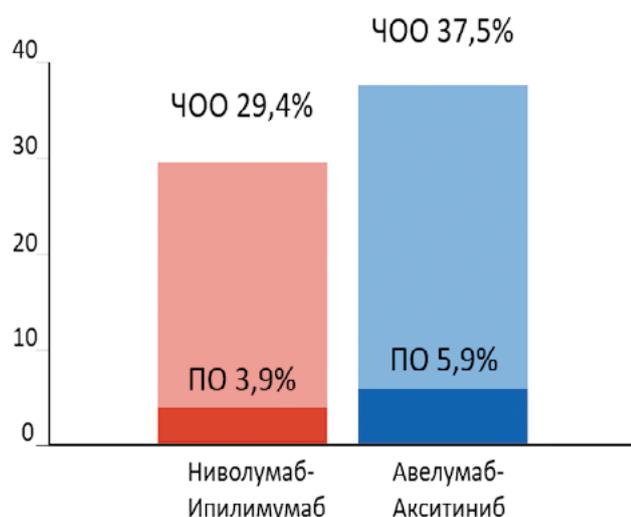


Рисунок 3. Частота объективных ответов в исследовании

Figure 3. Objective response rate in the study

ОБСУЖДЕНИЕ

Дискуссия о выборе режимов первой линии терапии мПКР ведется давно [15]. Некоторые авторы подчеркивают преимущества двойной иммунотерапии, заключающиеся, главным образом, в хорошей переносимости и, в случае достижения ответа, увеличении общей выживаемости. Другие эксперты считают применение иммунотаргетной терапии более целесообразным, как более универсальной, особенно в группах пациентов с большой опухолевой нагрузкой, неблагоприятной локализацией метастазов (кости, печень, поджелудочная железа) или когда требуется быстрый ответ на лечение. В этой статье представлен ретроспективный сравнительный анализ безопасности и эффективности использования комбинаций ниволумаба-ипилимумаба и авелумаба-акситиниба в качестве первой линии терапии у пациентов со светлоклеточным мПКР и промежуточным или высоким риском по IMDC. Полученные результаты демонстрируют сопоставимые исходы между этими режимами с точки зрения частоты НЯ, связанных с лечением, и лучшие результаты по ВБП в когорте иммунотаргетной терапии, что подтверждает клиническую ценность для этой группы пациентов.

Так, общая частота НЯ и серьезных НЯ (степень ≥ 3) была похожей между группами, составляя 62,7% и 11,7% для пациентов, получавших ниволумаб-ипилимумаб, и 68,6% и 17,6% для пациентов, получавших авелумаб-акситиниб, соответственно. Эти показатели оказались позитивнее данных ключевых проспективных клинических исследований, таких как CheckMate 214 и JAVELIN Renal 101, в которых частота всех и серьезных НЯ были соответственно 93% и 46% в группе двойной иммунотерапии [16] и 99,5% и 71,2% в группе иммунотаргетной терапии [17].

В исследованиях же реальной практики, например, в Японии и Великобритании, частота серьезных НЯ при использовании авелумаба-акситиниба составила 17,1% и 13%, что сопоставимо с 17,6%, отмеченными в нашем исследовании, подтверждая безопасность данного режима как в контролируемых условиях, так и в реальной клинической практике [18,19]. Кроме того, британское многоцентровое исследование продемонстрировало схожий профиль безопасности авелумаба-акситиниба, при этом наиболее частыми НЯ в нём были диарея, усталость и мукозит. В другом японском исследовании, изучающем реальную безопасность ниволумаба-ипилимумаба, отмечалась более высокая частота серьезных НЯ, чем в нашем исследовании (45%), однако в него было включено меньше пациентов [20]. Более крупное канадское исследование реальной практики оценило безопасность двойной иммунотерапии у более молодых и пожилых пациентов, не выявив различий по частоте НЯ, которая была похожа на российские данные — в среднем 22% [21]. Важно отметить, что в нашем анализе прекращение терапии ингибиторами иммунных контрольных точек из-за токсичности являлось редким событием, что подчеркивает их удовлетворительную переносимость.

Результаты эффективности также были сопоставимы с ранее полученными данными в проспективных и ретроспективных исследованиях, между тем, достоверное преимущество по показателю длительности контроля над болезнью отмечалось в когорте авелумаба-акситиниба по сравнению с ниволумабом-ипилимумабом. В нашем исследовании показатели медианы ВБП составили 15,0 и 9,7 месяцев соответственно. В проспективных исследованиях JAVELIN Renal 101 и CheckMate 214 в группах промежуточного- неблагоприятного прогноза они были 11,1 и 11,2 месяца [22,23].

Надежность результатов сравнения подтверждается сбалансированными исходными характеристиками по группам прогноза IMDC, достигнутыми с помощью метода сопоставления по оценке склонности. Другие исследования реальной практики подтверждают полученные цифры, демонстрируя разброс медианы ВБП для авелумаба-акситиниба 13,5–15,3 месяца [18,19] и 5,8–17,1 месяца для ниволумаба-ипилимумаба [21,24–26]. В таблице 2 сведены результаты ВБП в исследованиях реальной практики. Что касается частоты объективных ответов в нашем анализе, в целом, она оказалась несколько ниже, чем в регистрационных исследованиях для авелумаба-акситиниба (37,5% по сравнению с 59,3% [14]) и ниволумаба-ипилимумаба (29,4% по сравнению с 41,9% [23]). Однако стоит принять во внимание более сложную когорту пациентов в реальной практике, не включающих группу благоприятного прогноза, и меньший период наблюдения.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный дизайн сопряжен с потенциальными рисками. Во-вторых, между когортами были некоторые отличия по исходным характеристикам (например, большее количество пациентов с метастазами в печени и костях в группе авелумаба-акситиниба). В-третьих, отсутствие тестирования на экспрессию PD-L1, как биомаркера ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек, ограничивает возможность стратификации пациентов по вероятному эффекту, что могло бы предоставить дополнительные данные для сопоставления когорт. И, наконец, отсутствие данных по ОВ из-за ограниченного периода наблюдения затрудняет оценку долгосрочных исходов.

Таким образом, данное исследование демонстрирует, что современные комбинации первой линии терапии мПКР являются эффективным и хорошо переносимым лечением у пациентов с промежуточным или неблагоприятным прогнозом в реальной российской практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, О.В. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2023.275 p (In Russ.)
2. Tsimafeyev I, Aksel E. Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation in 2008. *Malign Tumours* 2010;1:1–4

Таблица 2. Выживаемость без прогрессирования в исследованиях реальной практики

Table 2. *Progression-free survival in real-world studies*

Комбинация (число пациентов в исследовании, страна)	ВБП, медиана, месяцы	Источник
Ниволумаб + ипилимумаб (N = 188, США)	11,1	Geynisman, ESMO 2022 [24]
Ниволумаб + ипилимумаб (N = 193, США)	17,1	Doshi, ASCO Quality Care Symposium 2021 [25]
Ниволумаб + ипилимумаб (N = 186, США)	9,8	Shah, IKCS 2022 [26]
Ниволумаб + ипилимумаб (N = 378, Канада)	5,8–9,6	Beltran-Bless, GU ASCO 2024 [21]
Ниволумаб + ипилимумаб (N = 51, Россия)	9,7	Данное исследование
Авелумаб + акситиниб, (N = 130, Великобритания)	13,5	Nathan, GU ASCO 2024 [19]
Авелумаб + акситиниб, (N = 48, Япония)	15,3	Ishihara, Jpn J Clin Oncol. 2024 [18]
Авелумаб + акситиниб, (N = 150, Япония)	17,1	Kato, Int J Clin Oncol. 2024 [27]
Авелумаб + акситиниб, (N = 125, Россия)	14,9	Chubenko, ASCO Breakthrough 2024 [28,29]
Авелумаб + акситиниб, (N = 51, Россия)	15,0	Данное исследование

При сопоставимости частоты НЯ иммунотаргетная терапия приводила к более длительному периоду контроля над болезнью по сравнению с двойной иммунотерапией. Будущие исследования должны быть спланированы для сравнения эффективности и безопасности новых режимов иммунотерапии проспективно, с включением большего количества пациентов, а также необходимо сосредоточиться на уточнении критериев включения и выявлении прогностических биомаркеров, чтобы оптимизировать выбор каждой комбинации для соответствующего режима.

3. Tsimafeyeu I, Rahib L. The future landscape of cancer incidence and mortality until 2036 in the Russian Federation. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):e22518-e22518. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22518
4. Sharp E., Guduru A., May A.M., et al. The distribution of metastatic renal cell carcinoma by presenting tumor stage in the modern era. *Clin Genitourin Cancer* 2022;20(4):e296-e302. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2022.03.001>
5. Tsimafeyeu I., Shatkovskaya O., Krasny S., et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in Russia, Kazakhstan, and Belarus: a report from the RENSUR3 registry. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;4(3):e1331. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1331>
6. Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S., et al. Five-year Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation: Results From the RENSUR5 Registry. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(6):e1069-e1072. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.07.017>
7. Сафина С.З., Варламов С.А., Снеговой А.В. и соавт. Пятилетняя общая выживаемость больных метастатическим раком почки, получавших эверолимус при прогрессировании на фоне лечения бевацизумабом: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T. *Онкоурология* 2017;13(4):40–44. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-4-40-44>
Safina S.Z., Varlamov S.A., Snegovoy A.V., et al. Five-year overall survival of metastatic renal cell carcinoma patients treated with everolimus after progression on bevacizumab: a prospective multicenter study CRAD001LRU02T. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(4):40–44 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-4-40-44>
8. Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкау В.В. и соавт. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(2):45–52. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52>
Tsimafeyeu I.V., Varlamov I.S., Petkau V.V., et al. Life expectancy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results of the RENSUR3 multicenter registry study. *Malignant tumours*. 2019;9(2):45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52>
9. Tsimafeyeu I. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with favorable risk: be aware of PD-L1 expression. *Med Sci (Basel)* 2024;12(3):48. <https://doi.org/10.3390/medsci12030048>
10. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и соавт. Почечноклеточный рак. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2):207–220. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-08>
Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya., et al. Renal cell carcinoma. Practical recommendations RUSSCO, part 1.2. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):207–220 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-08>
11. Тимофеев И.В. Ниволумаб: 5 лет со дня международной регистрации иммунотерапии метастатического рака почки. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(4):21–29. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-4-21-29>
Tsimafeyeu I.V. Nivolumab: 5 years from the day of international registration of immunotherapy of metastatic kidney cancer. *Malignant tumours*. 2020;10(4):21–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-4-21-29>
12. Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Авелумаб + акситиниб в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Результаты общей выживаемости в исследовании JAVELIN Renal 101». *Онкоурология* 2024;20(3):00–00.
Resolution of the Expert Council on the topic “Avelumab + axitinib in the 1st line therapy of patients with metastatic renal cell carcinoma. Overall survival in the JAVELIN Renal 101 trial”. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):00–00 (In Russ.)
13. Tannir N.M., Albigès L., McDermott D.F., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol* 2024;35(11):1026–1038. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.07.727>
14. Motzer R.J., Penkov K., Uemura K., et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): Final overall survival (OS) analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2024;42(16):4508–4508. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.450
15. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. *Онкоурология* 2014;10(3):12–21. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-3-12-21>
Nosov D.A., Voroshilova E.A., Sayapina M.S. Current idea of an algorithm for drug treatment and optimal succession of using targeted drugs. *Cancer Urology* 2014;10(3):12–21 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-3-12-21>
16. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>
17. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>

18. Kato T, Nakano Y, Hongo F, et al. Real-world outcomes of avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced renal cell carcinoma in Japan: A multicenter, retrospective, observational study (J-DART). *Int J Urol* 2024;31(3):265–272. <https://doi.org/10.1111/iju.15345>
19. Nathan P. D, Charnley N., Frazer R., et al. A UK real-world observational study of avelumab + axitinib (A + Ax) in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes at 36 months post treatment initiation. *J Clin Oncol* 2024;42:386–386
20. Ishihara H., Yuki N., Ishiyama R., et al. Real-world outcomes of nivolumab plus ipilimumab combination therapy for advanced renal cell carcinoma in Japanese patients: data with a minimum of 3 years of follow-up. *Jpn J Clin Oncol* 2024;54(5):577–583. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyae001>
21. Beltran-Bless A.A., Shrem N.S., Ghosh S., et al. Real-world efficacy and toxicity of ipilimumab and nivolumab as first line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in a subpopulation of elderly and poor performance status patients. *J Clin Oncol* 2024;42(4):367–367. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.367
22. Tomita Y., Motzer R.J., Choueiri T.K., et al. Efficacy of avelumab plus axitinib versus sunitinib by numbers of IMDC risk factors and target tumor sites at baseline in advanced renal cell carcinoma: long-term follow-up results from JAVELIN Renal 101. *ESMO Open* 2023;8(6):102034. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102034>
23. Albiges L., Tannir N.M., Burotto M., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001079>
24. Geynisman D.M., Chan P., Robert N., et al. 1465P - Real-world (RW) outcomes in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients treated with first-line (1L) nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) in the United States. *Ann of Oncol* 2022;33(suppl_7):S660-S680. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1568>
25. Doshi G.K., Robert N.J., Chen L., et al. Real-world outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with first-line nivolumab plus ipilimumab. *J Clin Oncol* 2021;39(28):305–305. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.39.28_suppl.305
26. Shah N.J., Sura S.D., Shinde R., et al. Real-world clinical outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving pembrolizumab + axitinib vs. ipilimumab + nivolumab. *Urol Oncol* 2023;41(11):459.e1–459.e8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.08.009>
27. Kato T, Furukawa J, Hinata N, et al. Real-world outcomes of avelumab plus axitinib in patients with advanced renal cell carcinoma in Japan: long-term follow-up from the J-DART2 retrospective study. *Int J Clin Oncol*. 2024 Nov 16. doi: 10.1007/s10147-024-02618-9. Epub ahead of print. PMID: 39549218
28. Chubenko V., Baklanova O., Kalpinskiy A., et al. Avelumab plus axitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: A real-world ambispective RAVE-Renal study. *J Clin Oncol* 2024;42(23_suppl.). https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.23_suppl.117
29. Tsimafeyeu I., Chubenko V., Baklanova O., et al. Real-World Efficacy and Safety of Avelumab Plus Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the Ambispective RAVE-Renal Study. *Current Oncology* 2025;32(1):11. <https://doi.org/10.3390/currenol32010011>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации

ORCID АВТОРОВ

Тимофеев Илья Валерьевич
<https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>
Бакланова Ольга Валерьевна
<https://orcid.org/0000-0002-2331-506X>
Чубенко Вячеслав Андреевич
<https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>
Калпинский Алексей Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
Сафина Суфия Зыевна
<https://orcid.org/0000-0002-5309-8406>
Лебединец Андрей Александрович
<https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>

AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

ORCID OF AUTHORS

Tsimafeyeu Ilya Valerevich
<https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>
Baklanova Olga Valerevna
<https://orcid.org/0000-0002-2331-506X>
Chubenko Vyacheslav Andreevich
<https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>
Kalpinskiy Aleksei Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>
Safina Sufiya Zyeвна
<https://orcid.org/0000-0002-5309-8406>
Lebedinets Andrei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>

Петкау Владислав Владимирович
<https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>
Ольшанская Анна Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
Мыслевцев Игорь Валерьевич
<https://orcid.org/0000-0002-6821-1432>
Зуков Руслан Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 27.11.2024,
прошла рецензирование 13.12.2024,
принята в печать 16.12.2024

Petkau Vladislav Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>
Olshanskaya Anna Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0003-0389-564X>
Myslevtsev Igor Valerevich
<https://orcid.org/0000-0002-6821-1432>
Zukov Ruslan Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-027>

Что нам известно о новой коронавирусной инфекции у онкологических пациентов

П. С. Феоктистова¹, Е. А. Азарова², Д. М. Волкова³, А. А. Емельянова⁴, А. К. Игламов⁵, А. Н. Игумнова⁶, А. З. Исянгулова⁴, М. С. Мажбич⁷, К. В. Меньшиков⁸, Ю. И. Мурзина⁹, А. А. Поляков¹⁰, В. В. Саевец¹¹, С. И. Самойленко², А. И. Стукань¹², Е. Е. Тоненкова¹³, А. А. Хрящёв¹⁴, А. В. Фатеева¹⁵, И. С. Чебыкина¹, Е. С. Кузьмина¹⁶, М. Ю. Федянин^{17,18,19}, А. А. Трякин¹⁷, В. В. Карасева¹⁹, В. А. Хайленко^{18,19}, Л. Г. Жукова¹, С. А. Тюляндин¹⁸

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

² ОГБУЗ «Костромской клинический онкологический диспансер»; Россия, 156005 Кострома, Нижняя Дебря ул., 19;

³ ГАУЗ «Областной онкологический диспансер № 2»; Россия, 455001 Магнитогорск, Герцена ул., 4;

⁴ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М. З. Сигала»; Россия, 420029 Республика Татарстан, Казань, Сибирский тракт ул., 29;

⁵ ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18 имени профессора К. Ш. Зыятдинова»; Россия, 420101 Республика Татарстан, Казань, Хусаина Мавлютова ул., 2;

⁶ ГОБУЗ «Мурманский областной онкологический диспансер»; Россия, 183038 Мурманск, Павлова ул., 6, корп. 2;

⁷ БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 9, корп. 1;

⁸ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Республика Башкортостан, Уфа, пр-кт Октября, 73/1;

⁹ ОГБУЗ «Онкологический Диспансер»; Россия, 679000 Биробиджан, Шолом-Алейхеа ул., 23;

¹⁰ ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634009 Томск, пр-кт Ленина, 115;

¹¹ ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

¹² ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146

¹³ ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

¹⁴ ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница»; Россия, 150054 Ярославль, пр-кт Октября, 67;

¹⁵ ФГАОУ ВО «Дальневосточный Федеральный Университет»; Россия, Приморский край, 690922 Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10;

¹⁶ Онкологический центр № 1 «Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

¹⁷ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

¹⁸ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

¹⁹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Полина Сергеевна Феоктистова paolaf@mail.ru

В работе представлены данные ретроспективного исследования по изучению тяжести течения COVID-19 у онкологических пациентов из 24 регионов РФ.

В исследование включены 1055 пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией, из них 451 (42,7%) — мужчины и 604 (57,3%) — женщины. Средний возраст пациентов составил 58,7 лет (29–90). У 108 (10,2%) пациентов была диагностированы различные сопутствующие заболевания; 627 из 1055 (59,4%) в момент диагностики новой коронавирусной инфекции (НКИ) получали противоопухолевую лекарственную терапию, противоопухолевую химиотерапию получали 332 (31,5%).

У большинства пациентов НКИ протекала бессимптомно либо в легкой форме: бессимптомное течение у 205 (19,4%) пациентов, у 517 (49,0%) диагностирована легкая степень течения НКИ. Среднетяжелое течение НКИ отмечено у 268 (25,4%) пациентов, у 65 (6,2%) было диагностировано тяжелое/критическое течение НКИ. Двадцать пять (2,4%) пациентов умерли после НКИ. Средний возраст умерших от НКИ онкологических больных составил 66,3 года (31–84). Среди умерших пациентов 16 (64,0%) — женщины и 9 (36,0%) — мужчины. Для определения факторов, повышающих риски летального исхода у онкологических больных, был проведен сначала однофакторный, а затем многофакторный анализы. Выводы: на основании представленных данных выявлена достоверная взаимосвязь вероятности летального исхода НКИ среди анализируемой группы пациентов с проводимой противоопухолевой терапией в период инфицирования COVID-19, что обуславливает необходимость рассмотрения вопроса о приостановке противоопухолевого лечения в период заболевания НКИ.

Ключевые слова: COVID-19, рак и COVID-19, химиотерапия в период COVID-19, факторы прогноза НКИ у онкологических больных, онкология и COVID-19

Для цитирования: Феоктистова П.С., Азарова Е.А., Волкова Д.М. и соавт. Что нам известно о новой коронавирусной инфекции у онкологических пациентов. *Злокачественные опухоли* 2024;14(4):18–28. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-027>

What we know about the new coronavirus infection in cancer patients

P. S. Feoktistova¹, E. A. Azarova², D. M. Volkova³, A. A. Emelyanova⁴, A. K. Iglamov⁵, A. N. Igumnova⁶, A. Z. Isyangulova⁴, M. S. Mazhbich⁷, K. V. Menshikov⁸, Yu. I. Murzina⁹, A. A. Polyakov¹⁰, V. V. Saevets¹¹, S. I. Samoilenko², A. I. Stukan¹², E. E. Tonenkova¹³, Khrya A. A. Shchev¹⁴, A. V. Fateeva¹⁵, I. S. Chebykina¹, E. S. Kuzmina¹⁶, M. Yu. Fedyanin^{17,18,19}, A. A. Tryakin¹⁷, V. V. Karaseva¹⁹, V. A. Khailenko^{18,19}, L. G. Zhukova¹, S. A. Tjulandin¹⁸

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

² Kostroma Regional Clinical Oncological Dispensary; 19 Nizhnyaya Debrya St., Kostroma 156005, Russia;

³ Regional Oncology Clinical Dispensary № 2; 4 Hertzen St., Magnitogorsk 455001, Russia;

⁴ Prof. M. Z. Sigal Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Republic of Tatarstan 420029, Russia;

⁵ Prof. K. Sh. Zyyatdinov Central City Clinical Hospital No. 24; 2 Khusaina Mavlyutova St., Kazan, Republic of Tatarstan 420101, Russia;

⁶ Murmansk Regional Oncology Clinical Dispensary; Build. 2, 6 Pavlova St., Murmansk 183038, Russia;

⁷ Clinical Oncology Dispensary; Build. 1, 9 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia;

⁸ Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa, Republic of Bashkortostan 450054, Russia;

⁹ Oncological Dispensary; 23 Sholom-Aleichem St., Birobidzhan 679000, Russia;

¹⁰ Tomsk Regional Oncological Dispensary; 115 Prospekt Lenina, Tomsk 634009, Russia;

¹¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

¹² Clinical Oncological Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia;

¹³ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya str., Nizhnii Novgorod 603163, Russia;

¹⁴ Clinical Oncological Hospital; 67 Prospekt Oktyabrya, Yaroslavl 150054, Russia;

¹⁵ Eastern Federal University; 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok 690922, Russia;

¹⁶ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

¹⁷ Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

¹⁸ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

¹⁹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Polina Sergeevna Feoktistova paolaf@mail.ru

The article presents data from a retrospective study of COVID-19 outcomes in cancer patients from 24 regions of the Russian Federation.

The study included 1,055 patients who had a Coronavirus disease 2019, including 451 (42.7%) men and 604 (57.3%) women. The mean age was 58.7 years (29–90); 108 (10.2%) patients were diagnosed with various comorbidities. 627 (59.4%) were receiving antitumor drug therapy at the time of diagnosis of COVID-19, and 332 (31.5%) received antitumor chemotherapy.

Most patients had asymptomatic or mild COVID-19: asymptomatic in 205 (19.4%) patients, and mild — in 517 (49.0%) patients. Moderate/severe COVID-19 was observed in 268 (25.4%) patients, while severe/critical COVID-19 was diagnosed in 65 (6.2%). 1204601776 25 (2.4%) patients died after COVID-19. The average age of cancer patients who died was 66.3 years (31–84). Among the deceased patients, 16 (64.0%) were women and 9 (36.0%) were men. To determine the factors increasing the risk of death in cancer patients we performed univariate and multivariate analyses. Conclusions: based on the presented data, the probability of death from COVID-19 was associated with the anti-tumor therapy administered during the disease. This conclusion obliges us to stop antitumor chemotherapy during the COVID-19 disease.

Keywords: COVID-19, cancer and COVID-19, chemotherapy during COVID-19, prognostic factors for COVID-19 in cancer patients, oncology and COVID-19

For citation: Feoktistova P.S., Azarova E.A., Volkova D.M., et al. What we know about the new coronavirus infection in cancer patients. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):18–28 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-027>

COVID-19: УРОКИ ПАНДЕМИИ И ВЫЗОВЫ ВРАЧЕБНОМУ СООБЩЕСТВУ

Обратимся к недавней истории.

В конце декабря 2019 г. в городе Ухань китайской провинции Хубэй были выявлены случаи пневмонии с тяжелым течением. В феврале 2020 г. заболевание получило официальное название — новая коронавирусная инфекция (НКИ, COVID-19). В марте 2020 г. ВОЗ объявила COVID-19 пандемией [1].

10.03.2023 г. после трех лет круглосуточного наблюдения за пандемией институт Джона Хопкинса, статистические данные которого использовались во всех работах по изучению НКИ, перестал публиковать ежедневную статистику по пандемии [2]. В настоящее время на веб-сайте института доступны полные данные о пандемии коронавируса с 22 января 2020 по 10 марта 2023 года.

В начале пандемии эпидемиологические исследования были направлены на выявление возможных факторов риска, связанных с тяжелым течением НКИ. В некоторых исследованиях этими факторами оказались пожилой возраст и мужской пол [3].

Больные онкологическими заболеваниями продолжают вызывать особый интерес, поскольку представляют собой неоднородную популяцию со значительной внутригрупповой вариабельностью. По-прежнему остаётся важным определить факторы, связанные с худшим прогнозом НКИ у онкологических пациентов, для того чтобы рационально стратифицировать больных в группы риска. Первоначальные исследования в Китае показали значимое превышение смертности среди онкологических больных в сравнении с общей популяцией заболевших (5,6% в сравнении с 0,9%) [4]. Эти данные насторожили онкологическую общественность и подтолкнули к срочной разработке алгоритмов приоритетности лечения онкологических пациентов (ESMO, RUSSCO) [5,6]. В последующем в нескольких исследованиях сообщалось о более высоком уровне осложнений и смертности у пациентов с онкологическими заболеваниями, инфицированными COVID-19 [7–12]. В систематическом обзоре литературы [23] с включением 20 исследований ($n = 4549$ пациентов) было показано, что злокачественные новообразования связаны со значительно более высокой вероятностью тяжелого течения COVID-19 и более высоким риском летальности (ОШ = 2,17; 95% ДИ 1,47–3,196; $p < 0,001$; ОШ = 2,39; 95% ДИ 1,18–4,85; $p = 0,016$ соответственно).

Исследования, опубликованные позже, показали (как и для всего населения в целом), что некоторые демографические показатели, такие как пожилой возраст и мужской пол, связаны с худшим прогнозом для онкологических

пациентов, заболевших НКИ [8,10,13,14]. Аналогичным образом сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые, хронические заболевания легких, почек, полиморбидные состояния, связаны с более тяжелым течением COVID-19 у онкобольных [9,15].

По мнению некоторых авторов, важным фактором прогноза течения НКИ у онкологического больного является продолжение противоопухолевого лечения. Кроме того, необходимо учитывать, контролируется или нет заболевание в момент инфицирования [8]. Худшие исходы COVID-19, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), септический шок, острую ишемию миокарда, летальный исход, более вероятны у онкологических пациентов, оперированных или получавших химиотерапию в течение 14–30 дней до заражения вирусом [17–20]. В опубликованных работах основной причиной смертности онкологических пациентов с НКИ признана полиорганная недостаточность [4].

Снижение функционального статуса (ECOG), по данным публикаций, связано со значимой заболеваемостью COVID-19 и смертностью среди онкологических пациентов [9,15].

Необходимо отметить, что с конца 2020 г. клиническая сложность COVID-19 усугубилась появлением множества мутаций вируса или вариантов Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), которые могут влиять на заболеваемость и тяжесть COVID-19 [21]. В работе Grivas P, например, отмечено, что 1 волна COVID-19 (весна 2020 г.) была сопряжена с более тяжелым течением заболевания [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Российское общество клинической онкологии в 2021 г. инициировало ретроспективное исследование для определения групп риска тяжелого течения НКИ у онкологических пациентов в реальной клинической практике (Real World Data (RWD)). Данные заболевших пациентов были собраны из 24 регионов РФ (9 федеральных округов (ФО)). Были поставлены следующие задачи:

- изучить тяжесть течения, исходы НКИ у онкологических пациентов с различными онкологическими заболеваниями;
- изучить факторы, определяющие тяжелое течение НКИ у онкологических больных;
- определить факторы риска развития летальных исходов от НКИ у онкологических больных.

В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям:

- морфологически подтвержденный диагноз злокачественного новообразования (ЗНО), допускалось включение пациентов с любой локализацией опухоли;
- для имеющих диагноз НКИ — подтвержденный лабораторно (ПЦР), либо повышением антител (IgG G/M к SARS-Cov-2), либо установленный клинически COVID-19;
- в медицинской документации представлены данные об основных прогностических признаках: общие сведения о пациенте (пол, возраст, место проживания), данные о злокачественном новообразовании: дата установления диагноза ЗНО, распространенность опухоли, локализация метастазов, терапия онкологического заболевания, противоопухолевое лечение (вариант терапии,

время назначения и длительность применения), данные последнего обследования, сопутствующая патология, вакцинация от НКИ, дата диагностики COVID-19, где выявлен SARS-Cov-2 (дома или в медицинском учреждении), тяжесть течения НКИ, осложненное течение НКИ (пневмония), проведенная терапия НКИ, длительность заболевания НКИ, исход НКИ, данные о течении онкологического заболевания после перенесенной НКИ: прогрессирование заболевания. Данные о пациентах были внесены в единую базу EXCEL.

Был проведен анализ следующих факторов: тяжесть течения SARS-Cov-2 у онкологических пациентов при различной локализации опухоли, частота и тяжесть пневмонии у онкологических больных при опухолях различной локализации, течение онкологического заболевания после перенесенной НКИ, анализ летальных исходов у онкологических больных после НКИ.

Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Однофакторный и многофакторный анализ выполнялся методом биномиального регрессионного анализа. В однофакторный анализ включались следующие признаки: пол, возраст, отсутствие сопутствующих заболеваний, метод подтверждения НКИ, злокачественные заболевания — рак яичников, рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, немелкоклеточный рак легкого, ЗНО головы и шеи, время заболевания COVID-19 («волна»), вакцинация, проведение противоопухолевого лечения в период заболевания (в том числе и противоопухолевая химиотерапия). В многофакторный анализ включались признаки, имевшие тенденцию к влиянию на изучаемый фактор ($p < 0,2$). Для сопоставления ранговых корреляций был использован критерий Спирмена. Статистический анализ произведен с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20).

Характеристики пациентов

В полученную базу были включены данные 1055 пациентов, из них 451 (42,7%) — мужчины и 604 (57,3%) — женщины, с установленным диагнозом COVID-19 и онкологическими заболеваниями различной локализации. Средний возраст пациентов на момент диагностики новой коронавирусной инфекции составил 58,7 лет (29–90). У 108 (10,2%) пациентов была диагностирована различные сопутствующие заболевания; 627 больных (59,4%) в момент диагностики НКИ получали противоопухолевую терапию, в том числе 332 (31,5%) получали противоопухолевую химиотерапию (табл. 4).

В регистр включены пациенты с различной локализацией ЗНО, наиболее часто были диагностированы: рак молочной железы 178 (16,9%), колоректальный рак 176 (16,6%), рак предстательной железы 125 (11,8%), рак яичников 91 (8,6%), немелкоклеточный рак легкого 74 (7,0%), рак желудка 52 (4,9%), рак тела матки 52 (4,9%), рак почки 46 (4,4%), рак шейки матки 37 (3,5%), рак мочевого пузыря 37 (3,5%), ЗНО головы и шеи 37 (3,5%). Данные о зло-

Таблица 1. Заболевания, представленные в исследовании

Table 1. Diseases represented in the study

№	Нозология	N	%
1.	Рак молочной железы	178	16,9
2.	Колоректальный рак	176	16,6
3.	Рак предстательной железы	125	11,8
4.	Рак яичников	91	8,6
5.	Немелкоклеточный рак легкого	74	7,0
6.	Рак желудка	52	4,9
7.	Рак тела матки	52	4,9
8.	Рак почки	46	4,4
9.	Рак шейки матки	37	3,5
10.	Рак мочевого пузыря	37	3,5
11.	Плоскоклеточный рак головы и шеи	37	3,5
12.	Меланوما	20	1,9
13.	ЗНО головного мозга	19	1,8
14.	Рак пищевода	15	1,4
15.	Мелкоклеточный рак легкого	15	1,4
16.	Рак поджелудочной железы	14	1,3
17.	Саркомы мягких тканей	10	0,9
18.	ЗНО самостоятельных (множественных) первичных локализаций	7	0,7
19.	Саркомы костей	6	0,6
20.	ЗНО кожи (без меланомы)	6	0,6
21.	Метастазы ЗНО из невыявленного первичного очага	5	0,5
22.	Герминогенная опухоль яичка	5	0,5
23.	Саркома тела матки	4	0,4
24.	Рак печени	4	0,4
25.	Лимфома Ходжкина	4	0,4
26.	Рак вульвы/вагиналища	4	0,4
27.	Неходжкинская лимфома	3	0,3
28.	Рак тонкой кишки	3	0,3
29.	Рак щитовидной железы	3	0,3
30.	Рак надпочечника	2	0,2
31.	ЗНО глаза	1	0,1
ВСЕГО		1055	100%

качественных заболеваниях, имевшихся у пациентов, включенных в исследование представлены в таблице 1.

Для большей однородности групп пациенты были сформированы в регистр следующим образом: ЗНО женских половых органов (рак яичников, тела матки, саркомы тела матки, рак вульвы, рак влагалища) — 188 из 1055 (17,8%), рак молочной железы — 178 (16,9%), колоректальный рак — 176 (16,6%), рак предстательной железы — 125 (11,8%), рак легкого — 89 (8,5%), ЗНО верхних отделов желудочно-кишечного тракта (рак желудка, рак пищевода, рак поджелудочной железы) — 81 (7,7%), рак почки — 46 (4,4%), рак мочевого пузыря — 37 (3,5%), ЗНО головы и шеи — 37, меланома — 20 (1,7%), прочие заболевания — 78 (7,4%) (табл. 2).

Диагноз COVID-19 у преимущественного большинства (967, 91,7%) онкологических пациентов был подтвержден ПЦР тестом, у 73 (6,9%) диагноз НКИ был установлен на основании повышения антител (IgG и IgM) и клинических данных с учетом эпидемиологической обстановки и у 15/1055 (1,4%) диагноз НКИ был установлен только на основании клинической картины. До заболевания COVID-19 только 163 из 1055 (15,5%) пациентов из представленного регистра были вакцинированы (табл. 4).

В 2020 г. диагноз новой коронавирусной инфекции был установлен у 111 (10,5%) пациентов (1 и 2 волны), у 641 (60,8%) пациента диагноз был установлен в 2021 г. (3 и 4 волны заболевания), у 303 пациентов (28,7%) — в 2022 г. (5, 6 волны).

973 пациента (92,2%), включенных в исследование, полностью выздоровели от НКИ, но 25 (2,4%) умерли после НКИ, у 57 (5,4%) течение инфекционного заболевания сопровождалось осложнениями, период терапии и восстановления был длительным, потребовалось вмешательство врачей других специальностей (табл. 4).

Таблица 2. «Объединенные нозологии», представленные в исследовании

Table 2. "Combined nosologies" presented in the study

	Нозологии	N	%
1	ЗНО женских половых органов (рак яичников, тела матки, саркомы тела матки, рак вульвы, рак влагалища)	188	17,8
2	Рак молочной железы	178	16,9
3	Колоректальный рак	176	16,6
4	Рак предстательной железы	125	11,8
5	Рак легкого	89	8,5
6	ЗНО верхних отделов ЖКТ (рак желудка, рак пищевода, рак поджелудочной железы)	81	7,7
7	Рак почки	46	4,4
8	Рак мочевого пузыря	37	3,5
9	ЗНО головы и шеи	37	3,5
10	Меланома	20	1,9
11	Прочие	78	7,4
	ВСЕГО	1055	100,0

У 205 (19,4%) пациентов НКИ протекала бессимптомно, у 517 (49,0%) диагностирована легкая степень течения НКИ, среднетяжелое течение отмечено у 268 (25,4%), а у 65 (6,2%) было диагностировано тяжелое/критическое течение НКИ (табл. 4). Госпитализированы для стационарного лечения НКИ 400 пациентов. Средняя длительность госпитализации онкологических пациентов с НКИ составила 15,1 день.

Пневмония у онкологических пациентов, перенесших НКИ

Всего в регистр внесены данные о 506 (48,0%) случаях пневмонии у онкологических пациентов во время заболевания SARS-Cov2. Диагноз пневмонии был установлен на основании данных КТ у 437 (86,4%) больных, рентгенологического исследования — у 6 (1,2%), в 63 (12,4%) случаях диагноз пневмонии был установлен клинически. Средний возраст больных с установленной пневмонией составил 63,6 лет (20–81). Пневмония у онкологических пациентов диагностирована приблизительно в одинаковом числе случаев как у мужчин — 264 (52,2%), так и у женщин — 242 (47,8%). Наиболее часто пневмония встречалась при следующих локализациях опухоли: рак мочевого пузыря (26 из 37 (70,3%)), рак почки (31 из 46 (67,4%)), рак легкого (49 из 89 (55,1%)), колоректальный рак (94 из 176 (53,4%)), рак молочной железы (68 из 178 (38,2%)), ЗНО женских половых органов (49 из 188 (26,1%)) (табл. 3, рис. 1). При анализе возраста пациентов с диагностированной пневмонией при раке мочевого пузыря среднее значение возраста составило 63,9 лет (39–81). При раке почки — 65,8 лет (35–81), раке легкого — 62,9 (34–82), колоректальном раке — 63,9 (32–81), раке молочной железы — 61,1 (36–81), злокачественных новообразованиях женских половых органов — 60,2 (31–81).

Таблица 3. Частота развития пневмонии при некоторых локализациях ЗНО (N = 506/1055, 48,0%)

Table 3. Frequency of pneumonia development in some localizations of malignant neoplasms (N = 506/1055, 48.0%)

	Всего	Пневмония	%
Рак мочевого пузыря	37	26	70,3
Рак почки	46	31	67,4
Рак легкого	89	49	55,1
Колоректальный рак	176	94	53,4
Рак молочной железы	178	68	38,2
Заболевания женских половых органов	188	49	26,1

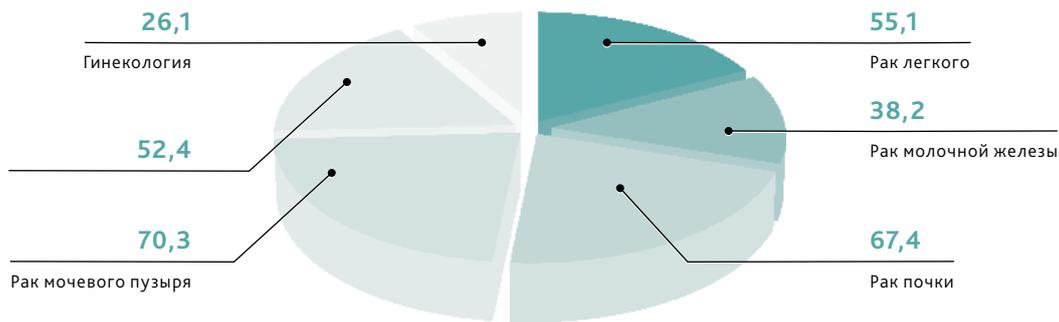


Рисунок 1. Частота развития пневмонии у пациентов с НКИ, в зависимости от локализации опухоли

Figure 1. Pneumonia rate in patients with NCI, depending on tumor location

Тяжелое течение COVID-19 у онкологических пациентов

У 65 (6,2%) из всех 1055 пациентов нашего регистра НКИ протекала в критической и тяжелой форме. Средний возраст пациентов с тяжелым течением НКИ составил 65 лет (31–83), 32 (49,2%) пациентов — женщины, 33 (50,8%) — мужчины. У 60 (92,3%) диагноз был подтвержден ПЦР тестом, у 5 (7,7%) диагноз НКИ установлен на основании высокого титра антител IgG и IgM. Из 65 пациентов с тяжелым течением НКИ 40 (61,5%) выздоровели, 25 (38,5%) па-

циентов погибли. У 61 (93,8) пациентов с тяжелым течением НКИ диагностирована пневмония. 62 (95,4%) пациента с тяжелым течением НКИ не были вакцинированы. Тяжелое течение НКИ отмечено у больных со следующей локализацией опухоли: рак молочной железы — 13 (20,0%), рак легкого — 9 (13,8%), рак предстательной железы — 9 (13,8%), колоректальный рак — 8 (12,3%), плоскоклеточный рак головы и шеи — 5 (7,7%), рак мочевого пузыря — 3 (4,6%), рак тела матки — 3 (4,6%), саркома — 3 (4,6%), рак желудка — 2 (3,1%), заболевания системы крови — 2 (3,1%), рак шейки матки — 2 (3,1%), рак яичников — 2 (3,1%), меланома — 2 (3,1%), рак поджелудочной железы — 1 (1,5%), рак почки — 1 (1,5%). Частота встречаемости тяжелого

Таблица 4. Общие характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 4. General characteristics of patients included in the study

№	N	%
Пол:	451	42,74
Мужской	604	57,26
Женский		
Средний возраст	58,7	(28–90)
Сопутствующие заболевания	108	10,23
Диагноз НКИ подтвержден:	967	91,7
ПЦР тестом	73	6,9
Повышением антител (IgG, IgM)	15	1,4
Установлен клинически		
Течение НКИ:	205	19,4
Бессимптомное	517	49,0
Легкое	268	25,4
Среднетяжелое	65	6,2
Тяжелое		
Исходы НКИ:	973	92,2
Выздоровление	57	5,4
Осложненное течение	25	2,4
Летальный		
Вакцинировано до заболевания НКИ	163	15,5
Время заболевания НКИ:	111	10,5
1, 2 волны (2020 г.)	641	60,8
3, 4 волны (2021 г.)	303	28,7
5, 6 волны (2022 г.)		
Получали противоопухолевое лечение во время инфицирования НКИ	627	59,4
Получали противоопухолевую химиотерапию во время инфицирования НКИ	332	31,5

Таблица 5. Частота встречаемости тяжелого течения НКИ при различных онкологических заболеваниях

Table 5. Frequency of severe course of new coronavirus infection in various oncological diseases

Нозология	N = 65 пациентов с тяжелым течением	N заболевших	%
Рак молочной железы	13	178	7,3
Рак легкого	9	89	10,1
Рак предстательной железы	9	125	7,2
Колоректальный рак	8	176	4,5
Плоскоклеточный рак головы и шеи	5	37	13,5
Рак мочевого пузыря	3	37	8,1
Рак тела матки	3	52	5,8
Саркома	3	20	15,0
Рак желудка	2	52	3,9
Злокачественные новообразования кроветворной, лимфоидной и родственных им тканей	2	7	28,6
Рак шейки матки	2	37	5,4
Рак яичников	2	91	2,2
Меланома	2	20	10,0
Рак поджелудочной железы	1	14	7,1
Рак почки	1	46	2,2

течения НКИ при различных онкологических заболеваниях указана в таблице 5.

