



Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том / Vol. 15
№ 4 • 2025

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 11 Эпидемиология эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений, предикторы их развития и связь с исходами злокачественных опухолей
- 26 Эффективность поддерживающей терапии олапарибом у пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников: ретроспективный анализ данных реальной клинической практики

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 33 Эффективность химиоиммунотерапии в первой линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 и клинической пользы в соответствии с критериями ESMO-MCBS и RUSSCO: результаты мета-анализа
- 47 Роль адъювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки ранних стадий после хирургического вмешательства
- 56 Применение технологий искусственного интеллекта для прогнозирования риска рецидива при раке поджелудочной железы. Систематический обзор литературы и мета-анализ
- 65 Оценка потребности в финансовом обеспечении лекарственной терапии анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями за счет средств обязательного медицинского страхования

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 75 Сложное хирургическое лечение гигантской забрюшинной липосаркомы: клинический случай

КОНСЕНСУС

- 82 Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы хирургического лечения

РЕЗОЛЮЦИЯ

- 91 Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Актуальные вопросы терапии первой линии НМРЛ»

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

Издание Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии»

Ежеквартальный
рецензируемый
научно-практический
журнал

Том 15 №4 • 2025

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 проведённых клинических, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных исследованиях, обзоров, лекций, описаний клинических случаев, а также вспомогательных материалов по лечению злокачественных новообразований.

Адрес редакции:
Трубная, 25, корп. 1, этаж 2,
Москва, 127051
+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. 2025. Том 15. № 4. 1-96

© Оформление, верстка. RUSSCO, 2025

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс» — 71159

Отпечатано в типографии ООО «Олимп», 127560, Москва, ул. Плещеева, д. 24

Тираж 4500 экз.

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно.

Издается ежеквартально с 2011 г.



Учредитель и издатель:
Общероссийская
общественная организация
«Российское общество
клинической онкологии»
www.rosoncoweb.ru

ВЫСЛАТЬ МАТЕРИАЛЫ
для публикации в электронно-
редакционную систему

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Носов Дмитрий Александрович, д. м. н., профессор РАН, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления делами Президента РФ, главный внештатный онколог ГМУ УД Президента РФ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аллахвердиев Ариф Керимович, д. м. н., заведующий отделением торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Барчук Антон Алексеевич, к. м. н., директор научного центра «Институт междисциплинарных медицинских исследований», Санкт-Петербург, Россия

Бесова Наталия Сергеевна, к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Бредер Валерий Владимирович, д. м. н., заведующий отделом лекарственного лечения, ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Волков Никита Михайлович, к. м. н., заместитель директора по химиотерапевтическому и радиотерапевтическому лечению ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

Гречухина Катерина Сергеевна, к. м. н., заведующая химиотерапевтическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Демидова Ирина Анатольевна, к. м. н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией, врач-лабораторный генетик ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва, Россия

Долгушин Михаил Борисович, д. м. н., профессор, заведующий отделением рентгенологических и радионуклидных методов диагностики, врач-рентгенолог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Ефанов Михаил Германович, д. м. н., руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Загайнов Владимир Евгеньевич, д. м. н., профессор, главный внештатный трансплантолог Минздрава Нижегородской области, врач-онколог, хирург 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», заведующий кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Израилов Роман Евгеньевич, д. м. н., заведующий отделом инновационной хирургии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры факультетской хирургии № 2 ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Израэлян Эдгар Рудикович, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Калинин Алексей Евгеньевич, к. м. н., заведующий отделением опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Кекеева Татьяна Владимировна, к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпигенетики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д. м. н., онколог-маммолог отделения патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Коваленко Елена Игоревна, к. м. н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Королева Ирина Альбертовна, д. м. н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз», Самара, Россия

Кузнецова Олеся Алексеевна, врач-онколог, младший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Малихова Ольга Александровна, д. м. н., доцент ВАК, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им Савицкого РМАНПО, руководитель направления госпитальной эндоскопии ГК Мед Скан, врач-эндоскопист Института онкологии Хадасса, Москва, Россия

Малыгин Сергей Евгеньевич, к. м. н., пластический хирург Института пластической хирургии и косметологии, Москва, Россия

Нечушкина Валентина Михайловна, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе АНО «Научно-образовательный центр „Евразийская онкологическая программа“ ЕАФО», председатель экспертного совета „Health Direct“, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Москва, Россия

Никулин Максим Петрович, к. м. н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Протасова Анна Эдуардовна, д. м. н., профессор, заведующая учебной частью кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Романов Илья Станиславович, д. м. н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Рыков Иван Владимирович, к. м. н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клиники высоких технологий «Белоостров», доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Самойленко Игорь Вячеславович, к. м. н., старший научный сотрудник отделения опухолей кожи ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Синицын Валентин Евгеньевич, д. м. н., профессор Университетской клиники МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Трофимова Оксана Петровна, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии, врач-радиотерапевт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Хохлова Светлана Викторовна, д. м. н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Зарубежные редакторы

Митин Тимур, к. м. н., Орегонский университет здоровья и науки, медицинский директор онкологического центра QUALITY/OHSU, Портленд, США

Верморкен Ян, профессор, Университетская больница, Эдегем, Бельгия

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Болотина Лариса Владимировна, д. м. н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент РАН, Москва, Россия

Владиминова Любовь Юрьевна, д. м. н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Гладков Олег Александрович, д. м. н., профессор, директор клиники «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

Деньгина Наталья Владимировна, к. м. н., заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», директор Центра лучевой терапии „R-Spei“, Ульяновск, Россия

Жигулев Антон Николаевич, к. м. н., заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия

Жуков Николай Владимирович, д. м. н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

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

Зуков Руслан Александрович, д. м. н., профессор, главный врач КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Карабина Елена Владимировна, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула, Россия

Кононец Павел Вячеславович, к. м. н., заместитель директора по научной и лечебной работе — директор 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, директор 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., заведующий отделением химиотерапевтическим №1 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, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», главный специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Петровский Александр Валерьевич, д. м. н., заместитель директора по научной и образовательной деятельности ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделом онкомамологии, профессор кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Покатаев Илья Анатольевич, д. м. н., руководитель службы химиотерапевтического лечения Онкологический центр №1 «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина ДЗ г. Москвы», Москва, Россия

Раскин Григорий Александрович, д. м. н., заместитель главного врача по лабораторной медицине МИБС, профессор кафедры онкологии ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Румянцев Алексей Александрович, к. м. н., заведующий отделением лекарственных методов лечения злокачественных опухолей №4 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д. м. н., профессор, заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трякин Алексей Александрович, д. м. н., заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Тюляндин Сергей Алексеевич, д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Федянин Михаил Юрьевич, д. м. н., руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель департамента науки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Черных Марина Васильевна, к. м. н., заместитель директора по радиологическим методам лечения НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующая отделением радиотерапии, доцент кафедры онкологии, радиотерапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Malignant Tumors

ZLOKACHESTVENNYE OPUHOLI

A peer-reviewed
scientific and practical
quarterly journal

Vol. 15 No 4 • 2025

www.malignanttumors.org

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

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. 2025.
Vol 15. No 4. 1-96

© Design, layout. RUSSCO, 2025

Ural-Press catalogue index: 71159

Printed in the printing house
Olympus LLC

127560, Moscow, st. Pleshcheeva, 24
Circulation 4500 copies

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

Published quarterly since 2011



Founder and Publisher:
The all-Russian
public organization
Russian Society
of Clinical Oncology
www.rosoncweb.ru

SEND MATERIALS
for publication to the electronic
editorial system

EDITOR- IN-CHIEF

Nosov, Dmitriy A., DSc Med., Prof of RAS, Head of the Oncology Department of Anticancer Therapy of the Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Allakhverdiev, Arif A., DSc Med., Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

Barchuk, Anton A., PhD Med., Head of the Research Center of the European University's Institute of Interdisciplinary Medical Research, Saint Petersburg, Russian Federation

Besova, Natalia S., PhD Med. Leading Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Breder, Valerii V., DSc Med., Head of the Department of Drug Treatment, Leading Researcher of the Department of Drug Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 17, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Volkov, Nikita M., PhD Med., Deputy Director for Chemotherapeutic and Radiotherapeutic Treatment, N. P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russian Federation

Grechuchina, Ekaterina S., PhD Med., Head of the Chemotherapy Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

Demidova, Irina A., PhD Med., Head of the Molecular Biology Laboratory, Laboratory Geneticist Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russian Federation

Dolgushin, Mikhail B., DSc Med., Prof, Head of the Department of X-ray and Radionuclide Diagnostic Methods, Radiologist, Federal Center for Brain and Neurotechnology, Moscow, Russian Federation

Efanov, Mikhail G., DSc Med., Head of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

Zagainov, Vladimir E., DSc Med., Prof, Chief freelance transplantologist of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, Oncologist, Surgeon of the 2nd Oncology Department of Abdominal Oncology and X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Head of the Department of Surgical Diseases, Privolzhsky Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russian Federation

Izrailov, Roman E., DSc Med., Head of the Department of Innovative Surgery, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Health Department, Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Israelyan, Edgar R., Oncologist, Department of Drug Treatment Methods (Chemotherapeutic) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Kalinin, Alexey E., PhD Med., Head of the Department of Hepatopancreatobiliary Tumors, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Kekeeva, Tatiana V., PhD Med., Leading Researcher, Epigenetics Laboratory Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Kolyadina, Irina V., DSc Med., Oncologist-mammologist of the Department of Breast Pathology National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Kovalenko, Elena I., PhD Med., Senior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Koroleva, Irina A., DSc Med., Prof Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education of the Medical University “Reaviz”, Samara, Russian Federation

Kuznetsova, Olesya A., Oncologist, Junior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Malikhova, Olga A., DSc Med., Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitsky of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the Hospital Endoscopy Department, Med Scan Group of Companies, Endoscopist, Hadassah Institute of Oncology, Moscow, Russian Federation

Malygin, Sergey E., PhD Med., Plastic Surgeon, Oncologist, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

Nechushkina, Valentina M., DSc Med., Prof, Deputy Director for Research of the Scientific and Educational Center “Eurasian Oncology Program” EAFO, Chairman of the Expert Council “Health Direct”, Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics, Privolzhsky Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Nikulin, Maksim P., PhD Med., Senior Researcher, Department of Abdominal Oncology No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Protasova, Anna E., DSc Med., Prof, Head of the Academic Department of the Oncology Department, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Romanov, Ilya S., DSc Med., Senior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Rykov, Ivan V., PhD Med., Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Clinic of High Technologies “Beloostrov”, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with a Clinic, V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

Samoylenko, Igor V., PhD Med., Senior Researcher, Department of Skin Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Sinitsyn, Valentin E., DSc Med., Prof, Medical Research and Education Center, University Clinic, Moscow State University M.V. Lomonosov, Moscow, Russian Federation

Trofimova, Oksana P., DSc Med., Leading researcher at the Department of Radiotherapy, radiotherapist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Khokhlova, Svetlana V., DSc Med., Head of the Oncology Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Foreign Members

Mitin, Timur V., PhD Med., Associate Professor of Radiation Medicine at Oregon Health and Science University, Medical Director of the Tuality/OHSU Cancer Center, Portland, USA

Vermorken, Jan B., Prof, Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

Moore, Anna, PhD Phil., College of Human Medicine Michigan State University East Lansing, Michigan, USA

EDITORIAL COUNCIL

Bolotina, Larisa V., DSc Med., Head of the Chemotherapy Department, P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

Vladimirova, Lyubov Yu., DSc Med., Prof, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Gladkov, Oleg A., DSc Med., Prof, Director of the clinic “EVIMED”, Chelyabinsk, Russian Federation

Dengina, Natalya V., PhD Med., Head of the Radiological Department Regional Clinical Oncological Dispensary, Director of the R-Spei Radiation Therapy Center, Ulyanovsk, Russian Federation

Zhigulev, Anton N., PhD Med., Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Perm Regional Oncological Dispensary, Perm, Russian Federation

Zhukov, Nikolay V., DSc Med., Prof, Head of the Department of Interdisciplinary Oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Associate Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Zhukova, Lyudmila G.,
Corr. Member of RAS, DSc
Med., Prof, Deputy Director,
A. S. Loginov Moscow
Clinical Scientific Center,
Moscow Healthcare De-
partment, Moscow, Russian
Federation

Zukov, Ruslan A., DSc
Med., Prof, Chief Physician,
A.I. Kryzhanovskiy Kras-
noyarsk Regional Clinical
Oncological Dispensary,
Head of the Department of
Oncology and Radiation
Therapy with a Course of
Professional Development,
V.F. Voyno-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical
University, Krasnoyarsk,
Russian Federation

Karabina, Elena V., Head of
the Department of Anti-
tumor Drug Therapy, Tula
Regional Clinical Onco-
logical Dispensary, Tula,
Russian Federation

Kononets, Pavel V., PhD
Med., Deputy Director
for Scientific and Medical
Work — Director of the
N.N. Trapeznikov Research
Institute of Clinical Oncol-
ogy, N.N. Blokhin National
Medical Research Center of
Oncology, Moscow, Russian
Federation

Moiseyenko, Vladimir M.,
Corr. Member of RAS, DSc
Med., Prof, N.P. Napalkov
Saint Petersburg Clinical
Scientific and Practical Cen-
ter for Specialized Types of
Medical Care (Oncological),
Saint Petersburg, Russian
Federation

Moiseyenko, Fedor V., DSc
Med., Head of Chemo-
therapy Department No.
1, N.P. Napalkov Saint
Petersburg Clinical Scien-
tific and Practical Center
for Specialized Types of
Medical Care (Oncological),
Saint Petersburg, Russian
Federation

Orlova, Rashida V., DSc
Med., Prof, Head of the
Department of Oncology,
Faculty of Medicine, Chief
Specialist in Clinical Oncol-
ogy, Saint Petersburg State
University, City Clinical
Oncological Dispensary,
Saint Petersburg, Russian
Federation

Petrovsky, Aleksandr V., DSc
Med., Deputy Director for
Scientific and Educational
Activities, N.N. Blokhin
National Medical Research
Center of Oncology, Head of
the Department of Onco-
mammology, Professor of
the Department of Oncology
at the Institute of Clinical
Medicine, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical
University, Ministry of
Health of Russia (Sechenov
University), Moscow,
Russian Federation

Pokataev, Ilya A., DSc
Med., Head of Chemother-
apy Treatment Service,
Oncology Center No. 1 of
the City Clinical Hospital
named after S.S. Yudin of
the Moscow Department of
Health, Moscow, Russian
Federation

Raskin, Grigorii A., DSc
Med., Deputy Chief Physi-
cian for Laboratory Med-
icine at the Sergei Berezin
Medical Institute, Professor
of the Department of Oncol-
ogy, Saint Petersburg State
University, Saint Petersburg,
Russian Federation

Rumyantsev, Aleksey A.,
PhD Med., Head of the De-
partment of Drug Treatment
of Malignant Tumors No.
4, N.N. Blokhin National
Medical Research Center of
Oncology, Moscow, Russian
Federation

Semiglazova, Tatyana Yu.,
DSc Med., Prof, Head of
the Scientific Department
of Innovative Methods of
Therapeutic Oncology and
Rehabilitation, Leading
Researcher, Department
of Therapeutic Oncology,
N.N. Petrov National
Medical Research Center of
Oncology, Saint Petersburg,
Russian Federation

Tryakin, Aleksey A., DSc
Med., Deputy Director
for Research, Head of the
Oncology Department of
Drug Treatment Methods
(Chemotherapeutic) No. 2,
N.N. Trapeznikov Research
Institute of Clinical Oncol-
ogy, N.N. Blokhin National
Medical Research Center of
Oncology, Moscow, Russian
Federation

Tjulandin, Sergey A.,
DSc Med., Prof, Honored
Scientist of the Russian Fed-
eration, Chief Researcher of
the Department of Anti-
tumor Drug Therapy No.
2, N.N. Blokhin National
Medical Research Center of
Oncology, Moscow, Russian
Federation

Fedyanin, Mikhail Yu., DSc
Med., Head of Chemother-
apy Treatment Service,
Moscow Multidisciplinary
Clinical Center “Kommun-
narka”, Head of the Science
Department, N.N. Blokhin
National Medical Research
Center of Oncology, Head
of the Department of
Oncology, National Medical
and Surgical Center named
after N.I. Pirogov, Moscow,
Russian Federation

Chernykh, Marina V., PhD
Med., Deputy Director for
Radiological Treatment
Methods, Research Institute
of Radiology, N.N. Blokhin
National Medical Research
Center of Oncology, Head
of the Department of
Radiotherapy, Associate
Professor of the Department
of Oncology, Radiotherapy,
I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University,
Moscow, Russian Federation

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования

- 11 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННЫХ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ, ПРЕДИКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ И СВЯЗЬ С ИСХОДАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
А.А. Кожевников, А.М. Мкртумян, Л.Г. Жукова, К.С. Гречухина, П.С. Феоктистова, Д.А. Филоненко, Н.И. Польшина, Е.И. Волкова, И.И. Рустамова, Е.М. Коляго, О.С. Пасечнюк, С.А. Смолин, К.А. Воронцова, Д.А. Зарьянов, Т.М. Ибрагимова, М.В. Сухова, Л.В. Оганесян
- 26 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ОЛАПАРИБОМ У ПАЦИЕНТОК С BRCA-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ:РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
Р.В. Орлова, А.В. Андросова, Э.Э. Топузов, И.В. Авраменко, Н.П. Беляк, С.И. Кутукова, К.И. Муратова, А.А. Коркина, А.А. Варанкина, А.Э. Алборов

Обзоры и аналитика

- 33 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОИМУНОТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКСПРЕССИИ PD-L1 И КЛИНИЧЕСКОЙ ПОЛЬЗЫ В СООТВЕТСТВИИ С КРИТЕРИЯМИ ESMO-MCBS И RUSSCO: РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТА-АНАЛИЗА
М.Ю. Федянин, А.Б. Райс, Н.С. Бесова, Е.С. Обаревич, Д.А. Гаврилова, О.Б. Аду-Хайдар, И.А. Карасев, Н.А. Козлов, А.А. Трякин, И.С. Стилиди
- 47 РОЛЬ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ РАННИХ СТАДИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА
Р.К. Танделов, А.А. Петрожицкая, С.Г. Рычкова, А.Е. Солопова, К.Ю. Морхов
- 56 ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РЕЦИДИВА ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТА-АНАЛИЗ
М.Ш. Манукян, В.И. Павлова, Р.Ш. Абдулаева, Т.Г. Геворкян, С.С. Гордеев
- 65 ОЦЕНКА ПОТРЕБНОСТИ В ФИНАНСОВОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ
А.В. Березников, У.Л. Джулакян, С.О. Шкитин, М.Д. Ефимов

Клинические случаи

- 75 СЛОЖНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИГАНТСКОЙ ЗАБРЮШИННОЙ ЛИПОСАРКОМЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
А.Н. Жигулев, И.А. Баландина, Д.Д. Шляков, А.А. Довбыш

Консенсус

- 82 РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА. ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
И.Е. Хатьков, О.С. Васнев, Р.Е. Израилов, А.Е. Калинин, А.М. Карачун, В.А. Кащенко, П.В. Кононец, В.К. Лядов, Д.А. Матвейчук, И.Ю. Недолужко, Н.Е. Семенов, И.С. Стилиди, В.М. Хомяков, В.В. Цвиркун, К.В. Шишин

Резолюция

- 91 РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА НА ТЕМУ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ НМРЛ»

CONTENTS

Original Reports

- 11 EPIDEMIOLOGY, PREDICTORS, AND IMPACT OF ENDOCRINE IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS ON OUTCOMES IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS
A.A. Kozhevnikov, A.M. Mkrumyan, L.G. Zhukova, K.S. Grechukhina, P.S. Feoktistova, D.A. Filonenko, N.I. Polshina, E.I. Volkova, I.I. Rustamova, E.M. Kolyago, O.S. Pasechnyuk, S.A. Smolin, K.A. Vorontsova, D.A. Zaryanov, T.M. Ibragimova, M.V. Sukhova, L.V. Oganessian
- 26 EFFICACY OF OLAPARIB MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH BRCA-MUTATED OVARIAN CANCER: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE DATA
R.V. Orlova, A.V. Androsova, E.E. Topuzov, I.V. Avramenko, N.P. Belyak, S.I. Kutukova, K.I. Muratova, A.A. Korkina, A.A. Varankina², A.E. Alborov

Reviews & Analysis

- 33 EFFICACY OF CHEMOIMMUNOTHERAPY IN FIRST-LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISSEMINATED GASTRIC CANCER DEPENDING ON PD-L1 EXPRESSION AND CLINICAL BENEFIT ACCORDING TO THE ESMO-MCBS AND RUSSCO CRITERIA: RESULTS OF A META-ANALYSIS
M. Yu. Fedyanin, A.B. Rays, N.S. Besova, E.S. Obarevich, D.A. Gavrilova, O.B. Adu-Haidar, I.A. Karasev, N.A. Kozlov, A.A. Tryakin, I.S. Stilidi
- 47 THE ROLE OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CERVICAL CANCER
R.K. Tandelov, A.A. Petrozhitskaya, S.G. Rychkova, A.E. Solopova, K.Yu. Morkhov
- 56 USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE TOOLS TO PREDICT RECURRENCE RISK IN PANCREATIC CANCER. A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND META-ANALYSIS
M.Sh. Manukyan, V.I. Pavlova, R.Sh. Abdulaeva, T.G. Gevorkyan, S.S. Gordeev
- 65 ASSESSMENT OF THE NEED FOR FINANCIAL PROVISION OF PHARMACOTHERAPY FOR ANEMIA IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS THROUGH FUNDS FROM COMPULSORY MEDICAL INSURANCE
A.V. Bereznikov, H.L. Julhakyants, S.O. Shkitin, M.D. Efimov

Clinical Notes

- 75 COMPLEX SURGICAL TREATMENT OF GIANT RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA: A CLINICAL CASE
A.N. Zhigulev, I.A. Balandina, D.D. Shlyakov, A.A. Dovbysh

Consensus

- 82 RUSSIAN CONSENSUS ON PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER. ISSUES OF SURGICAL TREATMENT
I.E. Khatkov, O.S. Vasnev, R.E. Izrailov, A.E. Kalinin, A.M. Karachun, V.A. Kashchenko, P.V. Kononets, V.K. Lyadov, D.A. Matveychuk, I.Yu. Nedoluzhko, N.E. Semenov, I.S. Stilidi, V.M. Khomyakov, V.V. Tsvirkun, K.V. Shishin

Resolution

- 91 RESOLUTION ON THE RESULTS OF THE EXPERT COUNCIL ON THE TOPIC "CURRENT ISSUES OF FIRST-LINE THERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER"

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-060>

Эпидемиология эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений, предикторы их развития и связь с исходами злокачественных опухолей

А. А. Кожевников¹, А. М. Мкртумян^{1,2}, Л. Г. Жукова², К. С. Гречухина², П. С. Феоктистова², Д. А. Филоненко², Н. И. Польшина², Е. И. Волкова², И. И. Рустамова², Е. М. Коляго², О. С. Пасечнюк², С. А. Смолин², К. А. Воронцова², Д. А. Зарьянов², Т. М. Ибрагимова², М. В. Сухова², Л. В. Оганесян²

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

² ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1

Контакты: Кожевников Александр Алексеевич kaaruds@yandex.ru

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) широко применяются в лечении злокачественных опухолей (ЗО) в виде отдельного варианта терапии, или в комбинации с химиотерапией, или тирозин-киназными ингибиторами (ТКИ). Эндокринные иммуноопосредованные нежелательные явления (эИОНЯ) являются перспективным маркером эффективности ИИКТ и выживаемости пациентов благодаря их частоте, раннему развитию, четким критериям диагностики.

Цель исследования: Провести эпидемиологический анализ развития эИОНЯ, выявить предикторы их возникновения и оценить их влияние на исходы ЗО.

Материалы и методы исследования: В ретроспективное исследование были включены совершеннолетние пациенты с солидными ЗО, получившие первое введение ИИКТ совместно с химиотерапией, или с ТКИ, или без них в ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова с 01.06.2016 г. по 31.12.2022 г. Общая выживаемость (ОВ) пациентов была прослежена до 01.02.2024 г. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: В исследование было включено 214 участников. Средний возраст — 62,6 лет (от 32 лет до 91 года). эИОНЯ были зарегистрированы у 45,3% участников, в том числе у 6,5% — 2 вида эИОНЯ. В 25,7% выявлялся первичный гипотиреоз, 7,9% — тиреотоксикоз, 7,5% — тиреоидит, 7,5% — вторичная надпочечниковая недостаточность, 1,4% — ИИКТ-индуцированный сахарный диабет, у 1 пациента — вторичный гипотиреоз. 64,2% эИОНЯ было выявлено в первые 26 нед. после начала терапии ИИКТ.

Развитие эИОНЯ коррелировало с лучшей 1-летней ОВ (11,52 мес. против 10,85 мес., \log -rank $p = 0,027$), особенно среди пациентов с тиреоидными осложнениями (11,6 мес. против 10,82 мес., \log -rank $p = 0,009$).

В подгруппах участников, не принимавших ТКИ, был на 44% выше шанс достижения стабилизации (immune stable disease (iSD), $p = 0,04$) и на 45% — клинической пользы (clinical benefit rate (CBR), $p = 0,03$). эИОНЯ чаще развивались при сопутствующем приеме препаратов инкретинового ряда, блокаторов медленных кальциевых каналов и антигистаминных средств, и реже — при производном отношении нейтрофилов к лейкоцитам (derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, dNLR) ≥ 3 исходно и перед вторым введением ИИКТ и $dNLR > 2,2$ перед вторым введением ИИКТ. эИОНЯ ≥ 2 степени в 2,09 раза чаще регистрировались у пациентов ≥ 60 лет. Комбинация ИИКТ и ТКИ повышает риск развития первичного гипотиреоза в 2,3 раза ($p = 0,035$).