У 52 из 65 (80,0%) пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 была сопутствующая патология, в основном, представленная гипертонической болезнью (35 случаев, 53,8%) в сочетании либо с сердечно-сосудистой патологией или сахарным диабетом, атеросклерозом или варикозным расширением вен нижних конечностей или ожирением, бронхиальной астмой, хронической болезнью почек, хроническими вирусными гепатитами, эпилепсией, язвенной болезнью желудка, ВИЧ-инфекцией. Необходимо отметить, что тяжелое течение COVID-19 было отмечено только у 13 (20,0%) больных без сопутствующей патологии.

Большинство пациентов с тяжелым течением НКИ (41, 63,1%) получали на момент диагностики противоопухолевую лекарственную химиотерапию, в то время как только 128 из 517 (24,8%) пациентов с легким течением НКИ получали подобное лечение, а в группе больных с бессимптомным течением — 38 из 205 (18,5%). В группе больных со среднетяжелым течением НКИ химиотерапию получали 125 из 268 (46,6%) пациентов.

Летальные исходы

Средний возраст онкологических пациентов, умерших от НКИ, составил 66,3 лет (31–84), из них 16 (64,0%) — женщины и 9 (36,0%) — мужчины.

В период заболевания НКИ большинство (23, 92,0%) пациентов, умерших от COVID-19, получали противоопухолевую химиотерапию, 1 (4,0%) находился в процессе первичного обследования по поводу впервые выявленного рака легкого с множественными метастазами в кости скелета и легкие, 1 (4,0%) наблюдался после завершения химиолучевого лечения по поводу опухоли головы и шеи. Необходимо отметить, что среди пациентов, выздоровевших от НКИ, противоопухолевую химиотерапию получали только 309 (30,0%). Летальные исходы после перенесенной новой коронавирусной инфекции были отмечены при раке головы и шеи в 6 случаях (16,22%), при колоректальном раке — у 4 (2,27%) пациентов, при раке молочной железы — у 4 (2,25%), у 2 из 91 (2,20%) пациентов с раком яичников и немелкоклеточным раком легкого (2 из 74, 2,7%), а также по 1 пациенту с диагнозом рак предстательной железы (1 из 125, 0,8%), рак поджелудочной железы (1 из 14, 7,14%), ЗНО самостоятельных (первичных) множественных локализаций (1 из 7, 14,29%), рак кожи (1 из 6, 16,67%), лимфома Ходжкина (1 из 4, 25,0%), неходжкинская лимфома (1 из 3, 33,3%) и рак шейки матки (1 из 37, 2,7%).

Из 1055 пациентов, принявших участие в исследовании, были вакцинированы 163 (15,4%), в группе больных, погибших от НКИ — 2 из 25 (8,0%).

У всех погибших от НКИ пациентов была сочетанная сопутствующая патология, представленная, в основном, сердечно-сосудистыми заболеваниями: гипертонической болезнью — 15 случаев (60,0%), ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения — 5 (20,0%), нарушениями ритма сердца — 3 (12,0%) и, помимо этого, сахар-

Таблица 6. Результаты однофакторного анализа влияния признаков на летальность

Table 6. Results of univariate analysis regarding mortality

Фактор	p	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал для ОШ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Пол	0,5	1,3	0,585	3,052
Возраст ¹	0,3	0,6	0,272	1,485
Отсутствие сопутствующих заболеваний	0,0001	0,02	0,0012	0,318
Метод подтверждения НКИ ²	0,6	0,6	0,0782	4,415
Рак яичников	0,01	1,4	0,028	0,641
Рак молочной железы	0,9	0,9	0,243	4,016
Колоректальный рак	0,9	1,0	0,249	3,981
Рак предстательной железы	0,3	0,3	0,273	3,209
Немелкоклеточный рак легкого	0,3	3,4	0,307	38,65
ЗНО головы и шеи	0,01	7,6	1,56	34,9
Время заболевания НКИ ³	0,3	0,9	0,344	2,206
Вакцинация ⁴	0,04	0,1	0,007	1,829
Противоопухолевая химиотерапия в период заболевания НКИ	0,0001	3,4	1,23	21,31

¹ < 60 лет / ≥ 60 лет

² ПЦР vs IGA

³ «Волна» COVID-19

⁴ Вакцинация от COVID-19 до начала противоопухолевой химиотерапии

Таблица 7. Результаты многофакторного анализа влияния признаков на летальность

Table 7. Results of multivariate analysis regarding mortality

Фактор	p	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал для ОШ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Отсутствие сопутствующих заболеваний	0,99	2,5	1,87	2,997
Рак яичников	0,12	1,53	0,91	2,77
ЗНО головы и шеи	0,15	1,57	0,95	2,41
Противоопухолевая химиотерапия в период заболевания НКИ	0,01	6,77	1,58	29,13
Вакцинация ¹	0,99	1,0	0,95	1,4

¹ Вакцинация от COVID-19 до начала противоопухолевой химиотерапии

ным диабетом — 5 (20,0%), варикозным расширением вен нижних конечностей — 3 (12,0), ожирением — 3 (12,0%), бронхиальной астмой — 2 (8,0%), хронической болезнью почек — 1 (4,0%). Необходимо отметить, что пациенты, скончавшиеся от НКИ, в основном были полиморбидны, и сопутствующая патология была представлена сочетанием двух и более заболеваний.

С учетом разнородности группы пациентов по нозологическим формам ЗНО, для определения факторов, увеличивающих риски летального исхода, нами был проведен сначала однофакторный (табл. 6), а затем многофакторный (табл. 7) анализ.

Как видно из таблиц 6 и 7, факторами, снижающими риск летальности от НКИ у онкологических пациентов, были: отсутствие сопутствующих заболеваний (ОШ 0,02; 95% ДИ 0,0012–0,318; $p = 0,0001$), рак яичников (ОШ 1,4; 95% ДИ 0,028–0,641; $p = 0,01$), вакцинация от НКИ (ОШ 0,1; 95% ДИ 0,007–1,829; $p = 0,04$); факторами неблагоприятного прогноза, влияющими на повышение летальности — ЗНО органов головы и шеи (ОШ 7,6; 95% ДИ 1,56–34,9; $p = 0,01$) и противоопухолевая химиотерапия в период НКИ (ОШ 3,4; ДИ 1,23–21,31, $p = 0,0001$). В рамках многофакторного анализа только проведение противоопухолевой химиотерапии в период НКИ сохранило свое независимое негативное влияние на увеличение риска развития летального исхода (ОШ 6,77; 95% ДИ 1,58–29,13; $p = 0,01$).

Прогрессирование после COVID-19

Закономерность влияния НКИ на течение онкологического заболевания точно установить не представляется возможным. По результатам анализа базы данных пациентов можно достоверно утверждать следующее: после перенесенной НКИ прогрессирование онкологического заболевания отмечено у 109 из 1055 (10,3%) пациентов. У 917 (86,9%) пациентов данные по онкологическому заболеванию остались без изменений. У 25 (2,4%) НКИ завершилась летальным исходом, у небольшого числа (4 из 1055 (0,4%)) пациентов данные о течении онкологического заболевания после перенесенной НКИ не были представлены.

Средний возраст пациентов с прогрессированием заболевания после НКИ составил 63,4 года (32–83). Из 109 пациентов только 7 (6,4%) были вакцинированы, 12/109 (93,6%) из прогрессировавших больных после НКИ не были вакцинированы. По нозологическим формам прогрессирование заболевания отмечено у больных со следующими локализациями: рак молочной железы (26,6%), рак легкого (14,7%), колоректальный рак (12,8%), ЗНО женских половых органов (12,8%), рак предстательной железы (8,3%), ЗНО головы и шеи (8,3%), рак верхних отделов ЖКТ (4,7%), саркома мягких тканей (3,7%), рак мочевого пузыря (2,7%), рак почки (1,8%), саркома костей (1,8%), ЗНО кожи (без меланомы) (0,9%), лимфома (0,9%). 77 пациентов из 109 (70,6%), прогрессировавших после НКИ, на момент диагностики НКИ получали противоопухолевое лекарственное лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нашей целью было показать данные реальной клинической практики (RWD) COVID-19 у онкологических пациентов.

Хочется отметить, что онкобольные подвергаются тщательному мониторингу со стороны системы здравоохранения, поэтому НКИ у этой категории пациентов выявляется рано и контролируется как терапевтами, так и онкологами. Крупное исследование, включившее данные из 360 больниц США, представляющих более 20% населения, показало, что риск заболевания COVID-19 среди онкологических пациентов выше в 7 раз даже с поправкой на пол, возраст, расу, сопутствующие заболевания, перенесенную трансплантацию, пребывание в доме престарелых [23]. Зарубежные коллеги подтверждают, что большая распространенность НКИ среди онкологических больных связана как с ослабленным иммунитетом, так и с частым взаимодействием с системой здравоохранения [18]. Наши данные (МФА, табл. 6) не подтверждают факта влияния онкологического заболевания, в том числе и рака легкого, на прогноз при НКИ, как и данные, представленные в работе David J. Pinato, объединившей сведения из 19 больниц Великобритании, Италии, Германии [13].

В нашей работе удалось подтвердить достоверное влияние проведения противоопухолевого химиотерапевтического лечения в период инфицирования НКИ на частоту летальных исходов у онкологических пациентов (табл. 7). В ретроспективном анализе данных 205 онкологических пациентов, опубликованном коллегами из Китая, Yang K. et al, получены схожие результаты [24]. В этом исследовании отмечено повышение риска смерти среди больных, которые получили противоопухолевую химиотерапию в течение 4 недель до появления симптомов НКИ (ОШ 3,51; 95% ДИ [1,16–10,59]; $p = 0,026$) [24]. Кроме того, еще в одном исследовании из Китая [25] противоопухолевая химиотерапия сопровождалась риском более тяжелого течения НКИ (ОШ 1,27; 95% ДИ [0,85–1,89], $p = 0,25$; ОШ 1,28; 95% ДИ [0,85–1,94], $p = 0,24$). В когортном исследовании Crolley, V et al. было показано, что онкологические пациенты, получавшие системную противоопухолевую терапию, чаще погибали, заразившись COVID-19, чем те больные, которые не получали противоопухолевого лечения (ОШ 9,84; 95% ДИ [5,73–16,9] [26]. Однако опубликованы данные и других исследований, в которых не подтверждено влияние противоопухолевого лечения на летальность от НКИ (ОШ 1,18 ДИ95% [0,81–1,72], $p = 0,38$) [27]. Но при этом авторы отмечают, что при углубленном анализе пациенты, получавшие паллиативную химиотерапию по поводу метастатического заболевания, имели больше шансов погибнуть от НКИ в сравнении с теми, кто получал химиотерапию по поводу локализованной опухоли (ОШ 0,4 ДИ 95% [0,17–1,96], $p = 0,04$). В этой работе мы не ставили цели сравнения исходов противоопухолевой химиотерапии по поводу локализованного онкологического процесса (неоадъювантной/адъювантной) с паллиативной противоопухолевой химиотерапией. Возможно, это задача будущих анализов.

Ни в одной из опубликованных работ нам не удалось найти данные о частоте прогрессирования опухоли после перенесенной НКИ и ее возможного влияния на риски прогрессирования. Возможно, необходимо проведение собственного углубленного исследования, подтверждающего или исключающего это предположение.

Очевидной сложностью нашей работы является ретроспективный характер проводимого исследования и получение данных из 24 онкологических центров РФ. Ретроспективная селекция пациентов, пропуск информации и, вероятно, неоднородность условий наблюдения за больными в период проведения работы могут снижать достоверность полученных данных. Так, например, влияние оценки объективного статуса по ECOG-PS было вынесено за пределы анализа, поскольку 25% данных были пропущены. Кроме того, представлял сложность анализ течения онкологического заболевания после перенесенной НКИ из-за

пропуска некоторых данных пациентов. Многоцентровой характер работы является, скорее, преимуществом, поскольку говорит об отсутствии преднамеренного искажения результатов. Несомненным достоинством нашей работы является анализ большой выборки онкологических пациентов.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного многофакторного анализа нам удалось проследить достоверную взаимосвязь неблагоприятных исходов НКИ с противоопухолевой химиотерапией, проводимой в период инфицирования COVID-19, что обуславливает необходимость рассмотрения вопроса о приостановке противоопухолевого лечения в период заболевания НКИ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 timeline. David J. Sencer CDC Museum. Available at: <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html> (accessed on 31 August 2023).
2. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. O'Driscoll M., Ribeiro Dos Santos G., Wang L., et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 2021;590 (7844):140–145. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2918-0>
4. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395 (10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
5. Cortiula F., Pettke A., Bartoletti M., et al. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Ann of Oncol* 2020;31 (5):553–555. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286>
6. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19. Доступно по: <https://rosoncoweb.ru/standarts/COVID-19/>. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology for providing oncological care in the context of the COVID-19 pandemic. Available at: <https://rosoncoweb.ru/standarts/COVID-19/> (In Russ.)
7. Dai M., Liu D., Liu M., et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020;10 (6):783–791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>
8. Kuderer N. M., Choueiri T. K., Shah D. P., et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;395 (10241):1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
9. Grivas P., Khaki A. R., Wise-Draper T. M., et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2021;32 (6):787–800. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.024>
10. de Jooode K., Dumoulin D. W., Tol J., et al. Dutch Oncology COVID-19 consortium: Outcome of COVID-19 in patients with cancer in a nationwide cohort study. *Eur J Cancer* 2020;141:171–184. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.027>
11. Marta G. N., Bonadio R. C., Encinas Sejas O. N., et al. Outcomes and prognostic factors in a large cohort of hospitalized cancer patients with COVID-19. *JCO Glob Oncol* 2021;7:1084–1092. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00087>
12. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7 (10):e737–e745. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30251-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9)
13. Pinato D. J., Zambelli A., Aguilar-Company J., et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European patients with cancer. *Cancer Discov* 2020;10 (10):1465–1474. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0773>
14. Williamson E. J., Walker A. J., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584 (7821):430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
15. Lièvre A., Turpin A., Ray-Coquard I., et al. Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study (GCO-002 CACOVID-19). *Eur J Cancer* 2020;141:62–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.035>
16. Liang W., Guan W., Chen R., et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21 (3):335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

17. Zhang L., Zhu F., Xie L., et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020;31 (7):894–901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
18. Bakouny Z., Hawley J. E., Choueiri T. K., et al. COVID-19 and cancer: current challenges and perspectives. *Cancer Cell* 2020;38 (5):629–646. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.018>
19. García L. F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:1441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>
20. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395 (10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
21. Harvey W. T., Carabelli A. M., Jackson B., et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol* 2021;19 (7):409–424. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
22. Cheruiyot I., Kipkorir V., Ngure B., et al. Cancer is associated with coronavirus disease (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med* 2021;45:179–184. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.08.025>
23. Huang Y., Yang C., Xu X-F., et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* 2020;41 (9):1141–1149. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
24. Yang K., Sheng Y, Huang C., et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21 (7):904–913. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30310-7)
25. Tian J., Yuan X., Xiao J., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21 (7):893–903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0)
26. Crolley V. E., Hanna D., Joharatnam-Hogan N., et al. COVID-19 in cancer patients on systemic anti-cancer therapies: outcomes from the CAPITOL (COVID-19 Cancer PatIent Outcomes in North London) cohort study. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920971147. <https://doi.org/10.1177/1758835920971147>
27. Lee L. Y., Cazier J. B., Starkey T., et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395 (10241):1919–1926. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31173-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9)

ВКЛАД АВТОРОВ

П. С. Феоктистова: разработка концепции и дизайна исследования, поиск и анализ источников литературы, составление черновика рукописи, оформление статьи;

Е. А. Азарова, Д. М. Волкова, А. А. Емельянова, А. К. Игламов, А. Н. Игумнова, А. З. Исыягулова, М. С. Мажбич, К. В. Меньшиков, Ю. И. Мурзина, А. А. Поляков, В. В. Саевец, С. И. Самойленко, А. И. Стукань, Е. Е. Тоненкова, А. А. Хрящёв,

А. В. Фатеева: сбор материала, оформление регистра пациентов;

М. Ю. Федянин, А. А. Трякин, В. В. Карасева: разработка концепции и дизайна исследования с внесением ценного интеллектуального содержания;

Е. С. Кузьмина, В. А. Хайленко, Л. Г. Жукова, С. А. Тюляндин: научное редактирование статьи.

ORCID АВТОРОВ

Феоктистова Полина Сергеевна

<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>

Азарова Екатерина Андреевна

<https://orcid.org/0000-0001-8416-3867>

AUTHORS' CONTRIBUTION

P. S. Feoktistova: developing the research concept and design, search and analysis of literature sources, drafting a manuscript, article design;

E. A. Azarova, D. M. Volkova, A. A. Emelyanova, A. K. Iglamov, A. N. Igumnova, A. Z. Isyangulova, M. S. Mazhbich, K. V. Menshikov, Yu. I. Murzina, A. A. Polyakov, V. V. Saevets, S. I. Samoilenko, A. I. Stukan, E. E. Tonenkova, A. A. KhryaShchev,

A. V. Fateeva: collection of material, registration of patient register;

M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin, V. V. Karaseva: development of the concept and design of the study with the introduction of valuable intellectual content;

E. S. Kuzmina, V. A. Khailenko, L. G. Zhukova, S. A. Tjulandin: scientific editing of the article.

ORCID OF AUTHORS

Feoktistova Polina Sergeevna

<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>

Azarova Ekaterina Andreevna

<https://orcid.org/0000-0001-8416-3867>

Волкова Дарья Михайловна
<https://orcid.org/0009-0004-9384-6634>
Емельянова Анастасия Алексеевна
<https://orcid.org/0009-0002-2433-9239>
Исянгулова Алина Зульфатовна
<https://orcid.org/0000-0001-8570-9921>
Мажбич Михаил Сергеевич
<https://orcid.org/0009-0009-8659-8149>
Меньшиков Константин Викторович
<https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
Мурзина Юлия Ивановна
<https://orcid.org/0009-0009-7062-658X>
Поляков Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-3078-091X>
Саевец Валерия Владимировна
<https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>
Самойленко Игорь Вячеславович
<https://orcid.org/0000-0001-7253-7091>
Стукань Анастасия Игоревна
<https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>
Тоненкова Екатерина Евгеньевна
<https://orcid.org/0009-0000-0854-2427>
Хрящев Антон Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-3853-2099>
Фатева Анастасия Валерьевна
<https://orcid.org/0000-0001-9413-367X>
Чебыкина Ирина Сергеевна
<https://orcid.org/0009-0008-0565-5774>
Кузьмина Евгения Сергеевна
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>
Федянин Михаил Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Трякин Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
Карасева Вера Витальевна
<https://orcid.org/0000-0002-3723-528X>
Хайленко Виктор Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0002-9924-5854>
Жукова Людмила Григорьевна
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Тюляндин Сергей Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось при спонсорской поддержке ООО «Новартис Фарма» и Bristol Myers Squibb.

Статья поступила в редакцию 13.06.2024,
прошла рецензирование 30.10.2024,
принята в печать 01.11.2024

Volkova Darya Mikhailovna
<https://orcid.org/0009-0004-9384-6634>
Emelyanova Anastasiya Alekseevna
<https://orcid.org/0009-0002-2433-9239>
Isyangulova Alina Zulfatovna
<https://orcid.org/0000-0001-8570-9921>
Mazhbich Mikhail Sergeevich
<https://orcid.org/0009-0009-8659-8149>
Menshikov Konstantin Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>
Murzina Yuliya Ivanovna
<https://orcid.org/0009-0009-7062-658X>
Polyakov Aleksei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-3078-091X>
Saevets Valeriya Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>
Samoilenko Igor Vyacheslavovich
<https://orcid.org/0000-0001-7253-7091>
Stukan Anastasiya Igorevna
<https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>
Tonenkova Ekaterina Evgenevna
<https://orcid.org/0009-0000-0854-2427>
Khryashchev Anton Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-3853-2099>
Fateeva Anastasiya Valerevna
<https://orcid.org/0000-0001-9413-367X>
Chebykina Irina Sergeevna
<https://orcid.org/0009-0008-0565-5774>
Kuzmina Evgeniya Sergeevna
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>
Fedyanin Mikhail Yurevich
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Tryakin Aleksei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
Karaseva Vera Vitalevna
<https://orcid.org/0000-0002-3723-528X>
Khailenko Viktor Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0002-9924-5854>
Zhukova Lyudmila Grigorevna
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Tjulandin Sergei Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed with the support of Novartis Pharma and Bristol Myers Squibb.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-021>

Сравнительный анализ эффективности индукционной химиотерапии и химиолучевой терапии при местно-распространенном плоскоклеточном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани

О.А. Стативко¹, И.А. Покатаев¹, М.В. Носова¹, Э.Р. Сабитов¹, Т.Г. Антонова¹, Е.С. Кузьмина¹, М.А. Лядова¹, М.М. Долов², А.Х. Тедеева², С.А. Кравцов¹, В.Н. Галкин¹

¹ Онкологический центр №1 «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

² АО Европейский Медицинский Центр; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 35

Контакты: Олеся Алексеевна Стативко olesya_stativko@mail.ru

Невозможность выполнения радикального хирургического вмешательства ограничивает диапазон выбора опций лечения плоскоклеточного рака головы и шеи лучевой и лекарственной терапией и их сочетанием. Однако четкий алгоритм принятия решения по выбору предпочтительного метода не определен.

Цель: Задачей исследования явилась оценка роли индукционной химиотерапии в комплексном лечении пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ данных реальной клинической практики об эффективности индукционной полихимиотерапии (ИПХТ) по схеме DCF перед лучевой терапией по сравнению с самостоятельной химиолучевой терапией (ХЛТ) у пациентов с III–IVa стадиями плоскоклеточного рака ротоглотки, гортани, гортаноглотки.

Результаты: В исследование включено 176 пациентов (84 в группе ХЛТ, 92 в группе ИПХТ) с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, получавших лечение с 2022 по 2023 год. Группы не имели статистически значимых различий при сравнении по полу, локализации первичной опухоли, стадии Т, при этом в группе ИПХТ возраст пациентов был моложе, чем в группе ХЛТ ($p = 0,004$), стадия N2–3 чаще встречалась в группе пациентов, получавших индукционную терапию по сравнению с группой ХЛТ ($p = 0,03$). Частота объективного ответа (ЧОО) в группе ИПХТ после завершения DCF составила 72% (56/78), полных ответов — 15% (12/78). После завершения последующей лучевой или химиолучевой терапии ЧОО возрастала до 82% (51/62), из них полных ответов 53% (33/62). В группе ХЛТ ЧОО достигала 76% (42/55), полных ответов было 53% (33/62). Медиана длительности наблюдения составила 8,7 месяца. Медиана времени без прогрессирования в группе ХЛТ составила 7,6 месяца против 9,4 месяца в группе ИПХТ (ОР 0,67, 95% ДИ 0,43–1,04, $p = 0,07$). Шестимесячная общая выживаемость составила 65,7% и 92,8% для группы ХЛТ и DCF соответственно ($p < 0,01$). После уравнивания групп методом псевдорандомизации по основным факторам прогноза подтверждено преимущество ИПХТ + ХЛТ над ХЛТ — шестимесячная общая выживаемость в группах ХЛТ и DCF составила 66,8% и 97,7% соответственно (ОР = 0,28, 95% ДИ 0,13–0,62, $p < 0,01$).

Заключение: Результаты исследования позволяют сформировать гипотезу о преимуществе ИПХТ по схеме DCF в количестве 3 циклов с последующей лучевой или химиолучевой терапией над самостоятельной ХЛТ в отношении выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости при местнораспространенном раке ротоглотки, гортани и гортаноглотки.

Ключевые слова: индукционная химиотерапия, химиолучевая терапия, плоскоклеточный рак головы и шеи

Для цитирования: Стативко О.А., Покатаев И.А., Носова М.В. и соавт. Сравнительный анализ эффективности индукционной химиотерапии и химиолучевой терапии при местно-распространенном плоскоклеточном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани. Злокачественные опухоли 2024;14(4):29–36. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-021>

Comparative analysis of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy and concurrent chemoradiation therapy efficacy in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer

O. A. Stativko¹, I. A. Pokataev¹, M. V. Nosova¹, E. R. Sabitov¹, T. G. Antonova¹, E. S. Kuzmina¹, M. A. Lyadova¹, M. M. Dolov², A. K. Tedeeva², S. A. Kravtsov¹, V. N. Galkin¹

¹ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia

² European medical center; 35 Schepkina Str., Moscow, 129090, Russia

Contacts: Olesya Alekseevna Stativko olesya_stativko@mail.ru

Treatment strategy of advanced unresectable head and neck squamous cell cancer (HNSCC) is limited to induction chemotherapy (ICT) followed by (chemo) radiotherapy (cRT) and concurrent chemoradiotherapy (CCRT). However, the role of ICT remains controversial considering the lack of overall survival benefit.

The aim: to evaluate the role of induction chemotherapy in the treatment of locally advanced HNSCC.

Methods: We performed a retrospective clinical study that included patients (pts) with unresectable stage III–IVa cancer of larynx, oropharynx and hypopharynx.

Results: A total of 176 pts were enrolled, 84 (48%) received CCRT with cisplatin or carboplatin and 92 (52%) — ICT followed by cRT. Groups were well balanced by sex, tumor site, T-stage, while in group of ICT there was a significant prevalence of younger pts ($p = 0.004$) and pts with stage N2–3 ($p = 0.03$).

The objective response rates (ORR) were 76% (42/55) in CCRT arm (including 53% (12/62) of complete responses) and 72% (56/78) in ICT arm with complete response rate of 15% (12/78). The ORR in ICT arm increased after the completion of CCRT up to 82% with 53% (33/62) of complete responses. The difference was not statistically significant ($p = 0.7$).

With a median follow-up duration of 8.7 months median progression-free survival (mPFS) was 7.6 and 9.4 months (Hazard ratio (HR) 0.67, 95% CI 0.43–1.04); 6-month OS was 65.7% and 92.8% in CCRT and ICT groups, respectively (HR 0.51, 95% CI 0.30–0.85, $p < 0.01$).

Propensity score matching analysis proved the 6-month OS in the ICT + cRT group to be significantly longer than in CCRT group — 97.7% vs 66.8%, respectively (HR = 0.28, 95% CI 0.13–0.62, $p < 0.01$).

Conclusions: ICT + cRT resulted in improvement of PFS and OS compared to CCRT in pts with locally advanced HNSCC.

Keywords: induction chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy, head and neck cancer

For citation: Stativko O.A., Pokataev I.A., Nosova M.V., et al. Comparative analysis of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy and concurrent chemoradiation therapy efficacy in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):29–36 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-021>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на относительно не частую распространенность рака головы и шеи и доступную визуальному осмотру локализацию, показатели диагностики процесса в распространенной стадии остаются крайне высокими. Для рака ротоглотки среднероссийский показатель диагностики в IV стадии составляет 52,4%, на III–IV стадии выявлены 66,0% опухолей полости рта. Поздняя диагностика и, соответственно, невозможность хирургического лечения, а также низкая чувствительность плоскоклеточного рака головы и шеи к консервативной терапии влечет за собой наиболее высокие показатели одногодичной летальности — 35% [1].

При невозможности выполнения радикального хирургического лечения диапазон выбора опций терапии ограничивается лучевой и лекарственной терапией и их сочетанием. Однако даже при использовании интенсивного трехкомпонентного режима химиотерапии, доказавшего преимущество над двухкомпонентными схемами [2], выживаемость без прогрессирования достигает только 11 меся-

цев, а общая выживаемость пациентов с нерезектабельным местнораспространенным раком головы и шеи составляет всего около 19 месяцев [3].

Положительные результаты выживаемости пациентов также были достигнуты интенсификацией лучевой терапии добавлением высоких доз цисплатина (3-летняя общая выживаемость выросла до 37% по сравнению с 23% при только лучевой терапии, $p = 0,14$). При этом и токсичность 3 и более степени выросла до 89% в группе химиолучевой терапии, что в условиях клинической практики делает этот метод сложно реализуемым [4].

Опубликованный в 2009 году мета-анализ по изучению роли индукционной химиотерапии показал достоверное преимущество применения одномоментной химиолучевой терапии [5]. Остается неопределенным место индукционной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака головы и шеи [6].

Гетерогенность данной группы заболеваний затрудняет анализ имеющихся рандомизированных исследований. Необходимость проведения новых клинических исследований крайне актуальна. Целью настоящего исследования

было оценить роль индукционной химиотерапии в комплексном лечении пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных реальной клинической практики ГБУЗ «Онкологический центр № 1 ГКБ им. С. С. Юдина ДЗМ» в период с 2022 по 2023 годы по следующим критериям включения: плоскоклеточный рак ротоглотки (p16(+): T0–3N3M0, T4N0–3M0; p16 (-): T3–4aN0–1M0, T1–4aN2–3M0), гортаноглотки (T3N0M0, T1–4aN + M0, T4aN0–3M0), гортани (T1–2N2–3M0, T3N2–3M0, T4aN0–3M0) III–IVa стадий (классификация TNM 8 издания); морфологическая верификация опухоли; ECOG 0–2; возраст старше 18 лет; проведение либо индукционной химиотерапии по схеме DCF (доцетаксел + цисплатин + фторурацил) с последующей лучевой или химиолучевой терапией, либо одновременной химиолучевой терапии с радиосенсибилизацией производным платины.

В качестве ключевых конечных точек оценивалась выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Отдельно проанализирована частота объективных эффектов на фоне индукционной химиотерапии и на фоне всего комплексного лечения пациентов.

Объективный эффект оценивался по критериям RECIST 1.1. Время без прогрессирования рассчитывалось от даты начала лечения до прогрессирования заболевания по данным инструментальных методов обследования или смерти по любой причине. Продолжительность жизни рассчитывалась от даты начала лечения до даты смерти или последнего контакта с пациентом для цензурируемых наблюдений.

Описательная статистика номинальных и порядковых переменных предусматривала расчет доли и представлена в виде n (%). Описательная статистика количественных переменных включала расчет медианы, а также минимального и максимального значений переменной. Использование такого способа представления результатов продиктовано ненормальным характером распределения при анализе количественных переменных.

Сравнительный анализ номинальных и порядковых переменных проводился критерием χ^2 , а также точным критерием Фишера. При применении критерия χ^2 в таблицах сопряжения 2 × 2 использована поправка Йейтса. Сравнительный анализ количественных переменных проводился с помощью критерия Манна–Уитни для ненормально распределенных выборок или Т-критерия для нормально распределенных по Критерию Шапиро–Уилка выборок. Сравнительный анализ выживаемости проведен с помощью Логрангового теста. Расчет выживаемости проведен методом Каплана–Майера.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM

SPSS Statistics v. 20.0. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 176 пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи: 84 в группе химиолучевой терапии (ХЛТ) и 92 в группе индукционной полихимиотерапии (ИПХТ) по схеме DCF с последующей лучевой/химиолучевой терапией (ХЛТ). В таблице 1 представлена сравнительная характеристика пациентов.

Запланированный объем ХЛТ завершили 65 (77,4%) пациентов в группе химиолучевой терапии. Причинами преждевременного завершения ХЛТ у 19 (22,6%) пациентов явились: прогрессирование заболевания у 8 пациентов (9,5%), осложнения 5 степени на фоне лечения — у 8 пациентов (9,5%), самостоятельное завершение лечения — у 3 пациентов (4%). Серьезными осложнениями на фоне ХЛТ были сердечно-сосудистые события у 3 пациентов,

Таблица 1. Сравнительная характеристика группы химиолучевой терапии и группы DCF

Table 1. Comparative characteristics of the chemoradiation therapy group and the DCF group

	Группа ХЛТ (N = 84)	Группа DCF (n = 92)	Значение p
Мужской пол	61 (72,6%)	79 (85,9%)	0,47
Локализация			0,79
Гортаноглотка	26 (31,0%)	40 (43,5%)	
Гортань	11 (13,1%)	12 (13,0%)	
Ротоглотка	47 (55,9%)	40 (43,5%)	
Стадия T			0,77
T1–2	17 (20,2%)	16 (17,4%)	
T3–4	67 (79,8%)	76 (82,6%)	
Стадия N			0,03
N0–1	46 (54,8%)	28 (30,4%)	
N2–3	38 (45,2%)	64 (69,6%)	
Положительный статус p16 (при раке ротоглотки)	8 (9,5%)	13 (14,1%)	0,48
Возраст			0,004
Медиана (мин–макс)	64 (39–78)	59 (35–85)	
Число пациентов, получивших менее 3 курсов DCF	Не применимо	11 (12%)	
Радиосенсибилизатор во время ХЛТ			
Цисплатин 100 мг/м ² 1 раз в 3 недели	26 (30,9%)	5 (5,4%)	
Цисплатин 40 мг/м ² еженедельно	21 (25%)	1 (1,1%)	
Карбоплатин AUC1,5–2 еженедельно	33 (39,3%)	70 (76,1%)	
Нет данных	2 (2,4%)	0	
Только ДЛТ	2 (2,4%)	6 (6,5%)	
Не проведена	0	9 (9,8%)	
Число пациентов, не получивших радикальный объем ЛТ (СОД < 66 Гр)	19 (22,6%)	5 (5,4%)	

стенозы дыхательных путей у 3 пациентов, тромбоз глубоких вен — у 1 пациента и перфоративная язва 12-перстной кишки у 1 пациента. В группе индукционной терапии 9 пациентов (9,8%) не смогли получить курс ХЛТ (4 пациента (4,3%) — ввиду прогрессирования заболевания на фоне ИПХТ, 5 пациентов (5,4%) — из-за токсичности 5 степени), 5 пациентов (5,4%) получили неполный объем ХЛТ (3 — ввиду прогрессирования на фоне лечения, 2 — самостоятельное преждевременное завершение лечения), 78 пациентов (84,8%) завершили запланированный объем ХЛТ.

Группы оказались сбалансированными по полу, локализации первичной опухоли, стадии Т, а также доле р16 позитивных опухолей среди карцином ротоглотки ($p > 0,05$). При этом в группе ИПХТ возраст пациентов был статистически значимо меньше, чем в группе ХЛТ (медиана 59 и 64 года соответственно, $p = 0,004$). Стадия N2–3 статистически значимо чаще встречалась в группе пациентов, получавших индукционную терапию, по сравнению с группой ХЛТ (69,6% и 45,2% соответственно, $p = 0,03$).

Частота объективного ответа (ЧОО) в группе ИПХТ после завершения DCF составила 72% (56/78), полных ответов — 15% (12/78). После завершения последующей (химио) лучевой терапии ЧОО возросла до 82% (51/62), из них полных ответов 53% (33/62). В группе ХЛТ ЧОО достигала 76% (42/55), полных ответов было 53% (33/62). Различий с группой DCF по частоте объективных эффектов не получено ($p = 0,7$).

Медиана длительности наблюдения составила 8,7 месяцев. Медиана времени без прогрессирования в группе ХЛТ составила 7,6 мес. против 9,4 мес. в группе индук-

ционной химиотерапии DCF (ОР 0,67, 95% ДИ 0,43–1,04, $p = 0,07$). Шестимесячная общая выживаемость составила 65,7% и 92,8% для групп ХЛТ и DCF, соответственно (ОР 0,51, 95% ДИ 0,30–0,85, $p = 0,01$) (рис. 16).

Отдельно проведен подгрупповой анализ в зависимости от Т- (Т1–2 vs Т3–4) и N-статуса опухоли (N0–1 vs N2–3). Поданализ не выявил существенной гетерогенности результатов сравнения групп индукционной терапии и группы ХЛТ по выживаемости без прогрессирования (ОР 0,56, 95% ДИ 0,24–1,28, для N0–1 и ОР 0,60, 95% ДИ 0,35–1,02 для N2–3). При этом получены гетерогенные результаты сравнения времени без прогрессирования в зависимости от статуса Т: в когорте Т1–2 пользы от назначения индукционной химиотерапии не выявлено (ОР 1,64, 95% ДИ 0,56–4,77), тогда как в когорте Т3–4 отмечено статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ОР 0,56, 95% ДИ 0,35–0,91). Мы не выявили существенной разницы в результатах в зависимости от возраста, пола, а также локализации первичной опухоли в ротоглотке, гортани или гортаноглотке (рис. 2).

Учитывая дисбаланс пациентов по ключевым прогностическим характеристикам (возраст и статус N опухоли), вторым этапом выполнена методика псевдорандомизации методом propensity score matching [7]. В результате сформированы две группы из 50 пациентов в каждой, сбалансированных по основным клиническим и инструментальным характеристикам.

Сравнительный анализ полученных групп продемонстрировал, что 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 57,2% и 93,2% в группе ХЛТ и DCF

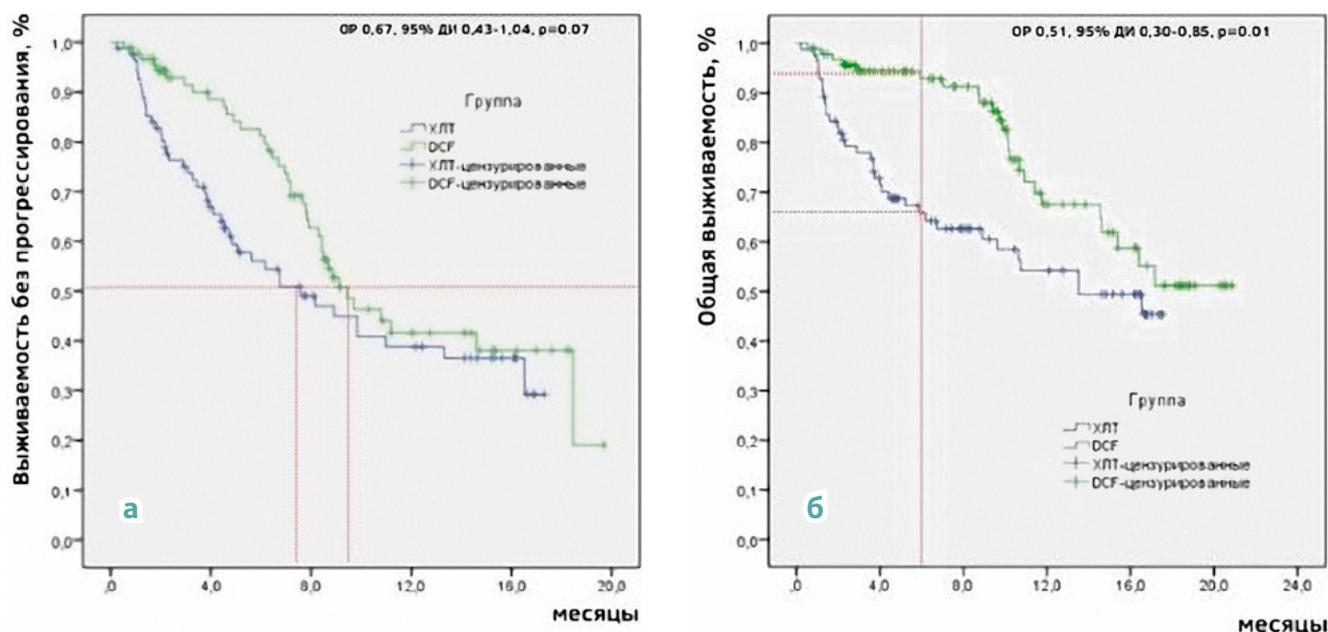


Рисунок 1. Время без прогрессирования (а) и продолжительность жизни (б) в группе химиолучевой терапии (ХЛТ, синяя кривая) и группе индукционной химиотерапии DCF (DCF, зеленая кривая)

Figure 1. Progression-free survival (a) and overall survival (b) in the chemoradiation therapy (CRT, blue curve) group and the DCF induction chemotherapy (DCF, green curve) group

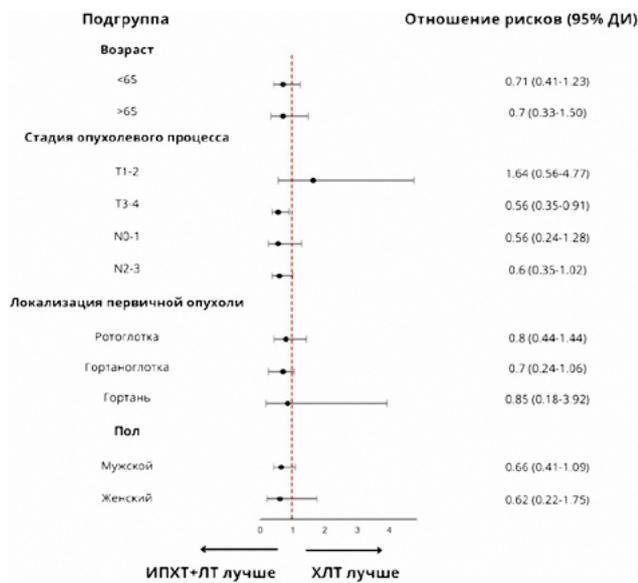
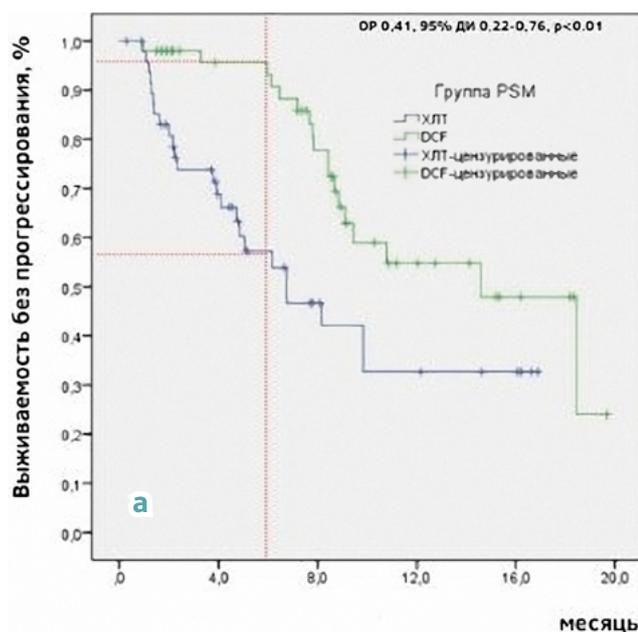


Рисунок 2. Сравнительный анализ подгрупп по выживаемости без прогрессирования

Figure 2. Comparative analysis of subgroups by progression free survival

соответственно (OR = 0,41, 95% ДИ 0,22–0,76, $p < 0,01$) (рис. 3).

Шестимесячная общая выживаемость в группах ХЛТ и DCF составила 66,8% и 97,7% соответственно (OR = 0,28, 95% ДИ 0,13–0,62, $p < 0,01$) (рис. 3).



ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие клинические рекомендации указывают на необходимость использования одновременной химиолучевой терапии для большинства пациентов с распространёнными плоскоклеточными карциномами органов головы и шеи [8–10]. До сих пор стандартом считается использование в качестве радиосенсибилизатора цисплатина в дозе 100 мг/м² в/в каждые 3 недели. Несмотря на это, существующие данные реальной клинической практики указывают на низкую исполнимость этих клинических рекомендаций. Исследование De-ESCALaTE продемонстрировало, что даже при исходном соответствии пациента критериям для назначения цисплатина в стандартной дозе только 38% пациентов завершили протокол ХЛТ в соответствии с дизайном исследования [11], а исследования реальной клинической практики указывают на низкую долю пациентов, реально получавших цисплатин в стандартной дозе на фоне лучевой терапии [12].

Использование индукционной химиотерапии по схеме DCF с последующей лучевой или химиолучевой терапией не продемонстрировало преимуществ в отношении отдаленных результатов лечения при сравнении с одновременным использованием цисплатина 100 мг/м² и лучевой терапии [5,13]. Между тем, применение индукционной химиотерапии позволяет уменьшить исходные размеры опухолевого процесса, улучшить клиническое состояние и алиментарный статус пациента, и, таким образом, повысить шанс пациента успешно перенести и завершить курс ДЛТ с радиомодификатором или без него.

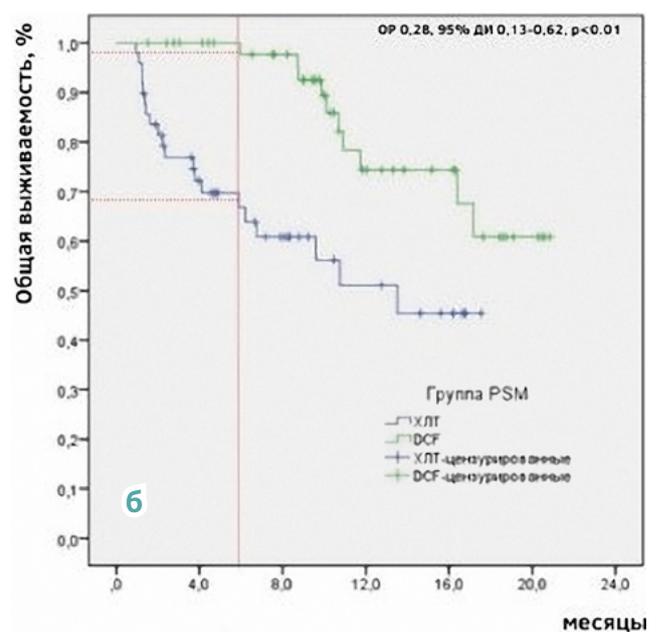


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования (а) и общая выживаемость (б) в группе химиолучевой терапии (ХЛТ, синяя кривая) и группе индукционной химиотерапии DCF после псевдорандомизации (DCF, зеленая кривая)

Figure 3. Progression free survival (a) and overall survival (b) in the chemoradiation therapy (CRT, blue curve) group and the DCF induction chemotherapy group after pseudorandomization (DCF, green curve)

Целью нашего ретроспективного исследования было сравнение результатов двух подходов, которые рутинно используются в клинической практике, в том числе в нашем лечебном учреждении. Для анализа мы взяли пациентов, получавших лечение в один и тот же диапазон дат. Учитывая разный прогноз, мы включили в анализ только пациентов с плоскоклеточными карциномами ротоглотки, гортаноглотки и гортани, исключив большую группу пациентов с карциномами слизистых ротовой полости, носоглотки и пазух. Мы отобрали только пациентов с III и IV стадиями, приняв в учет влияние статуса p16 на стадирование карцином ротоглотки [14].

При сравнении результатов в общей группе пациентов мы получили лучшие отдаленные результаты в группе индукционной химиотерапии по схеме DCF в сравнении с одновременной химиолучевой терапией. Однако, имея дисбаланс по возрасту (пациенты группы DCF имели более молодой возраст, чем группы ХЛТ) и по N-статусу (пациенты группы DCF чаще имели статус N2–3 по сравнению с группой ХЛТ), мы провели анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, сбалансировав пациентов методом псевдорандомизации. В конечном итоге группа DCF имела статистически значимо лучшие результаты, чем группа ХЛТ как в отношении времени без прогрессирования, так и в отношении общей выживаемости.

В попытке соотнести наши результаты с результатами лечения подобной группы пациентов в опубликованных исследованиях, проведя поиск литературы, мы получили гетерогенные данные, значительно отличающиеся от данных рандомизированных исследований с учетом строгости критериев включения от результатов исследований реальной клинической практики. Например, в рандомизированном исследовании Paradigm, где сравнивались группа ХЛТ с цисплатином 100 мг/м² и группа индукционной химиотерапии DCF, 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 69% и 67% соответственно. Результаты этого исследования существенно лучше, чем у пациентов группы ХЛТ в нашем исследовании, тогда как меньшие сроки наблюдения не позволяют пока сделать суждения о группе DCF из нашего исследования [13].

С другой стороны, исследование реальной клинической практики, выполненное в Германии и включившее похожую популяцию пациентов, продемонстрировало, что 1-летняя безрецидивная выживаемость при использовании химиолучевой терапии составила 44% [12], что сопоставимо с результатами ХЛТ в нашем исследовании.

Поданализ данных нашего исследования показал, что наибольшую пользу от использования индукционной химиотерапии получили пациенты с большей распространенностью опухолевого процесса, а именно со стадией T3–4 и/или N2–3. Мы не получили различий в зависимости от локализации первичной опухоли в ротоглотке, гортани или гортаноглотке. Возможным объяснением более выраженной пользы от индукционной химиотерапии при более распространенных процессах является неспособность пациентов с крайне распространенным процессом ввиду

возникших осложнений, распада опухоли, алиментарных и других осложнений опухолевого процесса, перенести полноценную одновременную химиолучевую терапию. В группе химиолучевой терапии 19 из 84 пациентов (22,6%) по разным причинам не получили весь объем запланированной лучевой терапии, тогда как после завершения индукционной химиотерапии не завершили ХЛТ только 5 (5,4%) пациентов, что, вероятно, и является причиной крайне низких показателей ВБП и ОВ в группе ХЛТ.

Возникновение эметогенной токсичности, мукозитов и других осложнений может привести к перерывам или полному прерыванию лечения [15,16]. В нашем исследовании токсичность 5 степени встречалась почти вдвое чаще на фоне инициального проведения ХЛТ (9,5% по сравнению с 5,4% на фоне ИПХТ), тогда как летальности на фоне ХЛТ после ИПХТ не отмечалось.

Действительно, индукционная химиотерапия в нашем исследовании позволила добиться объективного эффекта в 71% случаев, что создало более благоприятные условия для последующей лучевой терапии. Недостатком нашего исследования помимо ретроспективного дизайна является отсутствие стандартного подхода к проведению химиолучевой терапии. Если схема индукционной химиотерапии была в целом стандартизована и включала известный режим доцетаксела, производного платины и фторурацила суммарной продолжительностью 3 цикла [17], то использование радиосенсибилизатора во время последующей лучевой терапии в этой группе и в группе ХЛТ было далеко от стандартизации [18,19]. Использовались препараты, которые пациенты были в состоянии перенести. В итоге, в группе ХЛТ исходное состояние пациентов не позволило проводить стандартный режим радиосенсибилизации с цисплатином в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 недели в 69% случаев. Использовались более щадящие схемы с еженедельными введениями цисплатина или карбоплатина [20]. С другой стороны, в группе с индукционной химиотерапией только 2 пациента получили цисплатин в дозе 100 мг/м² как радиосенсибилизатор. Остальные пациенты получили альтернативную радиосенсибилизирующую терапию, что оправдывает возможность сравнительного анализа двух групп.

Таким образом, индукционная химиотерапия по схеме DCF в количестве 3 циклов с последующей лучевой или химиолучевой терапией дает преимущества в выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости по сравнению с одновременной химиолучевой терапией при местнораспространенном раке ротоглотки, гортани и гортаноглотки.

ВЫВОД

Проведение индукционной химиотерапии создает благоприятные условия для реализации полного плана комбинированного лечения у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гортаноглотки и гортани, что приводит к увеличению общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2022. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.
The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p (In Russ.)
2. Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R., et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705–1715. <https://doi.org/10.1056/nejmoa070956>
3. Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C., et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695–1704. <https://doi.org/10.1056/nejmoa071028>
4. Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L., et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.008>
5. Pignon J.P., Le Maitre A., Maillard E., Bourhis J. Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>
6. Okano S., Homma A., Kiyota N., et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol* 2021;51(2):173–179. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa220>
7. Rosenbaum P.R., Rubin D.B., The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70(1):41–55. <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and Neck Cancer, Version 4.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
9. Gregoire V., Lefebvre J.L., Licitra L., Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(5):v184–6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq185>
10. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В. и соавт. Опухоли головы и шеи. Злокачественные опухоли. 2023;13(3s2–1):100–119.
Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Dengina N.V., et al. Head and neck tumors. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2023;13(3s2–1): 100–119 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-100-119>
11. Mehanna H., Robinson M., Hartley A., et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papilloma-virus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10166):51–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32752-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32752-1)
12. Schüttrumpf L., Marschner S., Scheu K., et al. Definitive chemoradiotherapy in patients with squamous cell cancers of the head and neck - results from an unselected cohort of the clinical cooperation group “Personalized Radiotherapy in Head and Neck Cancer”. *Radiat Oncol* 2020;15(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1452-4>
13. Haddad R., O’Neill A., Rabinowits G., et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):257–64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70011-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70011-1)
14. Zanoni D.K., Patel S.G., Shah J.P. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep* 2019;21(6):52. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0799-x>
15. Lazarev S., Gupta V., Ghiassi-Nejad Z., et al. Premature discontinuation of curative radiation therapy: Insights from head and neck irradiation. *Adv Radiat Oncol* 2017 Oct 23;3(1):62–69. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2017.10.006>
16. Rocha P.H.P., Reali R.M., Decnop M., et al. Adverse radiation therapy effects in the treatment of head and neck tumors. *Radiographics* 2022;42(3):806–821. <https://doi.org/10.1148/rg.210150>
17. Lorch J.H., Goloubeva O., Haddad R.I., et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70279-5)
18. Adelstein D.J., Moon J., Hanna E., et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by accelerated fractionation/concomitant boost radiation and concurrent cisplatin in patients with advanced squamous cell head and neck cancer: a Southwest Oncology Group phase II trial (S0216). *Head Neck* 2010;32(2):221–228. <https://doi.org/10.1002/hed.21179>
19. Chitapanarux I., Lorvidhaya V., Kamnerdsupaphon P., et al. Systemic therapy/RT comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007;43(9):1399–1406. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.03.022>

20. Noronha V., Joshi A., Patil V.M., et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin systemic therapy/RT for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1064–1072. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9457>.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Стативко: сбор данных, написание текста статьи;
И.А. Покатаев: статистическая обработка данных, написание текста статьи, научная редакция текста статьи;
Э.Р. Сабитов, М.В. Носова, Т.Г. Антонова, Е.С. Кузьмина, М.А. Лядова, М.М. Долов, А.Х. Тедеева, С.А. Кравцов, В.Н. Галкин: сбор и статистическая обработка данных

ORCID АВТОРОВ

Стативко Олеся Алексеевна
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>
Покатаев Илья Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
Носова Маргарита Владимировна
<https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>
Сабитов Эмиль Рамильевич
<https://orcid.org/0009-0009-5110-2457>
Антонова Татьяна Галютдиновна
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>
Кузьмина Евгения Сергеевна
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>
Лядова Марина Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Долов Магомед Мустапович
<https://orcid.org/0009-0004-5039-7875>
Тедеева Анна Хасановна
<https://orcid.org/0009-0002-6219-1052>
Кравцов Сергей Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0002-0681-8976>
Галкин Всеволод Николаевич
<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» (грантовое соглашение 2112–10/22).

Статья поступила в редакцию 17.06.2024,
прошла рецензирование 18.07.2024,
принята в печать 28.08.2024

AUTHORS' CONTRIBUTION

O. A. Stativko: collection of data, article writing;
I. A. Pokataev: statistical data processing, article writing, scientific edition of the article;
M. V. Nosova, E. R. Sabitov, T. G. Antonova, E. S. Kuzmina, M. A. Lyadova, M. M. Dolov, A. K. Tedeeva, S. A. Kravtsov, V. N. Galkin: collection and statistical processing of data

ORCID OF AUTHORS

Stativko Olesya Alekseevna
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>
Pokataev Ilya Anatolevich
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
Nosova Margarita Vladimirovna
<https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>
Sabitov Emil Ramilevich
<https://orcid.org/0009-0009-5110-2457>
Antonova Tatyana Galyautdinovna
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>
Kuzmina Evgeniya Sergeevna
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>
Lyadova Marina Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Dolov Magomed Mustapovich
<https://orcid.org/0009-0004-5039-7875>
Tedeeva Anna Khasanovna
<https://orcid.org/0009-0002-6219-1052>
Kravtsov Sergei Anatolevich
<https://orcid.org/0000-0002-0681-8976>
Galkin Vsevolod Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The work was carried out with the support of the Autonomous Non-Profit Organization “Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare” (grant agreement 2112–10/22).

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-028>

Кросс-секционное исследование подходов к терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы в реальной практике в г. Москва

Л. Г. Жукова¹, К. С. Гречухина¹, Е. И. Хатькова¹, А. А. Акопян², М. В. Волконский², Н. Ю. Калистратова¹, Л. В. Крамская¹, Л. В. Криволапова³, И. А. Покатаев⁴, О. В. Романчук⁵, В. М. Филиппова², А. Н. Юрченков²

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

² ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница No 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

³ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского»; Россия, 119991 Москва, Абрикосовский пер., 2;

⁴ Онкологический центр No 1 «Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁵ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

Контакты: Катерина Сергеевна Гречухина Dr.grechukhina@gmail.com

Введение: Терапия пациентов с метастатическим люминальным HER2-негативным раком молочной железы (мРМЖ) включает в себя разные лекарственные опции, которые можно принципиально разделить на эндокринотерапию и химиотерапию. Согласно имеющимся Клиническим рекомендациям, как международным, так и отечественным, «золотым стандартом» 1 линии терапии пациентов с метастатическим люминальным HER2-негативным раком молочной железы (мРМЖ) является комбинация ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (iCDK4/6) с эндокринотерапией (ЭТ). Однако до последнего времени мы не имели полных данных о характеристике российской популяции пациенток с люминальным HER2-негативным РМЖ, вариантах их терапии и ее результатах.

Цель: Провести анализ профиля пациенток и текущих подходов к терапии пациентов с люминальным HER2-мРМЖ в рутинной клинической практике в г. Москве.

Материалы и методы: Исследование выполнено как наблюдательное, кросс-секционное и ретроспективное. Проанализированы данные 2500 пациенток из лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) г. Москвы, получавших лекарственную терапию по поводу люминального HER2-мРМЖ в августе-октябре 2021 года.

Результаты: Наибольшее количество пациенток получали iCDK4/6 + ЭТ в первой и второй линии: 69,0% и 52,0% соответственно. В первой линии 54,6% пациентов получали рибоциклиб, 43,1% — палбоциклиб и 2,3% — абемациклиб. Во второй линии 50,6% пациентов получали рибоциклиб, 47,8% — палбоциклиб и 1,6% — абемациклиб. По мере увеличения предлеченности пациенток предпочтение отдавалось другим методам лечения, поэтому доля комбинированной ЭТ снижалась до 34,0% в третьей линии и 25,0% — в четвертой и последующей линиях.

Заключение: Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение iCDK4/6 + ЭТ производится в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы МЗ РФ от 2021 г., и предпочтительным вариантом первой линии лечения пациентов с люминальным HER2-мРМЖ в г. Москве является именно назначение комбинированной эндокринотерапии.

Ключевые слова: люминальный HER2-негативный метастатический рак молочной железы, реальная клиническая практика, кросс-секционное исследование, iCDK4/6, абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб

Для цитирования: Жукова Л.Г., Гречухина К.С., Хатькова Е.И. и соавт. Кросс-секционное исследование подходов к терапии люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы в реальной практике в г. Москва. Злокачественные опухоли 2024;14(4):37–49. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-028>

Cross-sectional study of treatment approaches of luminal HER2-negative metastatic breast cancer in real practice in Moscow

L. G. Zhukova¹, K. S. Grechukhina¹, E. I. Khatkova¹, A. A. Akopyan², M. V. Volkonskii², N. Yu. Kalistratova¹, L. V. Kramskaya¹, L. V. Krivolapova³, I. A. Pokataev⁴, O. V. Romanchuk⁵, V. M. Filippova², A. N. Yurchenkov²

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

² Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

³ Russian research center of surgery named after academician B. V. Petrovskiy; 2 Abrikosovskii, Moscow 119991, Russia;

⁴ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁵ Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia

Contacts: Katerina Sergeevna Grechukhina Dr.grechukhina@gmail.com

Introduction: The systemic therapy of patients with metastatic luminal HER2-negative breast cancer (mBC) includes various options, which can be fundamentally divided into endocrine therapy and chemotherapy. According to the Clinical Guidelines, both international and Russian, the "gold standard" of the 1st line therapy for patients with metastatic luminal HER2-negative breast cancer (mBC) is a combination of cyclin-dependent kinase inhibitors 4/6 (iCDK4/6) with endocrine therapy (ET). However, until recently we did not have complete data on the characteristics of the Russian population of patients with luminal HER2-breast cancer, their treatment options, and the results of this therapy.

Aim: To analyze the patients' profile and current treatment approaches for patients with luminal HER2- mBC in routine clinical practice in Moscow.

Materials and methods: The study was performed as an observational, cross-sectional and retrospective study. The data of 2,500 patients from medical institutions in Moscow who received systemic therapy for luminal HER2- mBC in August–October 2021 were analyzed.

Results: The largest number of patients received iCDK4/6 + ET in the first and second lines: 69.0% and 52.0%, respectively. In the first line, 54.6% of patients received ribociclib, 43.1% palbociclib and 2.3% abemaciclib. In the second line, 50.6% of patients received ribociclib, 47.8% palbociclib and 1.6% abemaciclib. As the pretreatment of patients increased, preference was given to other treatment methods, therefore the proportion of combined ET decreased to 34.0% in the third line and 25.0% in the fourth and subsequent lines.

Conclusion: The data obtained indicate that the appointment of iCDK4/6 + ET is made in accordance with the Clinical Guidelines for the treatment of breast cancer of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2021 and the preferred first-line treatment option for patients with luminal HER2- mBC in Moscow is combined endocrine therapy.

Keywords: luminal HER2-negative metastatic breast cancer, real clinical practice, cross-sectional study, iCDK4/6, abemaciclib, palbociclib, ribociclib

For citation: Zhukova L.G., Grechukhina K.S., Khatkova E.I., et al. Cross-sectional study of treatment approaches of luminal HER2-negative metastatic breast cancer in real practice in Moscow. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):37–49 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-028>

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женского населения Российской Федерации, занимая в 2020 году 21,7% в структуре заболеваемости [1]. На протяжении последних лет отмечается неуклонный рост числа новых случаев РМЖ. Так, в Москве в 2020 г. было выявлено 5897 новых случаев рака молочной железы, в 2021 г. — 7205, в 2022 г. — 7059, а в 2023 г. — 7765 новых случаев. De novo метастатический рак молочной железы (мРМЖ) диагностируется лишь в 6–8% случаев, а наибольшую долю среди всех наблюдений мРМЖ составляют пациентки, у которых развилось прогрессирование заболевания после проведенного «радикального» лечения [1,2].

За последнее десятилетие в нашу практику был введен ряд эффективных опций лечения, которые позволили значительно увеличить продолжительность жизни пациентов с раком молочной железы, что стало отражаться и на динамике смертности (–10,84%) и значимо увеличило 5-летнюю выживаемость при этом ЗНО. С 2020 г. 5-лет-

няя выживаемость пациентов РМЖ в г. Москве составляет 64,8–64,9%.

Цель лечения мРМЖ — увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества при уверенном контроле симптомов заболевания. По мере развития лекарственной противоопухолевой терапии мРМЖ трансформировался в хроническое заболевание с возможностью длительного продления жизни, однако по-прежнему остается неизлечимым и требующим пожизненного применения терапии. Лечение мРМЖ выбирают исходя из суррогатных фенотипов на основе молекулярно-биологических характеристик опухоли (экспрессии в опухолевой клетке рецепторов эстрогенов (ЭР) и/или прогестерона (РП), HER2-статуса), а также распространенности болезни, локализации метастазов; безрецидивном интервале и варианте предшествующей терапии у предлеченных больных, а также ряда других клинических характеристик.

Среди всех типов РМЖ особое место занимает люминальный подтип, который встречается в 70% случаев [3]. Золотым стандартом лечения для таких пациенток является эндокринотерапия, а наиболее предпочтительной

опцией 1 или 2 линий — комбинация ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (iCDK4/6) с эндокринотерапией (ЭТ), т. е. ингибиторами ароматазы или фулвестрантом. Внедрение данной опции стало возможным после проведения цикла рандомизированных клинических исследований PALOMA, MONALEESA и MONARCH, которые изучали эффективность от добавления iCDK4/6 (палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба соответственно) к ЭТ. Продемонстрировано, что подобная терапия способна существенно улучшить результаты лечения пациенток с люминальным HER2-негативным (HER2-) мРМЖ и позволяет адекватно контролировать болезнь длительное время при хорошей переносимости [4–9].

С момента одобрения в 2015 г. первого iCDK4/6 палбоциклиба доля пациентов, которые получают комбинацию iCDK4/6 + ЭТ уже в реальной клинической практике, неуклонно растет. Так, в 2019 г. Brufsky и соавт. представили данные кросс-секционного анализа, проведенного в период с 2015 по 2018 гг. В период наблюдения доля пациенток с люминальным HER2-мРМЖ, которая получала комбинированную эндокринотерапию в первой линии лечения, увеличилась с 22% до 49%. Однако авторы отмечали, что в эту группу попадали преимущественно пожилые пациентки с изолированными костными метастазами, а в группу химиотерапии — с висцеральными метастазами [10].

На сегодняшний день в Клинических рекомендациях МЗ РФ от 2021 г. применение комбинированной эндокринотерапии рекомендуется в первой линии лечения даже при наличии висцеральных метастазов. Если пациентка по каким-то причинам не получила в первой линии указанный режим лечения, возможно его применение во второй и последующей линии лечения, но при условии доказанной предшествующей эндокриночувствительности. Среди рекомендуемых режимов рассматривается любой из препаратов iCDK4/6 (абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб) в комбинации с ингибиторами ароматазы (анастрозолом или летрозолом) или фулвестрантом [11]. Важно отметить, что у пациенток с активной функцией яичников при назначении комбинированной эндокринотерапии необходимо проведение овариальной супрессии — либо медикаментозной (аналогами ГНРГ), либо хирургической (овариэктомия).

В 2019 г. с выходом Постановления Правительства Москвы №177-ПП от 12.03.2019 г. «О гарантиях дополнительного лекарственного обеспечения граждан, страдающих онкологическими заболеваниями» лекарственное обеспечение г. Москвы претерпело положительные изменения [12]. В соответствии с документом, пациенты с верифицированным раком молочной железы получают гарантию дополнительного лекарственного обеспечения за счет бюджетных ассигнований и средств обязательного медицинского страхования. Это позволило шире использовать различные современные опции, предложенные Клиническими рекомендациями МЗ РФ, для лечения пациенток с люминальным подтипом HER2-мРМЖ.

До последнего времени мы не имели полных данных о характеристике российской популяции пациенток с лю-

минальным HER2- мРМЖ, вариантах их терапии и результатах этой терапии. Многие вопросы до сих пор остаются без ответа: какие препараты и комбинации чаще всего используются в различных линиях лечения? В частности, используются ли iCDK4/6 в соответствии с Клиническими рекомендациями МЗ РФ? Этим обусловлена необходимость проведения кросс-секционного исследования для изучения применяемых методов лечения, последовательности назначения химиотерапии, моно- и комбинированной (т. е. в комбинации с iCDK4/6) ЭТ у обозначенной популяции больных в г. Москве.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования является анализ профиля пациентов с люминальным HER2-мРМЖ, получающих различные варианты лекарственной терапии, и анализ текущих подходов к терапии больных люминальным HER2-мРМЖ в рутинной клинической практике в г. Москве.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено как кросс-секционное. Протокол исследования был одобрен независимым локальным этическим комитетом ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова» и независимым комитетом по этике при АНО «Научно-исследовательский институт общественного здоровья». Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

С августа по декабрь 2021 г. проанализированы данные 2500 пациенток из лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) г. Москвы, находящихся в процессе лечения по поводу люминального HER2-мРМЖ. Критерии включения и исключения представлены в таблице 1. Пациентки, включенные в исследование, были стратифицированы в подгруппы в зависимости от линии лечения по поводу мРМЖ.

Таблица 1. Критерии включения и исключения в исследование

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the study

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> Возраст ≥ 18 лет на момент установки диагноза РМЖ Диагноз люминальный HER2-мРМЖ подтвержден данными морфологического и ИГХ исследований либо в первичной опухоли, либо в метастатическом очаге Пациентка находится в процессе противоопухолевой терапии по поводу метастатического люминального HER2-мРМЖ 	<ul style="list-style-type: none"> Диагноз люминальный HER2-мРМЖ не подтвержден данными морфологического и ИГХ исследований

Сбор данных осуществлялся врачом-онкологом в ходе амбулаторного приема или во время госпитализации пациента с помощью функционала разработанной электронной регистрационной карты. Среди клинических характеристик оценивали возраст пациентов, менструальный статус, а также регистрировали всю информацию, относящуюся к анамнезу мРМЖ. Информацию получали либо на основании первичной медицинской документации, либо на основании данных, полученных врачом при осмотре пациента.

При проведении исследования использованы стандартные методы описательного, частотного, логистического статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование включены 2500 пациентов из различных ЛПУ г. Москвы. Средний возраст пациенток при постановке диагноза РМЖ составил 57,2 года (размах 23–89) при медиане $58 \pm 12,2$ лет. На момент включения в регистр исследования средний возраст составил 63,4 года (размах 32–90) при медиане $64 \pm 11,6$ лет. Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

Полная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

У всех пациенток оценивали менструальный статус. За менопаузу принимали ситуацию, соответствующую критериям, обозначенным в Клинических рекомендациях МЗ РФ:

- билатеральная овариэктомия;
- возраст ≥ 60 лет;
- возраст < 60 лет, но:
 - в отсутствие химиотерапии или гормонотерапии тамоксифеном или торемифеном и овариальной

супрессии: аменорея в течение ≥ 12 мес. в сочетании с постменопаузальными уровнями ФСГ и эстрадиола;

- в процессе терапии тамоксифеном или торемифеном: постменопаузальные уровни ФСГ и эстрадиола.

На момент включения в исследование у 8% пациенток ($n = 206$) отмечена сохранная функция яичников, а у 92% ($n = 2289$) менструации отсутствовали. При определении уровня ФСГ и эстрадиола пациенток стратифицировали в соответствии с их статусом: в группу пременопаузы ($n = 31$; 1,2%), менопаузы ($n = 699$; 28,0%), постменопаузы ($n = 1481$; 59,2%), также отдельно выделяли пациенток, у которых аменорея была индуцирована проведением химиотерапии ($n = 78$; 3,1%).

Учитывая обязательную необходимость морфологической верификации диагноза для включения в исследования, пациентки были стратифицированы в зависимости от гистологического подтипа РМЖ. Ожидаемо, наиболее распространенным типом РМЖ оказался инвазивный неспецифический подтип (NST) — 82% ($n = 2050$). Дольковый подтип РМЖ выявлен у 12,1% пациенток ($n = 303$).

Оценивалась интенсивность иммуногистохимического окрашивания при определении уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). За «положительные» принимались значения ≥ 1 балла по шкале Allred. У абсолютного большинства пациенток отмечена экспрессия и рецепторов эстрогенов, и рецепторов прогестерона (92,4%, $n = 2310$). У ~70% пациенток отмечено значение Ki-67 $> 20\%$, что принималось за «высокий уровень экспрессии», из них у 48% — Ki-67 $\geq 30\%$. Также оценивали сочетание экспрессии РЭ/РП и уровень Ki-67: 47,8% пациенток относились к подгруппе РЭ+/РП+, Ki-67 $\geq 30\%$.

Части пациенток, которые удовлетворяли критериям необходимости определения мутации в генах BRCA1/2 согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ, проводили

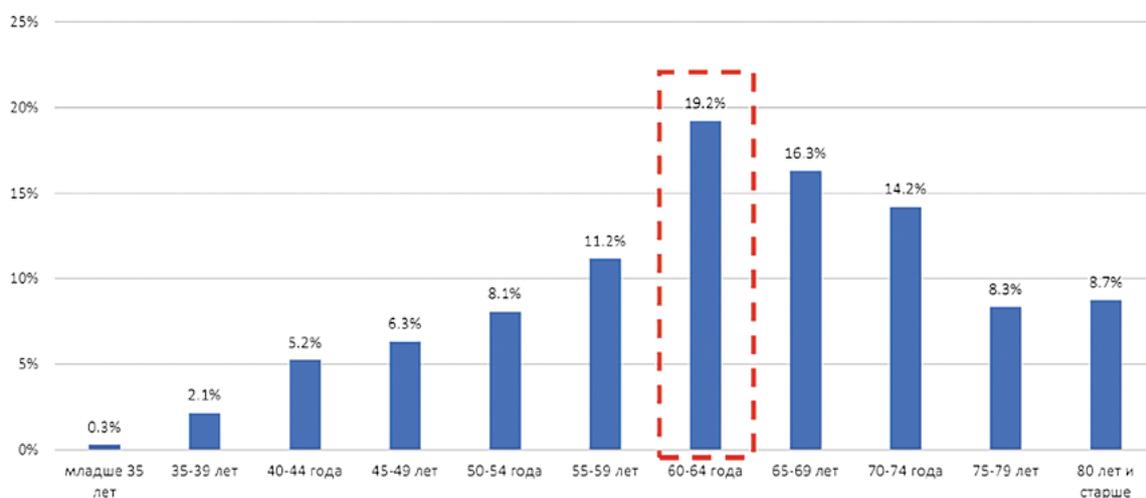


Рисунок 1. Распределение пациенток, включенных в исследования по возрасту. Красной линией обозначена наиболее распространенная подгруппа (60–64 года)

Figure 1. Distribution of patients included in the studies by age. The red line indicates the most common subgroup (60–64 years)

молекулярно-генетический анализ методом ПЦР ($n = 319$; 12,8%). К ним относятся либо пациентки сотягощенным семейным анамнезом, либо с подтвержденным РМЖ в возрасте ≤ 45 лет. Также у 241 пациентки (9,6%) было выполнено определение мутации в гене PIK3CA. При анализе пациенток, которым проводились сочетанные молекулярно-генетические тесты, были выявлены 5 случаев сочетанных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, а также 2 случая с наличием трех мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и PIK3CA.

Важной клинической характеристикой является локализация метастатических очагов. Оценить локализацию метастазов удалось у 74,8% ($n = 1871$) пациенток. Для аналитического удобства пациенток в целом распределяли на три группы: наличие только висцеральных метастазов, только невисцеральных метастазов (костная ткань, кожа, лимфатические узлы) и смешанная локализация. Среди группы висцеральных метастазов особое внимание уделили локализации метастазов в печени и/или легких. В нашем исследовании доля пациенток с висцеральным распространением составила 17,2% ($n = 430$), среди которых метастатическое поражение печени отмечено у 4,1% ($n = 102$) пациенток, а легких — у 5,0% ($n = 124$). Примечательно, что сочетание этих локализаций метастазирования выявлено у 0,4% пациенток ($n = 10$). Также анализировали варианты комбинаций прочих локализаций метастазов с поражением печени или легких (табл. 2).

Средняя продолжительность заболевания у включенных пациенток составила 75,4 месяца (размах 1–899) при медиане в $52 \pm 76,8$ месяцев. У 25,9% ($n = 647$) исследованных пациенток распространенный РМЖ выявлен de novo.

Среди пациенток, которые ранее получили радикальное лечение по поводу ранних стадий заболевания, оценили показатели безрецидивной выживаемости и проведенную адъювантную терапию при наличии таковой ($n = 1853$).

Безрецидивный интервал определялся, как время от постановки диагноза до развития отдаленных метастазов. У четверти пациенток ($n = 457$; 24,7%) прогрессирование произошло в течение одного года, а в течение первых двух лет после постановки диагноза метастазы развились у суммарно 38,5% ($n = 795$) пациенток. Также более трети пациенток ($n = 675$; 36,4%) пережили рубеж в 5 лет без признаков прогрессирования, их них 14,7% ($n = 272$) — более 10 лет (табл. 3). Средняя продолжительность времени от проведения радикальной операции до появления метастазов составила 70,5 месяцев (размах 0–438) при медиане $52,5 \pm 63,7$ месяцев.

Дополнительно определяли период от окончания адъювантной терапии до появления метастазов. В группе, которая ранее получила радикальную терапию по поводу ранних стадий РМЖ, у большинства пациенток произошло прогрессирование в течение первого года после завершения терапии — 21,5% ($n = 398$). Отсутствие прогрессирования в течение более 5 лет отмечено у 11,5% ($n = 213$). Стоит отметить, что у 26,2% пациенток ($n = 485$) адъювантная терапия не проводилась (табл. 3).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Table 2. Clinical characteristics of patients included in the study

Клиническая характеристика	n (%)
Менструальный статус:	
Наличие менструации	206 (8,2)
Отсутствие менструации	2289 (91,6)
Пременопауза	31 (1,2)
Менопауза	699 (28,0)
Постменопауза	1481 (59,2)
Аменорея, индуцированная х/т	78 (3,1)
Нет данных	5 (0,2)
Морфология РМЖ:	
Дольковый	311 (12,4)
Инвазивная микропапиллярная карцинома	33 (1,3)
Инвазивный NST	2050 (82,0)
Муцинозная карцинома	23 (0,9)
Папиллярный рак	5 (0,2)
Солидно-папиллярный рак	3 (0,1)
Нет данных о типе	78 (3,1)
Ki-67:	
< 20%	525 (21,0)
20–30%	550 (22,0)
$\geq 30\%$	1200 (48,0)
Нет данных	225 (9,0)
Соотношение РЭ/РП:	
РЭ+/РП+	2310 (92,4)
РЭ+/РП–	190 (7,6)
Соотношение РЭ/РП и Ki-67:	
РЭ+/РП+, Ki-67 < 20%	525 (21,0)
РЭ+/РП–, Ki-67 < 20%	39 (1,6)
РЭ+/РП+, Ki-67 20–30%	562 (22,5)
РЭ+/РП–, Ki-67 20–30%	44 (1,8)
РЭ+/РП+, Ki-67 $\geq 30\%$	1195 (47,8)
РЭ+/РП–, Ki-67 $\geq 30\%$	135 (5,4)
BRCA1	
Тест проводился	319 (12,8)
Наличие мутации	24 (1,0)
Отсутствие мутации	295 (11,8)
Тест не проводился	2181 (87,2)
BRCA2	
Тест проводился	319 (12,8)
Наличие мутации	21 (0,8)
Отсутствие мутации	298 (11,9)
Тест не проводился	2181 (87,2)
PIK3CA	
Тест проводился	241 (9,6)
Наличие мутации	50 (2,0)
Отсутствие мутации	191 (7,6)
Тест не проводился	2259 (90,4)
Локализация метастазов	
Только невисцеральные	674 (27,0)
Только висцеральные	430 (17,2)
Печень	102 (4,1)
Легкие	124 (5,0)
Печень и легкие	10 (0,4)
Легкие + другие локализации (кроме печени)	109 (4,4)
Печень + другие локализации (кроме легких)	80 (3,2)
Смешанная локализация	767 (30,7)
Нет данных	629 (25,2)
Характер мРМЖ:	
De novo	647 (25,9)
Прогрессирование	1853 (74,1)

NST — Invasive carcinoma of no special type; мРМЖ — метастатический рак молочной железы; РП — рецепторы прогестерона; РЭ — рецепторы эстрогена

Таблица 3. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, у которых метастатический РМЖ развился после проведенного радикального лечения

Table 3. Clinical characteristics of patients included in the study, in whom metastatic breast cancer developed after radical treatment

Клиническая характеристика	n (%)
Безрецидивный интервал (n = 1853):	
< 1 года	457 (24,7)
1–2 года	238 (12,8)
2–5 лет	483 (26,1)
5–10 лет	403 (21,7)
> 10 лет	272 (14,7)
Период от окончания адъювантной терапии до появления метастазов (n = 1853):	
< 1 года	398 (21,5)
1–2 года	122 (6,6)
2–5 лет	192 (10,4)
> 5 лет	213 (11,5)
Отсутствие адъювантной терапии	485 (26,2)
Нет данных	443 (23,9)
Характер адъювантной терапии при назначении первой линии (n = 1065):	
Химиотерапия	100 (9,4)
Эндокринотерапия	593 (55,7)
Тамоксифен	303 (28,5)
Торемифен	5 (0,5)
Ингибиторы ароматазы	283 (26,6)
Анастрозол	235 (22,1)
Летрозол	46 (4,3)
Эксеместан	2 (0,2)
Фулвестрант	2 (0,2)
Отсутствие адъювантной терапии	362 (34,0)
Нет данных	10 (0,9)

У пациенток, включенных в исследование и получающих 1 линию терапии (n = 1065), оценили характер проведенной адъювантной терапии. Наименьшей части пациенток проводили адъювантную химиотерапию (n = 100; 9,4%), а наибольшей — эндокринотерапию (n = 593; 55,7%). Среди компонентов эндокринотерапии назначали чаще всего тамоксифен либо ингибиторы ароматазы: 28,5% и 26,6% соответственно (табл. 3). У 362 пациенток, которым назначалась первая линия лечения в рамках исследования, адъювантную терапию не проводили.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛУЧАЕМОЙ ТЕРАПИИ

Пациентки были распределены в подгруппы в зависимости от получаемой линии лечения по поводу мРМЖ.

Среди всех анализируемых пациентов на момент проведения среза данных наибольшая часть пациентов получали терапию первой линии (n = 1065). По мере увеличения предлеченности количество уменьшалось: 2 линию лечения получали 833 пациентки, 3 линию — 335 пациенток, 4 и последующую — 267 пациенток. В рамках одной линии лечения рассматривали любую терапию: как химиотерапию, так и комбинированную или моноэндокринотерапию (рис. 2). В категорию «Другое» включались пациентки, получавшие комбинацию химиотерапии с бевацизумабом или с эндокринотерапией.

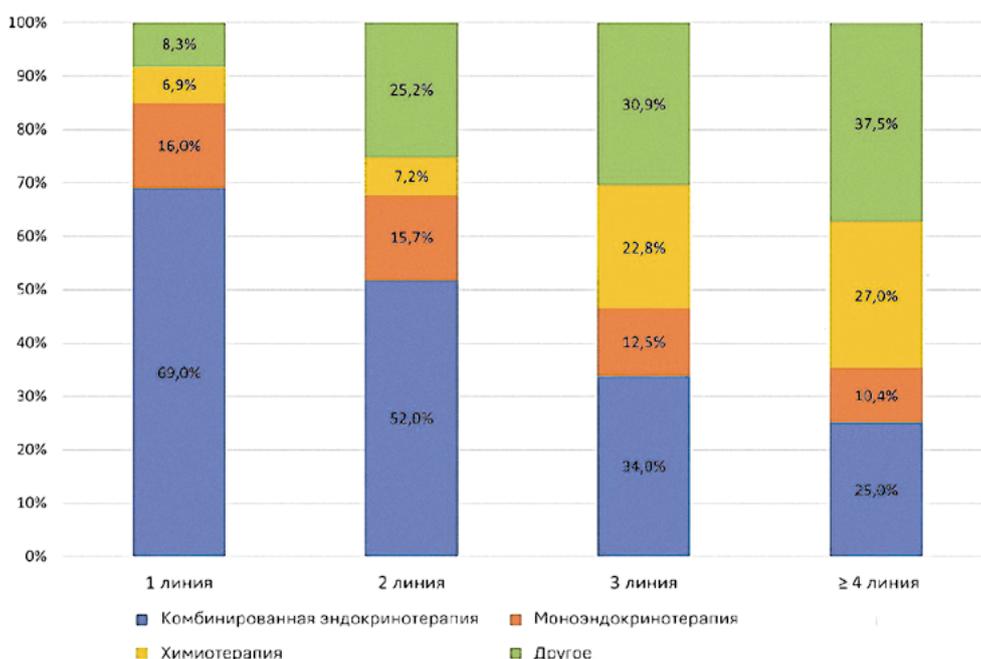


Рисунок 2. Соотношение различных методов лечения пациенток на разных этапах противоопухолевой терапии по поводу люминального HER2-мРМЖ

Figure 2. The ratio of different treatment methods for patients at different stages of antitumor therapy for luminal HER2- metastatic breast cancer

Таблица 4. Распределение пациенток, включенных в исследования, в зависимости от вида получаемой терапии в 1, 2, 3 и ≥ 4 линиях

Table 4. Distribution of patients included in the studies depending on the type of therapy received in 1, 2, 3 and ≥ 4 lines

	1 линия; n = 1065, n (%)	2 линия; n = 833, n (%)	3 линия; n = 335, n (%)	≥ 4 линия; n = 267, n (%)
iCDK4/6 + ЭТ, из них:	735 (69,0)	433 (52,0)	114 (34,0)	67 (25,0)
iCDK4/6 + ИА	583 (54,7)	221 (26,6)	36 (10,7)	22 (8,3)
iCDK4/6 + фулвестрант	152 (14,3)	212 (25,4)	78 (23,4)	45 (16,8)
– Абемациклиб + ИА	6 (0,5)	7 (0,8)	2 (0,6)	0 (0)
– Абемациклиб + фулвестрант	11 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
– Палбоциклиб + ИА	262 (24,6)	95 (11,4)	11 (3,3)	11 (4,1)
– Палбоциклиб + фулвестрант	55 (5,1)	112 (13,5)	41 (12,4)	34 (12,6)
– Рибоциклиб + ИА	315 (29,5)	120 (14,3)	23 (6,7)	11 (4,1)
– Рибоциклиб + фулвестрант	87 (8,1)	99 (11,9)	37 (11,0)	11 (4,1)
Эндокринотерапия, из них:	170 (16,0)	131 (15,7)	42 (12,5)	28 (10,4)
Тамоксифен	15 (1,4)	9 (1,0)	0 (0)	5 (1,7)
Анастрозол	70 (6,6)	23 (2,7)	6 (1,8)	0 (0)
Летрозол	5 (0,5)	3 (0,3)	0 (0)	5 (1,7)
Экземестан	4 (0,4)	3 (0,3)	6 (1,8)	5 (1,7)
Фулвестрант	76 (7,1)	94 (11,3)	30 (8,9)	9 (3,5)
Мегестрол	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1,7)
Химиотерапия	73 (6,9)	60 (7,2)	76 (22,8)	72 (27,0)
Прочее	88 (8,3)	210 (25,2)	104 (30,9)	100 (37,5)
Х/т + бевацизумаб	11 (1,0)	37 (4,5)	39 (11,6)	17 (6,2)
Х/т + бевацизумаб + мЭТ	1 (0,1)	2 (0,3)	3 (1,0)	2 (0,8)
Х/т + бевацизумаб + кЭТ	5 (0,5)	2 (0,3)	0 (0)	0 (0)
Х/т + мЭТ	6 (0,6)	47 (5,7)	45 (13,5)	6 (2,4)
Х/т + кЭТ	18 (1,7)	94 (11,3)	15 (4,6)	6 (2,4)
Неизвестно	46 (4,3)	26 (3,1)	1 (0,3)	69 (25,8)

iCDK4/6-ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6; ИА — ингибиторы ароматазы; кЭТ — комбинированная эндокринотерапия; мЭТ — моноэндокринотерапия; Х/т — химиотерапия; ЭТ — эндокринотерапия

В первой линии лечения чаще всего назначали комбинированную ЭТ, т. е. сочетание iCDK4/6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом (n = 735; 69,0%). Наиболее распространенным эндокринным партнером в первой линии лечения были ингибиторы ароматазы: их применяли в 54,7% случаев (n = 583), в то время как фулвестрант назначали в 14,3% случаев (n = 152). Среди возможных ингибиторов CDK4/6 использовали как палбоциклиб, так и абемациклиб или рибоциклиб. Полные данные по распределению терапии пациенток представлены в таблице 4.