Заключение: Результаты исследования свидетельствуют о частой встречаемости эИОНЯ. Определены возможные факторы риска их развития. Требуется подтверждение данных в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: иммуноопосредованные нежелательные явления, ингибиторы иммунных контрольных точек, эндокринология, гипотиреоз, тиреоидит, тиреотоксикоз, надпочечниковая недостаточность, гипофизит, сахарный диабет, ниволумаб, ипилиумаб, атезолизумаб, пембролизумаб, пролголимаб.

Для цитирования: Кожевников А.А., Мкртумян А.М., Жукова Л.Г. и соавт. Эпидемиология эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений, предикторы их развития и связь с исходами злокачественных опухолей. Злокачественные опухоли 2025;15(4):11–25. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-060>

Epidemiology, Predictors, and Impact of Endocrine Immune-Related Adverse Events on Outcomes in Patients with Malignant Tumors

A. A. Kozhevnikov¹, A. M. Mkrtumyan^{1,2}, L. G. Zhukova², K. S. Grechukhina², P. S. Feoktistova², D. A. Filonenko², N. I. Polshina², E. I. Volkova², I. I. Rustamova², E. M. Kolyago², O. S. Pasechnyuk², S. A. Smolin², K. A. Vorontsova², D. A. Zaryanov², T. M. Ibragimova², M. V. Sukhova², L. V. Oganesyan²

¹ Russian University of Medicine; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

² A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

Contacts: Kozhevnikov Alexander Alekseevich kaaruds@yandex.ru

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are widely used in the treatment of malignant tumors, either as monotherapy or in combination with chemotherapy or tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Endocrine immune-related adverse events (e-irAEs) are a promising marker of ICI efficacy and patient survival due to their high frequency, early onset, and clear diagnostic criteria.

Objective: To conduct an epidemiological analysis of the development of e-irAEs, identify their predictors, and evaluate their impact on cancer outcomes.

Materials and methods: This retrospective cohort study included adult patients with solid malignant tumors who received their first administration of ICIs (as monotherapy or in combination with chemotherapy or TKIs) at the SBIH Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov of DHM from June 1, 2016, to December 31, 2022. Overall survival (OS) was followed up until February 1, 2024. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results: The study included 214 participants with a mean age of 62.6 years (range: 32–91). e-irAEs were reported in 45.3% of participants, with 6.5% experiencing two types of e-irAEs. The most common events were primary hypothyroidism (25.7%), thyrotoxicosis (7.9%), thyroiditis (7.5%), secondary adrenal insufficiency (7.5%), and ICI-induced diabetes mellitus (1.4%); one patient developed secondary hypothyroidism. 64.2% of e-irAEs occurred within the first 26 weeks of ICI therapy.

The development of e-irAEs correlated with better 1-year OS (11.52 vs. 10.85 months, log-rank $p = 0.027$), especially among patients with thyroid-related complications (11.6 vs. 10.82 months, log-rank $p = 0.009$).

In the subgroup of participants not receiving TKIs, there was a 44% higher chance of achieving immune stable disease (iSD, $p = 0.04$) and a 45% higher chance of clinical benefit (CBR, $p = 0.03$). e-irAEs occurred more frequently with concomitant use of incretin-based drugs, calcium channel blockers and antihistamines, and less frequently in patients with a derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) ≥ 3 at baseline and before the second ICI infusion, and a dNLR > 2.2 before the second ICI infusion. e-irAEs grade ≥ 2 were 2.09 times more often recorded in patients ≥ 60 years old. The combination of ICIs and TKIs increased the risk of primary hypothyroidism 2.3-fold ($p = 0.035$).

Conclusion: The study results indicate a high incidence of e-irAEs. Potential risk factors for their development have been identified. Further validation in prospective studies is required.

Keywords: immune-related adverse events, immune checkpoint inhibitors, endocrinology, hypothyroidism, thyroiditis, thyrotoxicosis, adrenal insufficiency, hypophysitis, diabetes mellitus, nivolumab, ipilimumab, atezolizumab, pembrolizumab, prolololimab.

For citation: Kozhevnikov A.A., Mkrtumyan A.M., Zhukova L.G., et al. Epidemiology, Predictors, and Impact of Endocrine Immune-Related Adverse Events on Outcomes in Patients with Malignant Tumors. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(4):11–25 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-060>

ВВЕДЕНИЕ

В России растет использование ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗО). В связи с этим можно ожидать роста и частоты иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ). В реальной клинической практике они представляют интерес по двум причинам. С одной стороны, ИОНЯ ухудшают качество жизни пациентов, требуют дополнительных диагностических и лечебных вмеша-

тельств, и, к сожалению, отмены эффективного, а иногда и просто единственного варианта терапии. С другой стороны — ИОНЯ могут быть индикатором эффективности противоопухолевого иммунного ответа, ассоциируясь с лучшей общей выживаемостью (ОВ) и выживаемостью без прогрессирования (ВБП).

Эндокринные ИОНЯ (эИОНЯ) занимают особое место в структуре осложнений терапии ИИКТ. Во-первых, они обладают хорошей прогностической ценностью в плане определения исхода ЗО согласно данным систематиче-

ского обзора с метаанализом [1]. Во-вторых, эИОНЯ возникают одними из первых среди прочих ИОНЯ и занимают второе место по встречаемости (после кожных токсических реакций), что может дать им преимущество в качестве раннего предиктора эффекта иммунотерапии [2,3]. В-третьих, большинство эИОНЯ имеют хроническое, неопределенно долгое течение [4]. Последний пункт важен с точки зрения своевременной заместительной терапии, которая улучшит качество жизни пациента и позволит ему, по возможности, сохранить привычную повседневную активность.

Цель исследования: провести эпидемиологический анализ эИОНЯ, выявить предикторы их развития и оценить их влияние на выживаемость пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования и участники

Данная работа представляет собой ретроспективное когортное одноцентровое исследование. В ходе него была проанализирована медицинская документация пациентов, которым первое введение ИИКТ было осуществлено в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ с 1 июня 2016 г. по 31 декабря 2022 г. В анализ были включены пациенты, соответствующие следующим критериям включения:

1. Совершеннолетние пациенты обоих полов.
2. Введение любого ИИКТ: ингибиторов ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами антигена-4 (анти-CTLA-4) — ипилимумаба; ингибиторов рецептора программируемой смерти — 1 (анти-PD-1) — ниволумаба, пембролизумаба, пролголимаба; ингибиторов лиганда-1 к рецептору программируемой смерти — 1 (анти-PD-L1) — атезолизумаба; комбинации ипилимумаба и ниволумаба.
3. ИИКТ был введен участнику впервые в комбинации с другими химиопрепаратами, или тирозин-киназным ингибитором (ТКИ), или без них.
4. Назначение ИИКТ по поводу солидного ЗО.
5. Наличие хотя бы однократного обследования функции эндокринной системы после 1-го введения ИИКТ, включающее анализ крови на глюкозу, тиреотропный гормон (ТТГ), свободный трийодтиронин (Т3) и свободный тироксин (Т4), а также кортизол и адренокортикотропный гормон (АКТГ) утром.

Пациент не мог быть включен в исследование, если он соответствовал хотя бы одному критерию невключения:

1. Деструкция эндокринного органа (из-за любой причины, в том числе хирургического вмешательства, лучевой терапии, метастазирования, травмы, кровоизлияния, болезней накопления, агенезии и дисгенезии) в анамнезе.
2. Некомпенсированная или медикаментозно компенсированная дисфункция щитовидной железы, гипофиза, надпочечников к моменту первого введения ИИКТ.
3. Наличие сахарного диабета (СД) 1 типа, панкреатогенного СД, СД, индуцированного лекарственными или

химиотерапевтическими средствами, иммунологически опосредованного СД.

4. Введение ИИКТ по поводу онкогематологического заболевания.
5. Введение ИИКТ ранее до первого назначения ИИКТ в рамках исследования.

Представляющие интерес исходы

В качестве эИОНЯ мы рассматривали развитие необъяснимых иными объективными причинами:

1. Дисфункции щитовидной железы: первичного тиреотоксикоза (установленный на основании хотя бы однократного снижения ТТГ с последующей нормализацией его уровня в сочетании со сниженным или нормальным уровнем свободных Т3 и Т4), первичного гипотиреоза (хотя бы однократное повышение ТТГ выше верхней границы референсного интервала с нормальным или сниженным уровнем свободного Т4), тиреоидита (дисфункции щитовидной железы с развитием транзиторной тиреотоксической фазы, переходящей в гипотиреоидную фазу), а также комбинированные исходы — развитие любого из вышеперечисленных тиреоидных осложнений (тиреоидное эИОНЯ) или развитие тиреоидита или гипотиреоза (вероятный тиреоидит). Последнюю конечную точку мы оценивали из-за пациентов, у которых нарушение функции щитовидной железы могло быть обнаружено только в гипотиреоидной фазе тиреоидита, и такие случаи могли ошибочно классифицироваться как первичный гипотиреоз.
2. Дисфункции гипофиза (гипофизита): вторичной надпочечниковой недостаточности (2-НН), подтверждающейся снижением уровня кортизола в сочетании с неадекватно низким уровнем АКТГ; вторичного гипотиреоза (характеризующегося снижением уровня свободного Т4 в сочетании со снижением или нахождением по нижней границе нормы уровня ТТГ); пангипопитуитаризма (множественного дефицита гормонов гипофиза).
3. Первичную надпочечниковую недостаточность (характеризующуюся снижением уровня кортизола и повышением уровня АКТГ в крови утром).
4. ИИКТ-индуцированного сахарного диабета (ИИСД), подтвержденного дважды зафиксированной, впервые выявленной гипергликемией натощак $\geq 7,0$ ммоль/л и снижением уровня С-пептида.

Мы также анализировали время от первого введения ИИКТ до развития (первого упоминания/выявления) эИОНЯ и оценивали степень их тяжести по рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO) от 2021 г. [5]. В ходе исследования учитывалось число случаев развития сахарного диабета (СД) 2 типа и предиабета в рамках поиска новых гипотез, но мы не классифицировали их как эИОНЯ.

С целью поиска возможных предикторов возникновения эИОНЯ мы анализировали данные:

- 1) демографические: возраст на момент первого введения ИИКТ, пол;

- 2) анамнеза: длительность течения ЗО, наличие первично-множественного злокачественного образования (ПМЗО), назначение лечения по первично выявленному ЗО или его рецидиву/прогрессированию, стадия ЗО, проведение лучевого и/или хирургического лечения ЗО до первого введения ИИКТ, наличие узлового зоба, нарушений углеводного обмена, прием сопутствующих антигипертензивных, гиполипидемических, сахароснижающих, антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов (ГКС);
- 3) режима проводимой терапии: стартовая доза ИИКТ в расчете на кг массы тела; монотерапия, или комбинация ИИКТ с другими ИИКТ, и/или иными химиопрепаратами или ТКИ; число прерываний лечения ИИКТ; наличие сопутствующей ИИКТ химиотерапии; группа химиотерапевтического препарата или вариант ТКИ, применявшегося за ≤ 12 нед. до начала лечения ИИКТ и при комбинации с ИИКТ;
- 4) физикальных данных: индекс массы тела, наличие ожирения;
- 5) лабораторных данных перед первым и перед вторым введениями ИИКТ: отношения абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) < 3 ; производного отношения нейтрофилов к лимфоцитам (derived NLR, dNLR, рассчитанного как отношение абсолютного числа нейтрофилов к разнице между числом лейкоцитов и абсолютным числом нейтрофилов) $> 2,2$ и ≥ 3 ; отношения тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов (platelets-to-lymphocyte ratio, PLR) ≥ 180 ; уровень эозинофилов $< 0,24$ тыс./мкл; относительный уровень эозинофилов перед вторым введением ИИКТ $> 3,2\%$.

Мы также анализировали эффективность проводимого лечения с ИИКТ в соответствии с классификацией оценок ответов патологического процесса на иммунотерапию iRECIST 2017 г. [6], в том числе по критериям: иммунный полный ответ (immune complete response, iCR), иммунный частичный ответ (immune partial response, iPR), иммунная стабилизация заболевания (immune stable disease, iSD), иммунное неподтвержденное прогрессирование (immune unconfirmed progressive disease, iUPD), иммунное подтвержденное прогрессирование (immune confirmed progressive disease, iCPD), иммунный наилучший ответ за все лечение (immune best overall response, iBOR). Кроме того, мы изучали частоту клинической пользы — clinical benefit rate (CBR), оцененную как долю пациентов, достигших iCR, iPR или ≥ 6 мес. iSD [7].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных была завершена 7 февраля 2024 г. Количественные показатели проверялись на предмет соответствия нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка (при менее 50 человек в исследуемых группах) или критерию Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых участников более 50 в группах сравнения), а также по показателям

эксцесса и асимметрии. При описании количественных показателей, распределенных равномерно, использовалось среднее арифметическое с границами 95% доверительного интервала (ДИ). Количественные параметры с ненормальным распределением были описаны медианой и межквартильным размахом (МКР), представляющего собой границы 1 и 3 квартилей. Номинальные данные указывались в виде процентов и долей.

Сравнение средних количественных величин, распределенных нормально в группах сравнения, проводилось с помощью критерия Стьюдента (t-тест). При ненормальном распределении количественных величин в сравниваемых группах использовался U-критерий Манна-Уитни. Если рассчитанные t-критерий или U-критерий оказывались равными или были меньше критического значения при заданном уровне значимости, мы признавали различие статистически достоверным.

Сравнение номинальных данных проводилось по методу χ^2 Пирсона. Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r-1) \times (c-1)$ числа степеней свободы. Если χ^2 -критерий превышал критическое значение, мы делали вывод о наличии статистически значимой связи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки статистической значимости использовался точный критерий Фишера (P). Значение P менее 0,05 свидетельствовало о наличии статистически значимой связи изучаемого фактора риска и исхода. Расчет относительного риска (ОР) проводился для оценки количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей. Для переноса полученного результата на генеральную выборку мы указывали границы 95% ДИ для ОР. Значимость полученной взаимосвязи признавалась статистически значимой в случае нахождения 95% ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

В качестве показателя тесноты связи между нормально распределенными количественными данными мы использовали коэффициент корреляции Пирсона (r). Если же распределение количественных данных отличалось от нормального, для оценки тесноты связи применялся критерий Спирмена (p). Оценка статистической значимости корреляции осуществлялась с помощью t-критерия. Если рассчитанное значение t-критерия было больше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, то корреляционная связь считалась достоверной. Значения коэффициентов корреляции r и p интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Мы также провели анализ выживаемости пациентов по состоянию на 01 февраля 2024 г. по методу Каплана-Мейера. ОВ была определена как временной интервал от даты первого введения ИИКТ до даты смерти участника. Пациенты, которые были живы или их состояние было неизвестно в вышеуказанный день, были цензурированы. Оценка нулевой гипотезы о равенстве ОВ в интересующих группах участников осуществлялась с помощью критериев log-rank, Breslow и Tarone-Ware.

Все статистические тесты были двусторонними. Результаты признавались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26.0.0.0 (разработчик — IBM Corporation).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные участников, основного ЗО и лечения

В ходе исследования была изучена медицинская документация 443 пациентов. Из них были отобраны данные 214 участников (46,3% — женщины, 53,7% — мужчины). Причиной невключения большинства пациентов (83%) стало отсутствие хотя бы однократного определения уровня гормонов (ТТГ, свободные Т3 и Т4, кортизола) после первого введения ИИКТ или лишь однократный исходный осмотр. Медиана возраста составила 62,6 лет (от 32 лет до 91 года), при этом пациенты распределились по возрастным группам следующим образом: 7,4% — 32–44 года, 29% — 45–59 лет, 45,8% — 60–74 года, 17,8% — старше 75 лет. В среднем, оценка функции эндокринных органов проводилась в течение 47,6 недель.

Большинство пациентов получали терапию ИИКТ по поводу меланомы (36%), немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ, 24%), почечно-клеточного рака (ПКР, 20%), колоректального рака (КРР, 5%), рака молочной железы (РМЖ, 5%), мелкоклеточного рака легких (МРЛ, 3%). У оставшихся 7% были выявлены иные виды злокаче-

ственных опухолей. У 16,8% участников было установлено ПМЗО. У 48% пациентов была определена IV-я стадия ЗО, у 21% — III-я, у 19% — II-я, 7% — I-я. У 5% информация о стадии заболевания отсутствовала.

Из ИИКТ 6% пациентов получали пролголимаб, 12% — атезолизумаб, 18% — ниволумаб, 32% — пембролизумаб и еще 32% — комбинацию ипилимумаба и ниволумаба. 26,2% участникам за ≤ 12 недель до первого введения ИИКТ проводилась терапия иными противоопухолевыми препаратами, 35% получали комбинированную иммунотерапию. ИИКТ в комбинации с ТКИ получали 5,1% участников исследования в том числе 8 пациентов (4,2%) — с акситинибом, 2 (0,9%) — с леватинибом. Еще 5 (2,34%) пациентам за ≤ 12 нед. до первого введения ИИКТ осуществлялась терапия интерфероном-альфа (ИФН- α).

Характеристика эИОНЯ

эИОНЯ были выявлены у 45,3% участников исследования. У 14 пациентов (6,5%) развилось 2 разных эИОНЯ. У большинства эИОНЯ была 2 и 1 степень выраженности (57,03% и 35,94%, соответственно), 3-я или 4-я степень отмечены в единичных случаях (4,69% и 2,34% соответственно). Ни одного летального случая, связанного с эИОНЯ, зарегистрировано не было.

Ожидаемо, риск развития эИОНЯ был ниже в группе пациентов, получавших анти-PD-1/PD-L1 без комбинации с анти-CTLA-4, по сравнению с теми, кому была назначено сочетанное введение данных групп препаратов (ипилиму-

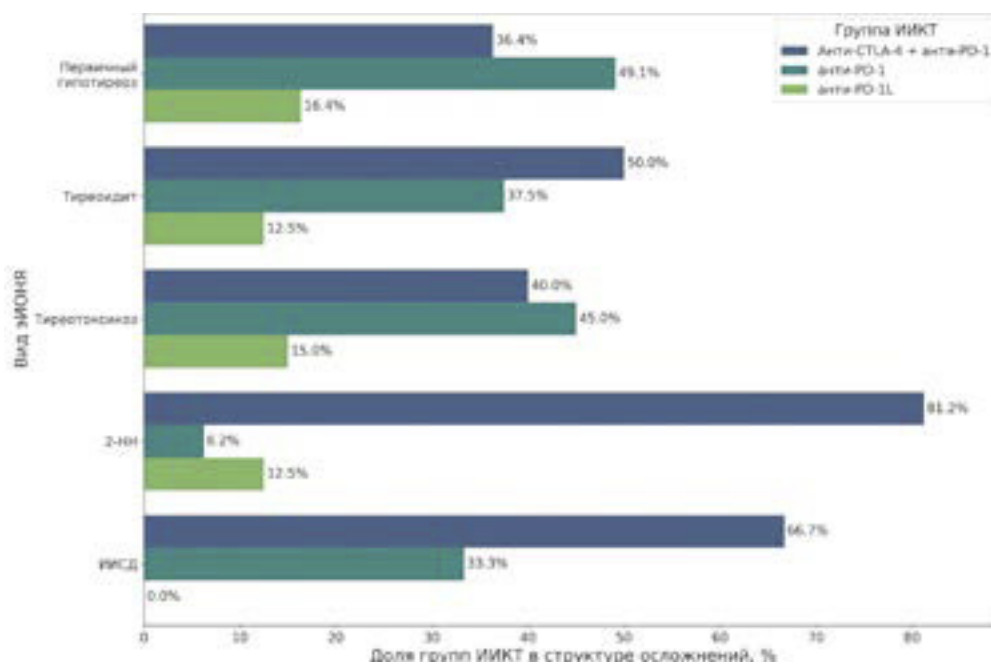


Рисунок 1. Частота развития эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений в зависимости от варианта иммунотерапии (%)

Figure 1. Frequency of endocrine immune-related adverse events depending on the immunotherapy option (%)

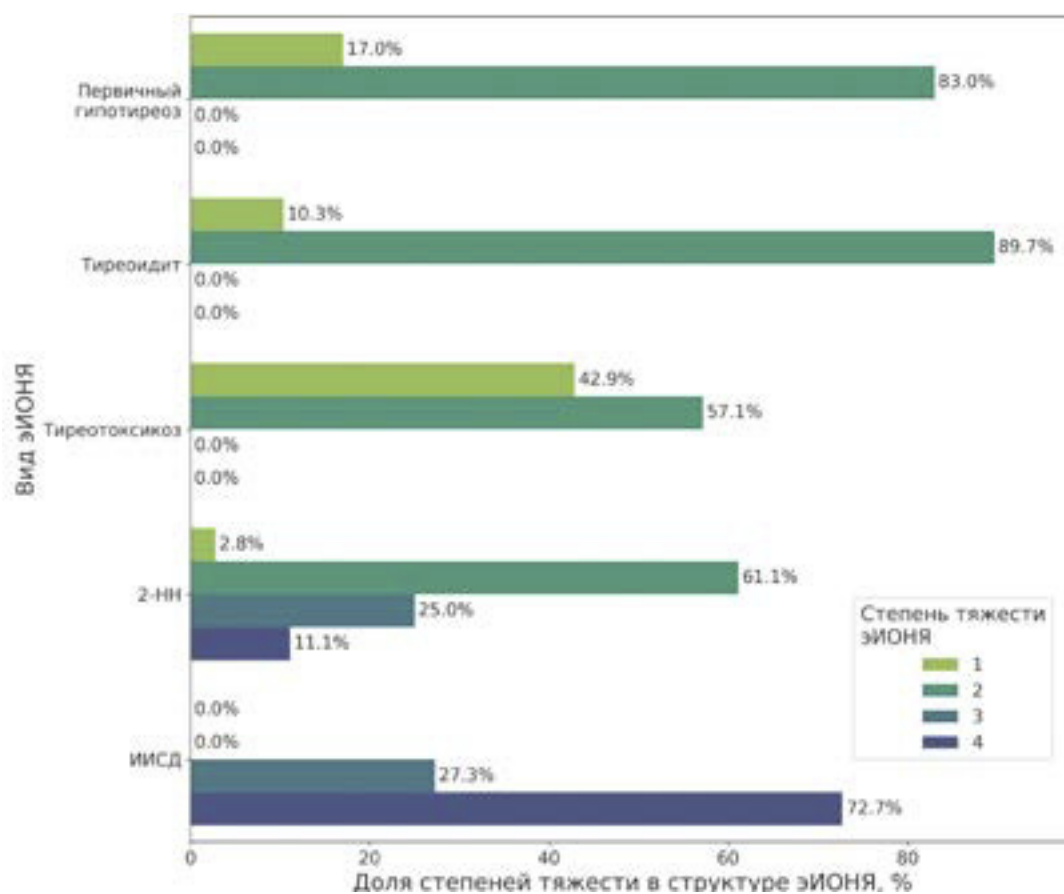


Рисунок 2. Распределение эИОНЯ по степени тяжести

Figure 2. Distribution of e-IRAE by severity

маба + ниволумаба): ОР = 0,63; 95% ДИ: 0,48–0,83 ($\chi^2 = 8,70$; $p = 0,003$).

Наиболее часто у пациентов фиксировалась дисфункция щитовидной железы: гипотиреоз — у каждого четвертого (25,7%), тиреотоксикоз — у 7,9% и тиреоидит — у 7,5%. У 7,5% участников была выявлена вторичная надпочечниковая недостаточность, еще у 3 участников (1,4%) — ИИСД. У 1 пациента был зафиксирован вторичный гипотиреоз. В ходе лечения ИИКТ у 7 человек (3,3%) развился сахарный диабет (СД) 2 типа, еще у 7 — нарушенная гликемия натощак.

Распределение случаев эИОНЯ при использовании разных режимов терапии ИИКТ приведено на рисунке 1.

Поражение щитовидной железы протекало преимущественно с 1-й и 2-й степенью выраженности (рис. 2). В то же время 2-НН манифестировала чаще всего с 2-й и 3-й степенью выраженности, а ИИСД — с 4-й и 3-ей (рис. 2). Единственный случай вторичного гипотиреоза протекал с 2-й степенью тяжести.

После первой инфузии ИИКТ раньше всего обнаруживались тиреоидит (медиана времени обнаружения 7,3 нед., МКР: 4,6–17,2 нед.) и тиреотоксикоз (медиана 9,4 нед., МКР: 8,0–16,9 нед.). Несколько позже выявлялся первичный гипотиреоз (медиана 20,9 нед., МКР: 13,3–34,6 нед.)

и 2-НН (медиана 21,6 нед., МКР: 15,2–39,5 нед.). ИИСД развился у трех пациентов через 12,3 нед., 54,0 нед., 63,7 нед., вторичный гипотиреоз — через 81,3 нед. Наглядно время обнаружения эндокринных осложнений приведено на рисунке 3.

64,2% случаев эИОНЯ были выявлены в первые 26 нед. после первого введения ИИКТ, 87,2% — в первые 48 нед. Медиана обнаружения гипотиреоза не отличалась между пациентами, принимающими ТКИ, и нет (21,71 нед. и 20,0 нед. соответственно, $p = 0,53$), равно как и вероятного тиреоидита (21,71 нед. против 17 нед. соответственно, $p = 0,91$).

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

Медиана ОВ с момента первого введения ИИКТ составила 35,7 мес. (95% ДИ: 24,5–46,8 мес.). 90 участников умерли к 01 февраля 2024 г., 100 участников были живы на дату среза данных, еще 24 пациента — выпали из наблюдения.

Развитие эИОНЯ статистически значимо ассоциировалось с лучшей 1-летней ОВ (11,52 мес. против 10,85 мес., log-rank $p = 0,027$) (рис. 4), преимущественно среди пациентов с любым из тиреоидных осложнений (11,6 мес.

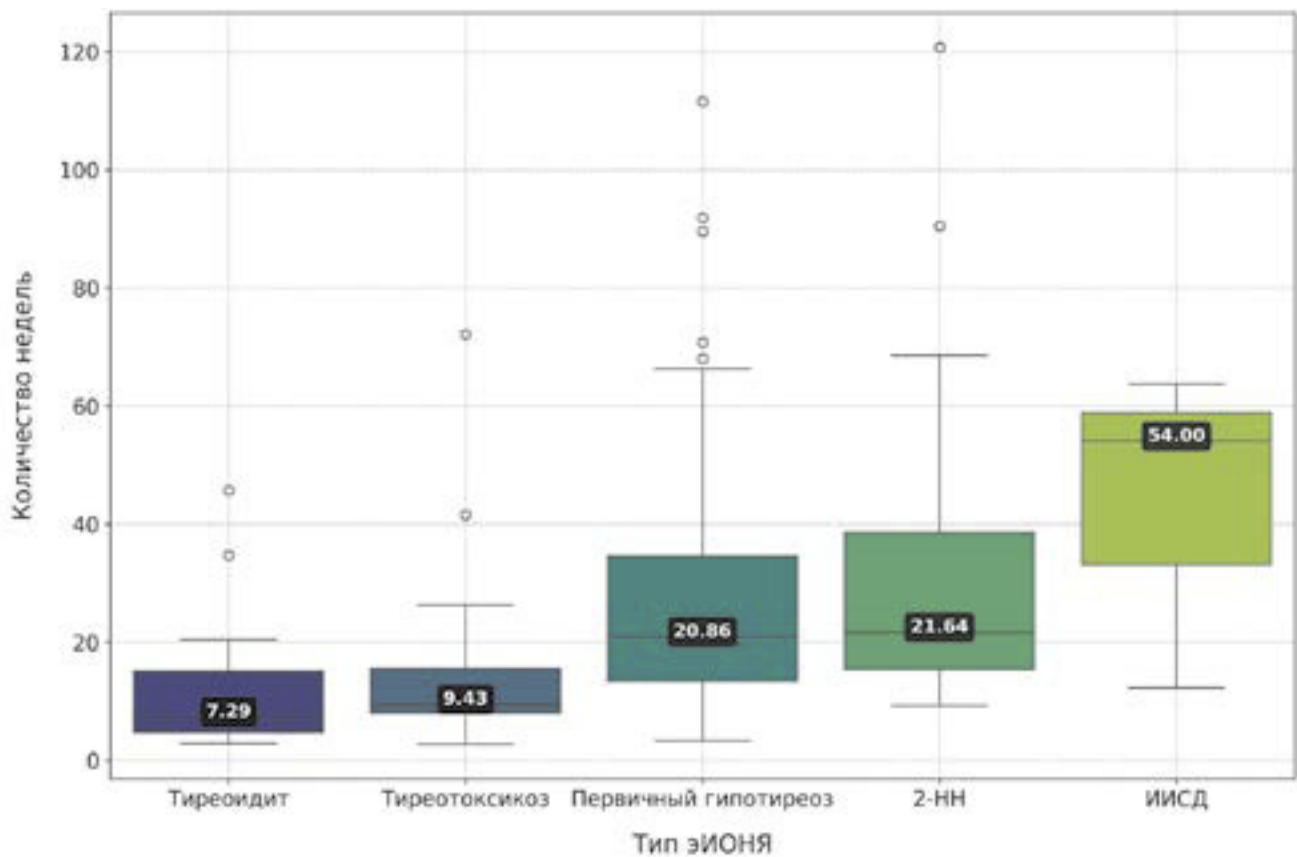


Рисунок 3. Время манифестации основных эИОНЯ в исследовании

Figure 3. Time of manifestation of the main Endocrine immune-related adverse events in the study

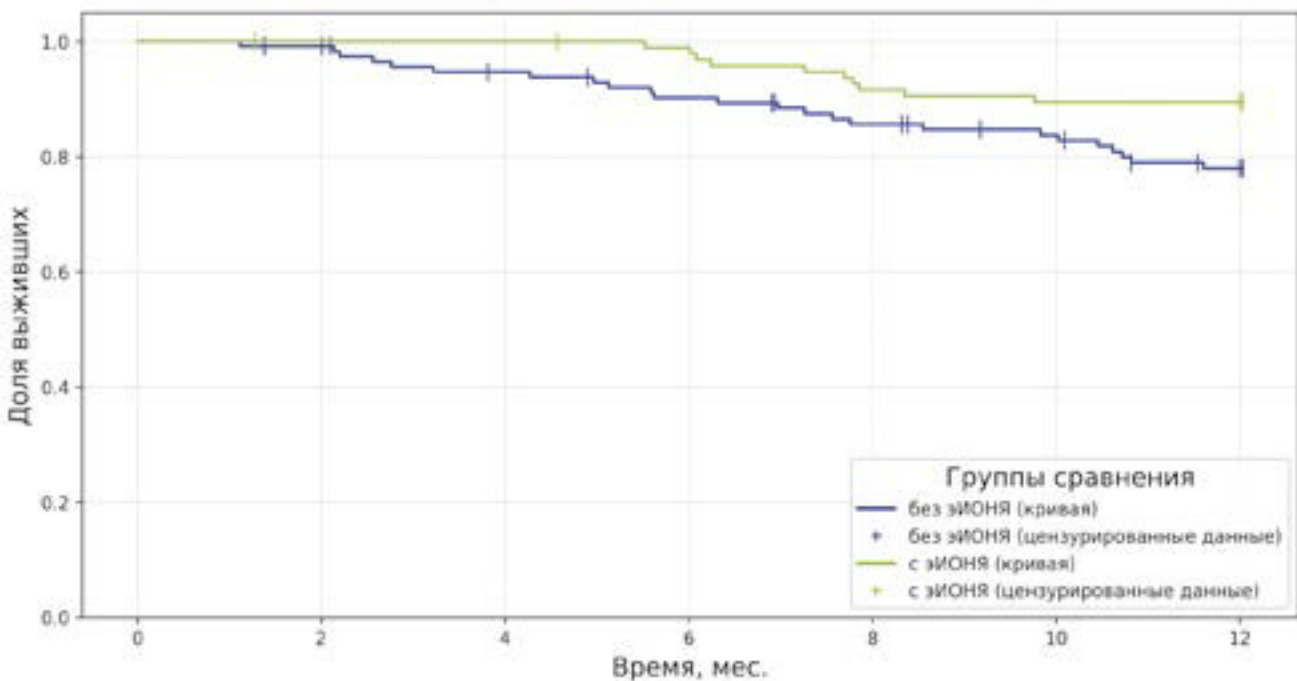


Рисунок 4. Сравнение 1-летней общей выживаемости в группах с наличием и отсутствием эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Figure 4. Comparison of 1-year overall survival in groups with and without endocrine immune-related adverse events

против 10,82 мес., log-rank $p = 0,009$). Однако 2-летняя ОВ статистически значимо не отличалась у пациентов с эИОНЯ и без них (20,95 мес. против 19,28 мес., log-rank $p = 0,226$).

Мы не обнаружили связи между 1- и 2-летней ОВ и развитием гипотиреоза, тиреотоксикоза, тиреоидита, 2-НН и ИИСД. Степень эИОНЯ не оказывала влияния на общую выживаемость, за исключением тиреоидных осложнений: у пациентов с тиреоидным эИОНЯ 2-й степени и выше 1-летняя ОВ оказалась нумерически выше, чем при 0–1 степени (11,65 против 10,96 мес., log-rank $p = 0,041$).

Учитывая, что выживаемость пациентов напрямую зависит от варианта ЗО, мы провели анализ ОВ в подгруппах по видам ЗО. Была отмечена тенденция к увеличению ОВ при НМКР, если у пациента развилось тиреоидное эИОНЯ (39,0 мес., 95% ДИ: 31,1–47,0 против 29,3 мес., 95% ДИ: 21,1–37,5), не достигшая статистической значимости по критерию log-rank ($p = 0,144$) и Tarone-Ware ($p = 0,071$). Однако по критерию Breslow ($p = 0,039$) можно предположить статистически значимое улучшение ОВ при НМКР на ранних этапах лечения ИИКТ при развитии тиреоидного эИОНЯ (рис. 5).

Наличие эИОНЯ не было связано с iCR, iPR, iUPD, iCPD, iBOR. У пациентов с первичным гипотиреозом наблюдалась тенденция к более частому достижению iSD на границе статистической значимости ($\chi^2 = 3,7$, $p = 0,054$, OR = 1,59, 95% ДИ: 1,01–2,53). При субанализе пациентов в группах с сопутствующим приемом ТКИ и без него, было обнару-

жено, что во втором случае были выше шансы достижения iSD при развитии первичного гипотиреоза ($\chi^2 = 4,99$, $p = 0,026$, OR = 1,77, 95% ДИ: 1,09–2,87), вероятного тиреоидита ($\chi^2 = 5,82$, $p = 0,016$, OR = 1,67, 95% ДИ: 1,12–2,47) или любого тиреоидного эИОНЯ ($\chi^2 = 4,22$, $p = 0,04$, OR = 1,44, 95% ДИ: 1,04–2,0). В первой группе статистически значимой связи дисфункции щитовидной железы и iSD выявлено не было.

Развитие тиреоидного эИОНЯ ассоциировалось с более частым достижением CBR ($\chi^2 = 4,73$, $p = 0,03$, OR = 1,45, 95% ДИ: 1,033–2,037). Субанализ подгрупп пациентов с сопутствующим приемом ТКИ и без него показал, что во второй подгруппе чаще достигали CBR при развитии первичного гипотиреоза ($\chi^2 = 4,31$, $p = 0,038$, OR = 1,76, 95% ДИ: 1,02–3,02) и любого тиреоидного эИОНЯ ($\chi^2 = 5,23$, $p = 0,022$, OR = 1,49, 95% ДИ: 1,05–2,1), но не вероятного тиреоидита ($\chi^2 = 3,55$, $p = 0,059$). Среди получающих ТКИ дисфункция щитовидной железы не ассоциировалась с достижением CBR ($p > 0,05$).

Не было выявлено статистически значимой связи между степенью какого-либо эИОНЯ, и iBOR, и CBR.

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЭИОНЯ

Демографические предикторы. Средний возраст достоверно не различался у пациентов с выявленными эИОНЯ и без них (62,9 лет против 62,3 лет, соответственно; $p = 0,69$). Однако у пациентов ≥ 60 лет был повышен риск

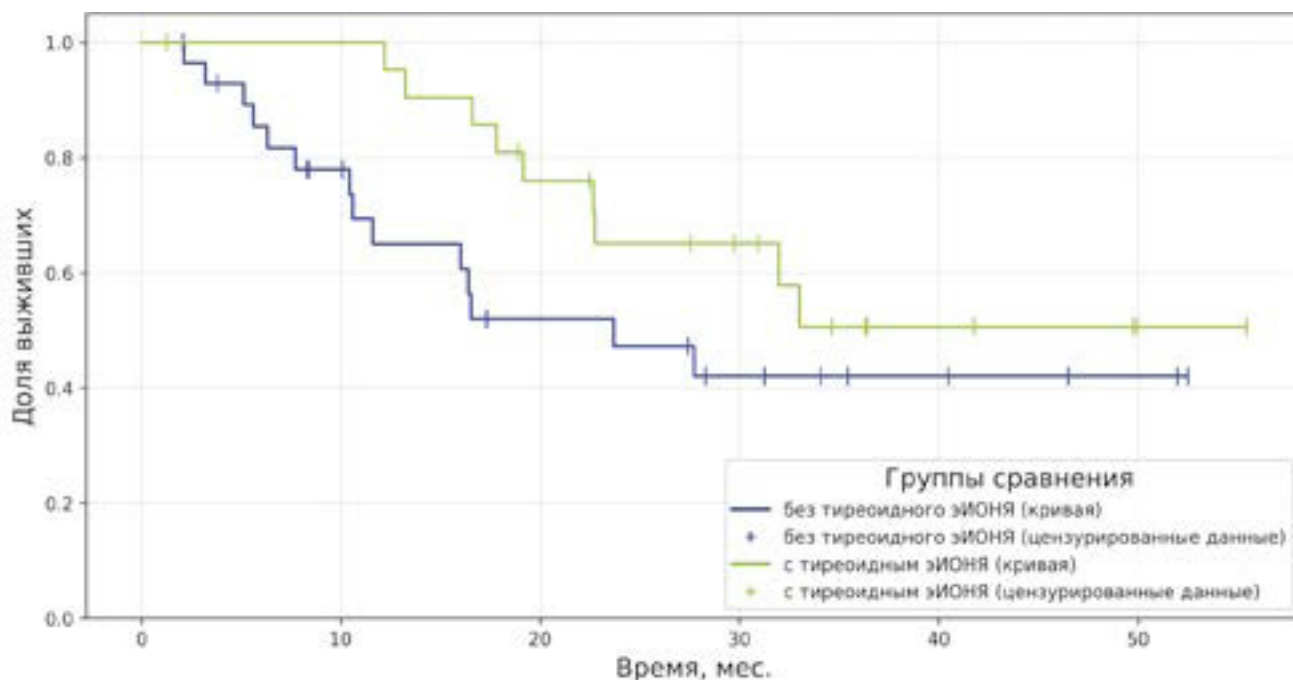


Рисунок 5. Сравнение общей выживаемости среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого в группах с наличием и отсутствием тиреоидных иммуноопосредованных нежелательных явлений

Figure 5. Comparison of overall survival among patients with non-small cell lung cancer in groups with and without thyroid immune-related adverse events

выявления эИОНЯ 2-й степени тяжести и выше ($\chi^2 = 5,17$, $p = 0,023$, $OR = 2,09$, 95% ДИ: 1,1–3,96).

Частота эИОНЯ была схожей среди мужчин и женщин ($p = 0,11$), а также у женщин в пре- и в постменопаузе ($p = 0,87$).

Анамнестические предикторы. Нам не удалось установить статистически значимую связь развития каких-либо эИОНЯ с длительностью течения ЗО, наличием ПМЗО, назначением лечения по первично выявленному ЗО или при прогрессировании болезни, стадией ЗО, проведением лучевого и/или хирургического лечения до первого введения ИИКТ.

У участников с узловым зобом OR развития тиреоидита возрастал в 2,91 раза (95% ДИ: 1,03–8,25), хотя данная связь не смогла достичь уровня статистической значимости ($P = 0,067$). При наличии узлового зоба был выше риск развития тиреотоксикоза 2-й ст. по сравнению с 0–1 ст. ($P = 0,038$, $OR = 4,1$, 95% ДИ: 1,51–10,96).

Развитие эИОНЯ не зависело от массы тела, исходного наличия и степени нарушений углеводного обмена.

Частота развития эИОНЯ в зависимости от приема ряда лекарственных препаратов

Увеличение частоты эИОНЯ было выявлено среди пациентов, использовавших препараты инкретинового ряда (ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и агонистов глюкагоноподобного пептида-1), назначенных по причине СД 2 типа: $OR = 1,95$, 95% ДИ: 1,39–2,78, $P = 0,048$ ($n = 7$). эИОНЯ были выявлены у всех пациентов, принимавших инкретиновые средства. В их число входят 5 пациентов, которые использовали ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4): $OR = 2,27$, 95% ДИ: 1,95–2,65, $P = 0,018$; и 2 пациента, которые выполняли инъекции агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида — 1: $OR = 2,22$, 95% ДИ: 1,91–2,58, хотя данный результат не достиг статистической значимости ($P = 0,21$). Статистически значимой связи эИОНЯ и использования других групп сахароснижающих препаратов (метформина, препаратов сульфонилмочевины, инсулина, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера — 2) установлено не было.

Обнаружено увеличение риска тиреоидного эИОНЯ при приеме блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), использовавшихся в качестве антигипертензивных средств: $\chi^2 = 4,38$, $p = 0,036$, $OR = 1,54$, 95% ДИ: 1,09–2,19. При приеме других препаратов с преимущественно кардиоваскулярным действием (ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину-2, бета-адреноблокаторов, статинов, антиагрегантов, антикоагулянтов) повышения вероятности развития эИОНЯ не наблюдалось.

При добавлении в схему химиотерапии антигистаминных препаратов (дифенгидрамина, хлоропирамина) чаще выявлялся первичный гипотиреоз ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$, $OR = 1,68$, 95% ДИ: 1,05–2,7).

Сопутствующая терапия ГКС не влияла на риски развития эИОНЯ.

Вариант комбинированной противоопухолевой терапии

При комбинации ипилимумаба и ниволумаба по сравнению с введением отдельных препаратов анти-PD-1/PD-L1 был выше риск развития 2-НН ($P = 0,001$, $OR = 7,7$, 95% ДИ: 2,2–26,0), а также ИИСД или СД 2 типа ($P = 0,033$, $OR = 3,49$, 95% ДИ: 1,09–11,21).

Дозы ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, пролголимаба при первом введении статистически значимо не отличались у пациентов с эИОНЯ и без них. Развитие каких-либо эИОНЯ не зависело от того, вводились ли пациентам какие-либо иные противоопухолевые препараты за ≤ 12 нед. до первой инфузии ИИКТ (в том числе ИФН-а), применялись ли какие-либо химиотерапевтические препараты в режиме комбинированной терапии.

При включении в схему лечения ТКИ более часто развивался первичный гипотиреоз ($P = 0,035$, $OR = 2,27$, 95% ДИ: 1,25–4,1). При анализе отдельных представителей ТКИ было выявлено повышение риска развития первичного гипотиреоза среди принимающих акситиниб ($P = 0,028$, $OR = 2,58$, 95% ДИ: 1,43–4,64). При предшествующем приеме ТКИ за ≤ 12 нед. до начала терапии ИИКТ подобного факта не наблюдалось ($p = 0,86$).

Не было установлено статистически значимой связи между эИОНЯ и сопутствующей терапией препаратами платины ($n = 62$), таксанами ($n = 46$), моноклональными антителами ($n = 41$), аналогами пириимидина ($n = 15$), фолатами ($n = 11$), подофиллотоксинами ($n = 6$), кампотецинами ($n = 4$), азотистыми ипритами ($n = 3$), ингибиторами ароматазы ($n = 3$), блеомицином ($n = 1$).

Мы также не обнаружили статистически значимой связи между приемом антигистаминных препаратов и ТКИ. Анализ связи приема антигистаминных средств и первичного гипотиреоза не показал статистически значимых результатов в подгруппах пациентов, принимающих ТКИ и нет. У принимающих БМКК и инкретиновые препараты также не было выявлено статистически значимой связи с использованием ТКИ.

Лабораторные предикторы. Абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, тромбоцитов, а также NLR, dNLR, PLR исходно не отличались в группах пациентов, кому за ≤ 4 нед. до первого введения ИИКТ назначались препараты, способные повлиять на показатели клинического анализа крови: препараты железа, антигистаминные средства, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГКС, химиотерапевтические препараты. Исключение составил более высокий медианный показатель PLR у принимавших антигистаминные препараты за ≤ 4 нед. до первой инфузии ИИКТ (180,5 против 148,4, $p = 0,021$).

Уровень dNLR ≥ 3 исходно и перед вторым введением ИИКТ ассоциировался с меньшим риском развития эИОНЯ ($\chi^2 = 4,02$, $p = 0,045$ и $\chi^2 = 5,72$, $p = 0,04$, соответственно). При этом dNLR $> 2,2$ перед вторым введением ИИКТ также был предиктором более низкой вероятности развития

эИОНЯ ($\chi^2 = 5,35$, $p = 0,021$). Оцениваемые исходно и перед вторым введением ИИКТ $NLR < 3$, $PLR \geq 180$, уровень эозинофилов $< 0,24$ тыс./мкл и уровень эозинофилов перед вторым введением ИИКТ $> 3,2\%$ не были связаны с риском развития каких-либо эИОНЯ. Однако наблюдалась тенденция по границе статистической значимости к более высокому медианному уровню эозинофилов перед вторым введением ИИКТ у пациентов с развившимся впоследствии эИОНЯ (0,16 тыс./мкл против 0,13 тыс./мкл, $p = 0,053$). Количество эИОНЯ слабоположительно коррелировало с абсолютным количеством эозинофилов и лимфоцитов перед вторым введением ИИКТ ($r = 0,16$, $p = 0,046$ и $r = 0,17$, $p = 0,037$, соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, это самое крупное ретроспективное исследование, посвященное поиску предикторов эИОНЯ и одно из наиболее крупных эпидемиологических исследований эИОНЯ в России. В ходе него мы обнаружили очень высокую частоту развития эИОНЯ (почти у каждого второго участника). В отечественной и зарубежной литературе этот показатель обычно ниже — в пределах 10–20% [8–10], хотя некоторые авторы сообщали о частоте в 50% [11] и даже 84% [12]. Обнаруженный феномен вызван более высокой частотой выявления в нашем исследовании первичного гипотиреоза (25% по сравнению с 6,6% в систематических обзорах [13]) и 2-НН (7,5% по сравнению с 1,3–3,2% в других работах [14,15]) из-за частого назначения пациентам комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4 препаратов. Исказить данные результаты могла и возможная систематическая ошибка выборки, поскольку из 443 пациентов было включено только 214 (48%) и частота эИОНЯ в исключенной когорте осталась неизвестна.

В ходе исследования было выявлено более частое развитие первичного гипотиреоза у пациентов, получающих комбинацию ИИКТ и ТКИ. Но стоит ли считать данные случаи классическим эИОНЯ или это осложнения, вызванные ТКИ? С одной стороны, медиана времени обнаружения первичного гипотиреоза была сопоставимой у пациентов, получающих ТКИ и без них. С другой — первичный гипотиреоз ассоциировался с более благоприятными результатами (достижение iSD и CBR) только среди тех пациентов, кто ТКИ не принимали. В других исследованиях первичный гипотиреоз, вызванный ИИКТ, уже ассоциировался с улучшением OB [16]. В то же время развитие первичного гипотиреоза на фоне приема ТКИ также ассоциируется с улучшением OS и CBR [17,18]. Возможно, ИИКТ и ТКИ имеют разную силу влияния на исходы ЗО при развитии первичного гипотиреоза, поскольку в нашем исследовании включение в анализ пациентов, принимающих ТКИ, привело к исчезновению достоверной связи первичного гипотиреоза с iSD и CBR . Таким образом, высокая встречаемость первичного гипотиреоза как эИОНЯ в нашей работе могла быть искажена частым развитием первичного гипотиреоза в подгруппе пациентов, получающих ТКИ.

Мы обнаружили интересную тенденцию к более частому развитию тиреоидита среди пациентов с узловым зобом в анамнезе. В литературе уже публиковался клинический случай практически полного разрешения токсического многоузлового зоба с последующей атрофией щитовидной железы после назначения 72-летней пациентке с меланомой комбинации ипилимумаба и ниволумаба [19]. Возможно, узловой зоб связан со скрытой аутоиммунной реакцией в щитовидной железе. Нельзя исключать и тот факт, что части участников нашего исследования мог бы по ошибке быть выставлен узловой зоб, а не узловатая форма хронического аутоиммунного тиреоидита. В последнем случае наличие аутоиммунного состояния было бы очевидным и объясняло тенденцию к более частой манифестации тиреоидита-эИОНЯ.

Не менее интересной находкой стало более частое обнаружение при использовании ипилимумаба + ниволумаба сахарного диабета в целом: как ИИСД, являющегося явным эИОНЯ, так и СД 2 типа, который нельзя отнести непосредственно к эИОНЯ. ИИСД является редким, но характерным осложнением терапии ИИКТ. Однако в последнее время появляются статьи, в которых рассматривается возможная роль ИИКТ и в развитии СД, протекающего по 2-му типу. Предполагается, что ИИКТ могут усиливать инсулинорезистентность, т. к. они вызывают повышение уровня провоспалительных цитокинов, ухудшающих чувствительность к инсулину [20]. Как результат, анти-PD-1 независимо от возраста, пола и массы тела увеличивают уровень $HbA1c$ у пациентов без сахарного диабета на 0,2–0,25% в абсолютном исчислении за первые 3 месяца лечения [21]. Нельзя исключить и возможность реализации медленно развивающегося ИИСД по типу латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA). Так, исследователи из Японии представили клинический случай СД с нарушением первой фазы секреции инсулина, возникшего через 2 недели после терапии ниволумабом у пациента с исходно положительными антителами к ассоциированному с инсулином антигену-2 (IA-2) [22]. У описанного пациента секреция инсулина сохранялась более 1 года.

Прием препаратов инкретинового ряда в нашем исследовании ассоциировался с повышением риска эИОНЯ. Большая часть данных средств относилась к ингибиторам ДПП-4. Указанный фермент (известен также как CD26) ограничивает миграцию лимфоцитов в ткани путем посттрансляционного процессинга хемокинов [23]. В мышинной модели карциномы кишечника CT26 добавление ситаглиптина усилило эффект анти-CTLA-4 препарата, а комбинация ситаглиптина с анти-CTLA-4 + анти-PD-1 дало полный ответ у 100% мышей, в то время как терапия анти-CTLA-4 + анти-PD-1 в отдельности — только у 42% [23]. Известно также, что прием ингибиторов ДПП-4 может вызвать некоторые аутоиммунные заболевания: например, буллезный пемфигоид, воспалительные заболевания кишечника [24]. Возможно, усиление иммунного ответа после блокады ДПП-4 и контрольных точек иммунитета затрагивает и органы с подавленной аутоиммунной реакцией. Однако повторимся, что всего 7 пациентов в нашем исследовании принимали препараты инкретино-

вого ряда. Поэтому нельзя убедительно исключить фактор случайности в обнаружении связи данных средств и эИОНЯ, хотя ее вероятность довольно мала — 0,4%.

БМКК ассоциировались с более частым развитием тиреоидных эИОНЯ. Судя по всему, это связано со способностью представителей данной группы подавлять экспрессию PD-L1 на клеточной поверхности [25]. Известно, что использование амлодипина приводит к усилению инфильтрации опухоли CD8 + Т-лимфоцитами, и эффект является дозозависимым [26]. Предполагается, что блокада кальциевых каналов ограничивает поступление в цитозоль кальция, необходимого для секреции эндосом и экзосом с PD-L1 [25,26]. Также есть данные, что БМКК ингибируют транскрипционный фактор STAT1, таким образом подавляя транскрипцию PD-L1 гена [27]. В итоге, БМКК, подавляя экспрессию PD-L1 и секрецию экзосомального PD-L1, могут стимулировать развитие аутоиммунной агрессии как против опухоли, так и против здоровых органов и тканей.