В 16% наблюдений (n = 170) пациенткам назначали моноэндокринотерапию, среди которой наибольшую долю занимали анастрозол (n = 70; 6,6%) и фулвестрант (n = 76; 7,1%).

В остальных случаях пациенткам назначали химиотерапию либо ее комбинацию с антиангиогенными препаратами (бевацизумабом) или с эндокринотерапией (табл. 4).

Подгруппа пациенток на первой линии терапии представляла собой гетерогенную популяцию с точки зрения локализации метастатических очагов. Как следует из рисунка 3, в каждой из представленных подгрупп были пациентки и с висцеральными метастазами, и с невисцеральными метастазами. В подгруппе пациенток, при лечении которых был сделан выбор в пользу химиотерапии, преобладали висцеральные метастазы, в то время как в группе комбинированной эндокринотерапии — пациентки смешанной и невисцеральной локализации.

Во 2 линии лечения 52,0% (n = 433) пациенток получили комбинированную ЭТ. В качестве эндокринного компонента выбирали ингибиторы ароматазы (n = 221; 26,6%) или фулвестрант (n = 212; 25,4%) в практически равном соотношении ~ 1:1. Конкретное распределение по препаратам группы iCDK4/6 приведено в таблице 4. Моноэндокринотерапию в качестве 2 линии лечения получали 15,7% (n = 131) пациенток. Преимущественно в качестве этой опции использовали фулвестрант — 11,3% (n = 94). Химиотерапию или различные комбинации с ней назначали в 32,4% случаев (n = 270).

Анализ подгруппы пациентов, получавших на момент среза данных 2 линию лечения, показал, что большинство из этих пациенток получали в первой линии моноэндокринотерапию (48%) и химиотерапию с бевацизумабом или без него (40%); 11% пациенток получали в первой линии лечения комбинированную эндокринотерапию.

В 3 линии лечения моноэндокринотерапию применяли у 12,5% пациенток (n = 42), при этом чаще всего назначали фулвестрант (n = 30; 8,9%). Комбинированную эндокринотерапию получили 34% пациенток (n = 114), при этом преимущественно в комбинации с фулвестрантом (23,4% против 10,7% для ингибиторов ароматазы). На этом этапе лечения химиотерапию и прочие виды терапии назначили уже 53,7% больных (n = 180).

В 4 и последующей линии лечения моноэндокринотерапии отдали предпочтение в 10,4% случаев (n = 28),

как отражено в таблице 4. Примечательно, что в этом случае возвращались к опциям тамоксифена или ингибиторов ароматазы, а также использовали мегестерол. Комбинация iCDK4/6 и ЭТ осталась вариантом выбора для 25% пациенток ($n = 67$), при этом преимущественно назначали фулвестрант (16,8% против 8,3% для ингибиторов ароматазы).

При изучении частоты назначения iCDK4/6 с ингибиторами ароматазы и фулвестрантом отмечено, что по мере увеличения предлеченности пациенток соотношение ИА и фулвестранта обратно изменялось. Так, в 1 линии лечения абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб чаще назначали с ИА, а в 3 и последующей линии — с фулвестрантом (рис. 4).

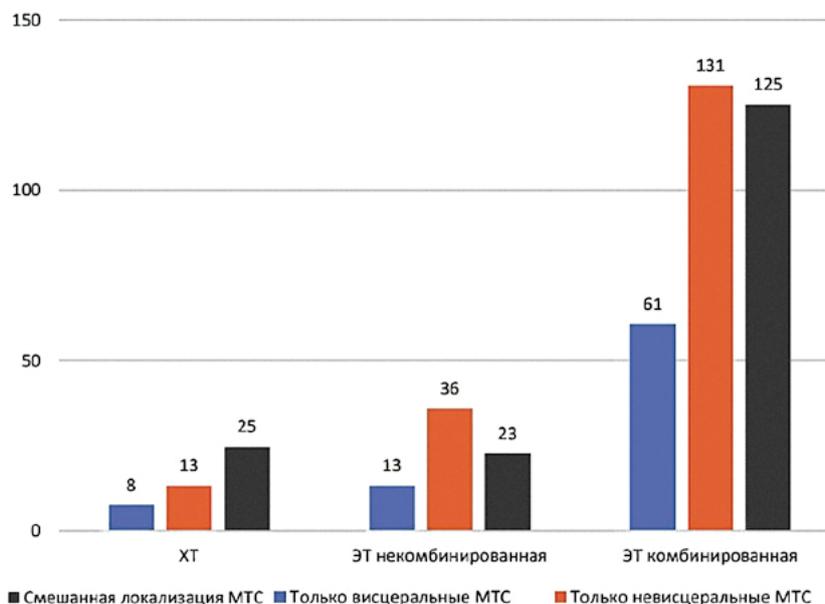


Рисунок 3. Распределение пациенток, получающих первую линию лечения по поводу люминального HER2-мРМЖ, в зависимости от локализации метастатических очагов и типа терапии

Figure 3. Distribution of patients receiving first-line treatment for luminal HER2-metastatic breast cancer, depending on the location of metastatic lesions and the type of therapy

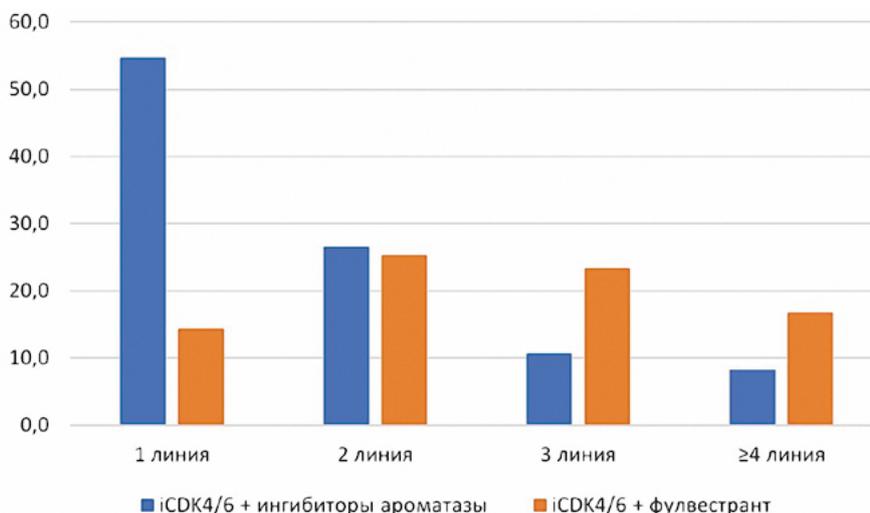


Рисунок 4. Изменение частоты назначения iCDK4/6 с ингибиторами ароматазы и фулвестрантом по мере предлеченности пациенток

Figure 4. Change in the frequency of iCDK4/6 administration with aromatase inhibitors and fulvestrant with increasing pretreatment status of patients

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные реальной клинической практики позволяют составить более актуальное представление о вариантах терапии пациенток с мРМЖ. Часто они отличаются от результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ), поскольку для включения в РКИ пациент должен подходить под довольно жёсткие критерии включения и при этом зачастую не имеет отягощенной соматической патологии [13]. На сегодняшний день отсутствуют данные реальной клинической практики, которые бы позволили охарактеризовать лечение, получаемое российскими пациентками по поводу люминального HER2-мРМЖ. В мировой литературе были описаны результаты анализа базы данных, которые позволили составить представление о текущей ситуации и об изменениях тенденций в противоопухолевой терапии.

В США был проведен ретроспективный анализ базы данных Flatiron Health, задачей которого было охарактеризовать пациентов, получавших терапию iCDK4/6 + ЭТ. В период с 2015 по 2018 гг. исследователи проанализировали данные 4112 пациентки в гетерогенной популяции. Авторами отмечено, что доля пациенток, которым назначается комбинированная эндокринотерапия, выросла за время исследования с 22% до 48%, в то время как доля больных на моноэндокринотерапии снизилась с 56% до 36% (рис. 5а). Последняя чаще использовалась у пожилых пациентов с костными метастазами. Важно отметить, что доля больных, которым назначали химиотерапию, незначительно снизилась в период наблюдения — с 22% до 16% [10,14]. Для назначения химиотерапии чаще рассматривались пациенты со значительной распространенностью болезни и наличием висцеральных метастазов [15].

Еще один кросс-секционный анализ реальной клинической практики изучил данные 906 пациенток из стран Европы в период с 2019 по 2020 гг. Подавляющее большинство получали iCDK4/6 + ЭТ в первой линии лечения (42%), при этом максимум (52%) зарегистрирован в Италии, а ми-

нимальный показатель — в Германии (26%). Среди всех пациенток, получавших комбинированную эндокринотерапию, в 74% в качестве эндокринного агента использовали ингибитор ароматазы. Доля пациенток, которым была назначена химиотерапия, составила 23% среди всей популяции, при этом чаще всего ее назначали в Германии (32%), а реже всего — в Италии и Испании (по 16%) [16].

Наконец, был проведен австрийский ретроспективный анализ Austrian AGMT_MBC-Registry, который включал 931 пациентку, получавшую лечение по поводу люминального HER2-мРМЖ. Авторы охарактеризовали терапию, которая назначалась пациенткам в разные временные промежутки: до 2010 г., в период с 2010 по 2015 гг. и после 2015 г. В более ранний период (до 2010 г.) вариантом выбора оставалась химиотерапия, в то время как в период 2010–2015 гг. соотношение пациенток на химиотерапии и эндокринотерапии составило уже 1:1. После 2015 г. количество «химиотерапевтических пациенток» снизилось с прежних 60–50% до 22%: в этом периоде большая часть больных (39%) получила комбинированную эндокринотерапию [17]. Данное исследование продемонстрировало изменение тенденций в лечении пациенток с люминальным HER2-мРМЖ в пользу комбинированной эндокринотерапии с течением времени (рис. 5б). Важно отметить, что химиотерапия продемонстрировала значимо худшие результаты по сравнению с ЭТ и iCDK4/6 + ЭТ как в отношении мВБП — HR 0,63 (95% ДИ 0,52–0,77, $p < 0,001$) и HR 0,19 (95% ДИ 0,13–0,29, $p < 0,001$) соответственно, так и в отношении мОВ — HR 0,59 (95% ДИ 0,49–0,72, $p < 0,001$) и HR 0,35 (95% ДИ 0,23–0,51, $p < 0,001$) соответственно.

В нашем исследовании произведен кросс-секционный анализ 2500 пациенток, получавших лекарственную терапию по поводу HR+/HER2-мРМЖ в ЛПУ г. Москвы. Согласно статистическим данным, средний возраст пациенток, заболевших РМЖ в 2020 г., составляет 61,0 год. В нашем исследовании основная часть больных (пятая часть) сосредоточена в возрастной группе 60–64 года, что делает выборку репрезентативной.

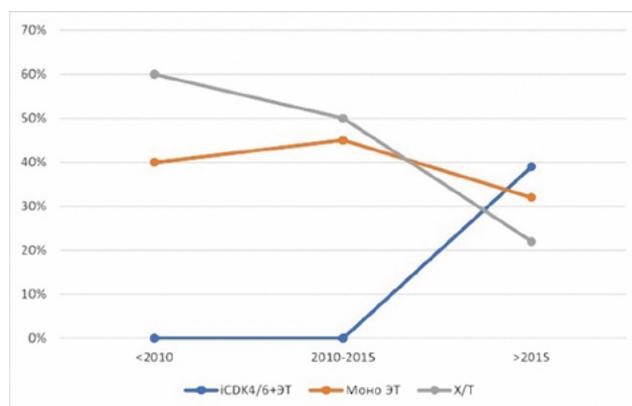
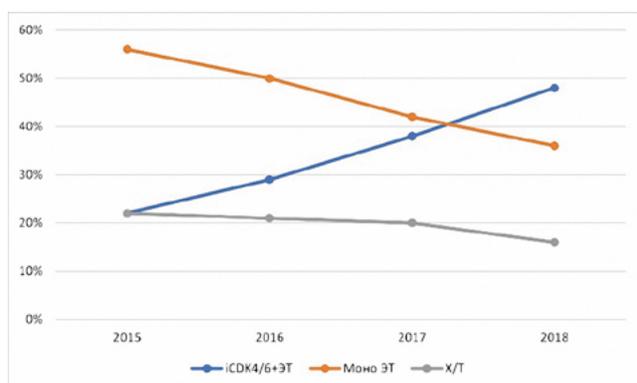


Рисунок 5. Изменение тенденций в лечении люминального HER2-мРМЖ в реальной клинической практике: а) по данным исследования Flatiron Health US; б) по данным исследования Austrian AGMT_MBC-Registry [10,17]

Figure 5. Changing trends in the treatment of luminal HER2-metastatic breast cancer in real clinical practice: a) according to the Flatiron Health US study; b) according to the Austrian AGMT_MBC-Registry study [10,17]

На рисунке 2 приведено соотношение различных видов терапии на последовательных этапах лечения пациенток.

На сегодняшний день моноэндокринотерапия является все еще возможным, хотя и не оптимальным, вариантом лечения отдельных случаев люминального HER2-мРМЖ. Моноэндокринотерапия назначалась пациенткам на всех этапах лечения, при этом, в основном, на этот режим лечения рассматривались пациентки с невисцеральной локализацией метастазов. В основном, использовали фулвестрант или ингибиторы ароматазы (табл. 4). Важно отметить, что по мере увеличения предлеченности или развития признаков гормонорезистентности доля пациенток на этом типе лечения снижалась. Обратно пропорционально нарастала доля больных на химиотерапии и ее комбинации с прочими методами лечения, что объясняется прогрессирующим висцеральным поражением и исчерпанием стандартных опций лечения.

Согласно результатам нашего кросс-секционного исследования, комбинированную эндокринотерапию (т. е. комбинацию iCDK4/6 + ЭТ) получают большинство пациенток в первой и второй линии: 69,0% и 52,0% соответственно. По мере увеличения предлеченности больных предпочтение отдается другим методам лечения, поэтому доля комбинированной ЭТ снижается до 34,0% в третьей линии и 25,0% в четвертой и последующей линиях (рис. 6). Полученные данные соотносятся с Клиническими рекомендациями МЗ РФ, в которых указано, что наиболее предпочтительной опцией является назначение комбинации iCDK4/6 и эндокринотерапии именно в первой или второй линии лечения.

Анализ показал, что в первой линии комбинированной терапии 54,6% пациентов получали рибоциклиб, 43,1% — палбоциклиб и лишь 2,3% — абемациклиб. При использовании данного подхода во второй линии соот-

ношение iCDK4/6 выглядит следующим образом: 47,8% для палбоциклиба, 50,6% для рибоциклиба и 1,6% для абемациклиба. В третьей, четвертой и последующих линиях: 53,6%; 45,3% и 1,1%, соответственно.

Использование комбинации возможно с двумя типами эндокринного партнера — ингибитором ароматазы или фулвестрантом. Использование фулвестранта одобрено, в том числе и при развившейся эндокринорезистентности, и потому может рассматриваться как оптимальный вариант лечения для пациенток, у которых развилось прогрессирование заболевания на фоне адъювантной эндокринотерапии или в процессе лечебной терапии ингибитором ароматазы. Примечательно, что по мере развития заболевания роль фулвестранта возрастает, что нашло отражение в результатах исследования: в первой линии лечения предпочтение отдавали ингибиторам ароматазы, а во второй и последующих — фулвестранту (рис. 4).

До внедрения iCDK4/6 в рутинную практику онколога эндокринотерапия хоть и использовалась в первой линии лечения люминального HER2-мРМЖ, но не у большинства больных. При этом наличие висцеральных метастазов делало пациентку неподходящим кандидатом на менее агрессивное лечение, направленное на подавление пути активации стероид-зависимой пролиферации клетки, в связи с чем вариантом выбора являлась химиотерапия. Так, по данным ретроспективного анализа MarketScan ($n = 19120$), 60% пациентов получали эндокринотерапию, а 40% — химиотерапию в первой линии лечения. Однако оказалось, что абсолютному большинству пациенток с висцеральным или смешанным поражением назначали химиотерапию и только при невисцеральной локализации начинали с эндокринотерапии [18,19]. В нашем исследовании назначение комбинированной эндокринотерапии

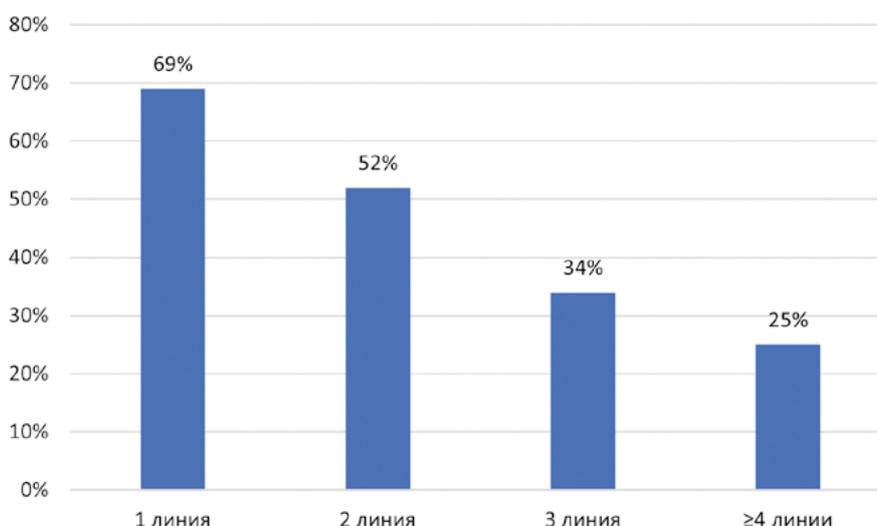


Рисунок 6. Динамика назначения комбинированной эндокринотерапии в зависимости от предлеченности пациенток с люминальным HER2-негативным распространенным РМЖ

Figure 6. Dynamics of the prescription of combined endocrine therapy depending on pretreatment of patients with luminal HER2-negative advanced breast cancer

использовалось при наличии висцерального метастазирования, в том числе при наличии таких факторов негативного прогноза, как наличие метастазов в печени и/или легких. В целом наблюдается мировая тенденция к уверенному назначению комбинации эндокринотерапии и iCDK4/6 при любых локализациях метастатических очагов, к чему привело несколько причин. Произошло накопление опыта применения iCDK4/6 + ЭТ и увеличение «доверия» к этому режиму лечения. Также крайне важным стало уточнение термина «висцеральный криз». До введения этого понятия зачастую химиотерапия назначалась при висцеральных метастазах даже при отсутствии признаков нарушения функции внутренних органов. На сегодняшний день, согласно зарубежным рекомендациям (таким как ESMO, ASCO) и Клиническим рекомендациям МЗ РФ, определение звучит следующим образом: «состояние, признаками которого является множественное метастатическое поражение внутренних органов; клинические и/или лабораторные признаки нарушения функции внутренних органов, создающие угрозу жизни пациента и требующие быстрого достижения противоопухолевого эффекта».

Опубликованные данные позволяют сделать вывод о том, что в среднем в мире ~40–50% пациенток получают терапию первой линии в режиме iCDK4/6 + ЭТ. В нашем исследовании доля таких пациенток составила 69,0%, что является значительно большим показателем в сравнении с зарубежными данными. Доступность современного противоопухолевого лечения для жителей г. Москвы обеспечена согласно Постановлению Правительства Москвы

№177-ПП от 12.03.2019 г. «О гарантиях дополнительного лекарственного обеспечения граждан, страдающих онкологическими заболеваниями», что позволило проводить терапию по последним мировым стандартам широкому кругу больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение iCDK4/6 + ЭТ производится в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы МЗ РФ от 2021 г., и предпочтительным вариантом первой линии лечения пациентов с люминальным HER2-мРМЖ в г. Москва является назначение комбинированной эндокринотерапии: 69,0% пациенток получают в первой линии лечения именно этот современный вид лечения, что значимо выше, чем во многих других странах. В перспективе результаты исследования позволяют провести полный фармако-экономический анализ различных лечебных подходов врачей-онкологов в реальной клинической практике и оптимизировать бюджет здравоохранения, выделяемый на терапию пациентов с люминальным HER2-мРМЖ при сохранении высокого уровня оказываемой медицинской помощи данной категории пациентов.

Благодарность. Компания Пфайзер предоставила независимый научный грант для проведения данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.252 с.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021.252 p (In Russ.)
2. Thangavel C., Dean J., Ertel A., et al. Therapeutically activating RB: Reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(3):333–345. <https://doi.org/10.1530/ERC-10-0262>
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
4. Pernas S., Villagrasa P., Vivancos A., et al. Patient-reported outcomes (PROs) in advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + fulvestrant: Results from MONALEESA-3. *Annals of Oncology*. 2018;29:90
5. Hortobagyi G.N. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res* 2018;20(1):123. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1050-7>
6. Lu Y.S., Im S.A., Colleoni M., et al. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR + /HER2 – advanced breast cancer in MONALEESA-7: A phase III randomized clinical trial. *Clin Cancer Res* 2021;28(5):851–859. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032>
7. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
8. Braal C.L., Jongbloed E.M., Wilting S.M., et al. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: similarities and differences. *Drugs* 2021;81(3):317–331. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01461-2>
9. Varella L., Eziokwu A.S., Jia X., et al. Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176(2):429–434. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05176-1>

10. Brufsky A., Chen C., Mardekian J., et al. Characteristics of MBC patients receiving first-line treatments in the US real-world setting in the era of CDK4/6 inhibitors. *SABCS 2019*.P1–19–26. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-P1-19-26>
11. Клинические рекомендации. Рак молочной железы, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4 Clinical Guidelines. *Breast cancer*, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4 (In Russ.)
12. Постановление Правительства Москвы №177-ПП от 12 марта 2019 г. «О гарантиях дополнительного лекарственного обеспечения граждан, страдающих онкологическими заболеваниями»
13. Cottu P., Ramsey S.D., Solà-Morales O., et al. The emerging role of real-world data in advanced breast cancer therapy: Recommendations for collaborative decision-making. *Breast* 2022;61:118–122. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.12.015>
14. Brufsky A., Liu X., Li B., et al. Real-world tumor response of palbociclib plus letrozole versus letrozole for metastatic breast cancer in US clinical practice. *Target Oncol* 2021;16(5):601–611. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00826-1>
15. Patt D., Liu X., Li B., et al. Real-world treatment patterns and outcomes of palbociclib plus an aromatase inhibitor for metastatic breast cancer: flatiron database analysis. *Clin Breast Cancer* 2022;22(6):601–610. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.05.002>
16. Lewis K., Kurovsky S., Last M., et al. 321P First-line treatment patterns in HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer in Europe. *Annals of Oncology* 2020;31(4):S371–S372
17. Rinnerthaler G., Gampenrieder S.P., Tinchon C., et al. Abstract PS12–21: First-line treatment of hormone receptor positive metastatic breast cancer (MBC) in everyday practice: Results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Cancer Research* 2021;81 (4_Supplement):PS12–21. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PS12-21>
18. Swallow E., Zhang J., Thomason D., et al. Real-world patterns of endocrine therapy for metastatic hormone-receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) breast cancer patients in the United States: 2002–2012. *Curr Med Res Opin* 2014;30(8):1537–1545. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.908829>
19. Goldschmidt D., Dalal A.A., Romdhani H., et al. Current treatment patterns among postmenopausal women with HR+/HER2 - metastatic breast cancer in US community oncology practices: an observational study. *Adv Ther* 2018;35(4):482–493. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0676-2>

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.Г. Жукова: идея исследования;
К.С. Гречухина: сбор и анализ научной литературы, подготовка материала;
Е.И. Хатькова: сбор и анализ научной литературы;
А.А. Акопян, Н.Ю. Калистратова, Л.В. Крамская, В.М. Филиппова, А.Н. Юрченков: сбор данных;
М.В. Волконский, Л.В. Криволапова, И.А. Покатаев, О.В. Романчук: сбор и анализ данных

ORCID АВТОРОВ

Жукова Людмила Григорьевна
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Гречухина Катерина Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>
Хатькова Евгения Игоревна
<https://orcid.org/0000-0002-0259-117X>
Акопян Аршак Александрович
<https://orcid.org/0000-0002-0893-9034>
Волконский Михаил Викторович
<https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>
Калистратова Наталья Юрьевна
<https://orcid.org/0009-0001-7890-7599>
Крамская Людмила Викторовна
<https://orcid.org/0009-0004-8293-0769>
Криволапова Любовь Владимировна
<https://orcid.org/0009-0009-2544-068X>

AUTHORS' CONTRIBUTION

L. G. Zhukova: research idea;
K. S. Grechukhina: collection and analysis of scientific literature, preparation of material;
E. I. Khatkova: collection and analysis of scientific literature;
A. A. Akopyan, N. Yu. Kalistratova, L. V. Kramskaya, V. M. Filippova, A. N. Yurchenkov: data collection;
M. V. Volkonskii, L. V. Krivolapova, I. A. Pokataev, O. V. Romanchuk: data collection and analysis

ORCID OF AUTHORS

Zhukova Lyudmila Grigorevna
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Grechukhina Katerina Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>
Khatkova Evgeniya Igorevna
<https://orcid.org/0000-0002-0259-117X>
Akopyan Arshak Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0002-0893-9034>
Volkonskii Mikhail Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>
Kalistratova Natalya Yurevna
<https://orcid.org/0009-0001-7890-7599>
Kramskaya Lyudmila Viktorovna
<https://orcid.org/0009-0004-8293-0769>
Krivolapova Lyubov Vladimirovna
<https://orcid.org/0009-0009-2544-068X>

Покатаев Илья Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
Романчук Ольга Викторовна
<https://orcid.org/0000-0003-3505-6736>
Филиппова Виктория Михайловна
<https://orcid.org/0000-0003-1990-175X>
Юрченков Александр Николаевич
<https://orcid.org/0009-0002-0945-6576>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Компания Пфайзер предоставила независимый научный грант для проведения данного исследования.

Статья поступила в редакцию 26.12.2023,
прошла рецензирование 25.01.2024,
принята в печать 28.09.2024

Pokataev Ilya Anatolevich
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
Romanchuk Olga Viktorovna
<https://orcid.org/0000-0003-3505-6736>
Filippova Viktoriya Mikhailovna
<https://orcid.org/0000-0003-1990-175Kh>
Yurchenkov Aleksandr Nikolaevich
<https://orcid.org/0009-0002-0945-6576>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. Pfizer provided an independent scientific grant to conduct this study.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-020>

Влияние поддерживающей терапии ингибиторами PARP после первоначального лечения на эффективность последующей терапии рака яичников: анализ методом псевдорандомизации

А. А. Румянцев¹, Т. Е. Тихомирова¹, А. С. Царева¹, С. Л. Гуторов¹, А. Н. Луд¹, А. П. Чернова², С. А. Тюляндин¹

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

² ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39

Контакты: Алексей Александрович Румянцев alexeyymta@gmail.com

Введение: прогрессирование рака яичников (РЯ) на фоне проведения поддерживающей терапии ингибиторами PARP может ассоциироваться со снижением эффективности последующих линий противоопухолевой терапии, однако влияние прогрессирования РЯ на фоне поддерживающей терапии олапарибом после первоначального лечения заболевания изучено недостаточно.

Материалы и методы: в это ретроспективное исследование включались пациентки с III–IV стадиями BRCA/HRD + РЯ, проходившие первоначальное лечение в 2014–2022 гг., с подтвержденным прогрессированием опухолевого процесса после первичного лечения. Пациенты были разделены на две группы: получавшие поддерживающую терапию олапарибом после 1 линии химиотерапии (группа А — после олапариба) или не получавшие (группа Б — контрольная группа) предшествующую терапию ингибиторами PARP. Для обеспечения сбалансированности групп был использован метод «псевдорандомизации» (cardinality method, пакет MatchIT в пакете программ R) с соотношением пациенток 1:1, группы балансировались в соответствии с наличием резидуальной опухоли после первоначального лечения, длительностью бесплатинового интервала после первой линии терапии, выполнением вторичной циторедукции по поводу рецидива, назначением препаратов платины и бевацизумаба. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты: из исходной популяции пациенток, включенных в исследование ($n = 259$), после проведения процедуры «псевдорандомизации» сформировано две группы больных численностью по 38 человек, суммарный объем выборки исследования составил 76 пациенток. Медиана возраста составила 48 лет в группе А и 50 лет — в группе Б ($p = 0,989$), IV стадия опухолевого процесса была у 12 (32%) пациенток в обеих группах ($p = 1,000$), бесплатиновый интервал длительностью > 12 мес. был у 25 (66%) пациенток в обеих группах. При медиане наблюдения 42,8 мес. (0,6–70,1 мес.) медиана ВБП в группе прогрессирования после олапариба и в контрольной группе составила 6,9 (95% ДИ 6,2–10,6 мес.) и 12,2 (95% ДИ 9,6–21,3 мес.), соответственно (ОР 2,89; 95% ДИ 1,63–5,12; $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости составила 23,2 мес. и 68,2 мес. в контрольной группе (ОР 4,15; 95% ДИ 1,62–10,6).

Заключение: исследование демонстрирует значимое уменьшение последующей ВБП и общей выживаемости пациенток после прогрессирования на фоне поддерживающей терапии ингибиторами PARP в первой линии лечения рака яичников и указывает на необходимость разработки отдельных подходов к лечению данной категории больных.

Ключевые слова: олапариб, ингибиторы PARP, резистентность, рак яичников, псевдорандомизация, BRCA.

Для цитирования: Румянцев А. А., Тихомирова Т. Е., Царева А. С. и соавт. Влияние поддерживающей терапии ингибиторами PARP после первоначального лечения на эффективность последующей терапии рака яичников: анализ методом псевдорандомизации. Злокачественные опухоли 2024;14(4):50–57. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-020>

Impact of PARP inhibitor maintenance therapy after initial treatment on the efficacy of subsequent therapy in ovarian cancer: a propensity score matching analysis

A. A. Rumyantsev¹, T. E. Tihomirova¹, A. S. Tsareva¹, S. L. Gutorov¹, A. N. Lud¹, A. P. Chernova², S. A. Tjulandin¹

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

² Salekhard District Clinical Hospital; 39, Mira St., Salekhard 629001, Russia

Contacts: Aleksey Aleksandrovich Rumyantsev alexeyymta@gmail.com

Introduction: progression of advanced epithelial ovarian cancer (EOC) on olaparib may diminish the efficacy of subsequent chemotherapy in recurrent disease setting. However, the impact of progression of EOC during maintenance therapy with olaparib after frontline therapy has not been well studied.

Materials and methods: this retrospective study enrolled patients of BRCA/HRD + FIGO stage III–IV EOC with confirmed progressive disease after frontline treatment treated since 2014 until 2022 who either received (arm A) or not (arm B) olaparib as maintenance therapy. To ensure the balance of the compared groups during the study propensity score matching analysis was conducted (cardinality method using MatchIT package in R) with 1:1 ratio of patients in trial arms. The groups were balanced according to the presence of residual tumor after initial treatment, the duration of platinum-free interval after the frontline therapy, secondary local therapy for recurrent disease, treatment with platinum drugs for relapse and subsequent bevacizumab. The primary endpoint of the study was progression-free survival (PFS).

Results: the initial population consisted of 259 patients, after the matching procedure 76 patients were enrolled in the study. The median age of patients was 48 years in the arm A and 50 years in the arm B ($p = 0.989$), 12 (32%) had FIGO stage IV in both arms ($p = 1.000$), 25 (66%) patients in both arms had platinum-free interval ≥ 12 months. With a median follow-up of 42.8 mo. (0.6–70.1 months) median PFS was 6.9 (95% CI 6.2–10.6 months) and 12.2 (95% CI 9.6–21.3 months) in arm A and B, respectively (hazard ratio [HR] 2.89; 95% CI 1.63–5.12; $p < 0.001$). Median overall survival was 23.2 months and 68.2 mo., respectively (HR 4.15; 95% CI 1.62–10.6).

Conclusion: efficacy of subsequent chemotherapy is apparently reduced following progression of BRCA/HRD + EOC on maintenance olaparib therapy in frontline setting. Further trials should assess optimal approaches for these patients.

Keywords: olaparib, PARP inhibitors, chemoresistance, ovarian cancer, propensity-score matching, BRCA

For citation: Rumyantsev A.A., Tihomirova T.E., Tsareva A.S., et al. Impact of PARP inhibitor maintenance therapy after initial treatment on the efficacy of subsequent therapy in ovarian cancer: a propensity score matching analysis. *Zlokhachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):50–57 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-020>

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) характеризуется хроническим рецидивирующим течением, при этом по мере естественного течения заболевания происходит постепенное формирование множественной лекарственной устойчивости. Основные достижения в лечении РЯ связаны с разработкой и внедрением в клиническую практику ингибиторов поли (АДФ-рибоза) — полимеразы (PARP). Этот класс лекарственных препаратов позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения при распространенном РЯ, в первую очередь — при BRCA-ассоциированном и/или HRD-позитивном опухолевом процессе. Так, результаты исследования SOLO1 продемонстрировали выраженное снижение риска прогрессирования пациенток с патогенными мутациями в генах *BRCA1/2* при проведении поддерживающей терапии олапарибом — применение препарата позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) при III–IV стадиях РЯ с 13,8 до 56,0 мес. [1]. Увеличение ВБП, в свою очередь, транслировалось в клинически значимое увеличение общей выживаемости (ОВ) пациенток, показатель 7-летней ОВ составил 67,0% в группе олапариба по сравнению с 46,5% в группе плацебо (отношение рисков [ОР] 0,55; $p = 0,0004$) [2]. Ряд других исследований также продемонстрировал высокую эффективность ингибиторов PARP в лечении рака яичников [3–5].

Описаны перекрестные механизмы резистентности к терапии ингибиторами PARP и многими химиотерапев-

тическими агентами, используемыми для лечения рака яичников [6]. Прогрессирование опухолевого процесса на фоне проведения поддерживающей терапии ингибиторами PARP может ассоциироваться со снижением эффективности последующих линий противоопухолевой терапии. Например, это было продемонстрировано в подгрупповом анализе исследования III фазы SOLO2. Из общей популяции исследования ($n = 295$) были отобраны пациентки с прогрессированием опухолевого процесса после поддерживающей терапии олапарибом ($n = 106$) или плацебо ($n = 80$), после была проанализирована эффективность последующей противоопухолевой терапии. По результатам исследования выявлено повышение риска последующего прогрессирования заболевания у пациенток, ранее получавших олапариб, по сравнению с группой плацебо (ОР 2,17; 95% ДИ 1,47–3,19), различия были достоверными в многофакторном анализе (ОР 2,13; 95% ДИ 1,41–3,22; $p < 0,001$) [7].

В то же время результаты представленного анализа были получены в контексте терапии платиночувствительных рецидивов РЯ. Отсутствуют аналогичные исследования по проблеме резистентности к ингибиторам PARP после первой линии терапии в контексте самостоятельного назначения препаратов данного класса. Мы провели ретроспективное исследование влияния поддерживающей терапии ингибиторами PARP после первоначального лечения BRCA/HRD + РЯ на эффективность последующей линии противоопухолевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В это ретроспективное исследование включались пациентки с III–IV стадиями РЯ с рецидивами заболевания после первоначального лечения с наличием патогенных мутаций в генах *BRCA* и/или наличием дефицита гомологичной рекомбинации (homologous repair deficiency, HRD), проходившие лечение в период с 2014 по 2022 гг. Определение мутационного статуса проводилось до начала этапа поддерживающей терапии ингибиторами PARP. Исследуемая группа формировалась из числа пациенток с прогрессирующим опухолевым процессом после проведения поддерживающей терапии ингибиторами PARP, контрольная группа — из числа пациенток с прогрессирующим РЯ после первоначального лечения без поддерживающей терапии препаратами данного класса.

Пациентки с прогрессирующим заболеванием после завершения этапа поддерживающей терапии или отмены терапии по любой другой причине (непереносимая токсичность, проблемы с доступом к препарату и другие) исключались из исследования. Контрольная группа исследования формировалась из числа пациенток, не получавших поддерживающей терапии соответствующими препаратами после первой линии химиотерапии. Дизайн исследования не предусматривал ограничений в отношении использования данной терапевтической опции в составе последующих линий лекарственной терапии.

Терапия ингибиторами PARP производилась в соответствии с одобренными стандартными режимами дозирования — олапариб назначался в дозе 300 мг 2 раза в сутки (суммарная суточная доза — 600 мг/сутки), нирапариб — в дозе 300 мг 1 раз в сутки, редукция доз препаратов осуществлялась по медицинским показаниям в соответствии с инструкцией по применению.

В данный анализ включались только те пациентки, у которых после первоначального лечения рецидива РЯ было отмечено прогрессирующее опухолевое заболевание в соответствии с критериями RECIST1.1 или критериями GCIg. Пациентки без прогрессирующего заболевания или подтвержденной прогрессии опухолевого процесса исключались из анализа. Выбор последующей терапии, которая могла включать проведение платиносодержащей или неплатиновой химиотерапии +/- бевацизумаб, осуществлялся на усмотрение лечащего врача. Оценка эффективности производилась в соответствии с локальной практикой, целевым временем оценки было выполнение контрольного обследования, включавшего компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию и определение концентрации СА-125 в плазме крови каждые 9–12 недель лечения.

Основным оцениваемым показателем (первичной конечной точкой) исследования была выживаемость без прогрессирующего, рассчитываемая от даты начала терапии по поводу первого прогрессирующего опухолевого процесса (после поддерживающей терапии ингибиторами PARP в экспериментальной группе или без нее — в контрольной группе) до последующего прогрессирующего или смерти пациентки по любой причине.

Для обеспечения сбалансированности сравниваемых групп при проведении исследования было запланировано использование метода «псевдорандомизации» (propensity score matching (PSM) анализ) с соотношением пациенток в экспериментальной и контрольной группе 1:1. В качестве отправной точки для расчета необходимого размера выборки были приняты результаты вышеупомянутого подгруппового анализа исследования SOLO2, продемонстрировавшие двукратное (2,17; 95% ДИ 1,47–3,19) повышение риска прогрессирования РЯ после терапии олапарибом по сравнению с группой контроля. Предполагаемая медиана ВБП после прогрессирующего на ингибиторах PARP составляла около 6 мес. В соответствии с указанными расчетными данными, для выявления статистически достоверных различий в результатах лечения между группами при ожидаемом увеличении риска прогрессирования в экспериментальной группе (ОР 2), ожидаемой медиане ВБП в группе олапариба, соответствующей 6 мес. и 12 мес. в контрольной группе, при одностороннем уровне ошибки первого рода (α) 0,05 и уровне ошибки второго рода (β) 0,2 в исследование необходимо включить ≥ 70 пациенток (≥ 35 в каждую из групп исследования), что, с учетом вероятной потери данных по 5% пациенток при ожидаемом минимальном периоде наблюдения ≥ 12 мес., обеспечит ≥ 66 событий, достаточных для обеспечения вышеуказанных параметров проведения данного исследования.

С учетом изначально предполагаемого количественного дисбаланса в количестве наблюдений между экспериментальной и контрольной группами было запланировано включить в исследование пациенток, исходя из соотношения 1:5 между группой прогрессирующего после ингибиторов PARP и группы без проведения поддерживающей терапии, соответственно. Для проведения анализа методом «псевдорандомизации» проводилась балансировка групп пациенток в соответствии со следующими факторами: наличие или отсутствие резидуальной опухоли после первоначального лечения (наличие или отсутствие), длительность бесплатинового интервала после первой линии терапии (> 12 мес. или ≤ 12 мес.), выполнение вторичной циторедукции по поводу рецидива (да или нет), назначение препаратов платины по поводу рецидива (да или нет), последующее назначение бевацизумаба (да или нет).