Третьей группой препаратов, показавших ассоциацию с развитием эИОНЯ первичного гипотиреоза, стали антигистаминные средства. Реализация данного феномена может быть обусловлена усилением иммунного ответа, ведь блокада гистамина значимо улучшала ОВ в исследованиях у пациентов с ЗО [28–30]. Увеличение выживаемости наблюдалось при многих опухолях, и данный эффект усиливался еще больше при совместном использовании антигистаминных препаратов с ИИКТ [29]. Примечательно, что в зонтичном обзоре 23 исследований использование блокаторов H2-рецептора гистамина не влияло на ОВ [31], а в метаанализе результатов терапии 2267 пациентов даже негативно ассоциировалось с ОВ и ВБП [32]. В нашем исследовании был зафиксирован же прием только хлоропирамина и дифенгидрамина — блокаторов H1-рецепторов гистамина. Увеличение ОВ при использовании антигистаминных препаратов может объясняться тем, что в опухолевой области часто повышена концентрация гистамина [28]. Связываясь с H1-рецепторами поверхности макрофагов, он стимулирует их преобразование в иммуносупрессивную форму M2. Последняя экспрессирует иммунную контрольную точку VISTA, подавляющую CD8 + Т-лимфоцитов [28]. Высокая экспрессия H1-гистаминовых рецепторов также ассоциируется со снижением ответа на терапию анти-PD-1/PD-L1, а блокада данных рецепторов фексофенадином в мышинных моделях ассоциировалась с более частым достижением терапевтического эффекта при комбинации с анти-PD-1 + анти-CTLA-4, по сравнению с использованием фексофенадина или ИИКТ по отдельности [28].

Исследования показывают, что основную роль в развитии ИОНЯ, в том числе и эндокринных, играет активация лимфоцитов с последующей инфильтрацией органа-мишени CD8 + Т-лимфоцитами [33]. При этом известно, что некоторые ЗО способны активировать гранулопозз и влиять на деятельность нейтрофилов в зависимости от секретуемых в опухолевой области цитокинов [34]. В частности, некоторые исследователи в животных моделях показывали, что при отсутствии трансформирующего фактора роста-бета нейтрофилы ингибировали CD8 + Т-лимфоциты,

тем самым стимулируя рост опухоли (подкожной мезотелиомы) [34]. Таким образом, индексы крови (NLR, dNLR, PLR и им подобные) могут быть суррогатными маркерами состояния иммунного ответа до начала лечения и во время его реализации. Наша работа подтвердила, что исходный $dNLR \geq 3$ как раз и ассоциируется со сниженным риском эИОНЯ. Данная находка соотносится с результатами других исследований, где $dNLR \geq 3$ также ассоциировался со снижением частоты ИОНЯ в целом [35]. При этом сохранение высокого $dNLR > 2,2$ в конце 1-го цикла терапии ИИКТ свидетельствует о снижении риска эИОНЯ, что может отражать слабое влияние ИИКТ на иммунный ответ пациента.

Мы не нашли различий в частоте эИОНЯ по уровню эозинофилов, хотя ранее в другом ретроспективном исследовании было обнаружено более частое развитие эИОНЯ при исходном уровне эозинофилов $< 0,24$ тыс./мкл. и относительным числом эозинофилов $\geq 3,2\%$ через 1 мес. после начала терапии ИИКТ [36]. Тем не менее, у пациентов с эИОНЯ наблюдалась тенденция к более высокому уровню эозинофилов перед вторым введением ИИКТ, что свидетельствует в пользу продолжения поиска оптимального уровня эозинофилов для предсказания развития эИОНЯ. Исследования показывают, что ИИКТ могут вызвать эозинофилию через секрецию интерлейкина-5 CD4 + Т-лимфоцитами [37]. В ряде публикаций было подтверждено, что накопление эозинофилов в здоровых, не затронутых опухолью тканях, свидетельствует о развитии ИОНЯ [37].

Нам также не удалось подтвердить связь эИОНЯ с NLR и PLR, хотя в метаанализах при более низких NLR и PLR ИОНЯ развивались чаще [38,39]. Возможно, dNLR имеет более сильную связь с развитием ИОНЯ, чем NLR, т. к. этот показатель более комплексно оценивает соотношение между нейтрофилами и другими лейкоцитами, в том числе лимфоцитами и эозинофилами. Повышение dNLR ассоциируется со уменьшением инфильтрации зоны опухоли иммунными клетками [40]. Это может означать снижение Т-клеточного иммунного ответа и в эндокринных органах со подавленной аутоиммунной реакцией и как следствие, более низкий риск эИОНЯ, как и было показано в нашем исследовании.

Проведенное исследование являлось ретроспективным. В связи с этим оно имеет несколько ограничений. Во-первых, дизайн исследования не исключает публикационные искажения (publication bias). Во-вторых, большая доля пациентов не была включена в исследование, несмотря на достаточно широкие критерии включения, что могло привести к систематической ошибке выборки. В-третьих, оно было проведено на популяции с высокой гетерогенностью по вариантам ЗО и разнообразию режимов терапии с включением ИИКТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эИОНЯ развиваются почти у половины пациентов, начавших лечение ИИКТ. Самым частым эИОНЯ является дисфункция щитовидной железы, реже — гипофи-

зит (преимущественно в виде 2-НН) и ИИСД. Две трети эИОНЯ развиваются в первые полгода лечения. Комбинация ипилимумаба и ниволумаба может увеличивать риск сахарного диабета в целом. В исследовании наблюдалась тенденция к более частым положительным исходам пациентов с ЗО и развившимся эИОНЯ (в виде увеличения ОВ у пациентов с НМРЛ, более частым достижением iSD и CBR). К перспективным предикторам развития эИОНЯ относятся возраст ≥ 60 лет, dNLR ≥ 3 исходно и перед 2-м введением

ИИКТ, dNLR $> 2,2$ перед вторым введением ИИКТ, прием препаратов инкретинового ряда, БМКК, антигистаминных средств. Сопутствующий прием ТКИ повышает риск развития первичного гипотиреоза, однако пока неясно, можно ли трактовать подобные случаи как эИОНЯ. Учитывая ретроспективный дизайн исследования, данные находки представляют ценность в качестве генераторов гипотез и требуют проверки в дальнейших проспективных исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhou X., Yao Z., Yang H., et al. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2020;18(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01549-2>
- Martins F., Sofiya L., Sykiotis G.P., et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(9):563–580. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>
- Ruste V., Goldschmidt V., Laparra A., et al. The determinants of very severe immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: A prospective study of the French REISAMIC registry. *Eur J Cancer* 2021;158:217–224. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.08.048>
- Patrinely J.R., Johnson R., Lawless A.R., et al. Chronic immune-related adverse events following adjuvant Anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma. *JAMA Oncol* 2021;7(5):744–748. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0051>
- Schneider B.J., Naidoo J., Santomaso B.D., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2021;39(36):4073–4126. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440>
- Seymour L., Bogaerts J., Perrone A., et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18(3):e143–e152. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30074-8)
- Delgado A., Guddati A.K. Clinical endpoints in oncology - a primer. *Am J Cancer Res* 2021;11(4):1121–1131
- Поддубская Е.В., Секачева М.И., Гурьянова А.А. Эндокринологические осложнения ингибиторов контрольных точек иммунитета: результаты одноцентрового исследования. *Сеченовский вестник* 2019;10(4):4–11. <https://doi.org/10.47093/22187332.2019.4.4-11>
Poddubskaya E.V., Sekacheva M.I., Guryanova A.A. Endocrine adverse events of immune checkpoint inhibitors: results of a single-center study. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(4):4–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/22187332.2019.4.4-11>
- Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., и соавт. Иммуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек. *Медицинский Совет* 2020;(9):16–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-16-24>
Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., et al. Immuno-related endocrinopathy in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):16–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-16-24>
- Del Rivero J., Cordes L.M., Klubo-Gwiedzinska J., et al. Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management. *Oncologist* 2020;25(4):290–300. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0470>
- Morganstein D.L., Lai Z., Spain L., et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol* 2017;86(4):614–620. <https://doi.org/10.1111/cen.13297>
- Iyer P.C., Cabanillas M.E., Waguespack S.G., et al. Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 2018;28(10):1243–1251. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0116>
- Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C., et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(2):173–182. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3064>
- Manaka K., Sato J., Takeuchi M., et al. Immune checkpoint inhibitor combination therapies very frequently induce secondary adrenal insufficiency. *Sci Rep* 2021;11(1):11617. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91032-6>
- Helderman N.C., Lucas M.W., Blank C.U. Autoantibodies involved in primary and secondary adrenal insufficiency following treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immuno-oncol Technol* 2023;17:100374. <https://doi.org/10.1016/j.iotech.2023.100374>

16. Zhou J.-M., Xiong H.-F., Chen X.-P., et al. Correlation between immune-related adverse events and long-term outcomes in pembrolizumab-treated patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A retrospective study. *World J Gastrointest Oncol* 2023;15(4):689–699. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i4.689>
17. Lechner M.G., Vyas C.M., Hamnvik O.-P.R., et al. Hypothyroidism during tyrosine kinase inhibitor therapy is associated with longer survival in patients with advanced nonthyroidal cancers. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 2018;28(4):445–453. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0587>
18. Xie L., Xu J., Sun X., et al. Anorexia, hypertension, pneumothorax, and hypothyroidism: potential signs of improved clinical outcome following apatinib in advanced osteosarcoma. *Cancer Management and Research* 2020;12:91–102. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S232823>
19. Dupuis H., Merlen E., Jannin A., et al. Unexpected cure of a toxic nodule in a multinodular goiter induced by immune checkpoint inhibitors: a case report. *European Thyroid Journal* 2022;11;(4):e220024. <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0024>
20. Gauci M.-L., Boudou P., Baroudjian B., et al. Occurrence of type 1 and type 2 diabetes in patients treated with immunotherapy (anti-PD-1 and/or anti-CTLA-4) for metastatic melanoma: a retrospective study. *Cancer immunology, immunotherapy: CII* 2018;67(8):1197–1208. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2178-0>
21. Gauci M.-L., Boudou P., Squara P.-A., et al. Checkpoint inhibitor treatment induces an increase in HbA1c in nondiabetic patients. *Melanoma Research* 2019;29(3):328–332. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000585>
22. Ohara N., Kobayashi M., Ikeda Y., et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitor therapy in an insulinoma-associated antigen-2 autoantibody-positive patient with advanced gastric cancer. *Internal Medicine* 2020;59(4):551–556. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3208-19>
23. Barreira da Silva R., Laird M.E., Yatim N., et al. Dipeptidylpeptidase 4 inhibition enhances lymphocyte trafficking, improving both naturally occurring tumor immunity and immunotherapy. *Nature Immunology* 2015;16(8):850–858. <https://doi.org/10.1038/ni.3201>
24. Roy A., Sahoo J., Narayanan N., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced autoimmune diseases: Current evidence. *World Journal of Diabetes* 2021;12(9):1426–1441. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i9.1426>
25. Alam M.R., Rahman M.M., Li Z. The link between intracellular calcium signaling and exosomal PD-L1 in cancer progression and immunotherapy. *Genes & Diseases* 2024;11(1):321–334. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.01.026>
26. Li C., Yao H., Wang H., et al. Repurposing screen identifies Amlodipine as an inducer of PD-L1 degradation and antitumor immunity. *Oncogene* 2021;40(6):1128–1146. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01592-6>
27. Thuru X., Magnez R., El-Bouazzati H., et al. Drug repurposing to enhance antitumor response to PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors. *Cancers* 2022;14(14):3368. <https://doi.org/10.3390/cancers14143368>
28. Li H., Xiao Y., Li Q., et al. The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1. *Cancer Cell* 2022;40(1):36–52.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.11.002>
29. Eylemer Mocan E., Yekedüz E., Karataş G., et al. Impact of antihistamine use on the survival outcomes of immune checkpoint inhibitors in advanced cancer patients. *Anti-Cancer Drugs* 2024;35(2):190–194. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001498>
30. Chiang C.-H., Chiang C.-H., Peng C.-Y., et al. Efficacy of cationic amphiphilic antihistamines on outcomes of patients treated with immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 2022;174:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.006>
31. Li H., Zhang L., Yang F., et al. Impact of concomitant medications on the efficacy of immune checkpoint inhibitors: an umbrella review. *Frontiers in Immunology* 2023;14:1218386. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1218386>
32. Rizzo A., Cusmai A., Giovannelli F., et al. Impact of proton pump inhibitors and histamine-2-Receptor antagonists on non-small cell lung cancer immunotherapy: a systematic review and meta-Analysis. *Cancers* 2022;14;(6):1404. <https://doi.org/10.3390/cancers14061404>
33. Matsukane R., Watanabe H., Minami H., et al. Continuous monitoring of neutrophils to lymphocytes ratio for estimating the onset, severity, and subsequent prognosis of immune related adverse events. *Sci Rep* 2021;11(1):1324. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79397-6>
34. Coffelt S.B., Wellenstein M.D., de Visser K.E. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nature Reviews. Cancer* 2016;16(7):431–446. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.52>
35. Eun Y., Kim I.Y., Sun J.-M., et al. Risk factors for immune-related adverse events associated with anti-PD-1 pembrolizumab. *Sci Rep* 2019;9(1):14039. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50574-6>
36. Nakamura Y., Tanaka R., Maruyama H., et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49(5):431–437. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy201>
37. Tasaki Y., Sugiyama Y., Hamamoto S., et al. Eosinophil may be a predictor of immune-related adverse events induced by different immune checkpoint inhibitor types: A retrospective multidisciplinary study. *Cancer Medicine* 2023;12;(24):21666–21679. <https://doi.org/10.1002/cam4.6724>

38. Zhang W., Tan Y., Li Y., and Liu J. Neutrophil to Lymphocyte ratio as a predictor for immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology* 2023;14:1234142. P <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1234142>
39. Lu H.-R., Zhu P.-F., Deng Y.-Y., et al. Predictive value of NLR and PLR for immune-related adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 2023. <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03313-3>
40. Yang T., Hao L., Yang X., et al. Prognostic value of derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(9):e049123. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049123>.

ВКЛАД АВТОРОВ

- А.А. Кожевников:** концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, статистическая обработка, написание текста статьи;
- А.М. Мкртумян, Л.Г. Жукова:** концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи;
- К.С. Гречухина, П.С. Феоктистова, Д.А. Филоненко, Н.И. Польшина, Е.И. Волкова, И.И. Рустамова:** сбор и обработка материалов;
- Е.М. Коляго, О.С. Пасечнюк, С.А. Смолин, К.А. Воронцова, Д.А. Зарьянов, Т.М. Ибрагимова, М.В. Сухова, Л.В. Оганесян:** сбор материалов

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

ORCID АВТОРОВ

- Кожевников Александр Алексеевич**
<https://orcid.org/0000-0001-8420-2854>
- Мкртумян Ашот Мусаелович**
<https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>
- Жукова Людмила Григорьевна**
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
- Гречухина Катерина Сергеевна**
<https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>
- Феоктистова Полина Сергеевна**
<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>
- Филоненко Дарья Александровна**
<https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>
- Польшина Наталья Ивановна**
<https://orcid.org/0000-0001-5417-0425>
- Волкова Екатерина Игоревна**
<https://orcid.org/0000-0003-3717-1148>
- Рустамова Ирина Игоревна**
<https://orcid.org/0009-0002-0892-4315>
- Коляго Елена Максимовна**
<https://orcid.org/0009-0008-3295-8236>
- Пасечнюк Ольга Сергеевна**
<https://orcid.org/0009-0002-8509-5944>
- Смолин Сергей Алексеевич**
<https://orcid.org/0000-0001-8887-2660>

AUTHORS' CONTRIBUTION

- A. A. Kozhevnikov:** study concept and design, data collection and processing, statistical processing, writing the article;
- A. M. Mkrtumyan, L. G. Zhukova:** study concept and design, editing the article;
- K. S. Grechukhina, P. S. Feoktistova, D. A. Filonenko, N. I. Polshina, E. I. Volkova, I. I. Rustamova:** data collection and processing;
- E. M. Kolyago, O. S. Pasechnyuk, S. A. Smolin, K. A. Vorontsova, D. A. Zaryanov, T. M. Ibragimova, M. V. Sukhova, L. V. Oganesyanyan:** data collection

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

ORCID OF AUTHORS

- Aleksandr Alekseevich Kozhevnikov**
<https://orcid.org/0000-0001-8420-2854>
- Ashot Musaelovich Mkrtumyan**
<https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>
- Lyudmila Grigoryevna Zhukova**
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
- Ekaterina Sergeevna Grechukhina**
<https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>
- Polina Sergeevna Feoktistova**
<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>
- Daria Aleksandrovna Filonenko**
<https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>
- Natalia Ivanovna Polshina**
<https://orcid.org/0000-0001-5417-0425>
- Volkova Ekaterina Igorevna**
<https://orcid.org/0000-0003-3717-1148>
- Rustamova Irina Igorevna**
<https://orcid.org/0009-0002-0892-4315>
- Kolyago Elena Maksimovna**
<https://orcid.org/0009-0008-3295-8236>
- Pasechnyuk Olga Sergeevna**
<https://orcid.org/0009-0002-8509-5944>
- Smolin Sergey Alekseevich**
<https://orcid.org/0000-0001-8887-2660>

Воронцова Карина Андреевна
<https://orcid.org/0000-0003-2739-8875>
Зарьянов Дмитрий Альбертович
<https://orcid.org/0000-0002-3177-1495>
Ибрагимова Тансылу Магсумовна
<https://orcid.org/0000-0002-2745-9765>
Сухова Маргарита Витальевна
<https://orcid.org/0009-0004-7119-0160>
Оганесян Лиана Вачагановна
<https://orcid.org/0000-0001-7564-7472>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике (протокол №04–22 от 14.04.2022 г.). Все данные были получены в ходе обследования и вмешательств, на которые участники подписали стандартные информированные согласия.

Статья поступила в редакцию журнала 17.08.2025,
прошла рецензирование 08.10.2025,
принята к печати 10.10.2025

Vorontsova Karina Andreevna
<https://orcid.org/0000-0003-2739-8875>
Zaryanov Dmitry Albertovich
<https://orcid.org/0000-0002-3177-1495>
Ibragimova Tansylu Magsumovna
<https://orcid.org/0000-0002-2745-9765>
Sukhova Margarita Vitalievna
<https://orcid.org/0009-0004-7119-0160>
Oganesyan Liana Vachaganovna
<https://orcid.org/0000-0001-7564-7472>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Compliance with patient rights. The study protocol was approved by the Interuniversity Ethics Committee (Protocol No. 04–22 dated April 14, 2022). All data were obtained during the examination and interventions, for which participants signed standard informed consent forms.

Received 17 August 2025.
Reviewed 08 October 2025.
Accepted for publication 10 October 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-063>

Эффективность поддерживающей терапии олапарибом у пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников: ретроспективный анализ данных реальной клинической практики

Р.В. Орлова^{1,2}, А.В. Андросова^{1,2}, Э.Э. Топузов^{2,4}, И.В. Авраменко², Н.П. Беляк^{1,2}, С.И. Кутукова³, К.И. Муратова³, А.А. Коркина², А.А. Варанкина², А.Э. Алборов²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

² СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Александра Валерьевна Андросова alexandra.androsova.1711@mail.ru

Цель: Оценить эффективность поддерживающей терапии олапарибом в реальной клинической практике у пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников.

Задачи: Оценить выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от линии назначения олапариба. Определить предиктивную значимость уровня опухолевого маркера СА-125 перед началом терапии. Проанализировать частоту нежелательных явлений, потребовавших редукции дозы или отмены препарата.

Материалы и методы: Проведен ретроспективный анализ данных 110 пациенток с серозным раком яичников высокой степени злокачественности I–IV стадий с мутацией в генах BRCA1/2, получавших поддерживающую терапию олапарибом в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с 2020 по 2024 гг. Пациентки были стратифицированы на три группы: назначение олапариба в первой линии (1L, n = 64), после первого рецидива (ПР1, n = 24) и после двух и более рецидивов (ПР2+, n = 22). Статистический анализ включал оценку выживаемости по методу Каплана—Мейера и многофакторный анализ с использованием регрессии Кокса.

Результаты: Медиана ВБП в группе 1L не была достигнута. В группах ПР1 и ПР2+ медиана ВБП составила 49 и 20 месяцев соответственно ($p < 0,001$). Исходно повышенный уровень СА-125 (> 35 Ед/мл) перед началом терапии олапарибом был ассоциирован со статистически значимым увеличением риска прогрессирования в 3,2 раза (отношение рисков [ОР] 3,2; 95% ДИ 1,5–6,8; $p = 0,003$). Токсичность, потребовавшая коррекции дозы, зарегистрирована у 14,1%, 12,5% и 13,6% пациенток в группах 1L, ПР1 и ПР2+ соответственно.

Выводы: Поддерживающая терапия олапарибом продемонстрировала высокую клиническую эффективность и управляемый профиль безопасности в условиях реальной практики. Наибольшая польза от терапии наблюдается при ее назначении в первой линии. Повышенный уровень СА-125 (> 35 Ед/мл) перед началом лечения является неблагоприятным прогностическим маркером.

Ключевые слова: рак яичников, олапариб, поддерживающая терапия, BRCA, СА-125, выживаемость без прогрессирования, токсичность

Для цитирования: Орлова Р.В., Андросова А.В., Топузов Э.Э. и соавт. Эффективность поддерживающей терапии олапарибом у пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников: ретроспективный анализ данных реальной клинической практики. Злокачественные опухоли 2025;15(4):26–32. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-063>

Efficacy of olaparib maintenance therapy in patients with BRCA-mutated ovarian cancer: a retrospective analysis of real-world clinical practice data

R. V. Orlova^{1,2}, A. V. Androsova^{1,2}, E. E. Topuzov^{2,4}, I. V. Avramenko², N. P. Belyak^{1,2}, S. I. Kutukova³, K. I. Muratova³, A. A. Korkina², A. A. Varankina², A. E. Alborov²

¹ Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

² City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

³ Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁴ I. I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia.

Contacts: Aleksandra Valerevna Androsova alexandra.androsova.1711@mail.ru

Aim: To evaluate the efficacy of olaparib maintenance therapy in real-world clinical practice in patients with BRCA-mutated ovarian cancer.

Objectives: To evaluate progression-free survival (PFS) by olaparib therapy line. To determine the predictive value of the level of the cancer marker CA-125 before therapy. To analyze the incidence of adverse events requiring dose reduction or drug discontinuation.

Materials and Methods: A retrospective analysis included data of 110 patients with Stage I–IV BRCA1/2 mutated high-grade serous ovarian cancer, who received olaparib maintenance therapy at the St. Petersburg Municipal Clinical Oncology Dispensary from 2020 to 2024. Patients were stratified into three groups: first-line olaparib (1L, n = 64), olaparib after the first recurrence (AR1, n = 24), and olaparib after two or more recurrences (AR2+, n = 22). Statistical analysis included Kaplan-Meier survival estimates and multivariate analysis using Cox regression.

Results: The median PFS was not reached in the 1L group. In the AR1 and AR2+ groups, the median PFS was 49 and 20 months, respectively ($p < 0.001$). An elevated baseline CA-125 level (> 35 U/mL) before initiation of olaparib therapy was associated with a statistically significant 3.2-fold increase in the risk of progression (odds ratio [OR] 3.2; 95% CI 1.5–6.8; $p = 0.003$). Toxicities requiring dose adjustment were reported in 14.1%, 12.5%, and 13.6% of patients in the 1L, AR1, and AR2+ groups, respectively.

Conclusions: Olaparib maintenance therapy demonstrated high clinical efficacy and a manageable safety profile in real-world settings, with the greatest benefit observed in the first-line setting. Elevated pre-treatment CA-125 levels (> 35 U/mL) are an unfavorable prognostic marker.

Keywords: ovarian cancer, olaparib, maintenance therapy, BRCA, CA-125, progression-free survival, toxicity

For citation: Orlova R.V., Androsova A.V., Topuzov E.E., et al. Efficacy of olaparib maintenance therapy in patients with BRCA-mutated ovarian cancer: a retrospective analysis of real-world clinical practice data. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2025;15(4):26–32 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-063>

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальный рак яичников (РЯ) высокой степени злокачественности характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, что во многом обусловлено диагностикой на поздних стадиях. В глобальной структуре онкологической заболеваемости у женщин РЯ занимает седьмое место по распространенности и восьмое — по смертности, при этом пятилетняя общая выживаемость не превышает 45% [1]. По данным GLOBOCAN, в 2020 году в мире было зарегистрировано 313959 новых случаев РЯ и 207252 летальных исхода [4]. В Российской Федерации РЯ является ведущей причиной смертности от онкогинекологических заболеваний: ежегодно регистрируется около 14000 новых случаев и 7500 смертей [2]. Более 70% пациенток имеют на момент постановки диагноза распространенное заболевание (III–IV стадия), а излечения удается достичь менее чем у 40% из них [3].

Стандартный подход к лечению распространенного РЯ включает максимальную циторедуктивную операцию и химиотерапию на основе препаратов платины, с возможным добавлением бевацизумаба. Несмотря на успехи, высокая частота рецидивов (до 70%) стимулировала поиск новых подходов, в частности, внедрение поддерживающей таргетной терапии после завершения химиотерапии. Целью поддерживающей терапии является максимальное отсрочивание прогрессирования заболевания и увеличение продолжительности жизни пациенток [4].

Ключевым достижением в лечении РЯ стало понимание роли нарушений в системе репарации ДНК. При-

мерно у 50% пациенток с серозным РЯ высокой степени злокачественности выявляется дефицит гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Deficiency, HRD), обусловленный герминальными или соматическими мутациями в генах BRCA1/2 и других генах пути HRR [4,10]. Это открытие легло в основу применения PARP-ингибиторов, таких как олапариб.

Согласно современным клиническим рекомендациям, поддерживающая терапия олапарибом показана пациенткам с мутациями в генах BRCA1/2 после эффективной платиносодержащей химиотерапии первой линии [5,11]. Эффективность данной стратегии была убедительно продемонстрирована в исследовании SOLO-1. Кроме того, исследование PAOLA-1 показало, что комбинация олапариба с бевацизумабом в поддержке значительно увеличивает ВБП по сравнению с монотерапией бевацизумабом, особенно у пациенток с HRD-положительным статусом (включая как BRCA-мутированных, так и BRCA-дикого типа с геномной нестабильностью) [7–9]. В этой популяции добавление олапариба снизило риск прогрессирования или смерти на 59% (медиана ВБП 46,8 против 17,6 мес.) и привело к клинически значимому увеличению общей выживаемости (75,2 против 57,3 мес.) [8,9].

Таким образом, тестирование на мутации в генах BRCA1/2 и определение HRD-статуса является обязательным компонентом диагностики РЯ для персонализации лечения [10,11]. Несмотря на наличие данных крупных рандомизированных исследований, анализ результатов применения олапариба в условиях рутинной клинической практики представляет значительный интерес для подтверждения и дополнения имеющихся сведений.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель: Оценить эффективность поддерживающей терапии олапарибом в реальной клинической практике у пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников.

Задачи: Оценить выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от линии назначения олапариба; определить предиктивную значимость уровня опухолевого маркера СА-125 перед началом терапии; проанализировать частоту нежелательных явлений, потребовавших редукции дозы или отмены препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и популяция пациентов

Проведен ретроспективный анализ медицинских данных 110 пациенток с морфологически верифицированным серозным раком яичников высокой степени злокачественности (high-grade) I–IV стадий. Все пациентки имели подтвержденную патогенную или вероятно патогенную мутацию в генах BRCA1 или BRCA2 и получали поддерживающую терапию олапарибом в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» в период с января 2020 по август 2024 гг.

В зависимости от линии терапии, в которой был назначен олапариб, пациентки были стратифицированы на три группы:

- группа 1L (n = 64): поддерживающая терапия после химиотерапии первой линии;
- группа ПР1 (n = 24): поддерживающая терапия после химиотерапии по поводу первого платиночувствительного рецидива;
- группа ПР2+ (n = 22): поддерживающая терапия после химиотерапии по поводу второго и последующих рецидивов.

Методы

Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций в генах BRCA1/2 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории СПб ГБУЗ ГКОД и/или методом секвенирования нового поколения (NGS) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Собирались следующие данные: возраст, стадия заболевания по FIGO, статус мутации BRCA, тип и объем циторедуктивной операции, ответ на предшествующую химиотерапию по критериям RECIST 1.1, уровень СА-125 перед началом приема олапариба, данные о прогрессировании и токсичности. Повышенным считался уровень СА-125 > 35 Ед/мл, нормальным — ≤ 35 Ед/мл.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения StatTech

v. 4.6.1. Количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Категориальные переменные описаны с указанием абсолютных чисел и процентов (%). Для сравнения групп использовались U-критерий Манна—Уитни (для количественных данных) и критерий хи-квадрат Пирсона (для качественных данных).

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) анализировали с использованием метода Каплана—Мейера. ВБП определялась как время от начала приема олапариба до даты прогрессирования заболевания или смерти от любой причины. Для сравнения кривых выживаемости использовался лог-ранговый тест. Для выявления факторов, влияющих на ВБП, применялась многофакторная регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ были включены данные 110 пациенток. Распределение по группам было следующим: 64 (58,2%) пациентки в группе 1L, 24 (21,8%) — в группе ПР1 и 22 (20,0%) — в группе ПР2+. Основные клинико-патологические характеристики пациенток представлены в таблице 1. Группы были сопоставимы по возрасту. В группе 1L преобладали пациентки с IV стадией заболевания (29,7%) по сравнению с группами рецидивов. Статус заболевания на момент старта приема олапариба представлен на рисунке 1.

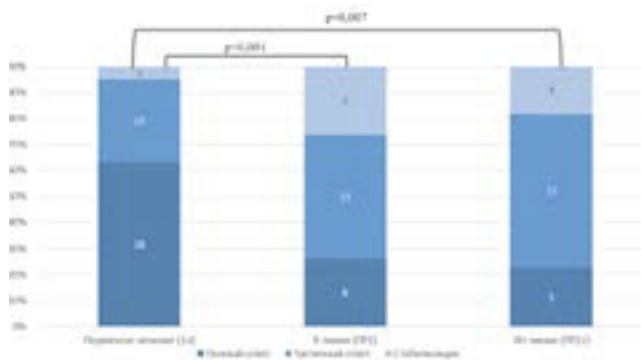


Рисунок 1. Статус заболевания на момент старта приема олапариба

Figure 1. Disease status at the time of initiation of olaparib treatment

Эффективность терапии

Анализ выживаемости по методу Каплана—Мейера показал статистически значимые различия в ВБП между тремя группами ($p < 0,001$, лог-ранговый тест). В группе 1L медиана ВБП на момент анализа не была достигнута. В группе ПР1 медиана ВБП составила 49 месяцев, а в группе ПР2+ — 20 месяцев (рис. 2).

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики пациенток в исследуемых группах

Table 1. Clinical and pathological characteristics of patients in the study groups

Показатель	Категории	Группа 1L (n = 64)	Группа ПР1 (n = 24)	Группа ПР2+ (n = 22)
Возраст на момент начала терапии, лет, Me [Q1; Q3]		55 [46; 66]	57 [50; 65]	57 [53; 64]
Стадия по FIGO, n (%)	I–II	4 (6,3%)	4 (16,7%)	4 (18,1%)
	III	41 (64,1%)	15 (62,5%)	15 (68,2%)
	IV	19 (29,7%)	5 (20,8%)	3 (13,6%)
Статус мутаций в генах HRR, n (%)	BRCA1	44 (68,8%)	18 (75,0%)	12 (54,5%)
	BRCA2	5 (7,8%)	3 (12,5%)	4 (18,2%)
	BRCA1+BRCA2	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Другие (HRD+, PALB2)	14 (21,9%)	3 (12,5%)	6 (27,3%)
Тип циторедукции, n (%)	Первичная	19 (29,7%)	7 (29,2%)	2 (9,1%)
	Интервальная	34 (53,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Вторичная/при рецидиве	1 (1,6%)	15 (62,5%)	18 (81,8%)
	Отсутствие циторедукции	10 (15,6%)	2 (8,3%)	2 (9,1%)
Объем циторедукции, n (%)	Оптимальная	45 (86,5%)	12 (85,7%)	7 (87,5%)
	Неоптимальная	7 (13,5%)	2 (14,3%)	1 (12,5%)
Ответ на предшествующую ХТ, n (%)	Полный ответ	38 (63,3%)	6 (26,1%)	5 (22,7%)
	Частичный ответ	19 (31,7%)	11 (47,8%)	13 (59,1%)
	Стабилизация	3 (5,0%)	6 (26,1%)	4 (18,2%)
Уровень СА-125 перед олапарибом, n (%)	Норма (≤ 35 Ед/мл)	35 (76,1%)	17 (81,0%)	10 (62,5%)
	Повышен (> 35 Ед/мл)	11 (23,9%)	4 (19,0%)	6 (37,5%)
Прогрессирование на олапарибе, n (%)	Да	12 (18,8%)	6 (25,0%)	12 (54,5%)
Токсичность (коррекция дозы), n (%)	Да	9 (14,1%)	3 (12,5%)	3 (13,6%)

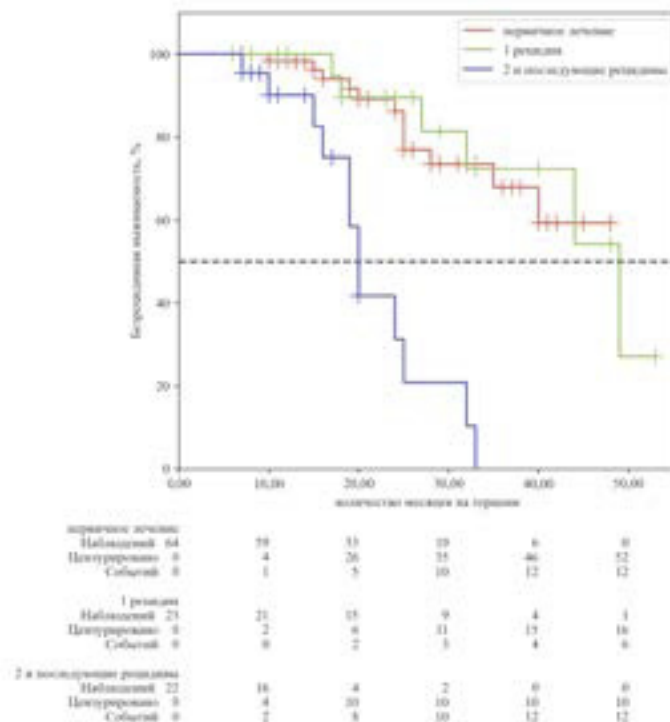


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от линии назначения олапариба (метод Каплана—Мейера)

Figure 2. Progression-free survival (PFS) by olaparib administration line (Kaplan-Meier method)

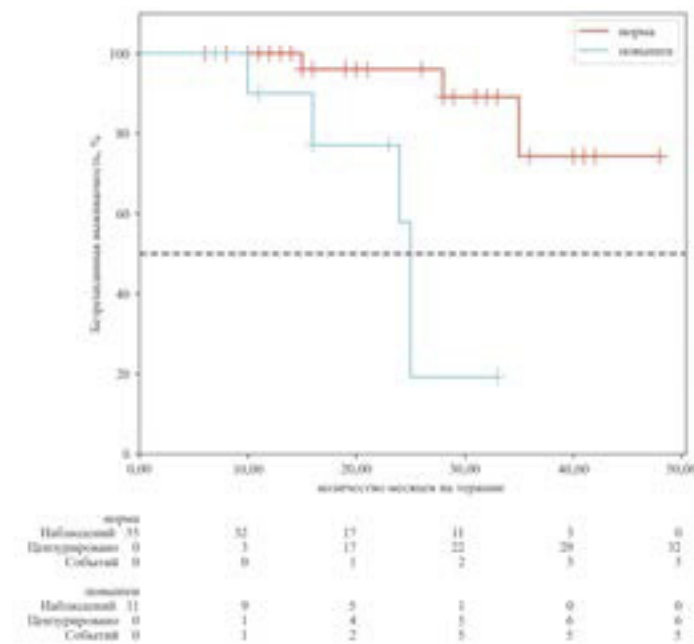


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в зависимости от исходного уровня СА-125 (≤ 35 Ед/мл против >35 Ед/мл) перед началом терапии олапарибом (метод Каплана—Мейера)

Figure 3. Progression-free survival (PFS) according to baseline CA-125 level (≤ 35 U/mL vs >35 U/mL) before starting olaparib therapy (Kaplan-Meier method)

Прогностическая роль СА-125

Был проведен анализ влияния исходного уровня СА-125 (перед началом терапии олапарибом) на риск прогрессирования. Пациентки с нормализовавшимся уровнем СА-125 (≤ 35 Ед/мл) после химиотерапии имели значительно более высокую ВБП по сравнению с пациентками, у которых маркер оставался повышенным (> 35 Ед/мл) (медиана ВБП не достигнута против 24 месяца; $p < 0,001$, лог-ранговый тест, рис. 3).

При проведении многофакторного анализа по модели Кокса установлено, что исходно повышенный уровень СА-125 (> 35 Ед/мл) является независимым неблагоприятным прогностическим фактором. Риск прогрессирования заболевания у пациенток с повышенным уровнем маркера был в 3,2 раза выше по сравнению с пациентками с нормальным уровнем СА-125 (ОР 3,2; 95% ДИ 1,5–6,8; $p = 0,003$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наш ретроспективный анализ данных реальной клинической практики подтверждает высокую эффективность поддерживающей терапии олапарибом у пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников. Полученные результаты согласуются с данными регистрационных исследований. Так, в первой линии терапии медиана ВБП в нашей когорте не была достигнута, что сопоставимо с результатами исследования SOLO-1. При назначении олапариба в комбинации с бевацизумабом

в исследовании PAOLA-1 медиана ВБП у BRCA-позитивных пациенток составила 46,8 месяцев. В нашем исследовании в группах платиночувствительных рецидивов (ПР1 и ПР2+) медианы ВБП составили 49 и 20 месяцев соответственно, что демонстрирует закономерное снижение эффективности PARP-ингибитора в более поздних линиях терапии.

Важной задачей нашего исследования была оценка прогностической роли СА-125. Мы показали, что повышенный уровень маркера (> 35 Ед/мл) перед началом приема олапариба является независимым фактором неблагоприятного прогноза, увеличивая риск прогрессирования более чем в 3 раза. Это может свидетельствовать о большей остаточной опухолевой массе или о наличии резистентных к платине клонов, что снижает последующую эффективность поддерживающей терапии.

Профиль безопасности олапариба в нашей работе оказался управляемым: частота нежелательных явлений, потребовавших редукции дозы, составила 13,5% в общей когорте и не имела значимых различий между группами, что подтверждает возможность длительного применения препарата в рутинной практике.

ВЫВОДЫ

1. Поддерживающая терапия олапарибом является высокоэффективным методом лечения пациенток с BRCA-ассоциированным раком яичников в условиях реальной клинической практики.

2. Наилучшие показатели выживаемости без прогрессирования достигаются при назначении олапариба в первой линии терапии (медиана ВБП не достигнута), тогда как в группах первого и последующих рецидивов медиана ВБП составила 49 и 20 месяцев соответственно.
3. Исходно повышенный уровень СА-125 (> 35 Ед/мл) перед началом поддерживающей терапии олапарибом является независимым неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным со значительным увеличением риска прогрессирования заболевания.
4. Олапариб продемонстрировал приемлемый и управляемый профиль безопасности: частота редукции дозы из-за токсичности не превышала 15% во всех исследуемых группах, что подтверждает возможность его длительного применения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Webb P.M., Jordan S.J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;41:3–14. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006>
2. 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. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022.252 p (In Russ.)
3. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71–96. <https://doi.org/10.3322/CA.2007.0010>
4. Nag S., Aggarwal S., Rauthan A., Warriar N. Maintenance therapy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer—a review. *J Ovarian Res* 2022;15(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01020-1>
5. 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. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;3s2(12):198–211. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211>.
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. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO 2022;3s2(12):198–211* (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211>
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100, 150 мг). Регистрационное удостоверение LP-005941 от 26.11.2019, с изменением 1 от 04.04.2023.
Instructions for medical use of Lynparza® (film-coated tablets, 100, 150 mg). Registration certificate LP-005941 dated November 26, 2019, with amendment 1 dated April 4, 2023
7. Pellegrino B., Mateo J., Serra V., Balmaña J. Controversies in oncology: are genomic tests quantifying homologous recombination repair deficiency (HRD) useful for treatment decision making? *ESMO Open* 2019;4(2):e000480. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000480>
8. Ray-Coquard I., Leary A., Pignata S., et al. Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [presentation]. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO); September 9–13, 2022; Paris, France.
9. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S., et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361>
10. Vergote I., Gonzalez-Martin A., Ray-Coquard I., et al. European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. *Ann Oncol* 2022;33(3):276–287. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.013>
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 1. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

ВКЛАД АВТОРОВ

- Р.В. Орлова:** разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи;
- А.В. Андросова:** разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста рукописи;

AUTHORS' CONTRIBUTION

- R. V. Orlova:** study concept and design, scientific editing of the manuscript, final approval of the manuscript;
- A. V. Androsova:** study concept and design, data collection and processing, manuscript writing;

Э.Э. Топузов: предоставление ресурсов для исследования, административная поддержка;
И.В. Авраменко: сбор и обработка материала, написание текста рукописи;
Н.П. Беляк: разработка концепции исследования, участие в лечении пациентов, редактирование рукописи;
С.И. Кутукова: статистическая обработка материала, редактирование рукописи;
А.А. Варанкина, А.А. Коркина, К.И. Муратова: сбор и обработка материала;
А.Э. Алборов: сбор материала.

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

ORCID АВТОРОВ

Орлова Рашида Вахидовна
<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>
Андросова Александра Валерьевна
<https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>
Топузов Эльдар Эскендерович
<https://orcid.org/0000-0002-2105-2251>
Авраменко Инна Владимировна
<https://orcid.org/0000-0003-2003-7938>
Беляк Наталья Петровна
<https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>
Кутукова Светлана Игоревна
<https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>
Муратова Ксения Игоревна
<https://orcid.org/0009-0004-4794-2393>
Коркина Алиса Андреевна
<https://orcid.org/0009-0001-8524-8552>
Варанкина Анна Алексеевна
<https://orcid.org/0009-0007-2182-5684>

Конфликт интересов. Орлова Р.В. является членом редакционного совета журнала «Злокачественные опухоли» с 2019 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию журнала 17.07.2025, прошла рецензирование 09.10.2025, принята к печати 19.10.2025

E. E. Topuzov: provision of study resources, administrative support;
I. V. Avramenko: data collection and processing, manuscript writing;
N. P. Belyak: study concept development, participation in patient treatment, manuscript editing;
S. I. Kutukova: statistical data analysis, manuscript editing;
A. A. Varankina, A. A. Korkina, K. I. Muratova: data collection and processing;
A. E. Alborov: data collection.

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

ORCID OF AUTHORS

Orlova Rashida Vakhidovna
<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>
Androsova Aleksandra Valerevna
<https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>
Topuzov Eldar Eskenderovich
<https://orcid.org/0000-0002-2105-2251>
Avramenko Inna Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0003-2003-7938>
Belyak Natalya Petrovna
<https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>
Kutukova Svetlana Igorevna
<https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>
Muratova Ksenia Igorevna
<https://orcid.org/0009-0004-4794-2393>
Korkina Alisa Andreevna
<https://orcid.org/0009-0001-8524-8552>
Varankina Anna Alekseevna
<https://orcid.org/0009-0007-2182-5684>

Conflict of interest. R. V. Orlova has been a member of the editorial board of the journal “Malignant Tumors” since 2019 but had no role in the decision to publish this article. The article has undergone the journal’s established peer-review process. The authors declared no other conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Respect for patients’ rights (Compliance with patient rights). All patients signed informed consent to participate in the study.

Received 17 July 2025.

Reviewed 09 October 2025.

Accepted for publication 19 October 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-061>

Эффективность химиоиммунотерапии в первой линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 и клинической пользы в соответствии с критериями ESMO-MCBS и RUSSCO: результаты мета-анализа

М. Ю. Федянин^{1,2,3}, А. Б. Райс³, Н. С. Бесова¹, Е. С. Обаревич¹, Д. А. Гаврилова¹, О. Б. Аду-Хайдар¹, И. А. Карасев¹, Н. А. Козлов¹, А. А. Трякин¹, И. С. Стилиди¹

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

² ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

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

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmu@mail.ru

Введение: Комбинация анти-PD1 антител с химиотерапии в первой линии у пациентов с диссеминированным раком желудка входит в большинство рекомендаций за рубежом и в РФ. Однако не достигнут консенсус порогового значения экспрессии PD-L1 в опухоли, как маркера отбора пациентов для данного подхода (мнения расходятся от отсутствия необходимости селекции пациентов до уровня PD-L1 CPS ≥ 10). В связи с этим нами проведен систематический обзор с мета-анализом исследований по оценке эффективности химиоиммунотерапии в первой линии пациентов с диссеминированным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли в контексте оценки клинической пользы нового метода лечения в соответствии с критериями ESMO-MCBS и RUSSCO.

Материалы и методы: Нами проведен систематический обзор с метаанализом рандомизированных исследований III фазы комбинаций различных анти-PD1 антител и химиотерапевтических режимов FOLFOX или XELOX в первой линии у больных распространенным Her-2/neu негативным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 с дальнейшим определением класса клинической пользы в соответствии со шкалами ESMO-MCBS и RUSSCO с учетом порогового значения PD-L1.

Результаты: В мета-анализ были включены данные 6 рандомизированных исследований (ATTRACTION-4, CHECKMATE-649, KEYNOTE-859, ORIENT-16, RATIONALE-305 и GEMSTONE-303), в которых принял участие 5531 пациент. Выявлено статистически значимое улучшение показателей общей выживаемости в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,8; 95% ДИ 0,75–0,86; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$). Статистически значимое улучшение общей выживаемости было отмечено только при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5 (ОР 0,71; 95% ДИ 0,65–0,78; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) с уровнем градации по ESMO-MCBS в 3 балла и RUSSCO — IC и среди пациентов при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 (ОР 0,65; 95% ДИ 0,59–0,71; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) и уровнем градации по ESMO-MCBS в 4 балла и RUSSCO — IB.

Выводы: Добавление ингибиторов иммунных контрольных точек к химиотерапии первой линии по схеме FOLFOX или XELOX пациентов с диссеминированным раком желудка с точки зрения клинической пользы ESMO-MCBS и RUSSCO демонстрирует клиническую пользу только при отборе пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли CPS ≥ 10 .

Ключевые слова: рак желудка, иммунотерапия, химиотерапия, анти-PD1 антитела, ESMO-MCBS

Для цитирования: Федянин М.Ю., Райс А.Б., Бесова Н.С. и соавт. Эффективность химиоиммунотерапии в первой линии лечения пациентов с диссеминированным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 и клинической пользы в соответствии с критериями (ESMO-MCBS) и RUSSCO: результаты мета-анализа. Злокачественные опухоли 2025;15(4):33–46. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-061>

Efficacy of chemoimmunotherapy in first-line treatment of patients with disseminated gastric cancer depending on PD-L1 expression and clinical benefit according to the ESMO-MCBS and RUSSCO criteria: results of a meta-analysis

M. Yu. Fedyanin^{1,2,3}, A. B. Rays³, N. S. Besova¹, E. S. Obarevich¹, D. A. Gavrilova¹, O. B. Adu-Haidar¹, I. A. Karashev¹, N. A. Kozlov¹, A. A. Tryakin¹, I. S. Stilidi¹

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

² National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow 105203, Russia;

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

Contacts: Mikhail Yurievich Fedyanin fedyaninmu@mail.ru

Background: Addition of anti-PD1 antibodies to chemotherapy (CT) in pts with mGC has become a standard of care. However, there is no consensus on the threshold value of PD-L1 expression in the tumor as a predictor of the effectiveness of this approach (from the opinion that it is possible not to select on expression, to the selection of pts with a CPS \geq 10). Therefore, we performed systemic review and meta-analysis to evaluate the efficacy of ICT depending on the expression of PD-L1 and compliance with the indicators of clinical benefit in accordance with ESMO-MCBS.

Methods: We conducted a search of all prospective randomized phase III studies in PubMed, ASCO and ESMO congresses for all years before June 2023, with anti-PD1 antibodies and CT with oxaliplatin and fluoropyrimidines in 1st line in pts with Her-2 negative mGC. Primary outcome was hazard ratio (HR) for OS and 95% confidence interval (CI). Fixed or random effects were used for analysis, depending on heterogeneity. Meta-analysis was conducted by Review Manager Ver. 5.3. When calculating the number of points according to ESMO-MCBS, the median OS in the control group was more than 12 months and a point was added for improving the quality of life.

Results: We identified 6 trials (ATTRACTION-4, CHECKMATE-649, KEYNOTE-859, ORIENT-16, RATIONALE-305 and GEMSTONE-303), which included 5531 pts (CT — 2762 and ICT — 2769). According to the results of the meta-analysis there was a significant improvement in OS (HR 0.8, 95% CI 0.75–0.86; $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$, p for heterogeneity 0.74) in groups with ICT in ITT population. Statistically significant improvement in overall survival was observed with PD-L1 CPS expression ≥ 5 (OR 0.71, 95% CI 0.65–0.78; $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$) with ESMO-MCBS grading level of 3 points and RUSSCO — IC and among patients with PD-L1 CPS expression ≥ 10 (OR 0.65, 95% CI 0.59–0.71; $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$) and ESMO-MCBS grading level of 4 points and RUSSCO — IB.

Conclusions: Addition of anti-PD1 and CT with oxaliplatin and fluoropyrimidines in 1st line in pts with mGC meets the definition of clinical benefit according to the ESMO-MCBS and RUSSCO only by selecting pts with PD-L1 expression CPS ≥ 10 .

Keywords: gastric cancer, immunotherapy, chemotherapy, PD-L1 expression, ESMO-MCBC

For citation: Fedyanin M.Yu., Rays A.B., Besova N.S., et al. Efficacy of chemoimmunotherapy in first-line treatment of patients with disseminated gastric cancer depending on PD-L1 expression and clinical benefit according to the ESMO-MCBS and RUSSCO criteria: results of a meta-analysis. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(4):33–46 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-061>

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 г в мире было диагностировано свыше 968 тыс. новых случаев рака желудка (РЖ), умерло более 660 тыс. человек [1]. РЖ у многих пациентов диагностируется на поздних стадиях. Так, в Российской Федерации в 2023 году III и IV стадии были установлены у 21,2% и 36,8% больных соответственно [2]. При этом в течение 5 лет более чем у половины пациентов с резектабельными стадиями развивается прогрессирование заболевания, несмотря на проведение периоперационной химиотерапии. Долгие годы основой терапии метастатического РЖ являлись комбинации с включением оксалиплатина и фторпиримидинов, медиана общей выживаемости (ОВ) при применении которых обычно не превышает 12–15 месяцев [3]. Новый класс препаратов, анти-PD1 моноклональные антитела, впервые за многие годы позволил улучшить отдаленные результаты терапии пациентов с метастатическим РЖ [4]. В рандомизированных исследованиях было показано, что их добавление к химиотерапии первой линии увеличило выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ, однако

данные по предиктивному значению ряда факторов, включая экспрессию PD-L1, были противоречивыми. В реальной клинической практике в РФ анти-PD1 антитела добавляются к химиотерапии, в большинстве случаев не ориентируясь на значения биомаркеров, что может скомпрометировать эффективность нового класса препаратов [5].