Статистический анализ проводился при помощи набора программ R и RStudio. «Псевдорандомизация» пациенток проводилась при помощи пакета MatchIt [8], был использован метод "cardinality matching", позволяющий обеспечить наиболее точное сопоставление на уровне анализируемых групп, а не отдельных субъектов, в отличие от классических вариантов PSM [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 259 пациенток, составивших первоначальную популяцию исследования, из них 39 пациенток вошло в группу прогрессирующего

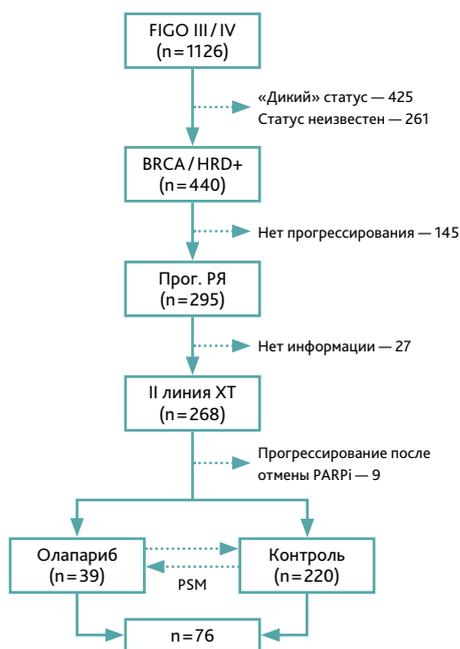


Рисунок 1. Отбор пациенток для проведения исследования

Figure 1. Selection of patients for the study

после олапариба, 220 — в контрольную группу исследования. После проведения процедуры псевдорандомизации численность каждой из групп исследования была 38 пациенток, таким образом, суммарный объем выборки исследования составил 76 пациенток. На рисунке 1 представлено графическое отображение данных по отбору пациенток для проведения исследования.

В таблице 1 суммированы данные по характеристикам пациенток в сравниваемых группах. В исходной популя-

ции исследования ($n = 259$) обращает на себя внимание выраженный дисбаланс с точки зрения количества пациенток с IV стадией опухолевого процесса (33% в группе олапариба по сравнению с 15% в контрольной группе; $p = 0,005$), частоты назначения антиангиогенной терапии бевацизумабом (72% против 18%; $p < 0,001$), помимо этого отмечена тенденция к увеличению количества пациенток с длительностью бесплатинового интервала > 12 мес. (67% против 50%) с пограничной статистической значимостью различий ($p = 0,051$). Кроме того, в группе олапариба было нумерически больше пациенток после первичной циторедукции (67% против 60%), а также пациенток, которым по поводу рецидива опухолевого процесса было проведено локальное лечение (21% против 16%).

После проведения процедуры «псевдорандомизации» общий размер выборки исследования составил 76 пациенток, что соответствует первоначально сформулированной статистической гипотезе исследования, а количество наблюдений представляется адекватным для проведения анализа. В популяции групп, сформированных методом PSM-анализа, медиана возраста пациенток составила 48 лет в группе прогрессирования РЯ после терапии олапарибом и 50 лет в контрольной группе ($p = 0,989$), IV стадия опухолевого процесса была у 12 (32%) пациенток в обеих группах ($p = 1,000$). Первичная циторедукция была выполнена у 25 (66%) пациенток в обеих группах, а резидуальная опухоль по итогам выполнения хирургического лечения отсутствовала у 9 (24%) пациенток в обеих группах исследования ($p = 1,000$). Медиана длительности бесплатинового интервала составила 18,2 мес. в группе олапариба по сравнению с 17,7 мес. ($p = 0,617$) в контрольной группе, бесплатиновый интервал длительностью > 12 мес. был у 25 (66%) пациенток в обеих группах. Равному количеству пациенток по поводу про-

Таблица 1. Характеристика пациенток

Table 1. Characteristics of patients

	Исходная группа			PSM анализ		
	Олапариб	Контроль	P	Олапариб	Контроль	p
N	39 (100%)	220 (100%)	P	38 (100%)	38 (100%)	p
Возраст, медиана	47 лет (37–75)	49,5 лет (22–73)	0,921	48 лет (37–75)	50 лет (37–67)	0,989
Стадия IV	13 (33%)	33 (15%)	0,005	12 (32%)	12 (32%)	1,000
BRCA1mut	36 (92%)	190 (86%)	0,248	35 (92%)	34 (89%)	0,696
Циторедукция — первичная	26 (67%)	133 (60%)	0,464	25 (66%)	25 (66%)	1,000
Резидуальная опухоль — нет	9 (24%)	40 (22%)	0,474	9 (24%)	9 (24%)	1,000
БПИ, медиана	18,1 мес.	11,9 мес.	0,505	18,2 мес.	17,7 мес.	0,617
< 12 мес.	13 (33%)	110 (50%)	0,051	13 (34%)	13 (34%)	1,000
> 12 мес.	26 (67%)	110 (50%)		25 (66%)	25 (66%)	
Локальное лечение — да	8 (21%)	35 (16%)	0,478	8 (21%)	8 (21%)	1,000
Pt-терапия	34 (87,2%)	200 (91%)	0,469	33 (87%)	33 (87%)	1,000
Бевацизумаб	28 (72%)	40 (18%)	< 0,001	27 (71%)	27 (71%)	1,000

БПИ — бесплатиновый интервал, PSM — propensity score matching, Pt — препараты платины

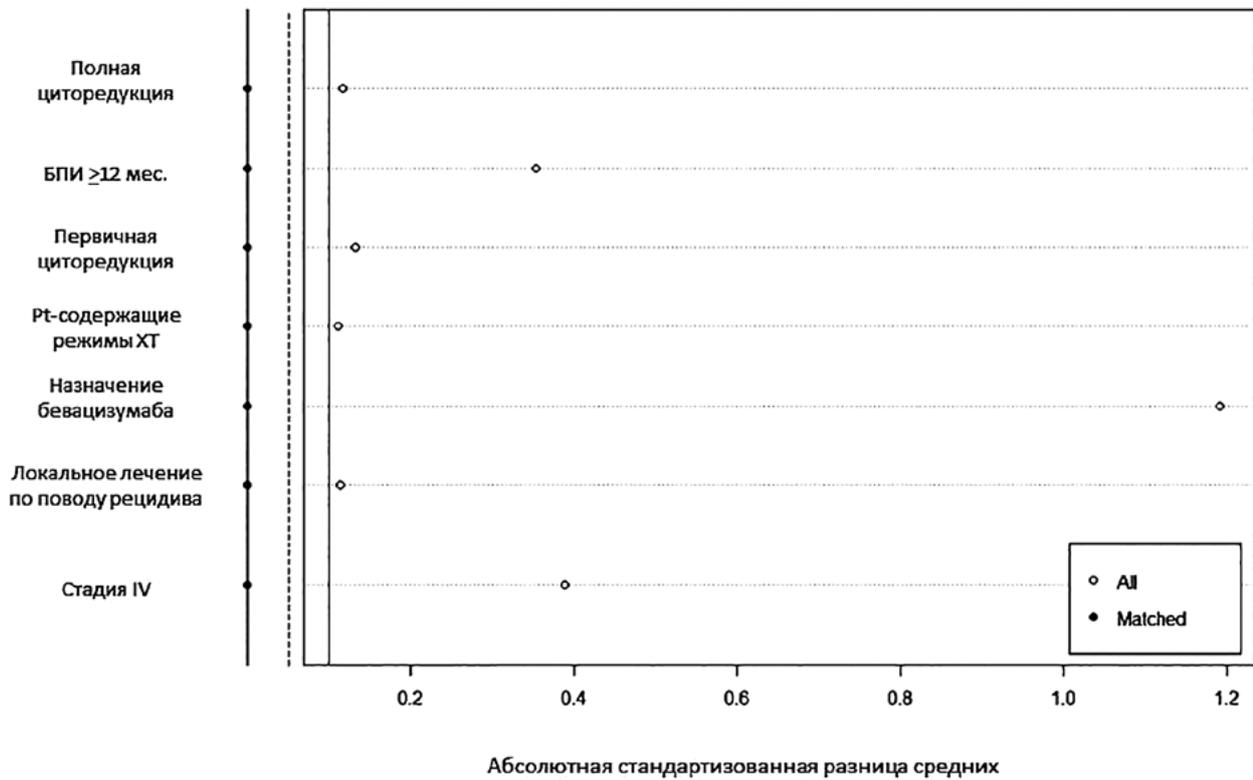


Рисунок 2. Стандартизированная разница между средними значениями балансируемых ковариат

Figure 2. Standardized difference between means of balanced covariates

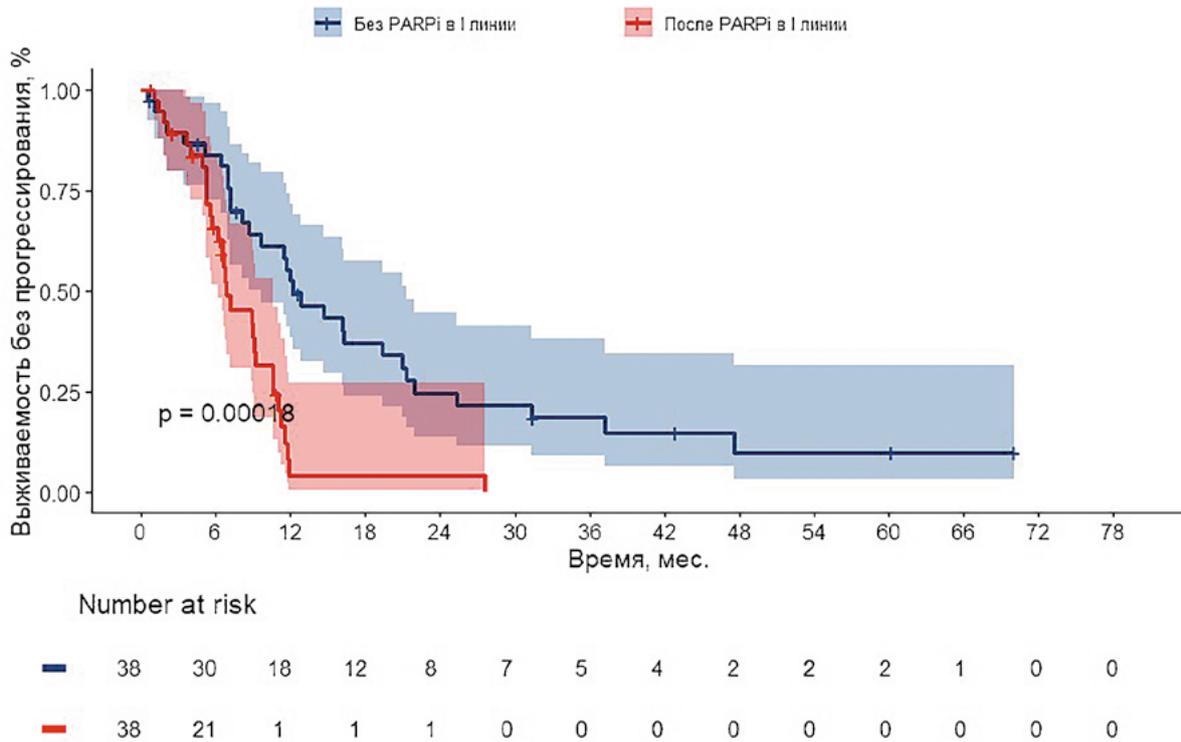


Рисунок 3. Кривые Каплана–Майера по выживаемости без прогрессирования

Figure 3. Kaplan – Meier curves for progression-free survival

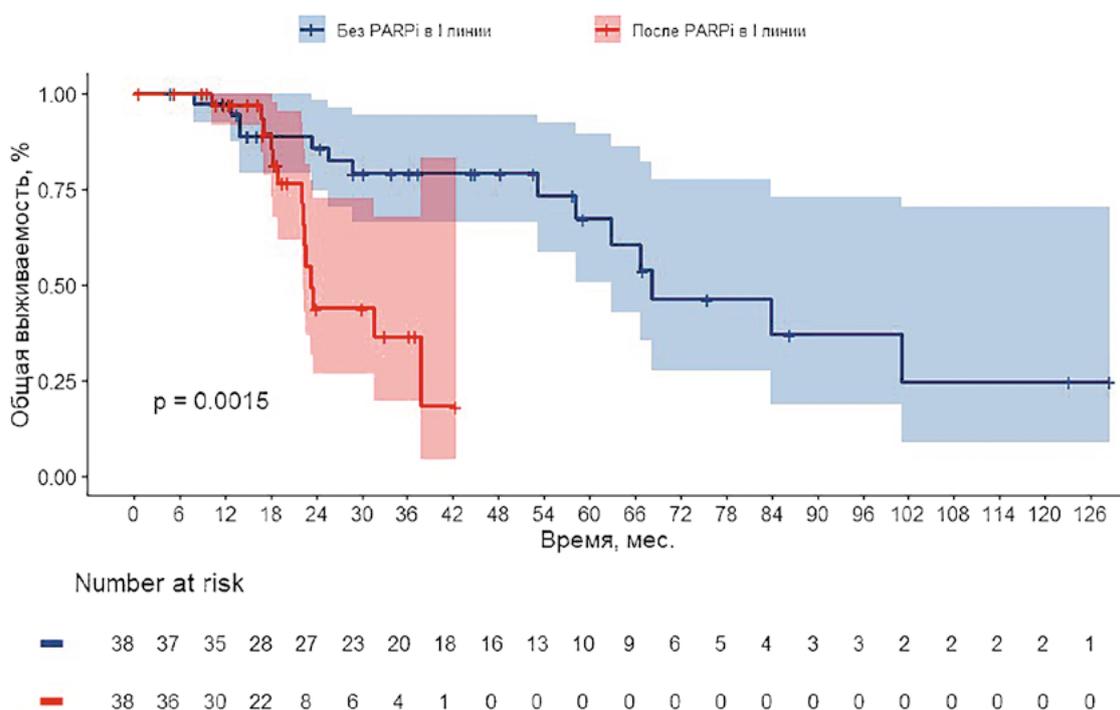


Рисунок 4. Кривые Каплана–Майера по общей выживаемости пациенток

Figure 4. Kaplan–Meier curves for overall survival of patients

грессирования рака яичников было проведено локальное лечение (21%, $p = 1,000$), назначена платиносодержащая химиотерапия (87%, $p = 1,000$), а также проведена терапия с включением бевацизумаба (71%, $p = 1,000$). Сформированные группы были сбалансированы по всем ключевым характеристикам. На рисунке 2 представлены данные по стандартизированным разностям средних величин для ковариат, которые балансировались в ходе проведения «псевдорандомизации».

Медиана наблюдения составила 42,8 мес. (0,6–70,1 мес.), за указанный период наблюдения прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 60 пациенток, включенных в исследование. По результатам анализа медиана ВБП в группе прогрессирования после олапариба и в контрольной группе составила 6,9 (95% ДИ 6,2–10,6 мес.) и 12,2 (95% ДИ 9,6–21,3 мес.), соответственно (ОР 2,89; 95% ДИ 1,63–5,12; $p < 0,001$), что соответствует достоверному повышению риска прогрессирования после экспозиции к ингибиторам PARP. Различия были статистически и клинически значимыми. Кривые Каплана–Майера по ВБП пациенток представлены на рисунке 3.

Медиана общей выживаемости составила 23,2 мес. в группе прогрессирования после олапариба и 68,2 мес. в контрольной группе (ОР 4,15; 95% ДИ 1,62–10,6), что свидетельствует о достоверном повышении риска смерти у пациенток с прогрессированием после терапии ингибиторами PARP. Кривые Каплана–Майера представлены на рисунке 4.

Таким образом, по результатам исследования нами было отмечено, что предшествующая терапия олапарибом

является значимым негативным прогностическим фактором в случае развития прогрессирования заболевания на фоне терапии данным препаратом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты этого исследования продемонстрировали достоверное повышение риска прогрессирования опухолевого процесса при рецидивах рака яичников у пациенток с развившейся резистентностью к терапии ингибиторами PARP после первоначального лечения. Это соответствует ранее полученным результатам подгруппового анализа исследования SOLO2, в котором аналогичные данные были продемонстрированы при рецидивах рака яичников.

Отметим, что в подгрупповом анализе результатов исследования PAOLA-1 при прогрессировании на фоне поддерживающей терапии комбинацией олапариба и бевацизумаба было выявлено схожее негативное влияние на отдаленные результаты лечения — медиана ВБП составила 6,1 мес. в группе пациенток с прогрессированием во время терапии олапарибом/бевацизумабом по сравнению с 11,9 мес. в группе плацебо/бевацизумаба [10].

Анализ данных в этом исследовании был проведен при помощи метода «псевдорандомизации», что позволило обеспечить сбалансированность сравниваемых групп по ключевым прогностическим факторам, что позволяет повысить достоверность сделанных выводов. Можно отдельно отметить крайне высокую сбалансированность характеристик пациенток в сравниваемых

группах — для подавляющего большинства сравнений не было отмечено ни нумерических, ни статистических различий ($p \approx 1,000$ для всех сравнений), использование метода «псевдорандомизации» позволило сформировать две хорошо сбалансированные по ключевым прогностическим факторам группы пациенток.

Включение бесплатинового интервала как балансирующей ковариаты при проведении процедуры «псевдорандомизации» могло существенно повлиять на результаты, так как длительность бесплатинового интервала значительно увеличивается непосредственно за счет терапии олапарибом. Чтобы оценить влияние данного фактора был проведен ряд анализов чувствительности с включением различных пороговых значений бесплатинового интервала, в том числе 6 мес. (HR 3,08; 95% ДИ 1,74–5,47; $p < 0,001$), а также без включения данной ковариаты (HR 2,71; 95% ДИ 1,562–4,721; $p < 0,001$). Ни один из проведенных анализов не выявил существенных различий в результатах исследований в зависимости от включения или исключения бесплатинового интервала в модель PSM анализа.

Количество событий, отмеченных за период проведения исследования, составило 60, что меньше заложенного в статистическую гипотезу (≥ 66). Тем не менее, указанного количества событий хватило для выявления статистически значимых различий между группами, так как выраженность различий в ВБП между группами оказалась выше заложенной в гипотезу (OR 2,89 против 2,00). Маловероятно, что данный фактор мог оказать существенное влияние на результаты анализа данных.

Мы исключали из анализа пациенток с прогрессированием процесса после завершения терапии ингибиторами PARP. Такое решение было принято для обеспечения большей валидности данных, а также с учетом результатов упомянутого выше подгруппового анализа исследования PAOLA-1, где было продемонстрировано исчезновение негативного влияния терапии ингибиторами PARP на эффективность последующей линии терапии, если прогрессия произошла после завершения либо отмены поддерживающей терапии [10]. Данный фактор также имеет

биологическое обоснование: развитие прогрессирования процесса после прекращения экспозиции к ДНК-повреждающим агентам свидетельствует о более высокой потенциальной чувствительности опухолевых клеток к терапии, репопуляции чувствительных к ингибиторам PARP и платиновым агентам клонов. Пациентки с прогрессированием РЯ после завершения терапии олапарибом исключались из исследования, соответственно, полученные данные не применимы в отношении данной категории больных. В то же время, включение данных пациенток в анализ могло продемонстрировать менее выраженное негативное влияние ингибиторов PARP на результаты лечения больных.

Исследование имеет ряд ограничений, характерных для ретроспективных работ. В частности, нельзя исключить и потенциальное влияние ряда неидентифицированных факторов, которые могли оказать влияние на результаты исследования. Включенные в исследование пациентки получали различные режимы платиносодержащей и неплатиновой химиотерапии.

Результаты исследования не ставят вопрос о потенциальном ограничении терапевтической роли ингибиторов PARP: так, в исследование включались только те пациентки, у которых было отмечено прогрессирование опухолевого процесса после терапии, а больные без признаков прогрессии исключались из исследования. Тем не менее, полученные результаты указывают на снижение эффективности химиотерапии у пациенток с прогрессированием РЯ на фоне терапии ингибиторами PARP и на необходимость разработки отдельных подходов к лечению данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует значимое сокращение последующей ВБП и общей выживаемости пациенток после прогрессирования на фоне поддерживающей терапии ингибиторами PARP в первой линии лечения рака яичников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Banerjee S., Moore K.N., Colombo N., 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)
2. DiSilvestro P., Banerjee S., Colombo N., 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2023;41(3):609–617. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549>
3. Wu X., Liu J., Wang J., et al. Senaparib as first-line maintenance therapy in advanced ovarian cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2024;30(6):1612–1621. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03003-9>
4. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., et al. Progression-free survival and safety at 3.5 years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023;189:112908. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.024>
5. Monk B.J., Parkinson C., Lim M.C., et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022;40(34):3952–3964. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01003>

- Dias M.P., Moser S.C., Ganesan S., Jonkers J. Understanding and overcoming resistance to PARP inhibitors in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(12):773–791. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00532-x>
- Frenel J.S., Kim J.W., Aryal N., et al. Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with BRCA1/2-mutated recurrent epithelial ovarian cancer progressing on olaparib versus placebo maintenance: post-hoc analyses of the SOLO2/ENGOT Oв-21 trial. *Ann Oncol* 2022;33(10):1021–1028. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.011>
- Ho D.E., Imai K., King G., Stuart E.A. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. *J Stat Softw* 2011;42(8). <https://doi.org/10.18637/jss.v042.i08>
- Fortin S.P., Johnston S.S., Schuemie M.J. Applied comparison of large-scale propensity score matching and cardinality matching for causal inference in observational research. *BMC Med Res Methodol* 2021;21(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01282-1>
- Harter P., Mouret-Reynier M.A., Lorusso D., et al. Efficacy of subsequent therapies in patients (pts) with advanced ovarian cancer (AOC) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial according to whether disease progression occurred during or after the end of olaparib (ola) maintenance. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl):5550–5550. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5550

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации

ORCID АВТОРОВ

Румянцев Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>
Тихомирова Татьяна Евгеньевна
<https://orcid.org/0000-0002-7313-4013>
Царева Анастасия Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>
Гуторов Сергей Львович
<https://orcid.org/0000-0001-5912-1155>
Луд Анна Николаевна
<https://orcid.org/0000-0002-2624-3030>
Тюляндин Сергей Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 16.07.2024,
прошла рецензирование 28.07.2024,
принята в печать 28.08.2024

AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication

ORCID OF AUTHORS

Rumyantsev Aleksei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>
Tikhomirova Tatyana Evgenevna
<https://orcid.org/0000-0002-7313-4013>
Tsareva Anastasiya Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>
Gutorov Sergei Lvovich
<https://orcid.org/0000-0001-5912-1155>
Lud Anna Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0002-2624-3030>
Tjulandin Sergey Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-030>

Биомаркеры резистентности к анти-EGFR терапии у пациентов с левосторонним колоректальным раком: ретроспективный NGS анализ

А. А. Лебедева^{1,2}, М. М. Бяхова³, И. А. Покатаев³, Т. Г. Антонова³, М. В. Иванов^{1,2,4}, А. Б. Семенова³, Г. Г. Макиев⁵, Д. А. Кравчук⁶, В. И. Евдокимов^{6,7}, Е. А. Большакова³, О. А. Стативко³, П. С. Феоктистова⁸, М. А. Игнатьева⁸, Т. В. Григорьева^{1,2}, А. И. Кавун¹, Е. В. Белова^{1,2}, Е. М. Веселовский¹, В. А. Милейко^{1,2}, А. А. Трякин⁵, М. Ю. Федянин^{5,6,9}, В. Н. Галкин³

¹ ООО «Онкоатлас»; Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, 4с1А;

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ Онкологический центр №1 «Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴ ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)»; Россия, 141701 Долгопрудный, Институтский переулок, 9;

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁶ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

⁷ Хозяйственное партнерство «Независимые медицинские партнеры»; Россия, 129281 Москва, Олонецкий пр-д, 4/2;

⁸ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.

Контакты: Александра Артёмовна Лебедева lebedeva@oncoatlas.ru

Введение: на сегодняшний день для определения кандидатов для получения анти-EGFR терапии моноклональными антителами при колоректальном раке (КРР) используется анализ мутаций в генах KRAS, NRAS, BRAF p. V600, а также микросателлитной нестабильности (MSI) и амплификации HER2 (ERBB2). Недавние результаты исследований PRESSING и PARADIGM демонстрируют, что негативная гиперселекция пациентов по результатам анализа широкого спектра генов позволяет лучше прогнозировать эффективность анти-EGFR терапии.

Цель исследования: ретроспективная оценка встречаемости альтераций, ассоциированных с резистентностью, в образцах пациентов, получавших анти-EGFR терапию при левостороннем раке толстой кишки с диким типом генов RAS и BRAF.

Материалы и методы: в исследование были включены пациенты с морфологически подтвержденным левосторонним КРР, получившие анти-EGFR терапию в первой линии лечения в связи с отсутствием альтераций в генах KRAS/NRAS/BRAF V600 по результатам рутинной ПЦР диагностики, выполненной в различных лабораториях. FFPE образцы были проанализированы с использованием тест-системы Соло-тест Драйвер (38 генов + MSI) на основе секвенирования нового поколения (NGS). Для KRAS/NRAS/BRAF V600-положительных по результатам NGS образцов было выполнено повторное ПЦР-тестирование.

Результаты: в рамках исследования было проанализировано 111 образцов с использованием NGS. Альтерации в покрываемых панелью генах были выявлены у 96 (86,5%) пациентов. Всего было выявлено 172 соматических альтераций в 17 генах. Диапазон частот альтернативного аллеля (ЧАА) среди обнаруженных вариантов составил 1,3–93,0%. По результатам NGS-анализа у 29 (26,1%) пациентов были выявлены онкогенные варианты в генах KRAS (n = 24), NRAS (n = 3) или вариант BRAF p. V600E (n = 4). Повторное ПЦР-тестирование было проведено для 16 (51,6%) RAS/BRAF p. V600E-положительных пациентов (100% конкордантность между ПЦР и NGS). Среди RAS/BRAF V600E-отрицательных образцов в 10 (12,3%) образцах были выявлены другие альтерации (ERBB2 амплификация, n = 3; PIK3CA, n = 2; MSI, n = 1; BRAF мутация II класса, n = 1; ERBB3, n = 1). Среди всех проанализированных образцов в 11 (10%) образцах было выявлено более 1 мутации потенциальной резистентности. Мутации BRAF II/III класса встретились в 4 образцах. Мутации PIK3CA были выявлены у 17 (15,3%) пациентов, среди них в 5 образцах были выявлены варианты в 21 экзоне.

Выводы: описанные результаты демонстрируют высокую долю ложноотрицательных результатов по результатам рутинного ПЦР, что приводит к избыточному назначению таргетной терапии (~26% случаев). Расширение спектра

диагностируемых альтераций имеет потенциал для определения дополнительных 9% пациентов, опухоли которых могут быть резистентны к анти-EGFR терапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, анти-EGFR терапия, биомаркеры резистентности, KRAS

Для цитирования: Лебедева А.А., Бяхова М.М., Покатаев И.А. и соавт. Биомаркеры резистентности к анти-EGFR терапии у пациентов с левосторонним колоректальным раком: ретроспективный NGS анализ. Злокачественные опухоли 2024;14(4):58–69. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-030>

Biomarkers of resistance to anti-EGFR therapy in patients with left-sided colorectal cancer: a retrospective NGS analysis

A. A. Lebedeva^{1,2}, M. M. Byakhova³, I. A. Pokataev³, T. G. Antonova³, M. V. Ivanov^{1,2,4}, A. B. Semenova³, G. G. Makiev⁵, D. A. Kravchuk⁶, V. I. Evdokimov^{6,7}, E. A. Bolshakova³, O. A. Stativko³, P. S. Feoktistova⁸, M. A. Ignateva⁸, T. V. Grigoreva^{1,2}, A. I. Kavun¹, E. V. Belova^{1,2}, E. M. Veselovskii¹, V. A. Mileyko^{1,2}, A. A. Tryakin⁵, M. Yu. Fedyanin^{5,6,9}, V. N. Galkin³

¹ OncoAtlas; Build. 1A, 4 Leninskii Prospekt, Moscow 119049, Russia;

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁴ Moscow Institute of Physics and Technology; 9 Institutskii Pereulok, Dolgoprudny 141701, Moscow Region, Russia;

⁵ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁶ Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

⁷ Independent Medical Partners; 4/2 Olonetskii proezd, Moscow 129281, Russia;

⁸ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁹ National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov; 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow 105203, Russia.

Contacts: Aleksandra Artemovna Lebedeva lebedeva@oncoatlas.ru

Background: Routine analysis of KRAS, NRAS, BRAF V600 mutations, as well as MSI and HER2 guides treatment selection in colorectal cancer (CRC). Recent findings from the PRESSING and PARADIGM trials have demonstrated that the negative hyperselection of patients based on the results of comprehensive genomic profiling results in better treatment outcomes following anti-EGFR therapy.

Study objective: The study aimed to retrospectively analyze the occurrence of alterations associated with potential resistance in samples from CRC patients treated with anti-EGFR therapy.

Materials and methods: Patients with confirmed left-sided CRC treated with anti-EGFR therapy due to the lack of RAS/BRAFV600 mutations as per routine PCR were included in the study. FFPE samples were analyzed via NGS (Solo-test Atlas Pro, 38 genes, MSI). Samples determined as RAS/BRAFV600-positive by NGS were validated with PCR.

Results: A total of 111 samples were analyzed via NGS. A total of 172 alterations in 17 genes were found; alterations in any of the genes covered by the panel were found in 96 (86.5%) samples. The variant allele frequency ranged 1.3–93.0%. NGS identified 29 (26.1%) samples with KRAS (n = 24), NRAS (n = 3) or BRAF p. V600E (n = 4) mutations. Confirmatory PCR testing of 16 RAS/BRAF p. V600E-positive samples resulted in 100% agreement with NGS. Among RAS/BRAFV600-negative samples, 10 (9%) samples harbored other alterations (ERBB2 amplification, n = 3; PIK3CA, n = 2; MSI, n = 1; BRAF class II mutation, n = 1; ERBB3, n = 1). A total of 11 samples harbored more than 1 alterations associated with potential resistance. BRAF class II/III mutations were found in 4 samples, PIK3CA mutations — in 17 (15.3%) samples (of those, 5 samples harbored mutations in exon 21).

Conclusions: The results of this retrospective analysis demonstrate that a high frequency of false-positive routine PCR results may lead to incorrect indication of anti-EGFR therapy in ~26% cases. Analysis of alterations beyond RAS/BRAFV600 might identify an additional 9% of patients whose tumors are potentially resistant to anti-EGFR therapy.

Key words: colorectal cancer, anti-EGFR therapy, resistance biomarkers, KRAS

For citation: Lebedeva A.A., Byakhova M.M., Pokataev I.A., et al. Biomarkers of resistance to anti-EGFR therapy in patients with left-sided colorectal cancer: a retrospective NGS analysis. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(4):58–69 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-030>

ВВЕДЕНИЕ

Распространенный или метастатический колоректальный рак (мКРР), включающий в себя рак ободочной кишки, рак прямой кишки и ректосигмоидного соединения, является вторым в структуре обоих полов по частоте ежегодной заболеваемости злокачественными новообразованиями, а также одной из ведущих причин смертности от рака как в РФ по данным за 2021 год [1], так и в мире по данным за 2022 год [2]. Алгоритм принятия решения о тактике лечения больных мКРР в последние годы претерпел значительные изменения и на текущий момент учитывает не только клинические характеристики опухоли, но и ее молекулярный профиль.

Активирующие мутации в генах KRAS/NRAS и BRAF V600E являются одними из наиболее распространенных драйверных нарушений в мКРР. Мутации KRAS обнаруживаются примерно в 40% опухолей пациентов с мКРР, а мутации NRAS — примерно в 4% случаев. Мутации BRAF встречаются у приблизительно 7% пациентов с мКРР, при этом наиболее распространенная миссенс-мутация BRAF V600E составляет до 80–95% всех мутаций BRAF [3–7]. В настоящее время тип KRAS/NRAS и BRAF является показанием к назначению анти-EGFR моноклональных антител (цетуксимаба, панитумумаба) в комбинации с химиотерапией. Такая опция наиболее эффективна для лечения пациентов с левосторонними опухолями, в то время как для пациентов с правосторонними опухолями предпочтительной опцией является терапия с добавлением бевацизумаба ввиду меньшего ожидаемого улучшения ВБП и ОВ на фоне анти-EGFR терапии у этих пациентов [8–10]. Однако, хотя для большинства пациентов развитие приобретенной резистентности к лечению неизбежно, у некоторых пациентов наблюдается первичная резистентность [11–14]. Онкогенная активация генов RAS и BRAF является известным механизмом устойчивости к анти-EGFR mAb у пациентов с мКРР [15], как показано в многочисленных клинических исследованиях [16–20]. В современной клинической практике решения о лечении моноклональными антителами против EGFR основываются на мутационном анализе генов RAS/BRAF [9,21].

Помимо мутаций RAS/BRAF, другие драйверные события также могут оказывать влияние на эффективность терапии анти-EGFR моноклональными антителами. Так, результаты исследований PRESSING [22] и PARADIGM [23] свидетельствуют о том, что одновременный скрининг различных генов, активность которых часто повышается при КРР, может быть наиболее эффективным подходом для отбора пациентов на терапию цетуксимабом или панитумумабом. Используемая в исследованиях негативная гиперселекция — то есть отбор пациентов на основании отсутствия у них не только активирующих вариантов в генах RAS и BRAF, но и других потенциально драйверных альтераций — позволила лучше прогнозировать результаты эффективности анти-EGFR терапии. В частности, гиперселектированные пациенты в PRESSING без альтераций достигли достоверно лучших результатов как в выживаемости без прогрессирования (ВБП), так и в общей выживаемости (ОВ). Аналогично,

в под-анализе исследования PARADIGM было показано, что медиана ОВ для пациентов без альтераций в драйверных генах выше при получении терапии анти-EGFR ингибиторами, в то время как в группе пациентов с онкогенными альтерациями стандартная химиотерапия с бевацизумабом является более эффективной опцией. Кроме того, последние литературные данные свидетельствуют о том, что исследование генов KRAS, BRAF с помощью секвенирования следующего поколения (NGS) позволяет увеличить частоту выявления мутаций более чем на 10% [24,25].

В этой работе мы описываем результаты ретроспективного анализа образцов пациентов с колоректальным раком (КРР), материал которых ранее был определен как RAS/BRAF V600E-отрицательный по результатам ПЦР-диагностики, получавших терапию анти-EGFR моноклональными антителами (цетуксимаб или панитумумаб), с использованием NGS.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Цель работы — исследование встречаемости биомаркеров в субпопуляции пациентов с левосторонним КРР с диким типом RAS/BRAF, которые могут быть основанием отказа от анти-EGFR терапии. Дизайн исследования — ретроспективное многоцентровое клиническое исследование. В исследование были включены пациенты с морфологически подтвержденным левосторонним КРР, проходившие лечение на базе филиала Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им С.С. Юдина ДЗМ» г. Москвы, в период с 2019 по 2022 год. Все пациенты получали химиотерапию в режиме FOLFIRI/FOLFOX в комбинации с анти-EGFR терапией в первой линии и имели отрицательный статус генов KRAS, NRAS и BRAF по данным ПЦР-диагностики, проведенной в различных лабораториях РФ. Пациентам было проведено расширенное NGS-тестирование. В случаях, когда по результатам NGS были обнаружены активирующие варианты в генах KRAS, NRAS или вариант BRAF p. V600E, пациентам было проведено повторное ПЦР-тестирование на базе филиала Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им С.С. Юдина ДЗМ» г. Москвы.

Выделение ДНК и секвенирование

ДНК была выделена из архивных FFPE блоков с использованием набора для выделения cobas® DNA Sample Preparation Kit (Roche, Швейцария) в соответствии с инструкцией производителя.

Аmplификация целевых регионов была проведена с использованием тест-системы Соло-тест Драйвер (Онко-Атлас, Россия), позволяющей анализировать альтерации (генетические варианты, варианты числа копий) в 38 генах (AKT1, AKT2, AKT3, ALK, ARAF, BRAF, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3C, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MET, NRAS, POLE,

PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RAC1, RAF1, RIT1, ROS1, STK11, TP53), а также микросателлитную нестабильность (MSI). Таким образом, выбранная панель позволяет в полной мере проводить анализ маркеров, выбранных для оценки статуса по гиперселекции.

Анализ данных секвенирования проводился с помощью программного обеспечения Solo AVES (ОнкоАтлас, РФ). Амплификация гена считалась высокоуровневой при увеличении числа копий в 7 и более раз [26–30]. Интерпретация эффекта генетических вариантов проводилась в соответствии с руководствами профессиональных сообществ [31–32]. Учитывая фокус исследования на маркерах резистентности, мутации считались клинически значимыми вне зависимости от частоты альтернативного аллеля (ЧАА) [33]. Предел детектирования вариантов (аналитическая чувствительность) составил от 0,5% до 5% ЧАА в зависимости от конкретного варианта и образца.

Образцы считались положительными по генам гиперселекции (HSG+) в случае, если обнаруживались альтерации, приводящие к активации сигнальных каскадов PI3K/AKT/mTOR и/или Ras/Raf/MAPK. При этом не учитывались нарушения или классы нарушений, ранее продемонстрировавшие отсутствие ассоциации с влиянием на эффективность или резистентность к анти-EGFR терапии. Таким образом, молекулярные альтерации в списке следующих генов интерпретировались как HSG+: AKT1, AKT2, BRAF (варианты I и II классов, амплификация), EGFR (мутации в эктодоме), ERBB2, ERBB3, FGFR1, FGFR2, KRAS, MET, NRAS, PIK3CA (мутации в 21 экзоне), PTEN, RAC1, RAF1, RIT1. В дополнение к приведенному списку наличие MSI или альтераций POLE также интерпретировалось, как HSG+ [34–35]. В случае, если не было выявлено вышеперечисленных альтераций или MSI, образец считался HSG-отрицательным (HSG-). Нумерация экзонов PIK3CA приведена в соответствии с транскриптом ENST00000263967.3.

Повторное ПЦР-тестирование

Мутации KRAS/NRAS считались рутинными в случае, если все зарегистрированные в РФ диагностические тест-системы детектируют эти мутации [36].

Образцы, в которых по результатам NGS были выявлены мутации в генах KRAS, NRAS, BRAF p. V600, были перепроверены в лаборатории филиала Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им С.С. Юдина ДЗМ» г. Москвы. Для определения основных мутаций в кодонах 12, 13 и 61 гена KRAS была использована тест-система cobas® KRAS Mutation (Roche, Швейцария). Для выявления мутаций гена BRAF в позиции p. V600 была использована тест-система cobas® 4800 BRAF V600 Mutation (Roche, Швейцария). Мутации в 12, 13 и 61 кодонах гена NRAS определялись с использованием тест-системы Real-time PCR NRAS 3R (БиоЛинк, Россия).

Статистический анализ

Доверительные интервалы встречаемости маркеров рассчитывались исходя из предположения о биномиаль-

ном распределении положительных случаев, сравнение с литературными данными осуществлялось с помощью теста Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая популяция и материал

В рамках исследования были проанализированы образцы 113 пациентов, получавших терапию анти-EGFR моноклональными антителами (FFPE блоки, для каждого пациента по 1 образцу). NGS-тестирование было успешно выполнено для 111 (98,3%) образцов. Среднее покрытие составило 2036x (диапазон — от 419x до 6259x). Клинико-морфологические характеристики были доступны для 110 (97%) пациентов, включенных в исследование (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical and morphological characteristics of the patients included in the study

		Количество пациентов (%)
Пол	Женский	48 (43,6%)
	Мужской	62 (56,4%)
Возраст (среднее ± стандартное отклонение)	65,2 ± 10,4	99 ¹
Возраст на момент постановки диагноза	61,7 ± 10,5	95 ¹
Сторона поражения	Правая	0 (0%)
	Левая	78 (70,9%)
	Прямая кишка	32 (29,1%)
Степень дифференцировки	G1	16 (14,6%)
	G2	54 (49,1%)
	G3	9 (8,2%)
	Нет данных	31 (28,2%)
Стадия заболевания	I	1 (0,9%)
	II	13 (11,8%)
	III	26 (23,6%)
	IV	70 (63,6%)
Гистологический подтип	Аденокарцинома	103 (93,6%)
	Перстневидноклеточный	4 (3,6%)
	Муцинозный	2 (1,8%)
	Нет данных	1 (0,9%)
Наличие метастазов на момент установки диагноза	Есть	69 (62,7%)
	Нет	40 (36,4%)
	Нет данных	1 (0,9%)

¹ Количество пациентов, для которых доступна информация

¹ Total number of patients with available information

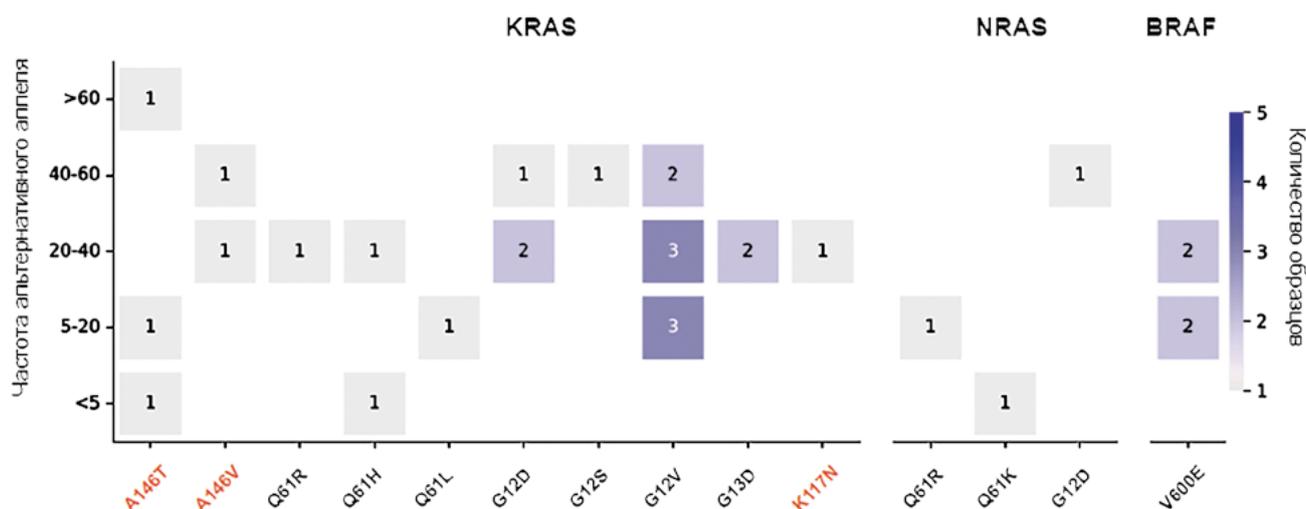


Рисунок 1. Частота альтернативного аллеля вариантов в генах KRAS, NRAS и варианта BRAF p. V600E, обнаруженных по результатам ретроспективного NGS-анализа материала пациентов, получавших анти-EGFR терапию. Красным отмечены добавочные варианты (см. «Методы»)

Figure 1. Variant allele frequencies of mutations in KRAS, NRAS and BRAF p. V600E observed in the retrospective NGS analysis of patients treated with anti-EGFR therapy. Rare mutations are highlighted in red (see “Methods”)

Частота объективного ответа (ЧОО) на анти-EGFR терапию в общей группе пациентов составила 39%. Медиана времени до прогрессирования составила 9,6 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования для первой линии терапии составила 9,5 месяца. Медиана ОВ не была достигнута, а 12-месячная ОВ составила 42,9% (95% ДИ, 0,25–0,60). Медиана наблюдения пациентов составила 20,8 месяца от старта первой линии терапии.