В связи этим нами проведен мета-анализ исследований по оценке эффективности химиоиммунотерапии в первой линии пациентов с диссеминированным раком желудка в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли в контексте оценки клинической пользы нового метода лечения в соответствии с критериями ESMO-MCBS и RUSSCO.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнен поиск статей в базе данных PubMed, в которых упоминается сочетание анти-PD-(L)1 антител и химиотерапии по схеме оксалиплатин и фторпиримидинов в первой линии терапии диссеминированного рака желудка по комбинации следующих терминов: "PD 1 Inhibitor"

OR "Programmed Death 1 Inhibitor" OR "Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor" OR "Anti-PD-1" OR "PD-L1 Inhibitor" OR "Anti-PD-L1" OR "Anti-PD-1/PD-L1" OR "Programmed Death Ligand 1 Inhibitor" OR "pembrolizumab" OR "nivolumab" OR "avelumab" OR "sintilimab" OR "tislelizumab" OR "camrelizumab" OR "durvalumab" OR "atezolizumab" OR "toripalimab" OR "sugemalimab" AND ("gastroesophageal junction" OR "gastroesophageal junction" OR "gastro-oesophageal junction" OR "esophagogastric" OR "oesophagogastric" OR "gastric" OR "stomach") AND ("cancer" OR "carcinoma" OR "adenocarcinoma"). Компьютерный поиск был дополнен изучением списка литературы обзорных статей и оригинальных работ, а также тезисов, представленных на конференциях ASCO и ESMO с 2014 до января 2025 года.

Критерии включения результатов исследований:

1. Проспективное рандомизированное исследование III фазы у пациентов с диссеминированным Her-2/неу негативным раком желудка
2. Первая линия терапии
3. В качестве группы контроля выступала химиотерапия с включением оксалиплатина и фторпиримидинов
4. В качестве экспериментальной группы выступала комбинация оксалиплатина, фторпиримидинов и анти-PD1 или анти-PD-L1 антител
5. Представлены данные по сравнению ОВ.

Основной критерий эффективности — ОВ. Дополнительный оценочный фактор — качество жизни.

После скрининга названий статей и тезисов был проведен отбор литературных источников двумя независимыми экспертами. Затем был создан перечень литературных источников для оценки соответствия критериям включения в анализ. Оба эксперта должны были согласиться с включением исследования в мета-анализ; в случае несогласия третий эксперт должен был оценить возможность включения исследования в работу. После отбора исследований была сформирована таблица с результатами исследований с указанием основного критерия эффективности — ОВ — и данных по относительному риску смерти (ОР) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для ITT популяций и для подгрупп в зависимости от степени экспрессии PD-L1 в опухоли по градации CPS. Дополнительно указывался первый автор работы, страна или страны, в которых проводилось исследование, оценка качества жизни, доля пациентов с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 , ≥ 5 и ≥ 10 . Диаграмма отбора исследований для анализа представлена на рис. 1.

В соответствии с рекомендациями Cochrane была проведена оценка риска систематических ошибок, отобранных в исследовании: наличие рандомизации, сокрытие распределения, выборочная отчетность, наличие заслепления исследуемого препарата, полноценность опубликованных или сообщенных данных и другие потенциальные ошибки [https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-08]. Были сформированы 3 уровня градации исследований — с низким уровнем ошибок, с высоким уровнем и неясным уровнем

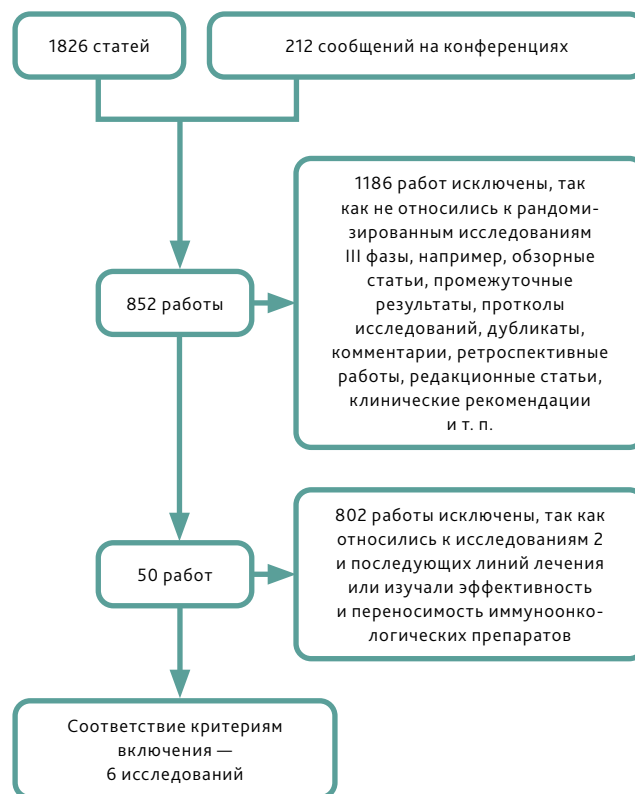


Рисунок 1. Диаграмма отбора исследований в метаанализ

Figure 1. Diagram of study selection for meta-analysis

ошибок. С помощью программы Review Manager 5.3 была сформирована карта качества включенных в мета-анализ исследований.

Анализ клинической пользы

Анализ клинической пользы проводился по шкалам ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale и RUSSCO во всей группе пациентов и в зависимости от различных значений экспрессии PD-L1. С учетом медианы ОВ в контрольных группах включенных исследований, составляющей более 12 месяцев в клинической ситуации, когда не идет речь об излечении, для оценки клинической пользы применялись формы 2a ESMO-MCBS (рис. 2) и класса I для RUSSCO (рис. 3).

Статистический анализ

Различия в ОВ представляли в виде отношения рисков смерти сравниваемых групп и 95% доверительного интервала (ДИ) к данному показателю. Анализ проводился во всей популяции больных, а также в подгруппах, для которых были представлены данные в статьях (экспрессия PD-L1 CPS < 1 или ≥ 1 , < 5 или ≥ 5 , < 10 или ≥ 10).

Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в ана-

Рисунок 2. Форма 2а по оценке клинической пользы в соответствии со шкалой ESMO-MCBS

Figure 2. Form 2a for the assessment of clinical benefit according to the ESMO-MCBS scale

лиз исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$) метод "generic inverse variance" с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков прогрессирования и смерти и построения 95% ДИ. В другом случае применялась модель случайных эффектов. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, проводилось построение воронкообразных графиков (со значениями стандартной ошибки (log OR) по оси ординат и отношением рисков (OR).

Мета-анализ проводился с использованием программы Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования, включенные в мета-анализ

После скрининга 1826 публикаций и 212 сообщений на конгрессах 1988 работ было признано неподходящими для оценки. Из оставшихся после изучения тезисов 50 были отобраны для более тщательной оценки соответствия критериям включения. Из них 44 не соответствовали критериям включения. В итоге в мета-анализ были включены данные 6 рандомизированных исследований комбинаций

Рисунок 3. Форма по оценке клинической пользы в соответствии со шкалой RUSSCO

Figure 3. Form for assessing clinical benefit according to the RUSSCO scale

анти-PD-(L)1 антител и химиотерапии в первой линии терапии распространенного рака желудка (рис. 1). Характеристика представлена в табл. 1.

Все включенные исследования были рандомизированными; все, за исключением исследования ATTRACTION-4, представили полные данные; все, за исключением исследования CHECKMATE-649, применяли двойной слепой метод; по другим критериям риска систематических ошибок отклонений не отмечено (рис. 4, 5).

Таблица 1. Характеристика пациентов рандомизированных исследований, включенных в мета-анализ

Table 1. Characteristics of patients in randomized trials included in the meta-analysis

Исследование	СHECKMATE 649 [6, 29]	KEYNOTE-859 [7, 30]	ORIENT-16 [8]	ATTRACTION-4 [9]	GEMSTONE-303 [10]	RATIONALE-305 [11, 15]
Число пациентов	1581	1579	650	724	479	997
Исследуемый препарат	Ниволумаб	Пембролизумаб	Синтилимаб	Ниволумаб	Сугемалимаб	Тислелизумаб
Антитело	Анти-PD1	Анти-PD1	Анти-PD1	Анти-PD1	Анти-PD-L1	Анти-PD1
Химиотерапия	FOLFOX/XELOX	XELOX/CP	XELOX	XELOX/SOX	XELOX	XELOX/CP
Страны	Глобальное	Глобальное	Китай	Япония, Южная Корея, Тайвань	Китай	Глобальное
Количество центров	175	207	62	146	54	146
Женщины	30,5%	32%	26%	28%	27%	31%
PS ECOG 1	58%	63%	73%	46%	75%	68%
Средний возраст	62	62	61	65	63	61
Локализация опухоли в желудочно-пищеводном переходе	19%	21%	18%	11%	10%	19%
PD-L1 CPS ≥ 1	82%	78%	84%	16%**	—*	85,7%
PD-L1 CPS ≥ 5	61%		61%	—	100%	52,4%
PD-L1 CPS ≥ 10	49%	35%	44%	—	54%	28,9%
Антитело для оценки PD-L1	28–8	22C3	22C3	28–8	SP263	SP263
Медиана наблюдения (мес.)	48,1	31	18,8	26,6	25,1	24,6

*В исследовании GEMSTONE-303 экспрессии PD-L1 оценивалась методом TAP.

** — TPS.

Таблица 2. Результаты рандомизированных исследований в отношении ОВ, включенных в мета-анализ

Table 2. Results of randomized trials regarding OS included in the meta-analysis

Исследование	Checkmate 649 [6, 29]	KEYNOTE-859 [7, 30]	ORIENT-16 [8]	ATTRACTION-4 [9]	GEMSTONE-303 [10]	RATIONALE-305 [11, 15]
ОР ОВ (95% ДИ), Δ медиан ОВ (мес.)	0,79 (0,71–1,88), 2,1 мес.	0,78 (0,7–0,87), 1,4 мес.	0,77 (0,63–0,94), 2,9 мес.	0,9 (0,75–1,08), 0,3 мес.	—	0,8 (0,7–0,92), 2,1 мес.
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS < 1, Δ медиан ОВ (мес.)	0,95 (0,73–1,23), 0,6 мес.	0,92 (0,73–1,16), НД	0,84 (0,51–1,38), НД	—	—	1,01 (0,67–1,53), НД
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS < 5, Δ медиан ОВ (мес.)	0,95 (0,8–1,12), 0,1 мес.	—	0,9 (0,66–1,22), НД	—	—	0,89 (0,72–1,1), НД
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS < 10, Δ медиан ОВ (мес.)	0,91 (0,79–1,05), –0,1 мес.	0,86 (0,75–0,98), НД	0,94 (0,72–1,22), НД	—	—	0,87 (0,73–1,03), НД
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS ≥ 1, Δ медиан ОВ (мес.)	0,75 (0,66–0,85), 2,5 мес.	0,73 (0,65–0,82), 1,6 мес.	0,73 (0,59–0,91), НД	—	—	0,78 (0,67–0,91), НД
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS ≥ 5, Δ медиан ОВ (мес.)	0,7 (0,61–0,81), 3,3 мес.	—	0,66 (0,5–0,86), 5,5 мес.	—	0,75 (0,61–0,92), 3 мес.	0,74 (0,6–0,89), 4,6 мес.
ОР ОВ (95% ДИ) PD-L1 CPS ≥ 10, Δ медиан ОВ (мес.)	0,66 (0,57–0,77), 4,1 мес.	0,64 (0,53–0,78), 3,9 мес.	0,56 (0,41–0,77), НД	—	0,65 (0,49–0,86), 5,3 мес.	0,68 (0,52–0,89), НД

* НД — нет данных.

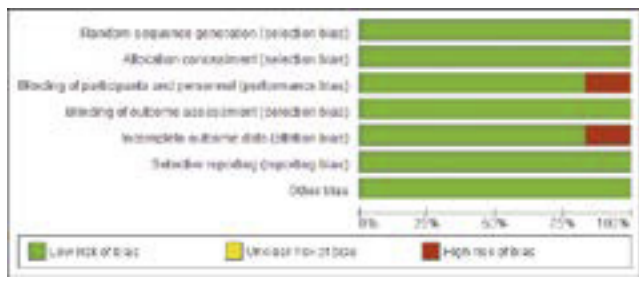


Рисунок 4. График риска смещения

Figure 4. Risk of bias graph

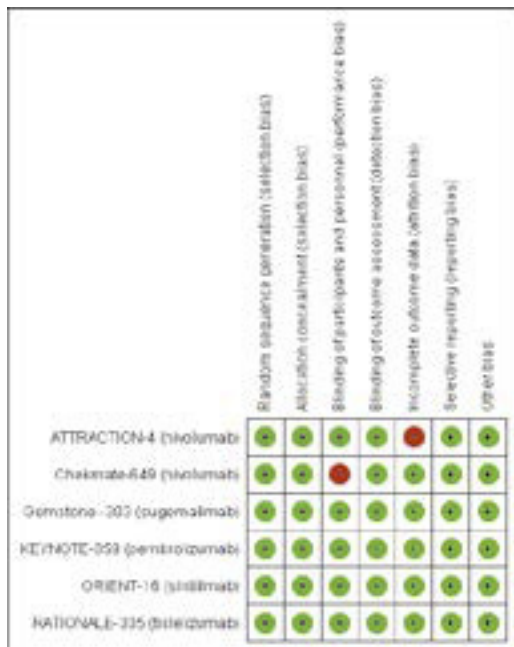


Рисунок 5. Риск смещения для каждого включенного исследования

Figure 5. Risk of bias for each included study.

Общая выживаемость

При анализе результатов добавления ингибиторов иммунных контрольных точек к первой линии химиотерапии были включены данные 6 рандомизированных исследований (для одной работы данные представлены только в группе экспрессии PD-L1 ≥ 5 , что было обусловлено критериями отбора в исследование GEMSTONE 303): 2769 пациентов получали терапию комбинацией и 2762 — только химиотерапией. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, в отношении ОВ показал отсутствие значимых различий — $p = 0,74$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены статистически значимые различия в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,8; 95% ДИ 0,75–0,86; $p < 0,001$; рис. 6).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 CPS < 1 доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,95$ ($I^2 = 0\%$). При этом отсутствовали и различия в ОВ между группами (ОР 0,93; 95% ДИ 0,8–1,09; $p = 0,38$, рис. 7).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 1 также были доступны в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,92$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ОВ в пользу анти-PD1 антител (ОР 0,75; 95% ДИ 0,7–0,8; $p < 0,001$, рис. 8).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 в рамках CPS < 5 доступны были в 3 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,88$ ($I^2 = 0\%$). При этом не выявлены различия в ОВ между группами (ОР 0,92; 95% ДИ 0,82–1,04; $p = 0,18$, рис. 9).

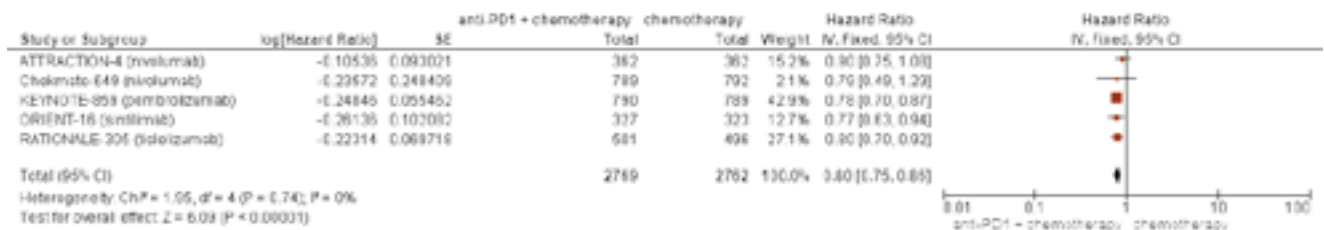


Рисунок 6. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ на всей популяции пациентов: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител

Figure 6. Forest plot meta-analysis of a study comparing OS in all patients: chemotherapy or chemotherapy and anti-PD1 antibodies

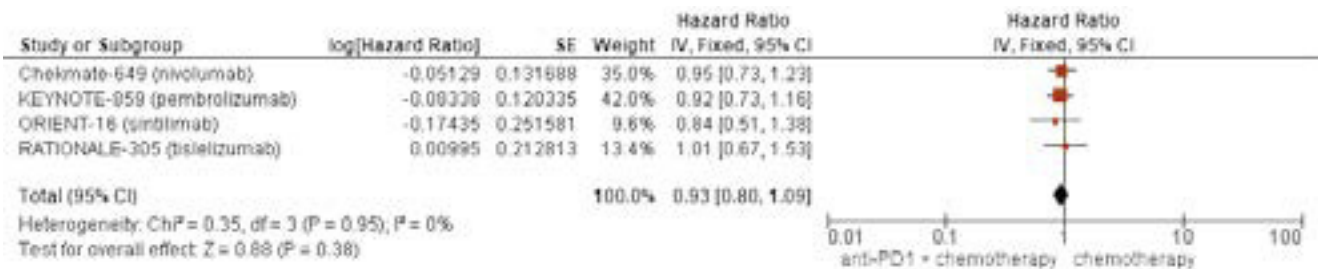


Рисунок 7. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител при экспрессии PD-L1 CPS < 1

Figure 7. Forest plot of a meta-analysis of studies comparing OS: chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD1 antibodies with PD-L1 CPS < 1



Рисунок 8. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОБ: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 1

Figure 8. Forest plot of a meta-analysis of studies comparing OS with chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD1 antibodies in patients with PD-L1 CPS ≥ 1

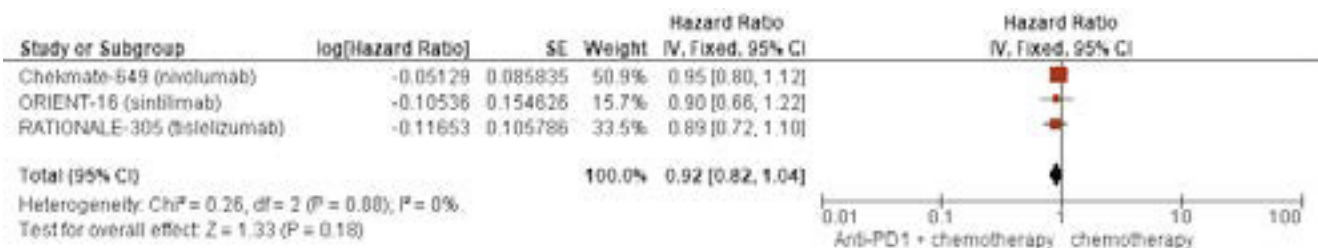


Рисунок 9. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение общей выживаемости (ОБ): химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител при экспрессии PD-L1 CPS < 5

Figure 9. Forest plot of a meta-analysis of studies comparing overall survival (OS): chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD1 antibodies with PD-L1 CPS < 5

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 в рамках CPS ≥ 5 доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ, не выявил значимых различий в данной подгруппе пациентов — p = 0,81 (I² = 0%). При этом выявлены статистически значимое улучшение ОБ в пользу анти-PD-(L)1 антител (OR 0,71; 95% ДИ 0,65–0,78, p < 0,001, рис. 10).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией

PD-L1 CPS < 10 доступны были в 4 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — p = 0,91 (I² = 0%). При этом выявлены значимые различия в ОБ в пользу анти-PD1 антител (OR 0,88; 95% ДИ 0,82–0,96; p = 0,003, рис. 11).

Данные по эффективности комбинации иммунотерапии и химиотерапии в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 10 доступны были в 5 исследованиях. Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-



Рисунок 10. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (СТ) или комбинации химиотерапии и анти-PD-(L)1 антител при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5

Figure 10. Forest plot of a meta-analysis of studies comparing OS: chemotherapy (CT) or a combination of chemotherapy and anti-PD-(L)1 antibodies with PD-L1 CPS ≥ 5

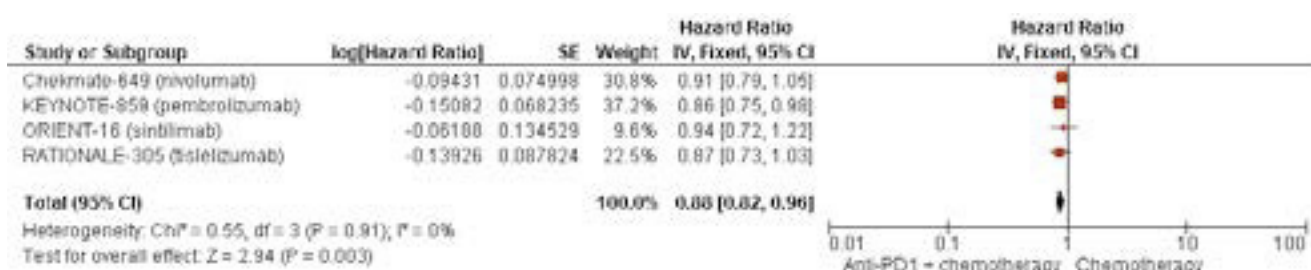


Рисунок 11. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител при экспрессии PD-L1 CPS < 10

Figure 11. Forest plot of a meta-analysis of studies that compared OS: chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD1 antibodies with PD-L1 expression CPS < 10



Рисунок 12. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD (L) 1 антител при экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10

Figure 12. Forest plot of a meta-analysis of studies comparing OS with chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD (L) 1 antibodies with PD-L1 CPS ≥ 10

анализ, показал отсутствие значимых различий в данной подгруппе пациентов — $p = 0,91$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимые различия в ОВ в пользу анти-PD-(L)1 антител (ОР 0,65; 95% ДИ 0,59–0,71; $p < 0,001$, рис. 12).

Оценка качества жизни

Одним из параметров, который учитывается в шкалах оценки клинической пользы, в частности ESMO, является информация по влиянию на качество жизни. Последний параметр был оценен в 4 из 6 исследований (табл. 3). Так

как в исследованиях применялись различные опросники и критерии оценки, принимая во внимание наличие в большинстве работ данных по времени до ухудшения симптомов болезни по 2 опросникам QLQ-C30 и EQ-5D-5L, было решено эти данные проанализировать.

Тест на однородность результатов исследований, включенных в мета-анализ, показал отсутствие значимых различий во всей группе пациентов — $p = 0,84$ ($I^2 = 0\%$). При этом выявлены значимое улучшение качества жизни при применении анти-PD1 антител (ОР 0,84; 95% ДИ 0,76–0,92; $p < 0,001$, рис. 13).

Таблица 3. Оценка качества жизни в отношении времени до ухудшения симптомов болезни

Table 3. Quality of life assessment in relation to time to worsening of disease symptoms

Исследование	Checkmate 649 [12]	KEYNOTE-859 [13]	ORIENT-16	ATTRACTION-4 [14]	GEMSTONE-303	RATIONALE-305 [15]
QLQ-C30 TTSD*	–	0,87 (0,72–1,04)	–	–	–	0,77 (0,60–0,98)
EQ-5D-5L TTSD	0,86 (0,73–1,01)	–	–	0,81 (0,67–0,99)	–	–

*TTSD — time to symptoms deterioration.

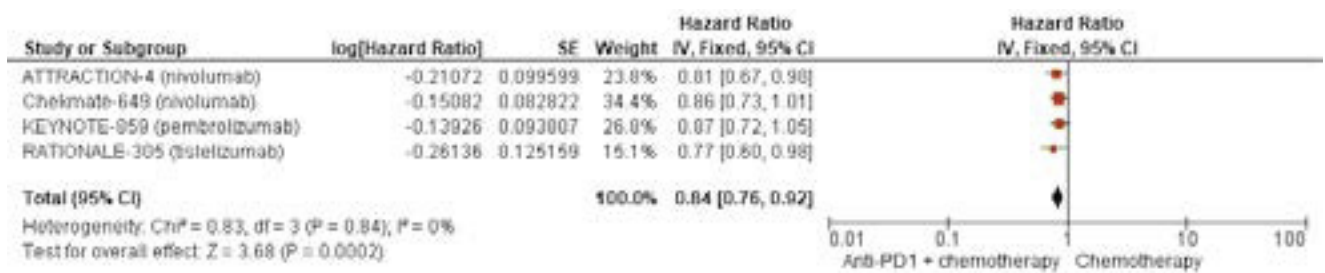


Рисунок 13. Форест-график мета-анализа исследований, в которых проводилась оценка качества жизни: химиотерапии или комбинации химиотерапии и анти-PD1 антител

Figure 13. Forest plot of a meta-analysis of studies that assessed quality of life: chemotherapy or a combination of chemotherapy and anti-PD1 antibodies

Оценка клинической пользы в соответствии со шкалами ESMO-MCBS и RUSSCO

В шкалах по оценке клинической значимости ESMO и RUSSCO для градации клинической пользы, кроме значений ОР смерти, учитывается еще и увеличение медианы ОБ в месяцах. В связи с этим был проведен дополнительный анализ по определению совокупного увеличения медианы ОБ в каждой из подгрупп экспрессии PD-L1. Для подгрупп с экспрессией PD-L1 CPS <1, <5 и <10 результаты увеличения медианы ОБ доступны только в одном исследовании — CHECKMATE-649. Эти значения, а также результаты для других подгрупп, представлены в таблице 4.

Принимая во внимание улучшение качества жизни во всей подгруппе пациентов по результатам мета-анализа, при расчете клинической пользы по шкале ESMO-MCBS добавлялся один балл для каждой из анализируемых подгрупп. Также, в соответствии с рекомендациями ESMO, необходимо было добавлять балл при снижении общего числа нежелательных явлений. Однако это сделано не было, так как по результатам мета-анализа Pи с соавторами отмечено увеличение относительного риска развития нежелательных явлений, ассоциированных с лечением до 1,42 (1,18–1,7) [16].