Альтерации в покрываемых панелью генах были выявлены у 96 (86,5%) пациентов. Всего было выявлено 172 соматических альтераций в 17 генах; наиболее часто обнаруживались мутации в гене TP53 (84 альтерации, 49%). Большинство генетических вариантов были повреждающими ($n = 83$, 48,3%) или активирующими ($n = 51$, 30,3%), реже встречались варианты неопределенного значения ($n = 19$, 10,7%) и вероятно повреждающие варианты ($n = 11$, 6,2% пациентов). Также было выявлено 7 (4%) амплификаций и 1 (0,6%) делеция. Дополнительно у 1 пациента была выявлена микросателлитная нестабильность (MSI).

Диапазон ЧАА среди обнаруженных вариантов составил 1,3%–93,0%. Медиана ЧАА всех обнаруженных вариантов составила 24,1%. Всего было обнаружено 10 генетических вариантов с ЧАА меньше 5%, при этом 3 из них были вариантами генов RAS.

Молекулярный профиль RAS/RAF

По результатам NGS-анализа у 29 пациентов (26,1% от всех включенных в ретроспективное исследование пациентов) были выявлены онкогенные варианты в генах KRAS/NRAS или вариант BRAF p. V600E. У 24 пациентов (21,6% от всех) были выявлены мутации в гене KRAS. Наиболее часто встречающимся вариантом KRAS был

вариант p. Gly12Val ($n = 8$, 33,3% от всех KRAS-положительных образцов). Рутинно встречающиеся характерные для KPP варианты KRAS были обнаружены в 19 образцах (79% от всех KRAS-положительных образцов), добавочные — в 5 (20,8%). Варианты KRAS обнаруживались с ЧАА в диапазоне 1,3–83,7% (медиана, 25,9%). У 3 (1,9%) пациентов были выявлены онкогенные варианты в гене NRAS — у 2 пациентов был вариант NRAS p. Q61R, у 1 — p. G12D. Варианты NRAS обнаруживались с ЧАА 1,57%, 12,14% и 42,32%. У 2 пациентов (1,3%) был выявлен вариант BRAF p. V600E (вариант BRAF I класса). Вариант BRAF p. V600E обнаруживался с ЧАА в 21% и 14% (рис. 1).

Для пациентов, у которых были выявлены ранее не задокументированные варианты в генах RAS или BRAF p. V600E, был проведен повторный ПЦР-анализ на базе ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» г. Москвы. Повторное ПЦР-тестирование было проведено для 16 (51,6%) RAS/BRAF p. V600E-положительных пациентов (12 KRAS+, 2 NRAS+, 2 BRAF+). При повторном анализе наблюдалось 100% согласие ПЦР и NGS.

Потенциальные маркеры резистентности помимо RAS/BRAFV600

Среди RAS/BRAF V600E-отрицательных образцов ($n = 82$), в 10 (9% от всех проанализированных образцов) образцах были выявлены другие альтерации, ассоциированные с потенциальной резистентностью к анти-EGFR терапии. При обнаружении как минимум одной клинически значимой альтерации в проанализированных генах образец считался положительным по гиперселекции. У 4 (3,6% от всей исследуемой популяции, 4,9% от RAS/BRAFV600-негативных образцов) пациентов были выявлены альтерации

помимо KRAS, NRAS и BRAF V600E, анализ которых также предписан клиническими руководствами по лечению пациентов с КРП. У 3 (2,7% от всей исследуемой популяции, 3,7% от RAS/BRAFV600-негативных образцов) пациентов были выявлены высокоуровневые амплификации ERBB2 (количество копий гена 11x, 16,5x и 48x). Еще у 1 (0,6% от всей исследуемой популяции, 1,2% от RAS/BRAFV600-негативных образцов) пациента была выявлена MSI.

В образцах других RAS/BRAF V600E-отрицательных HSG+ пациентов были выявлены и другие альтерации, анализ которых на сегодняшний момент не является стандартом клинической практики. У 3 (3,7% от RAS/BRAFV600-отрицательных) пациентов, включая 1 MSI-положительный образец, были выявлены повреждающие варианты PTEN. У еще 2 (2,4%) пациентов были выявлены активирующие варианты в 21 экзоне PIK3CA; оба обнаруженных варианта затрагивали позицию рекуррентного мутагенеза p. H1047. У 1 (1,2%) пациента был выявлен активирующий вариант в гене ERBB3, еще у одного (1,2%) — мутация II класса BRAF.

Таким образом, дополнительно к RAS/BRAF p. V600E-положительным пациентам, NGS-тестирование позволяет дополнительно выявить 9% пациентов, для которых анти-EGFR терапия потенциально неэффективна. При этом в нашем исследовании дополнительно у 4,9% пациентов, у которых по результатам NGS-анализа не было выявлено альтераций в генах RAS и варианта BRAF p. V600E, была выявлена высокоуровневая амплификация ERBB2 или MSI — биомаркеры, которые рутинно анализируются для паци-

ентов с КРП. Кроме того, среди всех проанализированных пациентов у 11,7% были обнаружены альтерации в прочих генах гиперселекции за пределами рутинных мутаций RAS, входящих в зарегистрированные в РФ ПЦП-панели, BRAF p. V600E, ERBB2 или MSI, либо были выявлены варианты RAS/BRAFV600 с низкой ЧАА. У 27% пациентов были обнаружены варианты, которые не детектируются одной или более зарегистрированными в РФ ПЦП тест-системами. У 7,3% пациентов дикого типа RAS/BRAFV600E/ERBB2/MSI были обнаружены прочие маркеры потенциальной резистентности к анти-EGFR терапии.

В образцах 11 HSG+ пациентов было выявлено более одного биомаркера потенциальной резистентности (9 образцов — 2 мутации, 2 образца — 3 мутации) к анти-EGFR терапии. Так, у 8 пациентов с KRAS мутациями (из 24 KRAS+ пациентов — 33%) были выявлены мутации в генах PIK3CA (n = 7), PTEN (n = 2) или амплификация ERBB2 (n = 1). В 8 PIK3CA-положительных образцах (активирующие мутации в любом экзоне PIK3CA) (из 14 PIK3CA+ образцов — 57%), помимо KRAS, были также выявлены мутации PTEN (n = 2), NRAS (n = 1). Помимо вышеописанного, в 4 PTEN-положительных образцах (из 7 PTEN+ образцов — 57%) также встречались мутации III класса BRAF (n = 1), MSI (n = 1). Наконец, в 1 KRAS-положительном образце было выявлено 2 варианта PIK3CA, включая 1 вариант в 21 экзоне.

При сравнении полученных результатов для KRAS/NRAS/BRAF V600-негативных пациентов с литературными данными (когорта MSK-MET [30], n = 910),



Рисунок 2. Молекулярно-генетическая эпидемиология ретроспективного исследования.

Figure 2. Epidemiology of genomic alterations observed in the retrospective study

Таблица 2. Сравнение частот встречаемости обнаруженных биомаркеров потенциальной резистентности к анти-EGFR терапии в KRAS/NRAS/BRAFV600-отрицательных образцах ретроспективного исследования (n = 82) с результатами проекта MSK-MET (n = 1960, из них 910 — KRAS/NRAS/BRAFV600-отрицательные) [37].

Table 2. Comparison between the frequencies of the observed biomarkers associated with the potential resistance to anti-EGFR therapy in KRAS/NRAS/BRAFV600-negative samples in our study (n = 82) with the results of the MSK-MET project (n = 1960, 910 of which were KRAS/NRAS/BRAFV600-negative) [37]

Биомаркер потенциальной резистентности	Количество пациентов, у которых выявлен биомаркер среди RAS/BRAFV600-негативных пациентов (частота, 95% ДИ)	Количество пациентов, у которых выявлен биомаркер среди RAS/BRAFV600-негативных пациентов (частота, 95% ДИ)	P-value
ERBB2 амплификация	3 (3,7%, 0,76–10,3%)	18 (2%, 1,07–2,88%)	0,411
PTEN драйверная мутация	2 (2,4%, 0,3–8,5%)	49 (5,4%, 3,92–6,85%)	0,425
PIK3CA p. H1047	2 (2,4%, 0,3–8,5%)	6 (0,7%, 0,13–6,85%)	0,1402
BRAF мутация II класса	1 (1,2%, 0,03–6,6%)	9 (1%, 0,35–1,63%)	0,5805
ERBB3 драйверная мутация	1 (1,2%, 0,03–6,6%)	13 (1,4%, 0,66–2,2%)	1
Микросателлитная нестабильность	1 (1,2%, 0,03–6,6%)	25 (2,7%, 1,69–3,81%)	0,716
ERBB2 драйверная мутация	0	21 (2,3%, 1,33–2,38%)	0,4048
KRAS амплификация	0	17 (1,9%, 0,99–2,75%)	0,3879
PTEN делеция	0	9 (1%, 0,35–1,63%)	1
MET амплификация	0	7 (0,8%, 0,2–1,34%)	1
EGFR драйверная мутация	0	6 (0,7%, 1,13–1,19%)	1
RAC1 амплификация	0	3 (0,3%, 0,00–0,7%)	1
POLE драйверная мутация	0	2 (0,2%, 0,00–0,52%)	1
NRAS амплификация	0	1 (0,1%, 0,00–0,33%)	1

частота HSG+ пациентов статистически не отличалась (10 из 82 (12,2%) против 172 из 910 (18,9%), $p = 0,232$). Детальное сравнение по обнаруженным биомаркерам приведено в таблице 2. В обеих популяциях не были выявлены пациенты с альтерациями, потенциально ассоциированными с резистентностью к анти-EGFR терапии, такими как RIT1 мутации/амплификации, BRAF амплификации, RAC1 мутации/амплификации, RAF1 мутации/амплификации, ARAF мутации/амплификации, AKT1 мутации/амплификации и ERBB3 амплификации.

Дополнительные результаты

Суммарно у 6 пациентов (5,4% от всех пациентов, включенных в исследование) были обнаружены варианты BRAF. За исключением 2 вариантов I класса (p. V600E), у 1 и 3 пациентов были выявлены варианты II и III класса соответственно. Мутации BRAF III класса не рассматривались как маркеры потенциальной резистентности, а обнаружение таких мутаций не приводило к классификации образца как HSG+ (см. «Материалы и методы»). К выявленным вариантам III класса относятся варианты p. D594G (n = 2), p. G466E (n = 1). У пациента с вариантом II класса был выявлен вариант p. G469V (табл. 3). Варианты II и III класса BRAF выявлялись с ЧАА 8–29% (медиана, 26,5%). Два (50%) образца с BRAF II/III класса считались положительными по генам гиперселекции: 1 образец с вариантом BRAF II класса и 1 вариант с вариантом III класса, в котором также был выявлен повреждающий вариант PTEN.

У 17 пациентов (15,3% от всех пациентов, включенных в исследование) были выявлены варианты PIK3CA, 16 из которых были активирующими, 1 — вариант неопределенного значения (рис. 3). Активирующие варианты PIK3CA вне 21-го экзона не рассматривались как маркеры потенциальной резистентности, а обнаружение таких мутаций не приводило к отнесению образца к подгруппе HSG+ (см. «Материалы и методы»). Среди активирующих вариантов 6 были локализованы в 10 экзоне, 5 — в 21 экзоне, 4 варианта были обнаружены во 2 экзоне, 1 — в 5 экзоне. В образцах двух пациентов было выявлено по 2 варианта PIK3CA: в одном образце было выявлено 2 варианта, затрагивающих 10 и 21 экзоны, в еще одном — активирующий вариант и вариант неопределенного значения, затрагивающие 2 экзон PIK3CA. В 8 образцах (50% от PIK3CA-положительных образцов), в которых был выявлен как

Таблица 3. Статистика по обнаруженным вариантам в гене BRAF в исследованных образцах

Table 3. BRAF mutations observed in the study

Класс варианта BRAF	Наблюдаемые варианты (количество образцов)
Класс I	p. V600E (n = 2)
Класс II	p. G469V (n = 1)
Класс III	p. D594G (n = 2) p. G466E (n = 1)

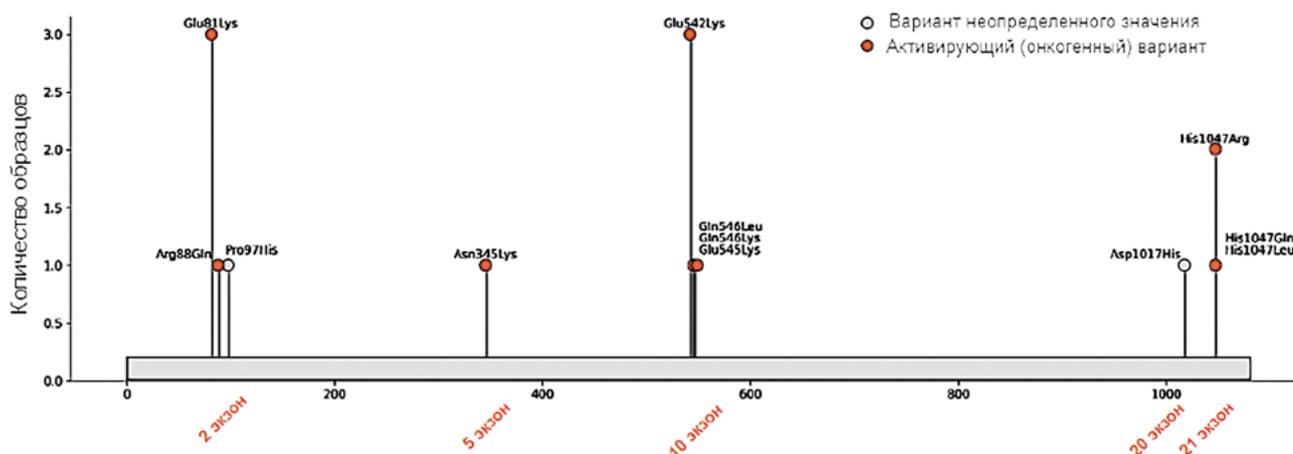


Рисунок 3. Встречаемость различных вариантов PIK3CA при ретроспективном анализе образцов пациентов. Номера экзонов приведены в соответствии с транскриптом ENST00000263967.3

Figure 3. PIK3CA mutations observed in the retrospective study. Exons are numbered according to the ENST00000263967.3 transcript

минимум один активирующий вариант PIK3CA, были также выявлены RAS-мутации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на наличие устоявшегося алгоритма принятия решений о назначении терапии анти-EGFR моноклональными антителами для пациентов с КРП, результаты последних исследований свидетельствуют о том, что проведение дополнительной гиперселекции позволяет отбирать пациентов, для которых такая терапия может быть наиболее эффективна. Такую гиперселекцию наиболее целесообразно проводить с использованием расширенных NGS-панелей, включающих известные биомаркеры резистентности к анти-EGFR терапии. Так, в ретроспективном исследовании PRESSING, в ходе которого была проанализирована эффективность анти-EGFR терапии в зависимости от наличия альтераций в генах HER2/MET (амплификации), ALK/ROS1/NTRKs/RET (перестройки), HER2/PIK3CA мутации 21 экзона/PTEN/AKT1/RAS и MSI, эффективность анти-EGFR терапии была выше в группе гиперселектированных пациентов: ЧОО 9,2% против 75,3% ($P = 0,030$), медиана ВБП 7,7 против 12,1 месяца ($P < 0,001$) и 2-летняя ОВ 48,1% против 68,1% ($P = 0,021$) [22]. Схожие результаты были получены в исследовании PANDA: медиана ВБП пациентов с альтерациями (7,6 против 12,8 месяца, $p < 0,001$), медиана ОВ (20,0 против 29,5 месяца, $p = 0,002$) и ЧОО (51% против 71%, $p = 0,02$) были ниже для пациентов с выявленными альтерациями в проанализированных генах относительно гиперселектированных пациентов [38].

Основываясь на опыте, полученном в международных исследованиях, мы провели ретроспективный анализ встречаемости альтераций у российских пациентов с мКРП, получавших терапию с добавлением анти-EGFR моноклональных антител. У всех проанализированных пациентов по

результатам изначального ПЦР-скрининга, проведенного в различных лабораториях, не было выявлено «классических» биомаркеров резистентности к анти-EGFR терапии, на основании чего пациентам была назначена такая терапия. Несмотря на это, ретроспективный анализ с использованием NGS выявил у 18,5% проанализированных пациентов наличие альтераций в генах RAS или BRAF p. V600E. При этом только 4 варианта KRAS, 2 варианта NRAS и 1 вариант BRAF p. V600E (24% от RAS/BRAF p. V600E-положительных образцов) были обнаружены с ЧАА более 15% — ЧАА, при которой чувствительности ПЦР достаточно для обнаружения вариантов. Кроме того, среди обнаруженных KRAS вариантов, 79% составляли рутинные KRAS варианты, входящие в зарегистрированные в РФ ПЦР-панели.

В исследовании Su et al. (2022) конкордантность между NGS против ПЦР при выявлении мутаций в генах KRAS/NRAS/BRAF составила 87,8–92,7% [39]. В другом исследовании Kothari et al. (2014) конкордантность составила 96% [40], а в исследовании Darwanto et al. (2017) достигла 100% [41]. Использование стандартного метода ПЦР может приводить к недовыявлению менее распространенных вариантов KRAS в кодонах 61, 117 и 146. Субклональность KRAS мутаций также может быть одной из причин ложноотрицательных результатов [42]. Таким образом, в нашем исследовании было показано, что использование расширенной панели NGS у пациентов с отрицательным статусом по ПЦР-диагностике, позволяет выявить не только ложноотрицательные случаи, но и дополнительные маркеры первичной резистентности. Следует отметить, что оценить причины ложноотрицательных результатов достаточно сложно, что может быть связано с рядом обстоятельств, таких как, например, использование различных тест-систем и методик в лабораториях. Учитывая то, что ранее не задокументированные мутации KRAS/NRAS/BRAF V600E, обнаруженные в ходе NGS анализа, были подтверждены повторным

ПЦР-тестированием в 100% проанализированных случаев, ранее полученные результаты можно рассматривать как ложноотрицательные, причиной которых может быть некорректная лабораторная методология, либо ошибки в ходе ведения медицинской документации.

Данные по эффективности анти-EGFR терапии в подгруппах HSG+ и HSG– будут представлены отдельно. Основываясь на результатах ретроспективного анализа, было инициировано собственное проспективное исследование по оценке эффективности терапии анти-EGFR в зависимости от наличия альтераций в генах гиперселекции по результатам NGS (NCT06226857).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанные результаты ретроспективного анализа образцов пациентов с колоректальным раком, получавших анти-EGFR терапию, с использованием NGS, демонстрируют высокую долю ложноотрицательных результатов по результатам рутинной ПЦР-диагностики, что приводит к излишнему назначению таргетной терапии (~ 26% случаев). Расширение спектра диагностируемых альтераций имеет потенциал определить дополнительные 9% пациентов, опухоли которых могут быть резистентны к анти-EGFR терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022.252 p (In Russ.)
2. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. 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> PMID: 38572751
3. Казаченко Е.А., Шубин В.П., Отставнов С.С. и соавт. Статус генов RAS/BRAF у пациентов с колоректальным раком (обзор литературы). *Колопроктология* 2024;23(3):112–125. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125>.
Kazachenko E.A., Shubin V.P., Otstanov S.S., et al. The RAS/BRAF genes status in patients with colorectal cancer (review). *Koloproktologia.* 2024;23(3):112–125 (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-112-125>
4. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766> PMID: 12068308
5. Barras D., Missiaglia E., Wirapati P., et al. BRAF V600E Mutant Colorectal Cancer Subtypes Based on Gene Expression. *Clin Cancer Res* 2017;23(1):104–115. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0140>
6. De Roock W., Claes B., Bernasconi D., et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(8):753–762. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70130-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70130-3)
7. Cantwell-Dorris E.R., O’Leary J.J., Sheils O.M. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol Cancer Ther* 2011;10(3):385–394. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0799>
8. Arnold D., Lueza B., Douillard J.Y., et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28(8):1713–1729. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx175>
9. Cervantes A., Adam R., Roselló S., et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10–32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>
10. Sun H., Li Y., Su Y., et al. Efficacy and safety of anti-EGFR monoclonal antibodies combined with different chemotherapy regimens in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *J Evid Based Med* 2019;12(4):300–312. <https://doi.org/10.1111/jebm.12360>
11. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J., et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697–4705. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860>
12. Peeters M., Price T.J., Cervantes A., et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706–4713. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055>
13. Van Cutsem E., Köhne C.H., Hitre E., et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408–1417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805019>
14. Amado R.G., Wolf M., Peeters M., et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626–1634. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7116>

15. Misale S., Yaeger R., Hobor S., et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature* 2012;486(7404):532–536. <https://doi.org/10.1038/nature11156>
16. Venook A.P., Niedzwiecki D., Lenz H.J., et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(23):2392–2401. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7105>
17. Cremolini C., Antoniotti C., Lonardi S., et al. Activity and safety of cetuximab plus modified FOLFOXIRI followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(4):529–536. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5314>
18. Bokemeyer C., Köhne C.H., Ciardiello F., et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(10):1243–1252. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.007>
19. Kim T.W., Elme A., Kusic Z., et al. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;115(10):1206–1214. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.309> PMID: 27736842
20. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S., et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023–1034. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275>
21. Benson A.B., Venook A.P., Adam M., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer Version 3.2024 — May 24, 2024. Available on: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
22. Morano F., Corallo S., Lonardi S., et al. Negative hyperselection of patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer who received panitumumab-based maintenance therapy. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3099–3110. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01254>
23. Watanabe J., Muro K., Shitara K., et al. Panitumumab vs bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial [published correction appears in *JAMA*. 2023 Jun 27;329(24):2196. *JAMA* 2023;329(15):1271–1282. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4428>
24. Vidal J., Bellosillo B., Santos Vivas C., et al. Ultra-selection of metastatic colorectal cancer patients using next-generation sequencing to improve clinical efficacy of anti-EGFR therapy. *Ann Oncol* 2019;30(3):439–446. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz005>
25. Ma W., Brodie S., Agersborg S., et al. Significant Improvement in Detecting BRAF, KRAS, and EGFR Mutations Using Next-Generation Sequencing as Compared with FDA-Cleared Kits. *Mol Diagn Ther* 2017;21(5):571–579. <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0290-z>
26. Wolf J., Seto T., Han J.Y., et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(10):944–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787>
27. Chen J., Xu C., Wang Q., et al. Exploration on the first-line treatment of ERBB2-altered advanced non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective study. *Lung Cancer* 2023;183:107315. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.107315>
28. Song Z., Lv D., Chen S.Q., et al. Pyrotinib in patients with HER2-amplified advanced non-small cell lung cancer: a prospective, multicenter, single-arm trial. *Clin Cancer Res* 2022;28(3):461–467. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2936>
29. Camidge D.R., Otterson G.A., Clark J.W., et al. Crizotinib in patients with MET-amplified NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(6):1017–1029. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.02.010>
30. Rodón J., Damian S., Furqan M., et al. Pemigatinib in previously treated solid tumors with activating FGFR1-FGFR3 alterations: phase 2 FIGHT-207 basket trial. *Nat Med* 2024;30(6):1645–1654. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02934-7>. Erratum in: *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2377. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03072-w>
31. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
32. Horak P., Griffith M., Danos A.M., et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC) [published correction appears in *Genet Med*. 2022 Sep;24(9):1991. *Genet Med* 2022;24(5):986–998. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.01.001>
33. Van Cutsem E., Lenz H.J., Köhne C.H., et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(7):692–700. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4812>
34. Shitara K., Muro K., Watanabe J., et al. Baseline ctDNA gene alterations as a biomarker of survival after panitumumab and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Nat Med* 2024;30(3):730–739. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02791-w>

35. Innocenti F., Ou F.S., Qu X., et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1217–1227. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01798>
36. Доступно по: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>
37. Nguyen B., Fong C., Luthra A., et al. Genomic characterization of metastatic patterns from prospective clinical sequencing of 25,000 patients. *Cell* 2022;185(3):563–575.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.003>
38. Pietrantonio F., Bergamo F., Rossini D., et al. Negative hyperselection of elderly patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer receiving initial panitumumab plus FOLFOX or 5-FU/LV. *Eur J Cancer* 2023;195:113396. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113396>
39. Su W.C., Tsai Y.C., Tsai H.L., et al. Comparison of next-generation sequencing and polymerase chain reaction for personalized treatment-related genomic status in patients with metastatic colorectal cancer. *Curr Issues Mol Biol* 2022;44(4):1552–1563. <https://doi.org/10.3390/cimb44040106>
40. Kothari N., Schell M.J., Teer J.K., et al. Comparison of KRAS mutation analysis of colorectal cancer samples by standard testing and next-generation sequencing. *J Clin Pathol* 2014;67(9):764–767. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202405>
41. Darwanto A., Hein A.M., Strauss S., et al. Use of the QIAGEN GeneReader NGS system for detection of KRAS mutations, validated by the QIAGEN Therascreen PCR kit and alternative NGS platform. *BMC Cancer* 2017;17(1):358. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3328-z>
42. Laurent-Puig P., Pekin D., Normand C., et al. Clinical relevance of KRAS-mutated subclones detected with picodroplet digital PCR in advanced colorectal cancer treated with anti-EGFR therapy. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1087–1097. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0983>

ВКЛАД АВТОРОВ

М. М. Бяхова, И. А. Покатаев, М. В. Иванов, М. Ю. Федянин, А. А. Трякин: дизайн исследования и контроль результатов исследования;

М. М. Бяхова, И. А. Покатаев, М. В. Иванов, Т. Г. Антонова, А. Б. Семенова, Г. Г. Макиев, Д. А. Кравчук, В. И. Евдокимов, Е. А. Большакова, О. А. Стативко, П. С. Феоктистова: сбор и обработка материалов исследования, проведение исследования;

А. А. Лебедева, М. М. Бяхова, М. В. Иванов, А. И. Кавун, М. Ю. Федянин, Т. В. Григорьева, Е. М. Веселовский,

В. А. Милейко: написание и редактирование текста;

Все авторы: анализ и интерпретация результатов

ORCID АВТОРОВ

Александра Артёмовна Лебедева
<https://orcid.org/0000-0003-1920-5076>

Мария Михайловна Бяхова
<https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>

Илья Анатольевич Покатаев
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Татьяна Галаяудиновна Антонова
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>

Анна Борисовна Семенова
<https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Георгий Георгиевич Макиев
<https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>

Дарья Александровна Кравчук
<https://orcid.org/0000-0002-8780-6159>

Владимир Игоревич Евдокимов
<https://orcid.org/0000-0002-0591-7921>

AUTHORS' CONTRIBUTION

M. M. Byakhova, I. A. Pokataev, M. V. Ivanov, M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin: study design and control of study results;

M. M. Byakhova, I. A. Pokataev, M. V. Ivanov, T. G. Antonova, A. B. Semenova, G. G. Makiev, D. A. Kravchuk, V. I. Evdokimov, E. A. Bolshakova, O. A. Stativko, P. S. Feoktistova: collection and processing of research materials, conducting research;

A. A. Lebedeva, M. M. Byakhova, M. V. Ivanov, A. I. Kavun, M. Yu. Fedyanin, T. V. Grigoreva, E. M. Veselovskii, V. A. Mileyko: writing and editing text;

All authors: analysis and interpretation of results

ORCID OF AUTHORS

Aleksandra Artemovna Lebedeva
<https://orcid.org/0000-0003-1920-5076>

Mariya Mikhailovna Byakhova
<https://orcid.org/0000-0002-5296-0068>

Ilya Anatolevich Pokataev
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Tatyana Galyautdinovna Antonova
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>

Anna Borisovna Semenova
<https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Georgii Georgievich Makiev
<https://orcid.org/0000-0001-9732-4033>

Darya Aleksandrovna Kravchuk
<https://orcid.org/0000-0002-8780-6159>

Vladimir Igorevich Evdokimov
<https://orcid.org/0000-0002-0591-7921>

Елена Алексеевна Большакова
<https://orcid.org/0009-0000-0321-618X>
Олеся Алексеевна Стативко
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>
Полина Сергеевна Феоктистова
<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>
Татьяна Викторовна Григорьева
<https://orcid.org/0000-0001-9054-1481>
Александра Ивановна Кавун
<https://orcid.org/0000-0003-3861-5281>
Екатерина Владимировна Белова
<https://orcid.org/0000-0002-7701-8765>
Егор Михайлович Веселовский
<https://orcid.org/0009-0009-3631-6537>
Владислав Айкович Милейко
<https://orcid.org/0000-0002-0272-1747>
Алексей Александрович Трякин
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
Михаил Юрьевич Федянин
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Всеволод Николаевич Галкин
<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Конфликт интересов. Лебедева А.А., Иванов М.В., Григорьева Т.В., Кавун А.И., Белова Е.В., Веселовский Е.М., Милейко В.А. являются сотрудниками ООО «Онкоатлас». Остальные авторы работы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Московского центра инноваций в здравоохранении (№2102–2/23).

Статья поступила в редакцию 04.06.2024,
прошла рецензирование 30.09.2024,
принята в печать 31.10.2024

Elena Alekseevna Bolshakova
<https://orcid.org/0009-0000-0321-618Kh>
Olesya Alekseevna Stativko
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>
Polina Sergeevna Feoktistova
<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>
Tatyana Viktorovna Grigoreva
<https://orcid.org/0000-0001-9054-1481>
Aleksandra Ivanovna Kavun
<https://orcid.org/0000-0003-3861-5281>
Ekaterina Vladimirovna Belova
<https://orcid.org/0000-0002-7701-8765>
Egor Mikhailovich Veselovskii
<https://orcid.org/0009-0009-3631-6537>
Vladislav Aikovich Mileyko
<https://orcid.org/0000-0002-0272-1747>
Aleksei Aleksandrovich Tryakin
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
Mikhail Yurevich Fedyanin
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Vsevolod Nikolaevich Galkin
<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Conflict of interest. Lebedeva A. A., Ivanov M. V., Grigorieva T. V., Kavun A. I., Belova E. V., Veselovsky E. M., Mileyko V. A. are employees of Onkoatlas LLC. The other authors of the work declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out with financial support from the Moscow Center for Innovations in Healthcare (No. 2102–2 / 23).

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-029>

Экспрессия CD155 (рецептора полиовируса человека) как неблагоприятный прогностический фактор течения меланомы хориоидеи

Жерко И. Ю., Давыдов Д. А., Шупилова Е. П., Могилянчик А. Ф., Портянко А. С.

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александра»; Республика Беларусь, 223040 Минск, аг. Лесной

Контакты: Ирина Юрьевна Жерко zherko.irina@mail.ru

Цель: охарактеризовать экспрессию CD155 в клетках первичной меланомы хориоидеи и определить ее прогностическое значение в отношении показателей выживаемости.

Материал и методы: включено 68 пациентов с первичной меланомой хориоидеи. Иммуногистохимическим методом изучены уровни и паттерны экспрессии CD155 в тканях опухоли. Проведен регрессионный анализ для выявления независимых факторов прогноза течения заболевания.

Результаты: в 51% случаев зарегистрирована мембранная экспрессия CD155 клетками меланомы хориоидеи. В группе опухолей с наличием любого типа мембранной экспрессии CD155 статистически значимо чаще встречались признаки неблагоприятного прогноза. Установлено, что мембранная экспрессия CD155 является независимым прогностическим фактором в отношении развития отдаленных метастазов по данным многофакторного регрессионного анализа (ОР 3,795% ДИ 1,3–10,4, $p = 0,005$), а также в отношении смерти от меланомы хориоидеи (ОР 3,295% ДИ 1,2–8,3, $p = 0,009$).

Заключение: были изучены особенности и паттерны экспрессии CD155 в первичной меланоме хориоидеи. Установлено, что наличие мембранной экспрессии CD155 ассоциировано с увеличением риска прогрессирования заболевания в 3,7 раза, смерти — в 3,2 раза. Для клинического использования выявленных закономерностей требуется валидация модели в проспективном исследовании.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, иммунный инфильтрат, прогноз, CD155

Для цитирования: Жерко И. Ю., Давыдов Д. А., Шупилова Е. П. и соавт. Экспрессия CD155 (рецептора полиовируса человека) как неблагоприятный прогностический фактор течения меланомы хориоидеи. *Злокачественные опухоли* 2024;14(4):70–76. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-029>

Expression of the human poliovirus receptor (CD155) as an unfavorable prognostic factor for the choroid melanoma

Zherka I. Yu., Davydov D. A., Shupilova E. P., Mahilyanchyk A. F., Portyanko A. S.

N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus; Lesnoy, Minsk 223040, Republic of Belarus

Contacts: Iryna Yurevna Zherka zherko.irina@mail.ru

Aim: to characterize CD155 expression in primary choroidal melanoma cells and determine its prognostic value for survival.

Material and methods: 68 patients with primary choroidal melanoma were included. The levels and patterns of CD155 expression in tumor tissues were studied using immunohistochemical method. Regression analysis was performed to identify independent factors predicting the course of the disease.

Results: in 51% of cases, membrane expression of CD155 was registered in choroidal melanoma cells. In the group of tumors with any type of membrane expression of CD155, the signs of poor prognosis were statistically significantly more common. Membrane expression of CD155 was found to be an independent prognostic factor for the development of distant metastases according to multivariate regression analysis (RR 3.795% CI 1.3–10.4, $p = 0.005$), as well as for death from choroidal melanoma (RR 3.295% CI 1.2–8.3, $p = 0.009$).

Conclusion: the expression patterns of CD155 in primary choroidal melanoma were studied. It was found that the presence of membrane expression of CD155 was associated with an increased risk of choroid melanoma progression by 3.7 times and death by 3.2 times.

Key words: choroidal melanoma, immune infiltrate, prognosis, CD155

For citation: Zherka I. Yu., Davydov D.A., Shupilova E.P., et al. Expression of the human poliovirus receptor (CD155) as an unfavorable prognostic factor for the choroid melanoma. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):70–76 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-029>

ВВЕДЕНИЕ

Меланома хориоидеи (МХ) является наиболее часто встречающейся внутриглазной опухолью у взрослых и относится к категории редких опухолей с частотой встречаемости от 1 до 9 на 1000000 населения в год в зависимости от страны [1]. Отдаленные метастазы развиваются в 50% случаев, при этом время возникновения прогрессирования составляет 5 лет после установления диагноза [1].

В случае системного прогрессирования меланома хориоидеи характеризуется неблагоприятным прогнозом [2]. Для данной опухоли изучены и описаны иницирующие и прогностические мутации [1], однако не существует лекарственных средств, в том числе таргетных препаратов, обладающих достаточной и доказанной клинической эффективностью.

На сегодняшний день наиболее перспективным методом лечения МХ является иммунотерапия, включая не только чек-пойнт ингибиторы, но и вакцины, клеточную терапию, а также биспецифические молекулы [3]. Пациенты группы высокого риска прогрессирования также могут быть включены в клинические исследования эффективности адъювантных режимов лечения.

В связи с этим актуальным является изучение биологии первичной и метастатической МХ для выявления причин относительной резистентности опухоли к чек-пойнт ингибиторам, определения новых потенциальных направлений лечения, а также с целью поиска стабильных антигенов для клеточной терапии и производства противоопухолевых вакцин.

Кроме того, важным вопросом остается прогнозирование течения МХ. На сегодняшний день наиболее точным способом определения метастатического потенциала опухоли является определение профиля экспрессии генов (GEP-классификация) [4]. На основании оценки экспрессии 15 генов (15-GEP) опухоль относится к одному из двух классов с разным риском метастазирования [5]. GEP-классификация МХ обладает доказанной высокой прогностической ценностью, валидирована в проспективных исследованиях и включена в рекомендации NCCN [6,7].

Тем не менее, рутинное использование 15-GEP классификации затруднительно из-за сложности методики. Кроме того, в процессе валидации исследование выполнялось на коммерческих микрочипах с проспективным операционным материалом [8,5]. В то же время в клинической практике зачастую необходимо использовать ретроспективный материал парафиновых блоков. В связи с этим актуальной остается разработка альтернативных методик прогнозирования, которые бы легко интегрировались в клиническую практику.

Иммуногистохимический метод является высокоэффективным и широко используемым способом выявления экспрессируемых белков. Прогностические модели на основании иммуногистохимического метода уже разработаны для ряда опухолей и могут быть внедрены в рутинную практику уже на этапе постановки диагноза [9].

Стоит отметить и то, что большинство прогностических моделей для МХ разработаны на основании характеристик опухолевых клеток или клинических характеристик, в то время как важное значение также может иметь опухолевое микроокружение. В частности, исследование МХ, выполненное The Cancer Genome Atlas (TCGA), показало, что в образцах, относящихся к группе неблагоприятного прогноза, уровень экспрессии генов, ассоциированных с иммунным ответом, выше, чем в опухолях с низким риском метастазирования [10]. Нами также ранее было продемонстрировано прогностическое значение соотношения CD3- и CD68-позитивных клеток, а также фракции FoxP3-позитивных Т-лимфоцитов в составе опухолевого инфильтрата МХ в отношении прогрессирования заболевания [11,12].

TIGIT (T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif domain) — ко-ингибирующий рецептор, экспрессирующийся Т-лимфоцитами, является одной из молекул группы контрольных точек. Гиперэкспрессия TIGIT является неблагоприятным прогностическим фактором для многих опухолей, включая меланому [13]. Его активация подавляет активность Т-клеток и NK-клеток. Экспрессия CD155 на опухолевых клетках является необходимым условием реализации эффекта TIGIT [14]. У пациентов с кожной меланомой высокие уровни экспрессии CD155 были ассоциированы с устойчивостью к анти-PD-1 терапии [15].

Цель исследования — охарактеризовать экспрессию CD155 в клетках первичной меланомы хориоидеи с использованием иммуногистохимического метода и определить ее прогностическое значение в отношении показателей выживаемости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Оценка экспрессии CD155 проведена в образцах опухолевой ткани 68 пациентов с первичной меланомой хориоидеи, радикально пролеченных в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с 2009 по 2014 гг., для которых энуклеация была первым методом лечения.

Включение в исследование осуществлялось по следующим критериям:

1. Энуклеация как единственный метод лечения
2. Доступность медицинской документации
3. Надлежащее качество биопсийного материала (парафиновых блоков).

Критерии исключения:

1. Первично множественное метакронное или синхронное заболевание
2. Комплексное или комбинированное лечение первичной опухоли
3. Наличие отдаленных метастазов на момент хирургического лечения.

Патогистологическое исследование образцов включало в себя определение гистологического типа опухоли, интенсивности пигментации, распространенности некроза, наличия инвазии опухоли в цилиарное тело и диск зрительного нерва, категории pT.

С помощью иммуногистохимического исследования с антителом к CD34 определялся паттерн микрососудистого русла в опухоли согласно Folberg R et al. [16]. Также проводилась оценка расположения антигенпрезентирующих клеток иммунного инфильтрата относительно опухолевых сосудов с помощью иммуногистохимического окрашивания срезов с использованием антител к CD68 [17].

Иммуногистохимическое исследование с антителом к CD155 выполнено на тканевых микрочипах (Tissue Microarray) с диаметром столбика каждого образца 3 мм. Для иммуногистохимического исследования использовались первичные антитела к CD155 (recombinant rabbit, разведение 1:2000) с хромогеном диаминобензидин, гематоксилином Майера для контрокрашивания. Оценка окрашивания выполнялась двумя независимыми исследователями.

Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовался регрессионный анализ. В анализе применялась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса. Вычислялись величины относительного риска (OR), их 95% ДИ и статистические значимости. Переменные коэффициентом корреляции более 0,7 по результатам корреляционного анализа Спирмена исключались из многофакторного регрессионного анализа. Для определения наличия статистически значимых различий в несвязанных группах использовали критерий хи-квадрат Пирсона.

Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка данных и расчет статистических параметров проводились с использованием IBM SPSS Statistics 20.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 1.

Медиана наблюдения — 74 (95% ДИ 38–105) месяца. Средний возраст пациентов, вошедших в когорту, составил $62,8 \pm 11,5$ лет. Средняя толщина опухоли — $7,4 \pm 3,1$ мм, основание опухоли — $11,9 \pm 3,7$ мм.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, n = 68

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included in the study, n = 68

Признак	n (%)
Пол	
Мужской	23 (33,8)
Женский	45 (66,2)
Категория pT	
pT1	5 (7,4)
pT2	26 (38,2)
pT3	25 (36,8)
pT4	12 (17,6)
Наличие эпителиоидных клеток в опухоли	27 (39,7)
Наличие сосудистых арок или петель	15 (22,1)
Паттерн расположения клеток иммунного инфильтрата	
Периваскулярный	21 (30,9)
Смешанный	31 (45,6)
Диффузный	16 (23,5)
Наличие пигмента в опухоли	46 (67,6)
Наличие инвазии в зрительный нерв	6 (8,8)
Наличие инвазии в склеру	24 (35,3)
Наличие инвазии в цилиарное тело	12 (17,9)
Метастазирование за период наблюдения	20 (29,4)

Таблица 2. Характеристика опухолей с наличием и отсутствием мембранной экспрессии CD155

Table 2. Characteristics of tumors with and without membrane expression of CD155

Признак	Есть мембранная экспрессия CD155 (%)	Нет мембранной экспрессии CD155 (%)	p
n	35	33	
Наличие эпителиоидных клеток	17 (48,6)	10 (30,3)	0,1
Наличие пигмента	24 (68,6)	22 (66,7)	0,8
Инвазия опухоли в склеру	16 (45,7)	8 (24,2)	0,05
Инвазия опухоли в зрительный нерв	4 (11,4)	2 (6,1)	0,4
Вовлечение ресничного тела	3 (8,6)	9 (27,3)	0,4
Категория pT:			0,06
T1	–	5 (15,2)	
T2	12 (34,3)	14 (42,4)	
T3	15 (42,9)	10 (30,3)	
T4	8 (22,9)	4 (12,1)	
Наличие сосудистых арок	12 (34,3)	3 (9,1)	0,01
Тип расположения клеток иммунного инфильтрата:			0,8
Периваскулярный	10 (28,6)	11 (33,3)	
Комбинированный	17 (48,6)	14 (42,4)	
Диффузный	8 (22,9)	8 (24,2)	

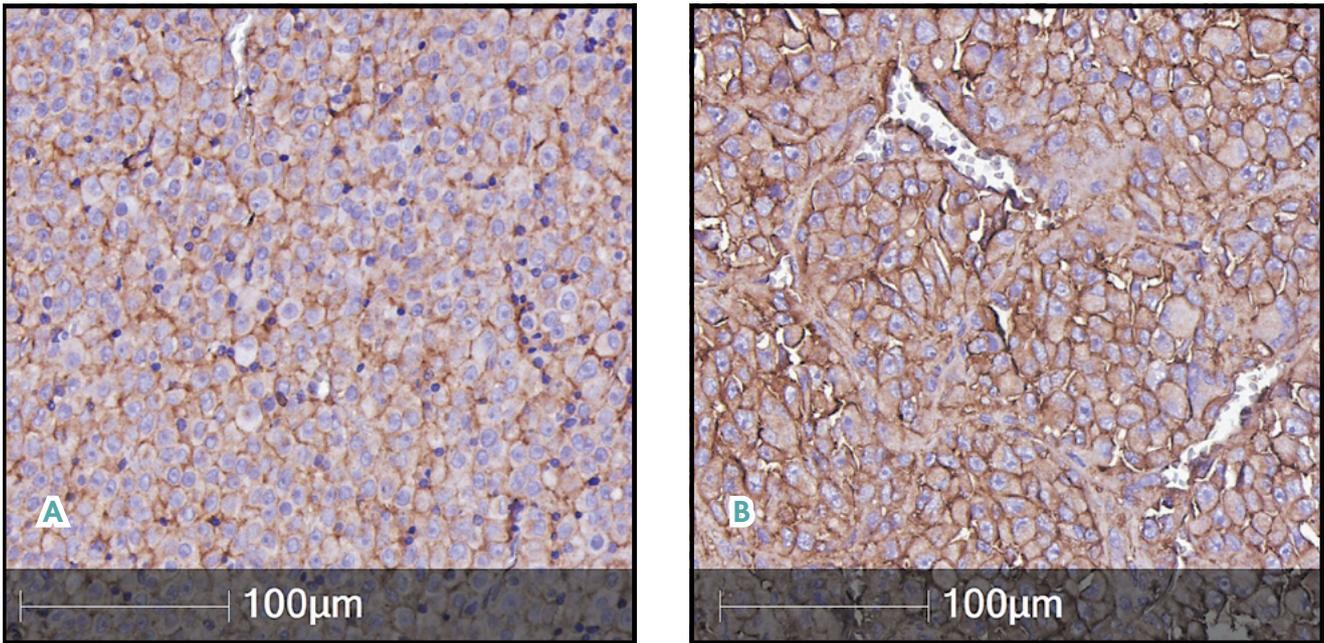


Рисунок 1. Экспрессия CD155 в опухолевых клетках меланомы хориоидеи, ИГХ-окрашивание с АТ к CD155, контрокрашивание гематоклином Майера. А — частичное мембранное окрашивание, В — цитоплазматическое и полное мембранное окрашивание

Figure 1. Expression of CD155 in tumor cells of choroidal melanoma, IHC staining with anti-CD155 antibodies, counterstaining with Mayer’s hematoclilin. A — partial membrane staining, B — cytoplasmic and complete membrane staining

Экспрессия CD155 регистрировалась в цитоплазме опухолевых клеток в 76% случаев, в 25% случаев было выявлено полное мембранное окрашивание, в 26% случаев — частичное мембранное окрашивание (рис. 1).

В группе опухолей с наличием любого типа мембранной экспрессии CD155 чаще встречались признаки неблагоприятного прогноза: инвазия опухоли в склеру, высокая категория pT, наличие сосудистых арок. Также в этой группе чаще встречались опухоли, характеризовавшиеся наличием эпителиоидных клеток, однако статистическая значимость не была достигнута (табл. 2).

Установлено, что мембранная экспрессия CD155 является независимым прогностическим фактором в отношении развития отдаленных метастазов по данным многофакторного регрессионного анализа (ОР 3,795% ДИ 1,3–10,4, $p = 0,005$), а также в отношении смерти от меланомы хориоидеи (ОР 3,295% ДИ 1,2–8,3, $p = 0,009$). При этом по данным регрессионного анализа не было выявлено статистически значимой связи показателей выживаемости с долей позитивных клеток ($p = 0,3$).

Показатели выживаемости без прогрессирования и скорректированной выживаемости в зависимости от наличия мембранной экспрессии CD155 приведены в таблице 3 и 4.

При наличии экспрессии CD155 на мембранах опухолевых клеток 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила $58,5 \pm 8,9\%$, скорректированная выживаемость — $60,1 \pm 8,9\%$. При отсутствии мембранной экспрессии показатели выживаемости составили $87,2 \pm 6,0\%$ и $89,4 \pm 6,4\%$ соответственно.

Таблица 3. Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия мембранной экспрессии CD155

Table 3. Progression-free survival rates according to the presence of membrane CD155 expression

Группа	Выживаемость, %			p
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	
Мембранная экспрессия CD155	$75,7 \pm 7,5$	$65,8 \pm 8,4$	$58,5 \pm 8,9$	0,006
Отсутствие мембранной экспрессии CD155	$97,0 \pm 3,0$	$90,5 \pm 5,2$	$87,2 \pm 6,0$	

Таблица 4. Показатели скорректированной выживаемости в зависимости от наличия мембранной экспрессии CD155

Table 4. Adjusted survival rates according to the presence of membrane CD155 expression

Группа	Выживаемость, %			p
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	
Мембранная экспрессия CD155	$94,3 \pm 3,9$	$73,1 \pm 8,5$	$60,1 \pm 8,9$	0,009
Отсутствие мембранной экспрессии CD155	$97,0 \pm 3,0$	$90,9 \pm 5,0$	$89,4 \pm 6,4$	

При включении в многофакторную модель традиционных факторов прогноза (наличие пигмента в опухоли, наличие эпителиоидных клеток, толщина и диаметр опухоли, инвазия в зрительных нерв, цилиарное тело, склеру, категория pT) статистически значимой ассоциации с показателями выживаемости без прогрессирования выявлено не было (таблица 5 и 6).

Таблица 5. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки влияния факторов на выживаемость без прогрессирования

Table 5. Results of multivariate Cox regression analysis to assess the impact of factors on progression-free survival

Показатель	ОР (95% ДИ)	p
Наличие пигмента в опухоли	0,28 (0,1; 1,092)	0,05
Наличие эпителиоидных клеток	1,2 (0,858; 1,693)	0,8
Толщина опухоли	0,8 (0,637; 3,506)	0,68
Диаметр опухоли	1,075 (0,442; 2,610)	0,93
Инвазия опухоли в склеру	2,8 (0,95; 8,2)	0,06
Инвазия опухоли в цилиарное тело	4,5 (0,95; 14,9)	0,05
Инвазия опухоли в зрительный нерв	2,2 (0,5; 10,2)	0,2
Категория pT	1,86 (0,95; 3,6)	0,06
Мембранная экспрессия CD155	3,7 (1,3; 10,4)	0,005

Таблица 6. Характеристика опухолей в группах наличия и отсутствия метастазов за период наблюдения

Table 6. Characteristics of tumors in groups with and without metastases during the observation period

Признак	Есть метастазы	Нет метастазов	p
n	20	48	
Наличие эпителиоидных клеток	10 (50,0)	17 (35,4)	0,2
Наличие пигмента	11 (55,0)	35 (72,9)	0,15
Инвазия опухоли в склеру	9 (45,0)	15 (31,3)	0,28
Инвазия опухоли в зрительный нерв	3 (15,0)	3 (6,3)	0,24
Вовлечение ресничного тела	5 (25,0)	7 (14,6)	0,3
Категория pT:			0,3
T1	–	5 (10,4)	
T2	9 (45,0)	17 (35,4)	
T3	3 (15,0)	22 (45,8)	
T4	8 (40,0)	4 (8,3)	
Наличие мембранной экспрессии CD155	15 (75,0)	20 (41,7)	0,012

ОБСУЖДЕНИЕ

CD155-молекула клеточной адгезии, участвующая в процессах пролиферации и миграции. В частности, была показана роль CD155 в процессах миграции, адгезии, дифференцировки, пролиферации опухолевых клеток, а также в процессе метастазирования [18,19]. Взаимодействуя с CD226, TIGIT, и CD96 на мембранах иммунных клеток, CD155 также влияет на функцию Т-лимфоцитов и NK-клеток [20]. CD155 в норме экспрессируется на мембране дендритных клеток, макрофагов, В-лимфоцитов [21], а также во многих злокачественных опухолях, включая меланому [22], колоректальный рак [23], глиобластому [24].

В исследованиях было показано, что наличие экспрессии CD155 ассоциировано с неблагоприятным прогнозом для некоторых типов злокачественных опухолей [18,19]. При этом отсутствие экспрессии CD155 в опухолевой ткани соответствовало более медленному прогрессированию заболевания, а также большей эффективности чек-пойнт ингибиторов [25].

Негативный эффект CD155 реализуется и за счет его способности связываться с TIGIT. TIGIT экспрессируется Т-лимфоцитами, является молекулой ко-ингибитором Т-клеточного рецептора и способен связываться с CD155 и CD112, экспрессируемыми на мембранах опухолевых клеток. TIGIT конкурирует с активирующими молекулами CD266 и CD96 за связывание с лигандами и при этом обладает большей аффинностью к последним, за счет чего и реализуется его иммуносупрессивный эффект [26].

В настоящем исследовании было установлено прогностическое значение экспрессии CD155 на мембранах клеток меланомы хориоидеи. Наличие любого из типов мембранной экспрессии было ассоциировано с повышенным риском как прогрессирования, так и смерти от заболевания. При этом в многофакторной модели фактор наличия мембранной экспрессии CD155 имел большее прогностическое значение, чем наличие в опухоли эпителиоидных клеток, пигмента, наличие инвазии опухоли в зрительный нерв, цилиарное тело, склеру, толщина и базальный диаметр опухоли, а также категория pT.

Исходя из полученных данных, иммуногистохимическая оценка экспрессии CD155 в тканях меланомы хориоидеи может быть использована для стратификации пациентов относительно риска прогрессирования и выделения группы неблагоприятного прогноза для более тщательного динамического наблюдения с целью раннего выявления отдаленных метастазов. Поскольку работа была выполнена на ретроспективном материале, требуется валидация модели в проспективном исследовании.

С точки зрения изучения биологии МХ, для более детального понимания механизмов реализации описанных закономерностей необходимо также изучение экспрессии TIGIT в тканях первичной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были изучены особенности и паттерны экспрессии CD155 в первичной меланоме хориоидеи. Установлено, что наличие мембранной экспрессии CD155 ассоцииро-

вано с увеличением риска прогрессирования заболевания в 3,7 раза, смерти — в 3,2 раза. Для клинического использования установленных закономерностей в процессе выявления пациентов группы высокого риска метастазирования требуется валидация модели в проспективном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jager M.J., Shields C.L., Cebulla C.M., et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0158-0>
2. Algazi A.P., Tsai K.K., Shoushtari A.N., et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer* 2016;122(21):3344–3353. <https://doi.org/10.1002/cncr.30258>
3. Dhillon S. Tebentafusp: First Approval. *Drugs* 2022;82(6):703–710. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01704-4>
4. Petrausch U., Martus P., Tönnies H., et al. Significance of gene expression analysis in uveal melanoma in comparison to standard risk factors for risk assessment of subsequent metastases. *Eye (Lond)* 2008;22(8):997–1007. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702779>
5. Onken M.D., Worley L.A., Tuscan M.D., Harbour J.W. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn* 2010;12(4):461–468. <https://doi.org/10.2353/jmoldx.2010.090220>
6. Aaberg T.M. Jr, Cook R.W., Oelschlagel K., et al. Current clinical practice: differential management of uveal melanoma in the era of molecular tumor analyses. *Clin Ophthalmol* 2014;8:2449–60. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S70839>
7. Carvajal R.D., Sacco J.J., Jager M.J., et al. Advances in the clinical management of uveal melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20(2):99–115. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00714-1>
8. Onken M.D., Worley L.A., Char D.H., et al. Collaborative ocular Oncology Group report number 1: Prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology* 2012;119(8):1596–1603. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.02.017>
9. Mezheyeuski A., Backman M., Mattsson J., et al. An immune score reflecting pro- and anti-tumoural balance of tumour microenvironment has major prognostic impact and predicts immunotherapy response in solid cancers. *EBioMedicine* 2023;88:104452. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104452>
10. Bakhom M.F., Esmaeli B. Molecular characteristics of uveal melanoma: Insights from the Cancer Genome Atlas (TCGA) project. *Cancers (Basel)* 2019;11(8):1061. <https://doi.org/10.3390/cancers11081061>
11. Zherka I., Gulenko O., Ruksha K., et al. Influence of tumor-infiltrating T-cells' characteristics on the survival of patients with primary choroid melanoma. *ESMO Open* 2024;9(1s2):P.1. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102528>
12. Zherka I., Gulenko O., Ruksha K., et al. Influence of tumor immune infiltrate characteristics on survival rates of patients with choroid melanoma. *ESMO Open* 2023;8(1s3):P.1. <https://doi.org/10.34883/Pl.2023.11.1.015>
13. Chauvin J.M., Zarour H.M. TIGIT in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e000957. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000957>
14. Tang W., Chen J., Ji T., Cong X. TIGIT, a novel immune checkpoint therapy for melanoma. *Cell Death Dis* 2023;14(7):466. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05961-3>
15. Tannir N.M., Forero-Torres A., Ramchandren R., et al. Phase I dose escalation study of SGN-75 in patients with CD70-positive relapsed/ refractory non-Hodgkin lymphoma or metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2014;32(6):1246–57. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0151-0>
16. Folberg R., Chen X., Boldt H.C., Pe'er J., et al. Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. *Ophthalmology* 2001;108(5):996–1001. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00541-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00541-3)
17. Жерко И.Ю., Гуленко О.В., Рукша К.Г. и соавт. Анализ взаимосвязи характеристик опухолевого иммунного инфильтрата и показателей выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи. *Евразийский онкологический журнал* 2023;11(1):47–59. <https://doi.org/10.34883/Pl.2023/11/1/015>.
Zherka I., Gulenko O., Ruksha K., et al. Influence of Tumor Immune Infiltrate Characteristics on Survival Rates of Patients with Choroid Melanoma. *Eurasian Journal of Oncology* 2023;11(1):47–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.34883/Pl.2023/11/1/015>
18. Stamm H., Klingler F., Grossjohann E.M., et al. Immune checkpoints PVR and PVRL2 are prognostic markers in AML and their blockade represents a new therapeutic option. *Oncogene* 2018;37(39):5269–80. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0288-y>
19. Nishiwada S., Sho M., Yasuda S., et al. Clinical significance of CD155 expression in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 2015;35(4):2287–97

20. Morimoto S., Kanno Y., Tanaka Y., et al. CD134L engagement enhances human B cell Ig production: CD154/CD40, CD70/CD27, and CD134/CD134L interactions coordinately regulate T cell-dependent B cell responses. *J Immunol* 2000;164(8):4097–104. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.8.4097>
21. Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:15179. <https://doi.org/10.1038/srep15179>.
22. Borst J., Hendriks J., Xiao Y. CD27 and CD70 in T cell and B cell activation. *Curr Opin Immunol* 2005;17(3):275–81. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.04.004>
23. Tesselaar K., Xiao Y., Arens R., et al. Expression of the murine CD27 ligand CD70 in vitro and in vivo. *J Immunol* 2003;170(1):33–40. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.1.33>
24. Croft M. Co-stimulatory members of the TNFR family: keys to effective T-cell immunity? *Nat Rev Immunol* 2003;3(8):609–20. <https://doi.org/10.1038/nri1148>
25. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>
26. Stanitsky N., Simic H., Arapovic J., et al. The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106(42):17858–17863. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903474106>.

ВКЛАД АВТОРОВ

И. Ю. Жерко: сбор и обработка материала, разработка концепции и дизайна исследования, статистическая обработка, написание текста статьи;
Д. А. Давыдов, А. С. Портянко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи;
Е. П. Шупилова, А. Ф. Могиланчик: сбор и обработка материала, подготовка текста статьи

ORCID АВТОРОВ

Жерко Ирина Юрьевна
<https://orcid.org/0000-0002-5134-3666>
Давыдов Денис Александрович
<https://orcid.org/0000-0002-2251-6089>
Шупилова Екатерина Павловна
<https://orcid.org/0009-0001-8615-649X>
Могиланчик Александра Федоровна
<https://orcid.org/0009-0003-2015-0364>
Портянко Анна Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0003-2399-117X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию 18.06.2024,
 прошла рецензирование 05.09.2024,
 принята в печать 15.10.2024.

AUTHORS' CONTRIBUTION

I. Yu. Zherka: collection and processing of material, developing the research concept and design, statistical processing, article writing;
D. A. Davydov, A. S. Portyanko: developing the research concept and design, editing the text of an article;
E. P. Shupilova, A. F. Mogilyanchik: collection and processing of material, preparation of the article text

ORCID OF AUTHORS

Zherka Iryna Yurevna
<https://orcid.org/0000-0002-5134-3666>
Davydov Denis Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0002-2251-6089>
Shupilova Ekaterina Pavlovna
<https://orcid.org/0009-0001-8615-649X>
Mogilyanchik Aleksandra Fedorovna
<https://orcid.org/0009-0003-2015-0364>
Portyanko Anna Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0003-2399-117X>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Respect for patients' rights. All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-022>

Полная патоморфологическая регрессия опухоли после неoadъювантной иммунохимиотерапии у больной раком желудка с микросателлитной нестабильностью без экспрессии PD-L1 (CPS=0). Клинический случай

С.Н. Неред^{1,2}, Р.Н. Джамалиддинова³, Хэнянь Сунь¹, А.А. Трякин¹, П.В. Кононец¹, И.С. Стилиди^{1,3}

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Хэнянь Сунь sunhenian@mail.ru

Несмотря на современные методы лечения рака желудка (РЖ), выживаемость при местнораспространенных опухолях остается крайне неудовлетворительной, что побуждает к поиску новых терапевтических опций, а также потенциальных предикторных факторов для индивидуализации подходов к лечению. Появление новых молекулярных классификаций РЖ The Cancer Genome Atlas (TCGA) и Asian Cancer Research Group (ACRG) и выделение в них отдельной группы — рак желудка с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI), вызванной дефектом системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair-deficient, dMMR), открыли путь к новому направлению в лечении — иммунотерапии. MSI статус и экспрессия PD-L1 рассматриваются как предикторы эффективности иммунотерапии при РЖ. Однако вопрос о том, какой из этих 2 маркеров является более точным или необходимо рассматривать их в совокупности, остается неизученным. При этом высокую эффективность терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета принято объяснять более частой экспрессией PD-L1 при микросателлитно нестабильных опухолях по сравнению с микросателлитно стабильными. В статье приведено наблюдение высокой эффективности иммунохимиотерапии в виде полной патоморфологической регрессии опухоли у больной местнораспространенным раком желудка с MSI-H статусом после неoadъювантной иммунохимиотерапии, несмотря на отсутствие экспрессии PD-L1, CPS=0. В течение 1,5 лет после лечения пациентка наблюдается в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина без признаков прогрессирования.

Ключевые слова: рак желудка, микросателлитная нестабильность, PD-L1, CPS, химиоиммунотерапия

Для цитирования: Неред С.Н., Джамалиддинова Р.Н., Сунь Хэнянь и соавт. Полная патоморфологическая регрессия опухоли после неoadъювантной иммунохимиотерапии у больной раком желудка с микросателлитной нестабильностью без экспрессии PD-L1 (CPS=0). Клинический случай. Злокачественные опухоли 2024;14(4):77–83. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-022>

Pathological complete response after neoadjuvant immunochemotherapy in gastric cancer with microsatellite instability without PD-L1 expression (CPS = 0). A case report

S. N. Nered^{1,2}, R. N. Dzamaliddinova³, H. Sun¹, A. A. Tryakin¹, P. V. Kononets¹, I. S. Stilidi^{1,3}

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Henian Sun sunhenian@mail.ru

Despite the use of modern treatment methods for gastric cancer (GC), survival rates in locally advanced stages remain unsatisfactory. This necessitates the search for new therapeutic options and potential predictive factors for tailoring treatment approaches. The emergence of new molecular classifications like The Cancer Genome

Atlas (TCGA) and the Asian Cancer Research Group (ACRG), leading to the identification of a distinct subset — gastric cancer with high microsatellite instability (MSI-H) caused by mismatch repair deficiency (dMMR), has paved the way for a novel treatment direction: immunotherapy. MSI status and PD-L1 expression are regarded as predictors of immunotherapy efficacy in GC. However, the question of which marker is more accurate or if they should be considered together remains unanswered. Furthermore, the efficacy of checkpoint inhibitor therapy is often attributed to increased PD-L1 expression in microsatellite unstable tumors compared to microsatellite stable ones. The article discusses a case demonstrating the high efficacy of immunochemotherapy, resulting in complete pathomorphological regression of the tumor in a patient with locally advanced gastric cancer and MSI-H status after neoadjuvant immunochemotherapy, despite the absence of PD-L1 expression (CPS=0). The patient has been monitored for 1.5 years post-treatment at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology without signs of progression.

Keywords: gastric cancer, microsatellite instability, PD-L1, CPS, immunotherapy

For citation: Nered S.N., Dzamaliddinova R.N., Sun H., et al. Pathological complete response after neoadjuvant immunochemotherapy in gastric cancer with microsatellite instability without PD-L1 expression (CPS = 0). A case report. *Zlo-kachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(4):77–83 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-022>

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в структуре злокачественных новообразований по данным GLOBOCAN: за 2020 год зафиксировано более 1 миллиона случаев заболевания (5-е место) и 796 000 смертей от рака желудка (4-е место) [1]. В России в структуре онкозаболеваемости на рак желудка приходится 5,8% (6-е место), смертности — 9,1% (3-е место), причем удельный вес РЖ в структуре смертности населения трудоспособного возраста (30–49 лет) составляет 9,4–9,7% (3–4 место), что однозначно повышает социальную значимость данного заболевания [2].

Несмотря на современные и эффективные подходы к терапии, показатели 5-летней выживаемости при местнораспространенном раке желудка при проведении стандартной терапии в объеме периоперационной химиотерапии FLOT и гастрэктомии, остаются достаточно низкими — всего 45%, что требует поиска новых опций лечения и улучшения клинического прогноза [3].

В 2014 году проект The Cancer Genome Atlas (TCGA) приблизил понимание биологии опухоли: на основании молекулярного анализа образцов РЖ было выделено 4 основных молекулярных подтипа, одним из которых является рак желудка с MSI [4]. В молекулярной классификации Asian Cancer Research Group (ACRG) также выделен микросателлитно нестабильный РЖ как отдельный подтип РЖ, который отличается высокой иммуногенностью и потенциально может быть чувствительным к иммунотерапии [5].

Эффективность иммунотерапии при опухолях с MSI статусом объясняется тем, что дефицит системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR — mismatch repair system) приводит к возникновению гипермутированного фенотипа, который и обуславливает высокую иммуногенность опухоли за счет образования большого количества неоантигенов, стимулирующих инфильтрацию опухоли CD8+ лимфоцитами. Для укрытия от цитотоксического действия лимфоцитов на клетках опухоли образуются

PD-L1 молекулы, являющиеся мишенью для иммунотерапии с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [6–8]. Оценка уровня экспрессии PD-L1 рассматривается как потенциальный прогностический фактор эффективности иммунотерапии. Есть данные, свидетельствующие о более высокой частоте PD-L1 экспрессии в опухолях желудка с MSI статусом при сравнении с опухолями MSS фенотипа [9–11]. В соответствии с этим предполагается, что эффективность иммунотерапии при MSI РЖ, в первую очередь, обусловлена высоким уровнем экспрессии PD-L1.

В статье рассмотрен клинический случай полной патоморфологической регрессии опухоли у больной местнораспространенным раком желудка с MSI статусом после неoadъювантной иммунохимиотерапии, несмотря на отсутствие экспрессии PD-L1, CPS=0. Поскольку РЖ с MSI является малочувствительным к цитостатической химиотерапии можно думать, что противоопухолевый эффект получен в первую очередь за счет иммунотерапевтического компонента предоперационного лечения [9,12–16]. В таком случае высокая эффективность ингибиторов PD-1 при отсутствии экспрессии PD-L1 может указывать на существование других механизмов действия иммунотерапии, помимо блокады данного рецептора.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 63 лет в марте 2022 года поступила в отделение абдоминальной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на умеренную общую слабость, периодический дискомфорт в левом подреберье. При обследовании по месту жительства по данным эзофагогастродуоденоскопии обнаружена опухоль тела и проксимального отдела желудка. Гистологически — низкодифференцированная аденокарцинома с признаками внеклеточного слизеобразования (интестинальный тип по Lauren). Далее для дообследования и лечения

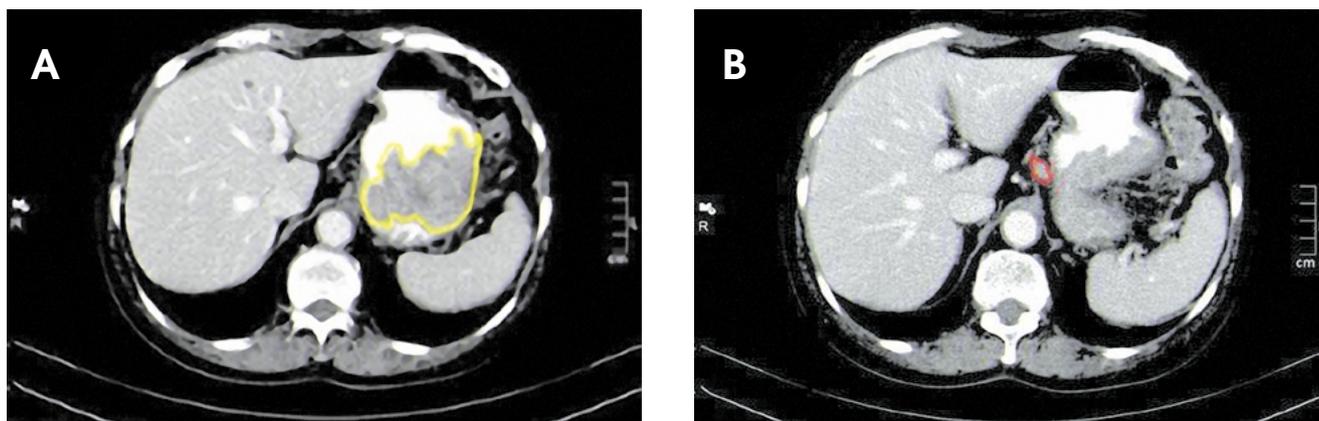


Рисунок 1. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от марта 2022 года (до лечения): А — опухоль желудка (выделена); В — парагастральный лимфатический узел (выделен).

Figure 1. Computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast from March 2022 (before treatment): A — stomach tumor (highlighted); B — paragastric lymph node (highlighted)

пациентка наблюдалась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ.

При компьютерной томографии органов брюшной полости — массивная опухоль большой кривизны желудка размером 7 × 5,5 см, распространяющаяся на заднюю стенку, метастазы в парагастральные лимфоузлы (у малой кривизны и вдоль левой желудочной артерии размерами 1,5 × 1 см, рис. 1).

По данным ЭГДС, на уровне верхней трети тела желудка, преимущественно по большой кривизне с частичным переходом на заднюю стенку определяется крупнобугристый опухолевый инфильтрат около 5 см в диаметре с участками изъязвлений, покрытый налетом фибрина и местами с очагами некроза. Опухоль фрагментируется при взятии биопсии, контактно кровоточива. Слизистая оболочка желудка в свободных от опухоли отделах гиперемирована. Гистологическое заключение — низкодифференцированная аденокарцинома с признаками внеклеточного слизеобразования (интестинальный тип по Lauren).

По данным эндосонографии, распространения опухоли за пределы серозной оболочки не отмечено, дифференцировка слоев в зоне опухоли отсутствует. Парагастрально определяются множественные увеличенные лимфатические узлы. Эндосонографическая картина опухоли тела желудка, uT3N1.

Для адекватного стадирования заболевания 25.03.2022 г. выполнена диагностическая лапароскопия, взяты смывы с брюшины на цитологическое исследование, биопсия подозрительных очагов по париетальной брюшине под куполом диафрагмы (размерами до 3 мм, количеством до 8). Цитологическое заключение — в полученном материале элементы крови, скопления мезотелия. Гистологическое заключение — без признаков опухолевого роста.

Выставлен окончательный клинический диагноз — рак тела и проксимального отдела желудка cT4aN2M0, IIIA стадия.

Выполнено ИГХ исследование биопсийного материала для определения уровня экспрессии Her2/неу: интенсивность и процент окрашенных опухолевых клеток — 1+ (10%). С целью определения PD-L1-статуса на биопсионном материале проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к PD-L1 (22C3 Dako). Combined Positive Score — 0.

Определение микросателлитной нестабильности осуществлено методом ПЦП по маркерам BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR27, ассоциированными с структурно-функциональными нарушениями системы репарации неспаренных оснований ДНК. Микросателлитная нестабильность выявлена по 5 маркерам — опухоль с микросателлитной нестабильностью (MSI).

С апреля по май 2022 года проведено 4 курса химиотерапии по схеме FLOT (доцетаксел 50 мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² + лейковорин 200 мг/м² в/в + 5-фторурацил 2600 мг/м² инфузия 24 часа — день 1, каждые 14 дней) на фоне инъекций филграстима 300 мкг однократно в день 2. С 3-го курса к химиотерапии добавлен ниволумаб 200 мг. Позднее добавление ниволумаба связано с отказом пациентки от введения препарата на первых 2 курсах. Лечение перенесла удовлетворительно, с астенией 2 степени. 4 курс лекарственной терапии проведен с редукцией дозы 5-ФУ до 2200 мг/м², оксалиплатин до 65 мг/м² в связи с длительной астенией 2 степени после 3 курса. Иммуноопосредованных осложнений за период лечения не зафиксировано.

По данным контрольных обследований (КТ ОГК, ОБП, ОМТ с контрастным усилением и ЭГДС) — выраженная положительная динамика в виде уменьшения в размерах опухолевого образования желудка и парагастральных лимфатических узлов (рис. 2).

Гистологическое заключение операционного материала: на слизистой оболочке задней стенки тела желудка определяется изъязвленный дефект размерами 3,8 × 4,1 см, с гранулярной темно-красной поверхностью, валико-

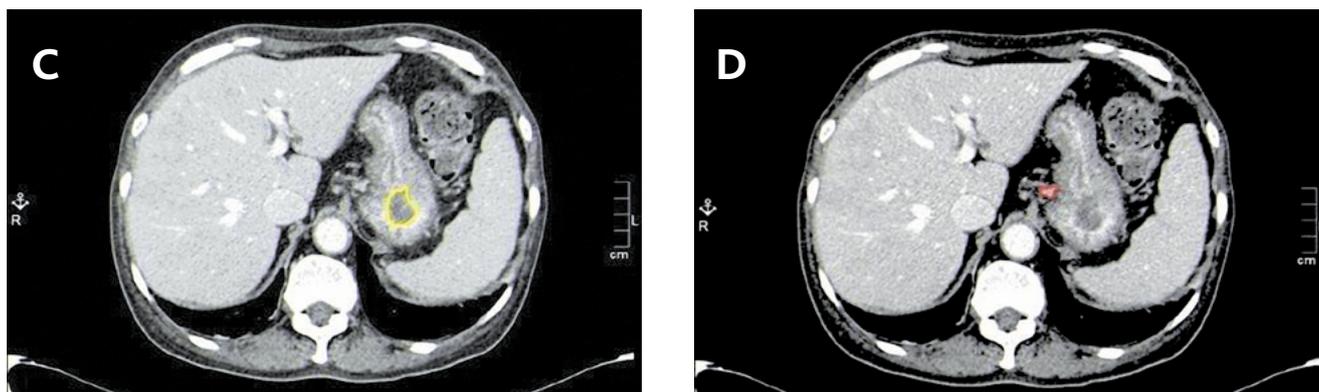


Рисунок 2. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от июня 2022 года (после проведения неoadъювантной химио-иммунотерапии): С — опухоль желудка (выделена); D — парагастральный лимфатический узел (выделен).

Figure 2. Computed tomography of the abdominal organs with intravenous contrast from June 2022 (after neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy): C — gastric tumor (highlighted); D — paragastric lymph node (highlighted)

образно приподнятым краем. В исследуемом материале жизнеспособная опухоль не обнаружена, что соответствует полному морфологическому регрессу опухоли после проведенной терапии (TRG-1, по Mandard). В краях резекции клетки опухоли не обнаружены. Исследовано 22 лимфатических узла, опухолевых клеток в них не обнаружено.

Учитывая данные послеоперационного гистологического исследования, выставлен патоморфологический диагноз — рак тела и проксимального отдела желудка уT0N0M0, 0 стадия.

Планировалось проведение адъювантной иммунохимиотерапии по схеме FLOT + ниволумаб. Однако в послеоперационном периоде у пациентки развилась гипохромная микроцитарная анемия лёгкой степени, нейтропения II степени. Проводилась терапия препаратами железа (мальтофер) на протяжении 3 недель и витамином B12 в дозе 500 мкг на протяжении 7 дней без явного клинического улучшения. По данным миелограммы метастазов, признаков миелодисплазии не выявлено.

Учитывая длительную нейтропению, плохую переносимость предыдущих курсов химиотерапии, рекомендовано проведение химиотерапии по схеме FOLFOX с редукцией доз оксалиплатина до 65 мг/м², 5-фторурацила в/в струйно до 20 мг/м², 5-фторурацила в/в кап до 1800 мг/м². Иммунотерапия ниволумабом продолжена в прежнем объеме.

С 27.09.2022 по 26.10.2022 г. проведено 3 курса ХТ по схеме FOLFOX. В перерывах — длительная астения 2 степени. Третий курс химиотерапии проведен не полностью: в связи с нарастающим нейтрофильным лейкоцитозом и подъемом температуры тела длительная инфузия 5-ФУ прервана, проведена эмпирическая антибактериальная терапия с эффектом.

03.10.22 г., 17.10.22 г. — 1 и 2 введение ниволумаба по месту жительства. Иммуноопосредованная токсичность не наблюдалась.

Учитывая полный патоморфоз по данным гистологического исследования операционного материала, переносимость химиотерапии, отказ пациентки от дальнейшего проведения ХТ, решено отменить 4 курс химиотерапии, продолжить терапию ниволумабом 240 мг внутривенно каждые 2 недели.

Далее пациентка продолжила терапию ниволумабом по месту жительства. Лечение завершено в июле 2023 г.

На данный момент специфическое лечение пациентка не получает. При контрольном обследовании через 1,5 года признаков прогрессирования не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярная классификация РЖ, представленная в исследованиях TCGA и ACRG, расширила возможности индивидуализации лечения пациентов, учитывая уникальные биологические особенности разных подгрупп рака желудка. Особый интерес привлекает группа рака желудка с MSI, которая отличается высокой иммуногенностью и потенциально может получить выигрш от назначения иммунотерапии. По различным источникам частота встречаемости MSI фенотипа РЖ составляет 5–23% [9,17–19].

MSI молекулярный подтип опухоли имеет свои клинические особенности: чаще встречается у женщин, коррелирует с кишечным типом, локализованным в дистальной части желудка, и характеризуется более благоприятным прогнозом [4,14,20].

Smyth E. С и соавт. изучили выживаемость в зависимости от MSI-статуса опухоли у больных, ранее входивших в исследование MAGIC. Оказалось, что пациенты с MSI опухолью, которым было выполнено только хирургическое лечение, имели прогноз лучше по сравнению с пациентами MSS статусом опухоли (HR 0,35, 95% CI 0,11–1,11, p = 0,08). Напротив, проведение периоперационной химиотерапии и хирургического лечения пациентам с MSI статусом ассо-

цировалось с ухудшением показателей ОВ (HR = 2,22, 95% CI 1,02–4,85, $p = 0,04$) [14]. Схожие результаты отмечены у больных, получавших адъювантную химиотерапию в исследовании CLASSIC, где добавление химиотерапии оксалиплатином и капецитабином к хирургическому лечению ассоциировалось с ухудшением показателей выживаемости [17]. Мета-анализ, объединивший больных из 4 рандомизированных исследований (MAGIC, CLASSIC, ARTIST и ITACA-S), в которых сравнивались различные стратегии лечения рака желудка, также подтверждает, что MSI фенотип может выступать негативным предиктивным фактором для химиотерапии [9].

MSI статус часто коррелирует с высоким уровнем экспрессии PD-L1: частота PD-L1 позитивности опухоли при MSI РЖ составляет порядка 33–72% [9–11]. Способность опухоли экспрессировать на своей поверхности лиганды PD-1 является самостоятельным механизмом опухолевой иммунорезистентности, но вместе с тем может являться точкой приложения действия иммунотерапии — блокады PD-1/PD-L1 и, соответственно, выступать положительным предиктивным фактором эффективности иммунотерапии у больных РЖ с высоким уровнем экспрессии PD-L1.

Имеются данные об эффективности применения PD-1/PD-L1 ингибиторов у пациентов с MSI диссеминированным РЖ [18,21,22]. В связи с этим возникает вопрос о том, будут ли наблюдаться аналогичные результаты при применении иммунотерапии у пациентов MSI местнораспространенным операбельным раком желудка.

Обнаделяющие результаты иммунотерапии в лечении местнораспространенного рака желудка получены в исследованиях II фазы NEONIPIGA и DANTE [23,24]. Применение неоадъювантной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом в исследовании NEONIPIGA продемонстрировало частоту pCR у пациентов MSI-H статусом опухоли — 59%, в то время как фторпиримидин-содержащая химиотерапия в данной подгруппе пациентов позволила достичь pCR всего в 10%. В исследовании DANTE добавление атезолизумаба к стандартной периоперационной

химиотерапии по схеме FLOT сопровождалось более высокой частотой pCR по сравнению с химиотерапией (50% против 27%). Представляет интерес корреляция уровня экспрессии PD-L1 и частоты достижения pCR. В исследовании NEONIPIGA частота достижения pCR значительно не зависела от уровня экспрессии PD-L1, а в исследовании DANTE наибольший выигрыш в достижении pCR наблюдался у пациентов, получивших иммунохимиотерапию с CPS ≥ 10 –46%. При CPS ≥ 1 частота достижения pCR в группах пациентов, получавших химиоиммунотерапию и только химиотерапию, составила 27% и 25%.

Таким образом, на современном этапе эффективность иммунотерапии у больных с MSI типом РЖ объясняют высокой частотой экспрессии PD-L1, однако у 30% больных с MSI-статусом опухоли экспрессия PD-L1 не определяется. Вопрос об эффективности иммунотерапии в таких случаях, также как у больных с MSS типом опухоли, сопровождающимся высоким уровнем экспрессии PD-L1, практически не изучен. Наше наблюдение демонстрирует высокую эффективность химио-иммунотерапии с включением PD-L1/PD-1-ингибитора у больной с MSI-типом опухоли без экспрессии PD-L1 (CPS = 0). Это может предполагать наличие других факторов, обуславливающих чувствительность MSI опухолей к иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение MSI статуса у больных раком желудка можно рекомендовать уже на этапе первичной диагностики не только в случае диссеминированной стадии, но и при местнораспространенной опухоли. Это позволит более точно оценить прогноз заболевания и планировать лечение с учетом чувствительности опухолей данного фенотипа к терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Возможно, именно MSI статус следует рассматривать как более точный биомаркер эффективности иммунотерапии по сравнению с уровнем экспрессии PD-L1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.252.
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021.252 p (In Russ.)
3. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
4. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202–9. <https://doi.org/10.1038/nature13480>

5. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21(5):449–456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
6. Tran-Minh M.L., Lehmann-Che J., Lambert J., et al. Prevalence and prognosis of microsatellite instability in oesogastric adenocarcinoma, NORDICAP 16–01. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45(4):101691. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101691>
7. Narita Y., Muro K. Updated immunotherapy for gastric cancer. *J Clin Med* 2023;12(7):2636. <https://doi.org/10.3390/jcm12072636>
8. Saeterdal I., Bjørheim J., Lislud K., et al. Frameshift-mutation-derived peptides as tumor-specific antigens in inherited and spontaneous colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(23):13255–60. <https://doi.org/10.1073/pnas.231326898>
9. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(35):p.3392–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>
10. Derks S., Liao X., Chiaravalli A.M., et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget* 2016;7(22):32925–32. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9076>
11. Sun H., Nered S., Tryakin A., et al. Microsatellite instability (MSI) in patients with gastric cancer (GC) and correlation with PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 2024;42(3_suppl):389–389. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.389
12. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и соавт. Прогностическая значимость микросателлитной нестабильности у больных раком желудка, получающих неоадьювантную терапию. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):275–284. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284>.
Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A., et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability. *Voprosy Onkologii* 2023;69(2):275–284. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284> (In Russ.)
13. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и соавт. Результаты комбинированного лечения резектабельного рака желудка в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности. *Тазовая хирургия и онкология* 2023;13(2):17–26. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-2-17-26>.
Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A., et al. The results of treatment for resectable gastric cancer with microsatellite instability. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2023;13(2):17–26. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2023-13-2-17-26> (In Russ.)
14. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: an exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1197–1203. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6762>
15. Hashimoto T., Kurokawa Y., Takahashi T., et al. Predictive value of MLH1 and PD-L1 expression for prognosis and response to preoperative chemotherapy in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2019;22(4):785–792. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-00918-4>
16. Nappo F., Fornaro L., Pompella L., et al. Pattern of recurrence and overall survival in esophagogastric cancer after perioperative FLOT and clinical outcomes in MSI-H population: the PROSECCO Study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023;149(9):6601–6611. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04636-y>
17. Choi Y.Y., Kim H., Shin S.J., et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Ann Surg* 2019;270(2):309–316. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002803>
18. Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M., et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10294):27–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
19. Marrelli D., Polom K., Pascale V., et al. Strong Prognostic Value of Microsatellite Instability in Intestinal Type Non-cardia Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(3):943–50. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4931-3>
20. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>
21. Tabernero J., Van Cutsem E., Bang Y.J., et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 2019;37(18_suppl):LBA4007-LBA4007. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA4007
22. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
23. André T., Tougeron D., Piessen G., et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol* 2023;41(2):255–265. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00686>

24. Al-Batran S.E., Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., et al. A randomized, open-label, phase II/III efficacy and safety study of atezolizumab in combination with FLOT versus FLOT alone in patients with gastric cancer and adenocarcinoma of the oesophagogastric junction and high immune responsiveness: the IKF-S633/DANTE trial, a trial of AIO in collaboration with SAKK. *J Clin Oncol* 2023;41:TPS4177. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS4177

ВКЛАД АВТОРОВ

С. Н. Неред, П. В. Кононец: существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение статьи;

Р. Н. Джамалиддинова, Хэнянь Сунь: планирование научной работы, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

А. А. Трякин, И. С. Стилиди: составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

ORCID АВТОРОВ

Неред Сергей Николаевич

<https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Джамалиддинова Равиля Нурисламовна

<https://orcid.org/0009-0000-4681-8527>

Сунь Хэнянь

<https://orcid.org/0000-0001-5574-0047>

Трякин Алексей Александрович

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

Кононец Павел Вячеславович

<https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

Стилиди Иван Сократович

<https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 05.07.2024,

прошла рецензирование 22.08.2024,

принята в печать 22.10.2024

AUTHORS' CONTRIBUTION

S. N. Nered, P. V. Kononets: significant contribution to the development of the concept, analysis of scientific work, statistical processing and analysis of data, drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the article;

R. N. Dzamaliddinova, Henian Sun: analysis of scientific work, statistical processing and analysis of data, drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content;

A. A. Tryakin, I. S. Stilidi: drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content, the final availability of the required version of the manuscript.

ORCID OF AUTHORS

Nered Sergei Nikolaevich

<https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Dzhamaliddinova Ravilya Nurislamovna

<https://orcid.org/0009-0000-4681-8527>

Henian Sun

<https://orcid.org/0000-0001-5574-0047>

Tryakin Aleksei Aleksandrovich

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

Kononets Pavel Vyacheslavovich

<https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

Stilidi Ivan Sokratovich

<https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-015>

Хориокарцинома яичников: роль молекулярно-генетического исследования в дифференциальной диагностике гестационных и негестационных форм

А. Н. Летучих^{1,2}, А. С. Абляметова^{1,2}, А. В. Зоринова^{1,2}, Э. Р. Израелян¹, А. С. Царева¹, А. А. Румянцев¹

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

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ангелина Николаевна Летучих letuchih1998@mail.ru

Тактика лечения гестационной и негестационной хориокарциномы яичников имеет ряд различий, в связи с чем их дифференциальная диагностика требует особого внимания. Внедрение молекулярно-генетического тестирования, определяющего наличие отцовского генетического материала в опухоли, позволяет достоверно определить происхождение хориокарциномы яичников. Представленный клинический случай демонстрирует значение данного метода исследования в дифференциальной диагностике гестационных и негестационных форм хориокарциномы яичников.

Ключевые слова: герминогенная опухоль, негестационная хориокарцинома яичников, гестационная хориокарцинома яичников, молекулярно-генетическое тестирование, определение аллелей партнера в опухолевом материале.

Для цитирования: Летучих А.Н., Абляметова А.С., Зоринова А.В. и соавт. Хориокарцинома яичников: роль молекулярно-генетического исследования в дифференциальной диагностике гестационных и негестационных форм. Злокачественные опухоли 2024;14(4):84–90. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-015>

Choriocarcinoma of the ovaries: the role of molecular-genetic testing in the differential diagnosis of gestational and non-gestational forms

A. N. Letuchikh^{1,2}, A. S. Ablyametova^{1,2}, A. V. Zorinova^{1,2}, E. R. Israelyan¹, A. S. Tsareva¹, A. A. Rumyantsev¹

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

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Angelina Nikolaevna Letuchikh letuchih1998@mail.ru

The treatment approach for gestational and non-gestational ovarian choriocarcinoma has several differences, and their differential diagnosis requires special attention. The implementation of molecular-genetic testing which determines the presence of paternal genetic material in the tumor allows for a reliable determination of the origin of ovarian choriocarcinoma. The presented clinical case demonstrates the importance of this method in the differential diagnosis of gestational and non-gestational forms of ovarian choriocarcinoma.

Keywords: Germ cell tumor, non-gestational choriocarcinoma of the ovaries, gestational choriocarcinoma of the ovaries, molecular-genetic testing, determination of alleles of the partner in tumor material.

For citation: Letuchikh A.N., Ablyametova A.S., Zorinova A.V., et al. Choriocarcinoma of the ovaries: the role of molecular-genetic testing in the differential diagnosis of gestational and non-gestational forms. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(4):84–90 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-015>

ВВЕДЕНИЕ

Хориокарцинома яичников (ХЯ) относится к редким злокачественным опухолям и характеризуется быстрым инвазивным ростом, гематогенным метастазированием и повышенным уровнем бета-хорионического гонадотро-

пина (бета-ХГЧ) в плазме крови. Выделяют две основные формы ХЯ: наиболее частая — гестационная (связанная с настоящей или предшествовавшей беременностью) и негестационная [1].

Негестационная хориокарцинома яичников (НХЯ) — гистологический подтип недисгерминозных герминогенных

опухолей (ГО). Патоморфологически НХЯ классифицируется как «чистая» хориокарцинома (не содержащая других недисгерминомных компонентов) и смешанная [2,3]. Частота встречаемости «чистой» НХЯ составляет 0,6% всех случаев злокачественных новообразований яичников [4].

Гистологически гестационная и негестационная формы хориокарциномы имеют идентичную картину: аномальную гиперплазию и анаплазию трофобласта, отсутствие ворсин хориона, высокий пролиферативный индекс, а также наличие кровоизлияний и некрозов в опухолевой ткани [5]. Стандартные методы обследования не позволяют отличить подтипы ХЯ между собой из-за их морфологических и клинических сходств [6].

В настоящее время наиболее достоверным способом дифференциальной диагностики НХЯ от гестационной хориокарциномы яичников (ГХЯ) является проведение молекулярно-генетического тестирования, в основе которого лежит определение аллелей партнера в опухолевом материале [3]. ГХЯ всегда ассоциированы с наличием отцовского генетического материала в опухоли, в отличие от НХЯ, происхождение которых связано с пороками развития первичной половой клетки в эмбриогенезе [7,8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е., 38 лет, с февраля 2022 года планировала беременность. В начале июня этого же года в связи с задержкой менструации (последний день менструации — 27.04.2022, цикл — 28 дней) было выполнено УЗИ органов малого таза, по результатам которого визуализировалось образование левого яичника. При комплексном обследовании выявлены множественное метастатическое поражение легких, единичный очаг в S4a–S3 печени. Уровень СА125 от 25.06.2022 — 87 ЕД/мл. По месту жительства установлен предварительный диагноз — рак яичников (РЯ), 15.07.2022 пациентка была прооперирована в объеме экстирпации матки с придатками. По данным гистологического исследования (ГИ) — в левом яичнике морфологическая картина опухоли соответствовала хориокарциноме.

После оперативного лечения в августе 2022 года была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием, по результатам которой все ранее определяемые очаги увеличились в размерах. Наиболее крупные из них: в S6 правого легкого до 2,4 × 2,2 см; в S4a–S3 печени до 2,7 см; по висцеральной поверхности правой доли печени выявлялось отграниченное жидкостное образование с геморрагическим содержимым размерами 9,0 × 7,0 см; также отмечена уретеропиелозктазия слева.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза от 07.09.2022 в полости таза определялись множественные опухолевые узлы неоднородной кистозно-солидной структуры, сливающиеся между собой, общими размерами до 10,7 × 9,7 × 8,9 см; вдоль общих подвздошных сосудов — опухолевые лимфатические узлы размерами до 1,5 × 1,2 × 1,9 см справа и до 3,9 × 3,8 см слева.

Пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина для определения дальнейшей тактики лечения.

Уровень онкомаркеров от 02.09.2022: бета-ХГЧ — 659238 мМЕ/мл, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 1403 Ед/л, альфа-фетопротеин (АФП) в пределах референсных значений. Несмотря на распространенность заболевания, соматический статус по шкале ECOG — 0.

Учитывая результат ГИ, первичную локализацию опухоли в левом яичнике, уровень бета-ХГЧ, заболевание было расценено как распространенная ХЯ. Собрав детальный гинекологический анамнез — предшествовавшие роды в январе 2021 года, планируемая вторая беременность с февраля 2022 года, задержка менструального цикла (последний день менструации — 27.04.2022, цикл — 28 дней), был установлен предварительный диагноз: диссеминированная злокачественная трофобластическая опухоль, исходящая из левых придатков, сверхвысокий риск лекарственной резистентности (18 баллов по шкале FIGO). Для дифференциальной диагностики ХЯ и окончательного подтверждения диагноза гистологический материал был отдан на молекулярно-генетическое исследование (МГИ). Однако, учитывая распространенность заболевания, высокую курательность опухоли, коллегиально было принято решение, не дожидаясь результатов МГИ, начать лекарственное лечение.

Уровень бета-ХГЧ от 13.09.2022 (до начала лечения) — 350726 мМЕ/мл. В связи с выраженной пиелозктазией слева была установлена нефростома.

Принимая во внимание высокие риски распада опухоли и жизнеугрожающего кровотечения, первый курс химиотерапии (ХТ) был проведен в стабилизирующем режиме по схеме EP (этопозид, цисплатин) (табл. 1).

Таблица 1. Стабилизирующий режим EP

Table 1. Low-dose EP induction chemotherapy

Дата введения	Препараты
13.09.2022	Этопозид 100 мг/м ²
14.09.2022	Цисплатин 20 мг/м ² (24-часовая инфузия)
16.09.2022	Этопозид 100 мг/м ² , цисплатин 20 мг/м ²
20.09.2022	Этопозид 100 мг/м ² , цисплатин 20 мг/м ²
21.09.2022	Этопозид 100 мг/м ² , цисплатин 20 мг/м ²

С 13.09.2022 по 21.09.2022 проведено два двухдневных блока стабилизирующего курса ХТ в режиме EP. В связи с развитием затяжной гематологической токсичности (тромбоцитопении 3 степени, нейтропении 4 степени, фебрильной нейтропении 3 степени) третий блок курса не проводился. После восстановления лабораторных показателей крови лечение было продолжено по схеме ЕМА-EP. С 05.10.2022 по 12.10.2022 проведен первый курс ХТ в данном режиме. В связи с затяжной тромбоцитопенией 4 степени и нейтропенией 4 степени начало очередного курса

было задержано на 9 дней. С 28.10.2022 по 04.11.2022 проведен второй курс ХТ с редукцией дозы этопозида на 20%, в интервале после которого наблюдались анемия 2 степени, нейтропения 4 степени, тромбоцитопения 3 степени. Проведение третьего курса было задержано на 6 дней.

Учитывая гематологическую токсичность, несоблюдение дозоинтенсивности ХТ, коллегиально было принято решение о продолжении лечения в режиме ВЕР. С 17.11.2022 по 22.11.2022 проведен третий курс ХТ в модифицированном режиме ВЕР с редукцией дозы этопозида до 300 мг/м² суммарно, в интервале отмечена гематологическая токсичность 3–4 степени. С 13.12.2022 по 27.12.2022 проведен четвертый курс ХТ (суммарная доза этопозида — 280 мг/м²) в прежнем режиме. При поступлении на пятый курс отмечено снижение уровня бета-ХГЧ менее чем на 10% в трех последовательных анализах крови (плато, график 1). Пациентка обсуждена на онкологическом консилиуме, было рекомендовано проведение второй линии терапии в режиме: пембролизумаб 400 мг в/в капельно в день 1, каждые 6 недель. Первый курс второй линии лекарственного лечения проведен 10.01.2023.

По данным молекулярно-генетического тестирования от 26.01.2023: в опухолевом материале не выявлено дополнительных аллелей, соответствующих генотипу партнера пациентки, также наблюдался субтотальный некроз опухоли, процент опухолевых клеток не превышал 15% на площадь среза. Длительное ожидание результата МГИ (4 месяца) было связано с отсутствием необходимых реагентов в лаборатории.

Пациентка повторно обсуждена на консилиуме, в связи с отсутствием аллелей партнера в опухолевом материале

диагноз трактован как недисгерминозная ГО левого яичника. Было принято решение завершить иммунотерапию (ИТ) с дальнейшим рассмотрением вопроса о проведении циторедуктивной операции при наличии резидуальных очагов более 1 см.

По данным ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ от 05.04.2023-в малом тазу сохранялся опухолевый конгломерат размерами 6×5 см, вовлекающий левый мочеточник, определялось опухолевое поражение печени (очаги до 3 см), легких (до 1 см).

Выполнена циторедуктивная операция 12.05.2023 в объеме: удаление остаточной опухоли малого таза, уретеротомия, установка мочеточникового стента, ушивание мочеточника, атипичная резекция правой доли печени. По результатам ГИ был достигнут полный патоморфологический ответ, в пределах исследуемого материала признаков неопластического процесса не обнаружено. При наблюдении за пациенткой в течение 11 месяцев, данных за прогрессирование заболевания не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае пациентке с предварительным неверифицированным диагнозом РЯ на первом этапе была выполнена экстирпация матки с придатками. Важно отметить, что диагноз РЯ устанавливается на основании ГИ материала, полученного во время операции (выполняется срочное интраоперационное ГИ) или при биопсии на дооперационном этапе [9]. В случае, если результат противоречит диагнозу РЯ, тактика лечения меняется в зависимости от полученного гистологического заключения.

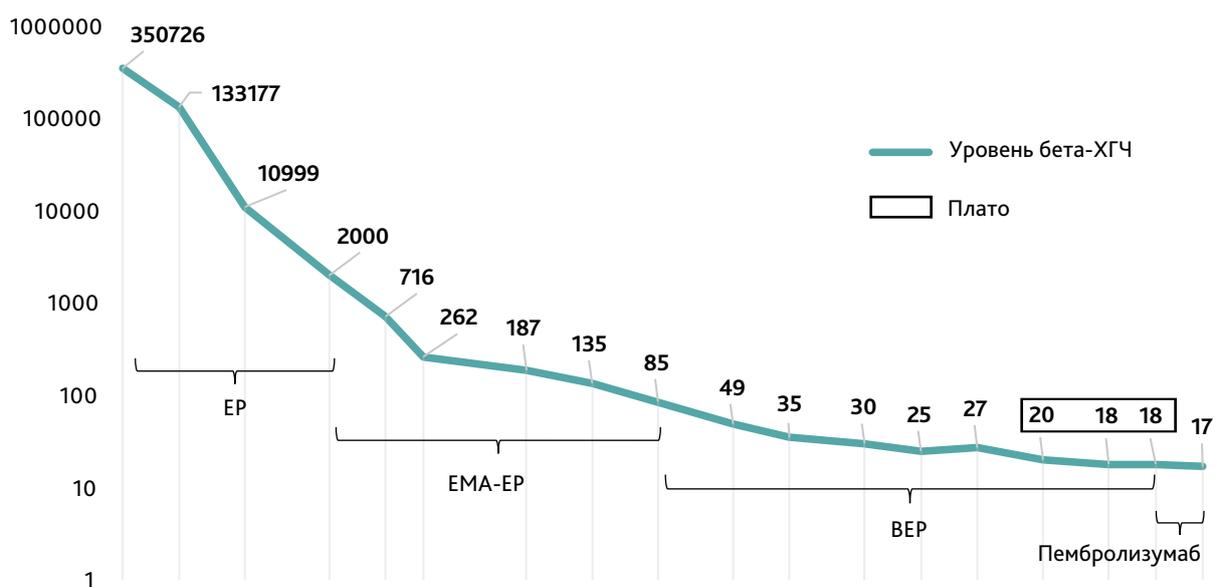


График 1. Динамика уровня бета-ХГЧ

Graph 1. Dynamics of beta-hCG

По данным ГИ у пациентки была верифицирована хориокарцинома, исходящая из левых придатков. Учитывая выраженную эффективность ХТ при данной опухоли и желание пациентки сохранить репродуктивную функцию, объем выполненного хирургического вмешательства носил калечащий характер.

Высокая чувствительность ХЯ к ХТ вне зависимости от подтипа обуславливает главенствующие позиции данного метода лечения над другими, позволяя сохранить репродуктивную функцию у большинства пациенток. Принципы хирургического подхода в лечении ХЯ различны: пациенткам с НХЯ необходимо удаление всех резидуальных проявлений болезни более 1 см после завершения ХТ [10], в то время как при ГХЯ оперативное вмешательство не является стандартом лечения [11].

Основные отличия в подходах лечения распространенных форм НХЯ и ГХЯ представлены в таблице 2 [10–12].

До недавнего времени основным способом дифференциальной диагностики НХЯ и ГХЯ был детальный сбор гинекологического анамнеза [13]. Предшествующая беременность является основополагающим условием постановки диагноза гестационной хориокарциномы, однако клинические диагностические критерии ненадежны, за исключением случаев, когда на момент постановки диагноза у пациентки ранее не было половых контактов [7,13–15]. Наиболее достоверный способ идентификации происхождения ХЯ — молекулярно-генетическое тестирование, определяющее наличие аллелей партнера в опухолевом материале, однако ожидание результата этого исследования может занимать более одного месяца, что в ряде случаев приводит к отсрочке начала адекватного лечения.

В работе Fisher R. A. et al. в 1992 году представлена серия клинических наблюдений, в которой впервые гестационная хориокарцинома была верифицирована методом анализа ДНК с использованием определенных клонированных последовательностей генома (ДНК зондов) для анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов путем сравнения образцов крови, полученных от пациентки и ее партнера. На основании результатов этой работы у пациентки с изначально установленным диагнозом ГХЯ по данным МГИ отсутствовал отцовский генетический материал в опухоли, что подтвердило диагноз НХЯ. Дороговизна метода и низкая доступность не позволили ему войти в широкую клиническую практику [7].

В настоящее время флуоресцентное микросателлитное генотипирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) лежит в основе определения аллелей в опухоли, совпадающих с генотипом партнера. В 1996 году впервые было использовано профилирование на основе коротких tandemных повторов (short tandem repeat — STR), обладающих высокой специфичностью, генетической и соматической стабильностью [16]. При таком подходе ряд полиморфных STR-локусов амплифицируются методом ПЦР с дальнейшей оценкой наличия аллелей партнера в опухолевом материале с помощью анализа STR [17].

В крупном ретроспективном анализе Alifrangis C. с соавторами проведена оценка показателей общей выживаемости (ОВ) в когортах пациенток, получивших первичное лекарственное лечение в режиме ЕМА-СО в периоды с 1979 по 1995 год и с 1995 по 2010 год, и ОВ составила 86,2% (n = 151) и 97,9% (n = 140) соответственно. Увеличение ОВ почти на 9% связано, во-первых, с проведением

Таблица 2. Отличия в подходах лечения распространенных форм НХЯ и ГХЯ

Table 2. Differences in the treatment approaches for advanced gestational and non-gestational ovarian choriocarcinoma

	НХЯ	ГХЯ
Оценка риска развития резистентности к лекарственной терапии	–	Прогностические критерии FIGO 2020 года
I линия лекарственного лечения	ВЕР, при противопоказаниях к назначению блеомицина — PEI, EP	В зависимости от риска развития лекарственной резистентности: монохимиотерапия (метотрексат, дактиномицин), ЕМА-СО, ЕМА-ЕР
Количество курсов ХТ	При отсутствии резидуальной опухоли — 3 курса	До нормализации бета-ХГЧ + 2–3 консолидирующих курса
	При наличии резидуальной опухоли — 4 курса	
Хирургическое лечение	После завершения ХТ — удаление всех резидуальных проявлений болезни ≥ 1 см	Не является стандартом лечения
II линия лекарственного лечения	TIP, VelP	1. Эскалирование режима в зависимости от ранее проводимой ХТ: <ul style="list-style-type: none"> метотрексат → дактиномицин/ЕМА-СО ЕМА-СО → ЕМА-ЕР 2. Альтернативные режимы при резистентности опухоли к режиму ЕМА-ЕР: TP/TE, ВЕР, VIP, ICE, TIP. 3. Дополнительные режимы: пембролизумаб/авелумаб/ниволумаб
III линия лекарственного лечения	TGO, GemOx, при dMMR/MSI-H — пембролизумаб	

в когорте 2 (лечение с 1995 по 2010 год) низкодозовой ХТ в режиме EP пациенткам с факторами риска жизнеугрожающих осложнений. Такой подход привел к снижению частоты развития ранних смертей до 0,7%, в отличие от когорты 1 (с 1979 по 1995 год — 7,3%), получившей ХТ в полных дозах. Во-вторых, причина наблюдаемого улучшения ОВ также связана с применением МГИ, позволившего исключить опухоли негестационного происхождения, продуцирующие бета-ХГЧ (n = 6), летальность в данной подгруппе составила 100% [18].

Несмотря на отсутствующий результат МГИ на момент начала терапии, клинико-anamnestические данные указывали на ГХЯ сверхвысокого риска (18 баллов по FIGO), в связи с чем пациентке после проведения стабилизирующего курса продолжено лечение многокомпонентной платиносодержащей ХТ в режиме ЕМА-EP. Однако, учитывая выраженную гематологическую токсичность после проведения второго курса, этот режим был заменен на схему ВЕР.

Тактика ведения пациенток с ЗТО заключается в достижении нормализации концентрации бета-ХГЧ с последующим проведением 2–3 консолидирующих курсов ХТ [11]. В представленном клиническом наблюдении отмечено плато бета-ХГЧ после проведения второго курса ХТ в режиме ВЕР, что расценено как резистентность опухоли к проводимому лекарственному лечению.

В многоцентровое проспективное исследование II фазы TROPHIMMUN включались пациентки с ЗТО низкого (когорты А) и высокого (когорты В) рисков с резистентностью к одно- и многокомпонентной ХТ соответственно, которым проводили ИТ авелумабом. В когорте А была достигнута первичная конечная точка — частота нормализации бета-ХГЧ отмечена у 53% пациенток (n = 8) [19]. В когорте В лишь у 1 пациентки (14,3%) достигнута нормализация уровня бета-ХГЧ на фоне ИТ [20].

Ввиду отсутствия единых стандартов лечения ЗТО сверхвысокого риска при резистентности к первой линии ХТ нами назначена терапия отчаяния — ИТ пембролизумабом.

К моменту получения заключения МГИ был проведен один курс ИТ. Согласно полученному протоколу тести-

рования в опухолевом материале не обнаружены аллели партнера, что исключает гестационную природу хориокарциномы и окончательно подтверждает диагноз НХЯ. К моменту получения заключения МГИ был проведен один курс ИТ.

Исходя из данных клинических рекомендаций, первая линия лекарственного лечения НХЯ включает проведение многокомпонентной платиносодержащей ХТ (режим ВЕР) [10]. Однако в литературе имеются данные об успешном применении метотрексат-содержащих режимов ХТ (ЕМА-СО, ЕМА) у пациенток с НХЯ [21–23]. Принципы хирургического подхода в лечении НХЯ основаны на результатах исследований, полученных среди мужчин с ГО [10,12].

Учитывая результат МГИ, а также наличие у пациентки остаточной опухоли размерами более 1 см по данным контрольного обследования, ИТ была отменена, после чего выполнена циторедуктивная операция. По результатам ГИ достигнут полный лечебный патоморфоз.

Принимая во внимание различные подходы ведения гестационных и негестационных форм ХЯ, для подтверждения диагноза всем пациенткам с ХЯ рекомендовано выполнение МГИ, определяющего наличие аллелей партнера в опухолевом материале. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность данного метода, рутинное его применение в практике в настоящий момент затруднительно ввиду дороговизны, низкой доступности, а также длительного ожидания результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложности лечения НХЯ часто ассоциированы с некорректно проведенной дифференциальной диагностикой, недостаточной осведомленностью специалистов о данном заболевании, а также редкой ее встречаемостью. Описанный клинический случай демонстрирует возможности и ценность молекулярно-генетического тестирования ХЯ для окончательной верификации опухоли и назначения адекватного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bishop B.N., Edemekong P.F. Choriocarcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 4, 2023. PMID: 30571055
2. Liu X., Zhang X., Pang Y., et al. Clinicopathological factors and prognosis analysis of 39 cases of non-gestational ovarian choriocarcinoma. Arch Gynecol Obstet 2020;301(4):901–912. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05502-9>
3. Hayashi S., Abe Y., Tomita S., et al. Primary non-gestational pure choriocarcinoma arising in the ovary: A case report and literature review. Oncol Lett 2015;9(5):2109–2111. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2985>
4. Vance R.P., Geisinger K.R. Pure nongestational choriocarcinoma of the ovary. Report of a case. Cancer 1985;56(9):2321–2325. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19851101\)56:9<2321::aid-cnrcr2820560931>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19851101)56:9<2321::aid-cnrcr2820560931>3.0.co;2-q)
5. Exman P., Takahashi T.K., Gattas G.F., et al. Primary ovary choriocarcinoma: individual DNA polymorphic analysis as a strategy to confirm diagnosis and treatment. Rare Tumors 2013;5(2):89–92. <https://doi.org/10.4081/rt.2013.e24>
6. Lv L., Yang K., Wu H., et al. Pure choriocarcinoma of the ovary: a case report. J Gynecol Oncol 2011;22(2):135–9. <https://doi.org/10.3802/jgo.2011.22.2.135>
7. Fisher R.A., Newlands E.S., Jeffrey A.J., et al. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. Cancer 1992;69(3):839–845. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920201\)69:3<839::aid-cnrcr2820690336>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920201)69:3<839::aid-cnrcr2820690336>3.0.co;2-e)

8. Adow M.T., Gebresilasie S.F., Abebe N.A. Primary ovarian choriocarcinoma: rare entity. *Case Rep Obstet Gynecol* 2021;2021:4545375. <https://doi.org/10.1155/2021/4545375>
9. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):201–215.
Tyulandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., et al. Practical recommendations for drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *RUSSCO practical recommendations, part 1. Malignant tumors* 2023;13(3s2):201–215 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-201-215>
10. Гуторов С.Л., Новикова Е.Г., Румянцев А.А., и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных неэпителиальных опухолей яичников. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):216–234.
Gutorov S.L., Novikova E.G., Rummyantsev A.A., et al. Practical recommendations for drug treatment of malignant nonepithelial ovarian tumors. *RUSSCO practical recommendations, part 1. Malignant tumors* 2023;13(3s2):216–234 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-216-234>
11. NCCN Guidelines, Version 1.2024. Gestational Trophoblastic Neoplasia. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf
12. NCCN Guidelines, Version 1.2024. Testicular Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
13. Shao Y., Xiang Y., Jiang F., et al. Clinical features of a Chinese female nongestational choriocarcinoma cohort: a retrospective study of 37 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):325. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01610-6>
14. Yu X., Du Q., Zhang X., et al. Pure primary non-gestational choriocarcinoma originating in the ovary: A case report and literature review. *Rare Tumors* 2021;13:20363613211052506. <https://doi.org/10.1177/20363613211052506>
15. Kong B., Tian Y.J., Zhu W.W., Qin Y.J. A pure nongestational ovarian choriocarcinoma in a 10-year-old girl: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(3):574–578. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00973.x>
16. Lorigan P.C., Grierson A.J., Goepel J.R., et al. Gestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed by analysis of tumour DNA. *Cancer Lett* 1996;104(1):27–30. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(96\)04219-x](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04219-x)
17. Zhang X., Yan K., Chen J., Xie X. Using short tandem repeat analysis for choriocarcinoma diagnosis: a case series. *Diagn Pathol* 2019;14:93. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0866-5>
18. Alifrangis C., Agarwal R., Short D., et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(2):280–286. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1817>
19. You B., Bolze P.A., Lotz J.P., et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to single-agent chemotherapy: Cohort A of the TROPHIMMUN phase II trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3129–3137. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00803>
20. You B., Bolze P.A., Lotz J.P., et al. Avelumab in patients with gestational trophoblastic tumors with resistance to polychemotherapy: Cohort B of the TROPHIMMUN phase 2 trial. *Gynecol Oncol* 2023;168:62–67. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.11.005>
21. Yang Y., Zhang X., Chen D., et al. Adolescent non-gestational ovarian choriocarcinoma: report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2019;12(5):1788–1794. PMID: 31933999
22. Yamamoto E., Ino K., Yamamoto T., et al. A pure nongestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed with short tandem repeat analysis: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007 Jan-Feb;17(1):254–258. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00764.x>
23. Tsujioka H., Hamada H., Miyakawa T., et al. A pure nongestational choriocarcinoma of the ovary diagnosed with DNA polymorphism analysis. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):540–542. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00139-2](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00139-2)

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

ORCID АВТОРОВ

Летучих Ангелина Николаевна
<https://orcid.org/0000-0003-4481-4164>
Абляметова Авашерфе Сапуетовна
<https://orcid.org/0000-0002-6750-5201>

AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

ORCID OF AUTHORS

Letuchikh Angelina Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0003-4481-4164>
Ablyametova Avasherfe Sapuetovna
<https://orcid.org/0000-0002-6750-5201>

Зоринова Алина Владимировна

<https://orcid.org/0009-0004-4632-3195>

Израелян Эдгар Рудикович

<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Царева Анастасия Сергеевна

<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>

Румянцев Алексей Александрович

<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию 28.05.2024,
прошла рецензирование 11.07.2024,
принята в печать 11.07.2024

Zorinova Alina Vladimirovna

<https://orcid.org/0009-0004-4632-3195>

Israelyan Edgar Rudikovich

<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Tsareva Anastasiya Sergeevna

<https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>

Rumyantsev Aleksei Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

All patients signed informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-031>

Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Современные подходы к лечению рака пищевода»

Resolution on the results of the expert council on the topic “Modern approaches to the treatment of esophageal cancer”

Для цитирования: Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Современные подходы к лечению рака пищевода». Злокачественные опухоли 2024;14(4):91–94. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-031>

For citation: Resolution on the results of the expert council on the topic “Modern approaches to the treatment of esophageal cancer”. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(4):91–94 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-031>

28 августа 2024 г. состоялся Совет экспертов, на котором ведущие онкологи страны обсуждали вопросы по улучшению подходов к лечению рака пищевода.

Лечение злокачественных новообразований рака пищевода является актуальной и социально значимой проблемой. Ежегодно больше 500 000 человек заболевают раком пищевода в мире [1]. В России в 2023 году зарегистрировано более 7 тысяч пациентов.

Совет экспертов был создан для обсуждения современных методов лечения рака пищевода с акцентом на новейшие достижения в области иммунотерапии. Особое внимание уделено роли ингибиторов PD-1, таких как камрелизумаб, в лечении этого заболевания. Были рассмотрены результаты клинических исследований и данные по эффективности различных схем лечения. Выбор подхода к лечению плоскоклеточного рака пищевода зависит от стадии заболевания и состояния пациента. Современные опции лечения включают сочетание хирургии, химиолучевой терапии, лекарственной терапии, включая и иммунотерапию.

Однако остаются нерешенными вопросы и проблемы, связанные с лечением, которые были рассмотрены на этом Совете экспертов.

Ключевые слова: рак пищевода, иммунотерапия, камрелизумаб, химиотерапия

ВВЕДЕНИЕ

Целью Совета экспертов являлось расширение возможностей существующих инновационных методов лечения больных раком пищевода

Цели совета экспертов

- Обсуждение современных подходов к терапии рака пищевода и оценка эффективности и безопасности препарата камрелизумаб в исследованиях ESCORT, ESCORT 1st, а также ESCORT-NEO
- Определение возможного места препарата камрелизумаб в клинических рекомендациях и профиля пациента для назначения иммунотерапии.

Эпидемиология рака пищевода

Рак пищевода (РП) является серьезным онкологическим заболеванием, распространенность которого значительно

варьирует в зависимости от региона, этнической принадлежности и образа жизни. Заболеваемость и смертность от этого заболевания демонстрируют устойчивый рост во многих странах [1].

Частота заболевания

Заболеваемость: по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году в мире было зарегистрировано около 604 000 новых случаев рака пищевода, что делает его 7-м по частоте среди всех типов рака в мире. Абсолютное число умерших в мире составило 544 000 в 2020 году, что ставит рак пищевода на 6 место среди причин смертности от рака [1].

Региональные различия: наиболее высокий показатель заболеваемости отмечается в странах «пищеводного пояса», который простирается через Восточную Африку, Иран, Центральную Азию и Северо-Восточный Китай. В этих регионах заболеваемость может достигать 100 случаев на 100 000 человек. В то же время в Запад-

ной Европе и Северной Америке заболеваемость ниже, но за последние десятилетия отмечен рост числа случаев аденокарциномы пищевода, связанный с ожирением и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [1]. По данным отечественных онкологических регистров ежегодно в России регистрируется около 8000 новых случаев рака пищевода. Это выводит рак пищевода на 15 место в структуре онкологической заболеваемости среди всех злокачественных новообразований в стране (5,4 случаев на 100000 населения) [2].

Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины. Соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет 6:1. Это связано с тем, что курение и употребление алкоголя, которые являются основными факторами риска, более распространены среди мужчин [2].

Актуальные схемы лечения

Современные подходы к терапии 1 линии нерезектабельного плоскоклеточного рака пищевода включают комбинации иммунотерапевтических агентов и химиотерапии, которые достоверно увеличивают как выживаемость без прогрессирования, так и общую выживаемость, что подтверждается данными клинических исследований и данными реальной клинической практики [3,4]. Во второй линии используется монотерапия иммуноонкологическими препаратами, которая демонстрирует невысокую эффективность и нуждается в дальнейшем улучшении [5]. Современные иммуноонкологические препараты имеют ограничения, связанные с уровнем экспрессии PD-L1, и эффективны только у пациентов с высоким уровнем PD-L1 [4].

О ПРЕПАРАТЕ КАМРЕЛИЗУМАБ

Камрелизумаб является ингибитором иммунных контрольных точек, который блокирует белок PD-1 (программируемая клеточная смерть-1), экспрессируемый на поверхности Т-лимфоцитов. Препарат активирует иммунную систему, позволяя ей эффективно бороться с опухолевыми клетками. Камрелизумаб был разработан и активно используется в Китае для лечения различных злокачественных опухолей, в том числе рака пищевода [6]. Для препарата характерна более высокая афинность к PD-1, по сравнению с уже применяющимися в России ингибиторами PD-1, низкий уровень связывания Fc-фрагмента, а также связывание с гликозилированными рецепторами PD-1 [6].

Механизм действия

Камрелизумаб, как и другие ингибиторы PD-1, блокирует взаимодействие PD-1 с его лигандом PD-L1, экспрессируемым на опухолевых и иммунных клетках. Это подавляет «тормозной» механизм иммунной системы и позволяет Т-клеткам распознавать и атаковать опухолевые клетки, что делает препарат эффективным средством в лечении опухолей, избегающих иммунного надзора [7].

Применение при раке пищевода

Исследования показали, что камрелизумаб эффективен в лечении плоскоклеточного рака пищевода, как у пациентов с метастатическим и рецидивирующим заболеванием, так и при использовании в неоадьювантном режиме. В первой и второй линиях терапии рака пищевода препарат показал хорошие результаты в увеличении общей выживаемости (ОВ) и времени без прогрессирования (ВБП) у пациентов, у которых стандартные методы лечения (например, химиотерапия) не дали желаемого эффекта. Согласно данным, представленным в подгрупповых анализах клинических исследований, уровень экспрессии PD-L1 не оказывал статистически значимого влияния на эффективность камрелизумаба в терапии рака пищевода [8].

Ключевые исследования камрелизумаба при раке пищевода

Исследование ESCORT (III фаза)

Цель: оценка эффективности и безопасности монотерапии камрелизумабом у пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода после ранее проведенного лечения.

Результаты: в группе, получавшей камрелизумаб, медиана общей выживаемости составила 8,3 месяца по сравнению с 6,2 месяцами в группе химиотерапии (доцетаксел, иринотеркан). Камрелизумаб продемонстрировал снижение риска смерти по сравнению с химиотерапией второй линии на 27% ($p = 0,0010$) [8].

Исследование ESCORT-1st (III фаза)

Цель: оценка комбинации камрелизумаба и химиотерапии (паклитаксел и цисплатин) у пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком пищевода в сравнении с аналогичным режимом химиотерапии.

Результаты: в группе комбинированной терапии медиана общей выживаемости составила 15,3 месяца, что выше, чем у пациентов, получавших только химиотерапию (12,0 месяцев, HR 0,70, $p = 0,001$). Также, частота контроля заболевания (ЧКЗ) была достоверно выше в группе камрелизумаба по сравнению с группой сравнения — 72,1% против 62,1% [9].

Исследование ESCORT-NEO (III фаза):

Цель: изучение использования камрелизумаба в неоадьювантной терапии у пациентов с локализованным плоскоклеточным раком пищевода.

Результаты: у пациентов, получавших камрелизумаб в комбинации с химиотерапией (цисплатин + паклитаксел/наб-паклитаксел) перед операцией, наблюдалась высокая частота полного патоморфологического ответа (камрелизумаб + цисплатин + наб-паклитаксел — 28%, камрелизумаб + цисплатин + паклитаксел — 15,4%) [10,11].

Резюмируя, следует отметить, что при сравнении со стандартной химиотерапией комбинация камрелизумаба

с химиотерапией демонстрирует обнадеживающие данные по уровню частоты объективного ответа, демонстрирует преимущество по выживаемости без прогрессирования, хотя имеющиеся данные по общей выживаемости незрелые и требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с вышеизложенным участники Совета экспертов пришли к следующему:

1. Современные подходы к лечению нерезектабельных форм рака пищевода основываются на мультидисциплинарном подходе с применением химиотерапевтических агентов в комбинации с лучевой терапией, однако остаются нерешенные проблемы, а именно:
 - Современная терапия, обладающая высокой непосредственной эффективностью, не позволяет достичь долгосрочных удовлетворительных результатов. Длительность достигнутого эффекта на 1 линии ограничена.
 - Согласно проведенным клиническим исследованиям, добавление иммунотерапевтического препарата камрелизумаб к полихимиотерапии в первой и последующих линиях терапии больных раком пи-

щевода позволяет значительно увеличить медиану ОВ, ВБП, ЧОО и достичь высоких цифр контроля над заболеванием по сравнению с химиотерапией.

- Применение препарата камрелизумаб в неоадьювантном режиме при резектабельном процессе перспективно, однако требует получения дополнительных данных в отношении отдаленных онкологических результатов.
2. Камрелизумаб — современный представитель класса иммуноонкологических агентов, с весомыми данными по эффективности и безопасности, доказанными различными клиническими исследованиями. Результаты исследований ESCORT, ESCORT 1st и ESCORT-NEO являются убедительными по мнению экспертов.
 3. Для расширения возможностей терапии пациентов с диагностированным раком пищевода члены совета экспертов пришли к единогласному мнению о необходимости рассмотрения предложения по включению камрелизумаба в дополнение к другим анти-PD1 агентам в обновленные клинические рекомендации, после завершения регистрационных процедур.

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Петровакс», однако, компания не имела влияния на мнение экспертов.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Председатели:

Трякин Алексей Александрович, д. м. н., заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, Москва

Федянин Михаил Юрьевич, д. м. н., руководитель химиотерапевтической службы ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», научный консультант ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Участники:

Болотина Лариса Владимировна, д. м. н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Владимирова Любовь Юрьевна, д. м. н., профессор, заведующая отделом лекарственного лечения опухолей, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Гамаюнов Сергей Викторович, д. м. н., главный врач ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород

Деньгина Наталья Владимировна, к. м. н., заведующая отделением радиотерапии ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», главный врач Центра лучевой терапии "R-Spei", Ульяновск

Карабина Елена Владимировна, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула

Нестерова Альфия Ирековна, к. м. н., руководитель отдела трансляционной онкологии и телемедицинских технологий ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. профессора М.З. Сигала Минздрава Республики Татарстан», Казань

Рыков Иван Владимирович, к. м. н., заведующий отделением онкологии ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», преподаватель кафедры онкологии СПбГУ, Санкт-Петербург

Стряковский Даниил Львович, к. м. н., руководитель химиотерапевтического отделения Городской онкологической больницы № 62, Москва

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобиллиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Globocan <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/6-oesophagus-fact-sheet.pdf>, 2022. (дата обращения 22.08.2024)
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.275 с.
Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2023.275 p (In Russ.)
3. Рак пищевода и кардии - ассоциация онкологов России. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-pishhevoda-i-kardii_aor_30.03.2021.pdf (дата обращения: 15.10.2024).
Esophagus and cardia cancer - Russian Association of Oncologists. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-pishhevoda-i-kardii_aor_30.03.2021.pdf (Accessed: 15 October 2024).
4. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Райс А.Б. и соавт. Мета-анализ исследований эффективности добавления анти-PD1 антител к химиотерапии первой линии распространённого рака пищевода. Злокачественные опухоли. 2023;13(2):29–55. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-3>.
Fedyanin M.Yu., Tryakin A.A., Rays A.B., et al. Meta-analysis of studies on the effectiveness of adding anti-PD1 antibodies to the first-line chemotherapy in advanced esophageal cancer. *Malignant tumours*. 2023;13(2):29–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-2-3>
5. Gao, T.T., Shan J.H., Yang Y.X., et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapy for patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2022;992. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10086-5>
6. Chu C.W., Caval T., Alisson-Silva F., et al. Variable PD-1 glycosylation modulates the activity of immune checkpoint inhibitors. *Life Sci Alliance* 2024;7(3):e202302368. <https://doi.org/10.26508/lsa.202302368>
7. Na Z., Yeo S.P., Bharath S.R., et al. Structural basis for blocking PD-1-mediated immune suppression by therapeutic antibody pembrolizumab. *Cell Res* 2017;27(1):147–150. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.77>
8. Huang J., Xu J., Chen Yu., et al. Camrelizumab versus investigator’s choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCOR): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(6):832–842. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30110-8)
9. Luo H., Lu J., Bai Yu., et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: The ESCORT-1st randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326(10):916–925. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12836>
10. Escort-Neo: PCR data favor addition of pCR Data Favor Addition of Immunotherapy to Neoadjuvant Therapy in Resectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma 2024. Available at: <https://dailynews.ascopubs.org/do/escort-neo-pcr-data-favor-addition-immunotherapy-neoadjuvant-therapy-resectable-locally>
11. Qin J., Xue L., Hao A., et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without camrelizumab in resectable esophageal squamous cell carcinoma: the randomized phase 3 ESCORT-NEO/NCCES01 trial. *Nature Medicine* 2024;30:2549–2557. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03064-w>

Статья поступила в редакцию 18.10.2024,
прошла рецензирование 29.11.2024,
принята в печать 06.12.2024

A large grid of dots for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of small black dots arranged in a regular pattern across the page.

A large grid of dots for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of small black dots arranged in a regular pattern across the page.



malignanttumors.org