Принимая во внимание данные по снижению ОР смерти, данные по качеству жизни и изменению медианы ОБ, проведен подсчет баллов клинической пользы (табл. 4). Как видно из таблицы 4, достаточная для рекомендаций клиническая польза в соответствии со шкалой ESMO-MCBS наблюдается только при использовании порогового значения экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10–4 балла. При ранжировании

клинической пользы в соответствии со шкалой RUSSCO наибольший уровень — IB — достигнут при экспрессии PD-L1 ≥ 10, тогда как при пороговом значении экспрессии PD-L1 ≥ 5 уровень клинической пользы был ниже — IC.

Таблица 4. Оценка клинической пользы в соответствии с шкалами ESMO-MCBS и RUSSCO в зависимости от порогового значения экспрессии PD-L1

Table 4. Assessment of clinical benefit according to the ESMO-MCBS and RUSSCO scales depending on the PD-L1-expression threshold

Признак	Число исследований	ОР (95% ДИ)	p	Δ медианы ОБ, мес.	ESMO-MCBS	RUSSCO
Вся группа	5	0,8 (0,75–0,86)	< 0,001	1,76	2	ID
PD1 CPS < 1	4	0,93 (0,8–1,09)	0,38	0,6	–	–
PD1 CPS ≥ 1	4	0,75 (0,7–0,8)	< 0,001	2,05	3	IC
PD1 CPS < 5	3	0,92 (0,82–1,04)	0,18	0,1	–	–
PD1 CPS ≥ 5	4	0,71 (0,65–0,78)	< 0,001	4,1	3	IC
PD1 CPS < 10	4	0,88 (0,82–0,96)	0,003	–0,1	2	ID
PD1 CPS ≥ 10	5	0,65 (0,59–0,71)	< 0,001	4,4	4	IB

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По результатам нашего анализа в 6 рандомизированных исследованиях сравнивалась эффективность и безопасность добавления анти-PD-(L)1 антител к химиотерапии первой линии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов. В них были достигнуты достаточно однородные результаты — улучшение ОВ (все исследования). Статистически значимый выигрыш в отношении ОВ наблюдался во всех подгруппах, за исключением экспрессии PD-L1 CPS < 1 и CPS < 5.

В отличие от других мета-анализов, посвященных данной теме [17], мы максимально гомогенизировали исследуемую популяцию пациентов и режимы лечения. Так, в анализ не были включены результаты исследования KEYNOTE-062 — изучение комбинации пембролизумаба с цисплатином и фторпиримидинами. Несмотря на то, что цисплатин-содержащие режимы еще остаются в клинических рекомендациях различных стран, по результатам рандомизированных исследований и мета-анализа таких работ, режимы с включением оксалиплатина не только менее токсичны, но и более эффективны при раке желудка [18] и полностью вытеснили в рутинной практике цисплатин-содержащие комбинации [5,19]. Следует отметить, что в исследованиях RATIONALE-305 и KEYNOTE-859 также разрешалось назначать цисплатин-содержащие режимы химиотерапии, однако они применялись лишь в 7% и 15% соответственно. В связи с этим, после согласования экспертами было принято решение о включении результатов исследований RATIONALE-305 и KEYNOTE-859 в мета-анализ.

Также мы ограничились включением в мета-анализ исследований по комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек и химиотерапии, исключив такое исследование, как JAVELIN Gastric 100, в котором изучалась лишь поддерживающая терапия анти-PD-L1 антитела авелумаба [20]. Были исключены и исследования, в которых изучались комбинации анти-CTLA4 антитела с анти-PD1 антителами как в самостоятельном варианте, так и при применении биспецифических антител с химиотерапией. Также учитывались результаты ранее не включенных в анализ исследований, например, GEMSTONE-3.

Ориентация в качестве предиктора ответа на химиоиммунотерапию на биомаркер PD-L1 был нами выбран, так как ранее было показано, что во второй линии лечения пациентов с распространенным раком желудка выбор терапии, ориентируясь на биомаркеры, в том числе и на экспрессию PD-L1 в опухоли, является фармакоэкономически оправданным, правда, не является экономически эффективной опцией при текущих ценах на иммунопрепараты и относительно низкой ее эффективностью в данной клинической ситуации [21]. Применение анти-PD (L)-1 антител в первой линии в комбинации с химиопрепаратами позволяет увеличить медиану ОВ более чем на 4 месяца при отборе пациентов в зависимости от экспрессии PD-L1. Следует отметить, что в исследованиях применялись различные диагностические антитела для

оценки экспрессии PD-L1 в опухоли. Несмотря на это, по данным литературы, конкордантность между антителами 22C3 и 28-8 при оценке такого критерия, как CPS, при пороговом значении 1 составила 96,4% (позитивное совпадение результата — 93,3%, негативное — 100%). Однако при применении антитела 28-8 чаще может наблюдаться неспецифическое цитоплазматическое окрашивание окружающей ткани и опухолевых клеток. Возможно, это объясняет несколько большую долю пациентов с CPS ≥ 1 — 49,1% против 45,5% [22]. Другим вопросом при оценке экспрессии PD-L1 является и выбор системы оценки. Мы предпочли систему оценки CPS, так как она в большей степени, чем TPS или TAP, коррелирует с эффективностью добавления анти-PD1 антител к химиотерапии при распространенном раке желудка [6]. В поданализе исследования RATIONALE-305 оценка экспрессии проводилась как по системе TAP, так и системе CPS, и авторы показали, что наибольшая конкордантность между методами наблюдалась при превышении порогового значения экспрессии PD-L1 в CPS ≥ 5 [11]. В связи с этим, а также тем, что в исследовании GEMSTONE-303 использовалась система оценки экспрессии TAP и включались пациенты только с экспрессией PD-L1 TAP $\geq 5\%$, результаты данной работы решено было включить в мета-анализ соответствующих экспрессионных подгрупп, но не на ITT популяции.

Ключевой особенностью работы стало сопоставление результатов мета-анализа со шкалами клинической пользы ESMO-MCBS и RUSSCO. В соответствии с первой шкалой препараты делятся на классы высокого уровня эффективности — 4–5 баллов, умеренного уровня — 2–3 балла, и низкого уровня — 0–1 балл [23]. В 2024 году RUSSCO разработало собственную шкалу по оценке клинической пользы, которая, по мнению разработчиков, является наиболее объективной и независимой с точки зрения фармацевтических компаний-производителей при проведении оценки вклада современных режимов противоопухолевой терапии в улучшение результатов лечения пациентов. Следует отметить, что шкала, предлагаемая RUSSCO, обладает рядом практически значимых преимуществ перед шкалой ESMO и имеет более строгие критерии оценки клинической значимости терапии. В соответствии с ней все подходы противоопухолевой терапии условно разделены на 4 категории [24,25]. В то же время при сравнении обеих шкал в данном мета-анализе градация по обеим шкалам показала лучшие результаты в отношении экспрессии PD-L в опухоли CPS ≥ 10 как маркера клинической пользы от добавления ингибиторов иммунных контрольных точек. Это имеет важное практическое значение, так как потенциально поможет клиницистам и администрации правильно расходовать ограниченные средства бюджета, которые выделены на лечение данной группы пациентов.

Ограничением этого мета-анализа является невозможность включения в него индивидуальных данных пациентов, а также включение в анализ исследований, которые проводились только на азиатской популяции, что может влиять на эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек. Невозможно было исключить и паци-

ентов с микросателлитной нестабильностью и наличием EBV-ассоциированного подтипа рака желудка, которые в популяции метастатического заболевания встречаются от 3% до 5% и более, чем основная популяция пациентов чувствительна к иммунотерапии [26, 27]. Следует отметить и различную медиану наблюдения в исследованиях. Кроме этого, для полноценной картины необходимо проведение и классического фармакоэкономического анализа — это запланировано в нашей дальнейшей работе. Последнее видится важным, так как имеющиеся результаты подобных анализов показывают, что даже при пороговом значении экспрессии PD-L1 CPS ≥ 5 , несмотря на улучшение результатов ОВ, добавление к химиотерапии, к примеру, сугемалимаба по результатам исследования GEMSTONE-303, не является экономически эффективной опцией [28]. Ограничением мета-анализа является и отбор исследований с HER2/неу-негативным статусом опухоли, что связано с биологически иными характеристиками заболевания, и необходимостью комбинации трастузумаба с анти-PD1 антителами и химиотерапией в первой линии лечения [31,32]. Также в популяции пациентов с распространённым раком желудка возможно встретить ситуацию, при которой экспрессия PD-L1 CPS ≥ 5 в 24,5% будет

сопровождаться одновременной гиперэкспрессией Claudin 18.2 в опухоли [33]. Такие подгруппы в анализируемых исследованиях не изучались, поэтому ответить на вопрос о влиянии гиперэкспрессии Claudin 18.2 на эффективность иммунотерапии затруднительно. Однако, с учетом показателей выживаемости по результатам исследований режимов химиотерапии с анти-PD-1 антителами или анти-Claudin 18.2 антителами, последнее сочетание выглядит менее предпочтительным, что подтверждается низкими значениями клинической пользы (2 балла) по шкале ESMO MCBS [34,35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам мета-анализа добавление ингибиторов иммунных контрольных точек к химиотерапии первой линии по схеме FOLFOX или XELOX у пациентов с диссеминированным раком желудка в соответствии со шкалами ESMO-MCBS и RUSSCO демонстрирует наиболее значимую клиническую пользу только при отборе пациентов с экспрессией PD-L1 в опухоли CPS ≥ 10 , что может быть рекомендовано для применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА/PREFERENCES

1. IARC, Available at: <https://gco.iarc.who.int>. Data version: Globocan 2022 (version 1.1)
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – илл. – 275 с.
The state of oncological care for the population of Russia in 2024. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” Ministry of Health of Russia, 2025. 275 p. (in Russ)
3. D. Gavrilova, N. Besova, E. Obarevich, et al. Phase III randomized IRIGA trial of FOLFIRINOX versus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with HER2-negative gastric and gastroesophageal adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2025;36(suppl_1):S162-S196. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1825>
4. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Покатаев И.А., и др. Иммунотерапия опухолей желудочно-кишечного тракта (рак пищевода, желудка и толстой кишки). *Практическая онкология* 2024;25(3):196–222. <https://doi.org/10.31917/2503196>.
Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Pokataev I.A., et al. immunotherapy of gastrointestinal malignancies (gastroesophageal and colorectal carcinoma). *Prakticheskaya onkologiya* 2024;25(3):196–222. (in Russ) <https://doi.org/10.31917/2503196>
5. Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., и соавт. Результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) пембролизумаба и ниволумаба у больных метастатическим раком желудка в I линии. *Опыт онкологической службы г. Москвы. Злокачественные опухоли.* 2025;15(1):27–35. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-039>.
Semenov N.N., Fedyanin M.Yu., Zhukova L.G., et al. The results of the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) pembrolizumab and nivolumab in the first line treatment of patients with metastatic gastric cancer. The experience of the oncological service of Moscow. *Malignant tumours.* 2025;15(1):27–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-039>
6. Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M., et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a multicentre, 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)
7. Rha S.Y., Oh D-Y. Yañez P., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(11):1181–1195. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00515-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00515-6)

8. Xu J., Jiang H., Pan Y., et al. Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer: The ORIENT-16 randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330(21):2064–2074. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19918>
9. Boku N., Omori T., Shitara K., et al. Nivolumab plus chemotherapy in patients with HER2-negative, previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: 3-year follow-up of the ATTRACTION-4 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Gastric Cancer* 2024;27(6):1287–1301. <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01535-0>
10. Zhang X., Wang J., Wang G., et al. First-line sugemalimab plus chemotherapy for advanced gastric cancer: the GEMSTONE-303 randomized clinical trial. *JAMA* 2025;333(15):1305–1314. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.28463.1>
11. Qiu M.-Z., Oh D.-Y., Kato K., et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 2024;385:e078876. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078876>
12. Moehler M., Xiao H., Blum S.I., et al. Health-related quality of life with nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer or esophageal adenocarcinoma from CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2023;41(35):5388–5399. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00170>
13. Lowery M.A., Wyrwicz L.S., Oh D.-Y., et al. Health-related quality of life (HRQoL) analysis from KEYNOTE859: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *Ann Oncol* <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1428>
14. Kang Y.-K., Chen L.-T., Ryu M.-H., et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(2):234–247. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00692-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00692-6)
15. Cruz-Correa M., Xu R.-H., Moehler M., et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: patient-reported outcomes in the RATIONALE-305 study. *Curr Med Res Opin* 2025:1–10. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1080/03007995.2025.2501588>
16. Pu W., Li S., Zhang J., et al. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in combination with chemotherapy as a first-line treatment for unresectable, locally advanced, HER2-negative gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol* 2025;16:1566939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1566939>
17. Beshr M.S., Beshr I.A., Hayek M.A., et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in combination with chemo or as monotherapy vs. chemotherapy alone in advanced, unresectable HER2-negative gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2024;36(12):797–808. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2024.09.007>
18. Wagner A.D., Syn N.L., Moehler M., et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(8): CD004064. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4>
19. Артамонова Е.В., Бесова Н.С., Болотина Л.В., и соавт. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы лекарственной терапии. Злокачественные опухоли 2025;15(1):76–85. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-036>.
Artamonova E.V., Besova N.S., Bolotina L.V., et al. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. Systemic therapy issues. *Malignant tumours* 2025;15(1):76–85 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-036>
20. Moehler M., Dvorkin M., Boku N., et al. Phase III trial of avelumab maintenance after first-line induction chemotherapy versus continuation of chemotherapy in patients with gastric cancers: results from JAVELIN gastric 100. *J Clin Oncol* 2021;39(9):966–977. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00892>
21. Lauren B., Ostvar S., Silver E., et al. Cost-effectiveness analysis of biomarker-guided treatment for metastatic gastric cancer in the second-line setting. *J Oncol* 2020;2020:2198960. <https://doi.org/10.1155/2020/2198960>
22. Ahn S., Kim K.-M. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28–8 pharmDx assays for responses to immunotherapy. *Modern Pathology* 2021;34:1719–1727. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00823-9>
23. Cherny N.I., Dafni U., Bogaerts J., et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28(10):2340–66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310>
24. Критерии оценки клинической значимости применения противоопухолевой терапии. Доступно по: https://rosoncweb.ru/standarts/criteria_evaluating_clinical_significance_thetherapy/.
Criteria for assessing the clinical significance of antitumor therapy. Available at: [https://rosoncweb.ru/standarts/criteria_evaluating_clinical_significance_thetherapy/\(InRuss\)](https://rosoncweb.ru/standarts/criteria_evaluating_clinical_significance_thetherapy/(InRuss))
25. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и соавт. Метастатический рак толстой кишки: обновление клинических рекомендаций в 2024 г. Хирургия и онкология 2024;14(4):31–42. <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-31-42>

- Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Metastatic colon cancer: update of clinical guidelines in 2024. *Surgery and oncology* 2024;14(4):31–42. (In Russ) <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-4-31-42>
26. Rays A., Fedyanin M., Popov D., et al. Immune checkpoint inhibitors in patients with advanced gastric cancer: A multi-institutional retrospective real-world study. *Explor Dig Dis* 2025;4:100568. <https://doi.org/10.37349/edd.2025.100568>
 27. Ignatova E., Seriak D., Fedyanin M., et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: disease that requires special approach *Gastric Cancer* 2020;23(6):951–960. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01095-z>
 28. Zhang Y., He Y., Chen R., You M. Cost-effective analysis of sugemalimab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma with PD-L1 CPS \geq 5. *Front Public Health* 2025;13:1604372. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1604372>
 29. Janjigian Y.Y., Ajani J.A., Moehler M., et al. First-line nivolumab plus chemotherapy for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 3-year follow-up of the phase III CheckMate 649 trial. *J Clin Oncol* 2024;42(17):2012–2020. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01601>
 30. Rha S.Y., Wyrwicz L., Weber P.E.Y., et al. KEYNOTE-859: 4.5-year median follow-up of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2025;43(16):suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4036
 31. Bang Y.J., van Cutsem E., Feyereislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
 32. Janjigian Y.Y., Kawazoe A., Xu J., et al. Pembrolizumab with trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive advanced gastric cancer: health-related quality-of-life analysis from the randomized KEYNOTE-811 trial. *ESMO Open* 2025;10(10):105542. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105542>
 33. Kubota Y., Kawazoe A., Mishima S., et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *ESMO Open* 2023;8(1):100762. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100762>
 34. Shitara K., Al-Batran S.E., Bang Y.J., et al. SPOTLIGHT: Phase III study of zolbetuximab + mFOLFOX6 versus placebo + mFOLFOX6 in first-line Claudin18.2+/HER2– advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (G/GEJ). *Ann Oncol* 2020;31(suppl_6):S1317. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.462>
 35. Shah M., Ajani J.A., Al-Batran S.E., et al. GLOW: Randomized phase III study of zolbetuximab 1 CAPOX compared with placebo 1 CAPOX as first-line treatment of patients with CLD18.2+/HER22 locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2019;30(suppl_5):V322. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz247.162>.

ВКЛАД АВТОРОВ

- М.Ю. Федянин:** концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи, утверждение статьи;
- А.Б. Райс:** сбор, анализ данных, подготовка текста статьи;
- Н.С. Бесова:** интерпретация данных, подготовка текста статьи, утверждение статьи;
- Е.С. Обаревич:** подготовка текста статьи;
- Д.А. Гаврилова:** сбор, анализ данных;
- О.Б. Аду-Хайдар, И.А. Карасев, Н.А. Козлов:** подготовка текста статьи, утверждение статьи;
- А.А. Трякин:** интерпретация данных, подготовка текста статьи, утверждение статьи;
- И.С. Стилиди:** утверждение статьи.

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

AUTHORS' CONTRIBUTION

- M. Yu. Fedyanin:** conception and study design, data collection, analysis and interpretation, drafting the manuscript, approval of the article;
- A. B. Rays:** data collection and analysis, drafting the manuscript;
- N. S. Besova:** data interpretation, drafting the manuscript, approval of the article;
- E. S. Obarevich:** drafting the manuscript;
- D. A. Gavrilova:** data collection and analysis;
- O. B. Adu-Haidar, I. A. Karasev, N. A. Kozlov:** drafting the manuscript, approval of the article;
- A. A. Tryakin:** data interpretation, drafting the manuscript, approval of the article;
- I. S. Stilidi:** approval of the article.

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

ORCID АВТОРОВ

Федянин Михаил Юрьевич<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>**Райс Анастасия Биккаровна**<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>**Бесова Наталия Сергеевна**<https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>**Обаревич Екатерина Сергеевна**<https://orcid.org/0000-0001-9885-3922>**Гаврилова Дарья Александровна**<https://orcid.org/0009-0008-5996-6965>**Аду-Хайдар Омар Бассамович**<https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>**Карасев Иван Александрович**<https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>**Козлов Николай Александрович**<https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>**Трякин Алексей Александрович**<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>**Стилиди Иван Сократович**<https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Исследование не интервенционное. Права пациентов не нарушены.

Статья поступила в редакцию журнала 29.08.2025, прошла рецензирование 07.10.2025, принята к печати 13.10.2025

ORCID OF AUTHORS

Fedyanin Mikhail Yurievich<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>**Rays Anastasia Bikkarovna**<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>**Besova Natalia Sergeevna**<https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>**Obarevich Ekaterina Sergeevna**<https://orcid.org/0000-0001-9885-3922>**Gavrilova Daria Alexandrovna**<https://orcid.org/0009-0008-5996-6965>**Adu-Haidar Omar Bassamovich**<https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>**Karasev Ivan Alexandrovich**<https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>**Kozlov Nikolay Alexandrovich**<https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>**Tryakin Alexey Alexandrovich**<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>**Stilidi Ivan Sokratovich**<https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Compliance with patient rights. The study is non-interventional. Patient rights were not violated.

Received 29 August 2025.

Reviewed 07 October 2025.

Accepted for publication 13 October 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-057>

Роль адъювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки ранних стадий после хирургического вмешательства

Р.К. Танделов, А.А. Петрожицкая, С.Г. Рычкова, А.Е. Солопова, К.Ю. Морхов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Роман Казбекович Танделов r_tandelov@oparina4.ru

Основным методом лечения рака шейки матки I–II стадий остается выполнение одного из вариантов расширенной экстирпации матки или трахелэктомии. При высоком и, в некоторых случаях, промежуточном риске прогрессирования заболевания после операции проводится адъювантная лучевая (АЛТ) или химиолучевая терапия (АХЛТ), что увеличивает безрецидивную (БРВ) и общую (ОВ) выживаемость.

Однако применение лучевой терапии на любом этапе лечения сопряжено с риском развития постлучевых осложнений, в т. ч. тяжелых: пузырно- и ректовагинальных свищей, стриктур кишечника и мочеточников, радиоиндуцированных опухолей. Сочетание хирургии и лучевой терапии потенцирует вероятность развития осложнений обоих методов лечения, что резко снижает качество жизни пациенток, а коррекция этих осложнений малоэффективна и травматична. Всё это вынуждает искать новые подходы к лечению раннего РШМ, обеспечивающих большую безопасность и более высокое качество жизни пациенток без ухудшения отдаленных результатов.

Одним из таких подходов является снижение потребности в проведении АЛТ/АХЛТ, реализуемое двумя способами: выполнением операций III/C2 типа и частичной заменой АЛТ/АХЛТ на адъювантную химиотерапию (АХТ).

Выполнение операций III/C2 типа позволяет не проводить АЛТ при промежуточном риске прогрессирования заболевания и у больных с IB–IIA ст. заболевания достичь 5-летней ОВ > 90%.

Наиболее качественные и крупные из опубликованных на текущий момент исследований продемонстрировали не меньшую эффективность АХТ в сравнении с АЛТ/АХЛТ. При отсутствии достоверных различий в ОВ и БРВ АХТ обеспечивала более высокое качество жизни пациенток.

Применение АХТ возможно только при отсутствии сомнений в качестве обследования пациентки, выполненного хирургического вмешательства и гистологического исследования во избежание необоснованной компроматации этого метода лечения. Дальнейшее изучение и уточнение показаний к проведению АХТ требует проведения новых исследований, особенно рандомизированных.

Ключевые слова: рак шейки матки, расширенная гистерэктомия, расширенная трахелэктомия, адъювантная лучевая терапия, адъювантная химиолучевая терапия, адъювантная химиотерапия.

Для цитирования: Танделов Р.К., Петрожицкая А.А., Рычкова С.Г. и соавт. Роль адъювантной химиотерапии в лечении рака шейки матки ранних стадий после хирургического вмешательства. *Злокачественные опухоли* 2025;15(4):47–55. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-057>

The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer

R. K. Tandelov, A. A. Petrozhitskaya, S. G. Rychkova, A. E. Solopova, K. Yu. Morkhov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Roman Kazbekovich Tandelov r_tandelov@oparina4.ru

Radical hysterectomy or trachelectomy remains the main treatment for stage I–II cervical cancer. In case of high and, in some cases, intermediate risk of cancer progression, adjuvant radiotherapy (ART) or chemoradiotherapy (ACRT) is performed after surgery, which increases disease free survival (DFS) and overall (OS) survival.

However, the use of radiotherapy is associated with a risk of toxicity including serious late complications: vesicovaginal and rectovaginal fistulas, intestinal and ureteral strictures, radiation-induced tumors. The combination of surgery and radiotherapy increases the risk of toxicity, which dramatically reduces the quality of life of patients; the correction of complications may be ineffective and traumatic.

All these factors necessitate the search for new approaches to the treatment of early-stage cervical cancer, which would ensure greater safety and higher quality of life for patients without long-term complications. One of these approaches is to reduce the need for ART/ACRT, by means of performance of type III/C2 surgery and partial replacement of ART/ACRT with adjuvant chemotherapy (ACT).

Type III/C2 surgery eliminates the need for ART in patients with intermediate risk of disease progression and results in a 5-year OS > 90% in patients with IB-IIA stage disease.

The high-quality and large-scale studies demonstrated similar effectiveness of ACT compared to ART / ACRT. With no significant differences in OS and DFS, ACT provided a higher quality of life for patients.

ACT is performed only if the quality of preoperative examination and findings as well as the quality of surgery, and conclusive results of pathology tests are undoubted. Further randomized studies are needed to better understand and clarify the indications for ACT.

Keywords: cervical cancer, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemoradiotherapy, adjuvant chemotherapy.

For citation: Tandelov R.K., Petrozhitskaya A.A., Rychkova S.G., et al. The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of cervical cancer. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(4):47–55 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-057>

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин в России в 2023 г. рак шейки матки (РШМ) занимает 6-е (4,5%) и 10-е (4,9%) места соответственно. Среди впервые выявленных случаев РШМ доля пациенток с I–II стадиями составляет около 66% [1,2]. Основной этап лечения РШМ IB1-IIA2 (в некоторых случаях — IIB) ст. — выполнение одного из вариантов расширенной экстирпации матки или трахелэктомии (операции II или III типа по классификации Piver-Rutledge-Smith, типа B или C по классификации Querleu-Morrow) [3,4]. Технически эти два типа операций различаются между собой объемом удаления окружающей матку жировой клетчатки с лимфатическими узлами — параметриев. При операции II типа удаляется медиальная треть параметриев (резекция параметриев), при операции III типа — параметрии удаляются полностью (параметрэктомия).

При РШМ IB1, IB2 и IIA1 ст. операция выполняется на первом этапе лечения. Одним из возможных вариантов лечения РШМ IB3, IIA2 и IIB ст. может быть проведение 3–4 курсов неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) с последующим — при наличии эффекта — выполнением хирургического вмешательства. Основной целью проведения НАХТ является снижение необходимости проведения послеоперационной лучевой/химиолучевой терапии, а не повышение резектабельности опухоли, как думают многие хирурги.

АДЪЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: О ПРИЯТНОМ

После выполнения расширенной гистерэктомии на основании гистологического исследования операционного материала оценивается необходимость проведения адъювантной терапии. На текущий момент согласно консенсусу ESGO-ESTRO-ESP стандартным методом адъювантной терапии РШМ является один из вариантов АЛТ/АХЛТ [5]. При наличии двух или трех факторов промежуточного риска прогрессирования после операции II типа проводится АЛТ. Она снижает вероятность местного

и регионарного прогрессирования, что было ярко показано в исследовании A. Sedlis et al., опубликованном в 1999 г. [6]. В него были включены 277 пациенток с РШМ IB ст., у которых после выполнения расширенной экстирпации матки при отсутствии метастазов в тазовых лимфатических узлах были выявлены 2 или 3 фактора промежуточного риска прогрессирования: инвазия опухоли > 1/3 толщины миометрия, лимфоваскулярная инвазия, большой размер первичной опухоли. Пациентки были рандомизированы в две равные группы, одна из которых получала дистанционную АЛТ, а другая оставалась под наблюдением. При 5-летней медиане наблюдения за живыми пациентками без признаков болезни частота рецидивов в группе АЛТ составила 15%, в группе наблюдения — 28%, таким образом, достоверное ($p = 0,019$) снижение частоты рецидивов в группе АЛТ составило 44%. Относительный риск смерти оказался на 36% ниже в группе лучевой терапии, но различия не были достоверными из-за недостаточного времени наблюдения.

В случае выявления факторов высокого риска прогрессирования заболевания после операции любого типа проводится АХЛТ. Целесообразность проведения именно АХЛТ, а не АЛТ у данной группы больных была наглядно продемонстрирована рандомизированным исследованием W.A. Peters et al., опубликованном еще в 2000 г. [7]. В финальный анализ были включены 243 пациентки с IA2, IB и IIA ст. РШМ после выполнения расширенной экстирпации матки с тазовой лимфодиссекцией, у которых по результатам гистологического исследования были выявлены следующие факторы высокого риска прогрессирования заболевания: метастазы в тазовых лимфатических узлах и/или опухоль в крае резекции влагалища и/или инвазия опухоли в параметрий. В качестве адъювантного лечения 127 из них была проведена АХЛТ, а 116-только АЛТ. Химиотерапевтический компонент АХЛТ представлял собой введение цисплатина 70 мг/м²1 день и 96-часовую инфузию 5-фторурацила 1000 мг/м²/сутки каждые 3 недели 4 курса, при этом 1-й и 2-й курсы проводились одновременно с ЛТ. В результате было показано достоверное улучшение результатов лечения в группе АХЛТ по сравнению с группой АЛТ: общая 4-летняя выживаемость составила 81 и 71% ($p = 0,007$), безрецидивная 4-летняя

выживаемость — 80% и 63% ($p = 0,003$) соответственно. Улучшение было одинаковым как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме.

Итак, очевиден выигрыш применения АЛТ/АХЛТ в виде значительного повышения ОВ и БРВ у пациенток с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания после хирургического этапа лечения.

АДЪЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: О НЕПРИЯТНОМ

Однако у этой эффективности есть своя цена. Платой за неё являются осложнения лучевой терапии. Постлучевые осложнения развиваются позже послеоперационных, поэтому в меньшей степени находят своё отражение в финальном анализе результатов клинических исследований и систематически недооцениваются. И осложнения эти, как правило, остаются с пациенткой на всю жизнь. Наиболее тяжёлыми поздними осложнениями ЛТ являются образование свищей (пузырно- и ректовагинальных), стриктур кишечника и мочеточников, развитие радиоиндуцированных опухолей (приводящих, как правило, к гибели пациенток).

В вышеупомянутом исследовании A. Sedlis et al. рост выживаемости оказался сопряжён с ростом числа тяжёлых (3–4 ст.) осложнений: с 2,1% в группе наблюдения до 6% в группе АЛТ. Наиболее серьёзными осложнениями были урологические и гастроинтестинальные: одна пациентка была прооперирована по поводу перфорации тонкой кишки, ещё одной потребовалась двусторонняя нефростомия из-за стриктур мочеточников, одна пациентка умерла от сепсиса вследствие развившегося пузырно-влагалищного свища. Схожие результаты были в исследовании W.A. Peters et al., в нём также наблюдался рост числа урологических и гастроинтестинальных осложнений 3 и 4 степени, а одна пациентка в группе АЛТ умерла на фоне почечной недостаточности, вызванной стриктурой обоих мочеточников.

Помимо уже упомянутых тяжёлых поздних осложнений ЛТ, существуют и другие. Будучи несколько менее тяжёлыми соматически, они психологически тяжело переживаются пациентками, зачастую молодыми женщинами: нарушение удержания мочи, трудности в сексуальной жизни. Коррекция подобных осложнений малоэффективна, травматична и может служить причиной новых осложнений.

Как уже было сказано выше, сочетание хирургии и лучевой терапии показывает хорошие отдаленные результаты, однако это сочетание потенцирует вероятность развития осложнений обоих методов лечения, резко снижая качество жизни пациенток. Наглядным примером является исследование F. Landoni et al. (1997), показавшее, что риск развития уретерогидронефроза после расширенной гистерэктомии и АЛТ в 3 раза выше, чем после расширенной гистерэктомии без адъювантного лечения, и в 2 раза выше, чем после ЛТ по радикальной программе [8]. Поэтому

необходимо всегда помнить, что применение лучевой терапии на любом этапе лечения сопряжено с высоким риском развития ранних и поздних лучевых осложнений, стойким снижением качества жизни пациенток, ограничением лечебных опций при рецидиве заболевания. При планировании лечения лучше избегать заведомого сочетания хирургии и лучевой терапии, отдав предпочтение одному из методов.

Отдельно хотелось бы упомянуть важную, но редко принимаемую во внимание при планировании стратегии лечения пациенток проблему повышения риска развития вторичных злокачественных опухолей после применения любого вида лучевой терапии. Для оценки этих рисков необходимы конкретные, «осязаемые» числа: сколько дополнительных случаев вторичных злокачественных новообразований (ВЗНО) будут вызваны применением лучевой терапии? Чтобы получить подобные статистические данные необходимо многолетнее наблюдение за большими группами пациенток. Для этого прекрасно подходят популяционные канцер-регистры тех стран, где подобный учет ведётся достаточно длительное время. В исследовании A.K. Chaturvedi et al. проведен анализ результатов наблюдения за больными инвазивным РШМ из канцер-регистров Дании, США, Швеции, Норвегии и Финляндии, проживших более 1 года после установления диагноза (табл. 1) [9].

Общее число пациенток составило 104760 чел., из которых 52613 получали какой-либо вид лучевой терапии, а 27382 — нет. При среднем времени наблюдения за пациенткой в 12,2 года общее число случаев развития ВЗНО любой локализации составило 12496, а стандартизированный коэффициент заболеваемости (СКЗ) составил 1,30 (95% ДИ 1,28–1,33). При этом в группе из 52613 пациенток, получавших лучевую терапию, число таких случаев составило 6796 при СКЗ 1,34 (95% ДИ 1,31–1,38). В группе же из 27382 пациенток, не получавших лучевой терапии, оно составило 2244 случая при СКЗ 1,06 (95% ДИ 1,02–1,11). Таким образом, любая лучевая терапия при лечении РШМ повышала риск развития ВЗНО на 34% по сравнению с общепопуляционным. Стоит обратить внимание, что у облученных пациенток наблюдался рост числа ВЗНО различных локализаций, а не только в облученной зоне, и возросло как число солидных опухолей, так и лимфом и лейкозов. Повышение риска развития ВЗНО у облученных больных сохраняется в течение всей их жизни (> 40 лет), а риск развития ВЗНО в облученных органах и тканях коррелирует с величиной полученной дозы и продолжительностью жизни. Так, при наблюдении за двумя группами женщин моложе 50 лет, первая из которых состоит из представительниц общей популяции, а вторая — из прошедших ЛТ по поводу РШМ, кумулятивный риск развития злокачественной опухоли через 10 лет составит 1 и 3%, через 20 лет — 5 и 7%, через 30 лет — 10 и 15%, через 40 лет — 15 и 22% соответственно. Риск развития ВЗНО в получивших высокую дозу облучения органах возрастает кратно: для вульвы и влагалища — в 4,8 раза, мочевого пузыря — в 3,5 раза, костей — в 2,7 раза.

Таблица 1. Количество выявленных ВЗНО и СКЗ у пациентов после лечения РШМ

Table 1. The number of detected secondary malignant neoplasms and the standard incidence rate in patients after treatment for cervical cancer

Локализация ВЗНО	Все пациенты, N = 104760			Получавшие любую ЛТ, N = 52613		Не получавшие ЛТ, N = 27382	
	Число ВЗНО	СКЗ (95% ДИ)	ИАР	Число ВЗНО	СКЗ (95% ДИ)	Число ВЗНО	СКЗ (95% ДИ)
Все локализации	12496	1,30 (1,28–1,33)	22,73	6796	1,34 (1,31–1,38)	2244	1,06 (1,02–1,11)
Все солидные ВЗНО	11720	1,31 (1,29–1,34)	21,88	6397	1,36 (1,33–1,39)	2102	1,06 (1,02–1,11)
Высокая доза облучения (тонкая и толстая кишка, прямая кишка и анус, мочевого пузыря, тело матки, яичники и маточные трубы, вульва и влагалище, кости и мягкие ткани)	4603	1,51 (1,47–1,56)	12,21	2664	1,59 (1,54–1,66)	605	0,97 (0,90–1,06)
Умеренная доза облучения (желудок, печень, поджелудочная железа, желчный пузырь и желчные протоки, почки)	1543	1,29 (1,24–1,37)	2,78	897	1,30 (1,22–1,39)	223	1,15 (1,01–1,32)
Низкая доза облучения (губы, язык, слюнные железы, полость рта, глотка, пищевод, полость носа/придаточные пазухи, гортань, трахея/бронхи/легкие, плевра, молочные железы, глаза, головной мозг/другие отделы ЦНС, щитовидная железа)	4674	1,17 (1,14–1,21)	5,48	2439	1,21 (1,16–1,26)	1136	1,11 (1,05–1,18)

ВЗНО — вторичные злокачественные новообразования;

ЛТ — лучевая терапия;

СКЗ — стандартный коэффициент заболеваемости;

ИАР — избыточная абсолютная заболеваемость;

ДИ — доверительный интервал.

Высокая доза облучения: средняя доза > 3 Гр

Умеренная доза облучения: средняя доза 1–3 Гр

Низкая доза облучения: средняя доза < 1 Гр.

Схожие результаты были получены при отдельном анализе базы данных SEER за 1973–2000 гг., содержащей сведения о результатах наблюдения за 30563 больными РШМ [10]. Относительный риск (ОР) развития ВЗНО у них оказался на 32% выше, чем в общей популяции. При этом повышение риска в группе облученных пациенток составило 46%, в группе необлученных пациенток — 13%. При этом ОР развития солидных опухолей в органах и тканях, получивших высокую дозу облучения (> 5 Гр), у пациенток в возрасте до 45 лет составил 3,25 (95% ДИ 2,21–4,79), в возрасте 45–59 лет — 1,48 (1,06–2,08), с 60 до 74 лет — 1,15 (0,76–1,75). Из приведенных данных ясно следует, что чем моложе пациентка на момент установления диагноза, тем выше у неё шансы дожить до ВЗНО, и тем желательнее избегать назначения любого варианта ЛТ.

АДЪЮВАНТНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: ЕСТЬ ЛИ ЗАМЕНА?

Очевидно, что использование АЛТ/АХЛТ снижает риск рецидива РШМ и увеличивает общую и безрецидивную выживаемость. С другой стороны, применение любого варианта ЛТ сопряжено со значимым повышением риска развития тяжёлых осложнений и ВЗНО. Есть ли возмож-

ность сделать лечение более щадящим для пациенток, не теряя при этом эффективности? Авторы данной статьи видят наиболее практически применимый путь снижения остроты этой проблемы в обозримом будущем в постепенном уменьшении потребности в проведении лучевой терапии. Это может быть достигнуто двумя способами:

- отказом от ЛТ случаях, когда это не влечет за собой ухудшения результатов лечения, и/или
- заменой ЛТ на равноэффективные, но более безопасные методы адъювантного лечения.

Первый способ может быть реализован выполнением операций III/C2 типа, второй — частичной заменой АЛТ/АХЛТ на адъювантную химиотерапию.

В рамках данной статьи не будем подробно останавливаться на преимуществах выполнения операций III/C2 типа. Достаточно упомянуть, что их качественное выполнение позволяет не облучать пациенток с промежуточным риском прогрессирования. Убедительные результаты выполнения операций III/C2 типа без последующего облучения пациенток наглядно продемонстрированы в ряде исследований. В работе M. Höckel et al. была показана 96% 5-летняя ОВ и 94% БРВ у 212 больных РШМ IB–IIB ст., не получавших адъювантного лечения [11]. В публикации L. Ungar. et al. у 492 больных РШМ IB ст., также не получавших адъювантного лечения после выполнения операции III/C2 типа, 5-летняя ОВ составила 94% [12].

Помимо выполнения операций III/C2 типа представляется логичным попытаться использовать в качестве адъювантной терапии РШМ химиотерапию. К потенциальным преимуществам этого метода можно отнести наличие более благоприятного спектра токсичности, когда основная часть осложнений проявляется в процессе лечения, они лучше поддаются коррекции, и количество поздних осложнений существенно меньше. Кроме того, противоопухолевый эффект химиотерапии, в отличие от АЛТ/АХЛТ, проявляется не только локально, но и системно.

Публикации по данной теме относительно немногочисленны, тем не менее, накопленные данные позволили комитету экспертов Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) включить адъювантную химиотерапию в качестве лечебной опции у некоторых групп пациенток с промежуточным и высоким риском прогрессирования заболевания после хирургического вмешательства. В свете этой новации в лечении раннего РШМ хотелось несколько подробнее осветить историю изучения данного метода лечения и оценить его перспективы в клинической практике. Для этого обратимся к наиболее важным, на взгляд авторов, исследованиям, опубликованным на текущий момент.

Кокрейновский обзор по адъювантной химиотерапии раннего рака шейки матки от 2016 г. не включает в себя исследований, прямо сравнивающих АХТ с АЛТ/АХЛТ после выполнения расширенной экстирпации матки у пациенток с наличием различных факторов риска прогрессирования [13]. В четырех исследованиях данного обзора оценивается только добавление АХТ к послеоперационной АЛТ/АХЛТ, при этом они крайне разнородны по наличию у пациенток факторов риска прогрессирования, используемым режимам и последовательности применения АХТ. Авторы обзора предполагают, что добавление АХТ к АЛТ/АХЛТ может увеличить выживаемость пациенток, однако сопряжено с увеличением частоты развития тяжелой токсичности, отмечая, что однозначно высказаться о результатах применения данного метода не позволяет малое количество включенных в обзор исследований и сложности с оценкой их качества, предлагая дождаться результатов новых исследований.

В небольшой обзорной статье P. Mallman et al. (2016) авторы кратко касаются вопроса об АХТ, указывая на малое количество и неоднородность исследований по изучению ее эффективности, и отмечают, что ее роль в лечении больных РШМ изучена недостаточно и ее применение пока не одобрено действующими в Германии рекомендациями по лечению РШМ [14].

Наиболее весомым как в содержательном, так и в доказательном плане является мета-анализ, проведенный в 2018 г. K. V. Lee et al., на котором остановимся наиболее подробно [15]. Для проведения мета-анализа в базах данных MEDLINE, Embase и Cochrane Library были отобраны результаты клинических исследований, опубликованных к октябрю 2017 г. Критериями включения были:

- дизайн исследования: рандомизированные, ретро- и проспективные когортные, популяционные и вложенные исследования типа случай-контроль;

- исследуемая популяция: больные первичным раком шейки матки (РШМ) I–II стадий по классификации FIGO;
- объем проведенного лечения: расширенная экстирпация матки (с обязательным выполнением лимфодиссекции) с последующей адъювантной лучевой/химиолучевой (АЛТ) терапией или химиотерапией (АХТ);
- наличие полноценных данных о наступлении событий смерти и прогрессирования.

Из первично отобранных 2057 исследований в финальный анализ были включены 13, проведенных в Японии, Южной Корее, Китае, Италии, Австрии и США с 1996 по 2017 гг. Из них 2 исследования были рандомизированными, 11 — нерандомизированными. Исследуемая популяция составила 2663 человек, из которых 942 пациенткам после операции была проведена АХТ, 1721 — АЛТ/АХЛТ.

У всех пациенток был диагностирован первичный РШМ IV–IIV ст. Медианный возраст составил 48 лет в группе АХТ и 49 лет в группе АЛТ при медиане времени наблюдения 66 мес. Гистологический тип опухоли в 9 исследованиях был представлен плоскоклеточным раком или аденокарциномой, в 3 — только плоскоклеточным раком, и в 1 — только аденокарциномой.

Группа АХТ в сравнении с группой АЛТ продемонстрировали схожую частоту выявления таких факторов риска прогрессирования заболевания, как размер опухоли > 4 см (44% и 41%), лимфоваскулярная инвазия (69% и 70%), глубокую инвазию опухоли (63% и 66%), опухоль в крае резекции влагалища (1% и 2%). В группе АХТ несколько реже встречались метастазы в лимфатических узлах (64% и 75%) и инвазия опухоли в параметрии (25% и 38%).

Под глубокой инвазией опухоли в четырех исследованиях понималась инвазия > 1/2 толщины миометрия шейки матки, в трех — > 2/3, в двух — > 3/4.

В соответствии с показаниями для проведения адъювантной терапии, в 3 исследованиях все пациентки имели только факторы высокого риска прогрессирования заболевания, в 2 — только факторы промежуточного риска, в остальных исследованиях — сочетание их этих факторов. Два исследования включали в себя только пациенток с метастазами в лимфатических узлах.

АХТ во всех исследованиях была представлена сочетанием препаратов платины с другими химиопрепаратами: в 2 исследованиях — с таксанами, в 5 — с препаратами нетаксанового ряда, в оставшихся — таксанами и препаратами нетаксанового ряда.

АЛТ в 6 исследованиях была представлена только лучевой терапией, в 3 — только химиолучевой терапией, и еще в 3 — сочетанием лучевой и химиолучевой терапии. Химиолучевая терапия проводилась с применением цисплатина.

В дальнейшем авторами было оценено влияние вида адъювантного лечения на отдаленные результаты лечения — ОВ и БРВ, что отражено в табл. 2 и 3.

Результаты оказались лаконичными и обнадеживающими: после выполнения расширенной гистерэктомии АХТ в сравнении с АЛТ показала аналогичные результаты

по ОВ и БРВ. При подгрупповом анализе также не было выявлено достоверных различий в зависимости от дизайна исследования, гистологического типа опухоли, показаний к адъювантной терапии, вида лучевой терапии, режима химиотерапии и наличия метастазов в лимфатических узлах. Кроме того, АХТ продемонстрировала достоверное снижение риска прогрессирования в виде появления отдаленных метастазов.

Следует отметить, что при имеющейся медиане наблюдения в 66 месяцев не представляется возможным оценить влияние риска развития радиоиндуцированных опухолей на выживаемость больных. Больные РШМ при медианном возрасте в приведенных исследованиях в 45–51 год и высокой общей эффективности лечения I–II стадий заболевания имеют большую ожидаемую продолжительность жизни. Это делает вполне вероятным их дожитие до развития радиоиндуцированных опухолей и может оказать потенциальное снижение ОВ в группе АЛТ.

Этот объёмный мета-анализ дополняет опубликованное в 2023 г. исследование D. Weng et al. [16]. Это многоцентровое рандомизированное исследование имело цель доказать не меньшую эффективность (non-inferiority) АХТ в сравнении с АХЛТ у больных ранним РШМ. В данное исследование были включены 329 пациенток с IB–IIB ст. РШМ, которым после выполнения расширенной экстирпа-

ции матки с тазовой и/или поясничной лимфодиссекцией проводилась АХТ или АХЛТ.

Показаниями к адъювантной терапии были метастазы в лимфатических узлах, инвазия опухоли в параметрии, глубокая инвазия опухоли, дифференцировка опухоли (G2–G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и большой размер опухоли (> 4 см).

АХТ проводилась по схеме паклитаксел 135–175 мг/м² + цисплатин 75–80 мг/м² каждые 3–4 недели. Пациенткам с одним из следующих факторов — глубокая инвазия опухоли, дифференцировка опухоли (G2–G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и большой размер опухоли (> 4 см) — проводилось 3 курса АХТ. Пациенткам с наличием двух и более из перечисленных факторов или с наличием метастазов в лимфатических узлах и/или инвазией в параметрии проводилось 6 курсов АХТ.

АХЛТ была представлена дистанционной ЛТ до СОД 45–50 Гр в течение 4–7 недель с еженедельным введением цисплатина 35–40 мг/м². При большом размере опухоли или длиной влагалищной манжетки < 3 см дополнительно проводилась брахитерапия.

Качество жизни оценивалось с помощью опросника Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей (EORTC) QLQ-C30 с модулем CX-24 [17, 18].

Таблица 2. Подгрупповой анализ влияния АХТ и АЛТ/АХЛТ после расширенной гистерэктомии на смертность

Table 2. Subgroup analysis of the effect of adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation or adjuvant chemoradiation after extended hysterectomy on mortality

Характеристика	Число исследований	Группа АХТ, чел.	Группа АЛТ/АХЛТ, чел.	ОШ (95% ДИ) для рецидивов	Значение p	Неоднородность исследований	
						I ²	Q-критерий Кокрейна
Дизайн исследования:							
рандомизированные	2	72	69	1,20 (0,53–2,70)	0,66	0%	0,35
нерандомизированные	11	870	1,652	0,83 (0,63–1,09)	0,18	27%	0,06
Гистологический тип:							
плоскоклеточный	3	183	202	0,51 (0,09–3,01)	0,46	83%	0,02
аденокарцинома	2	86	92	0,42 (0,17–1,06)	0,07	34%	0,22
все типы	8	673	1337	1,06 (0,85–1,32)	0,60	0%	0,62
Показания к адъювантному лечению (риск рецидива):							
высокий	4	510	1045	0,93 (0,67–1,30)	0,69	31%	0,32
промежуточный	2	103	110	2,13 (0,45–10,01)	0,34	25%	0,25
высокий или промежуточный	5	179	376	0,63 (0,30–1,30)	0,21	52%	0,06
Режимы лучевого лечения:							
АХЛТ	4	506	821	1,04 (0,81–1,35)	0,74	0%	0,37
АЛТ	7	350	465	0,82 (0,55–1,23)	0,33	19%	0,10
АХЛТ или АЛТ	2	86	182	0,54 (0,29–1,01)	0,054	0%	0,72
Режимы химиотерапии:							
платина + таксаны	2	97	117	1,45 (0,16–12,93)	0,74	70%	0,07
платина + нетаксановые препараты	5	280	374	0,84 (0,46–1,53)	0,57	49%	0,04
смешанные режимы	6	565	1230	0,87 (0,62–1,21)	0,40	24%	0,21
Метастазы в ЛУ:							
да	3	473	971	0,94 (0,64–1,40)	0,77	45%	0,19
нет	2	103	110	2,13 (0,45–10,01)	0,34	25%	0,25
смешанные	6	216	450	0,72 (0,44–1,20)	0,21	27%	0,10

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЛУ — лимфатические узлы.

Таблица 3. Подгрупповой анализ влияния АХТ и АЛТ/АХЛТ после расширенной гистерэктомии на частоту рецидивов

Table 3. Subgroup analysis of the effect of adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation or adjuvant chemoradiation after extended hysterectomy on recurrence rate

Характеристика	Число исследований	Группа АХТ, чел.	Группа АЛТ/АХЛТ, чел.	ОШ (95% ДИ) для смертности	Значение р	Неоднородность исследований	
						I ²	Q-критерий Кокрейна
Дизайн исследования							
рандомизированные	2	72	69	0,64 (0,26–1,56)	0,33	0%	0,67
нерандомизированные	10	848	1,539	0,73 (0,49–1,08)	0,12	40%	0,06
Гистологический тип							
плоскоклеточный	3	183	202	0,63 (0,39–1,01)	0,054	0%	0,27
аденокарцинома	2	86	92	0,54 (0,26–1,12)	0,10	0%	0,42
все типы	8	673	1337	0,78 (0,48–1,26)	0,21	36%	0,17
Показания к адъювантному лечению (риск рецидива)							
высокий	6	554	1100	0,92 (0,65–1,29)	0,63	24%	0,25
промежуточный	2	103	110	0,66 (0,08–5,48)	0,70	0%	0,62
высокий или промежуточный	4	157	263	0,41 (0,14–1,17)	0,10	51%	0,12
Режимы лучевого лечения							
АХЛТ	4	506	821	0,96 (0,55–1,68)		29%	0,34
АЛТ	7	350	465	0,63 (0,43–0,92)	0,89	0%	0,40
АХЛТ или АЛТ	1	64	69	0,63 (0,28–1,39)	0,02	н/д	н/д
Режимы химиотерапии							
платина + таксаны	2	97	117	0,28 (0,03–2,44)	0,25	37%	0,21
платина + нетаксановые препараты	5	280	374	0,67 (0,45–0,99)	0,04	0%	0,50
смешанные режимы	5	543	1117	0,84 (0,50–1,42)	0,51	41%	0,19
Метастазы в ЛУ:							
да	5	505	1012	0,85 (0,53–1,38)	0,52	46%	0,15
нет	2	103	110	0,66 (0,08–5,48)	0,70	0%	0,62
смешанные	5	194	337	0,62 (0,36–1,06)	0,08	0%	0,20

ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ЛУ — лимфатические узлы.

В финальный анализ были включены 329 пациенток: 165 в группе АХТ и 164 в группе АХЛТ. Медиана наблюдения за пациентками составила 72 месяца. Пятилетняя БРВ составила 90,6% в группе АХЛТ и 90,0% в группе АХТ ($p = 0,846$), 5-летняя ОВ — 95,6% и 92,4% соответственно ($p = 0,384$). Качество жизни было более высоким в группе АХТ. При подгрупповом анализе не было выявлено достоверных различий между двумя группами. Авторы исследования отметили некоторое увеличение ОВ и БРВ в группе АХТ у пациенток с метастазами в лимфатических узлах и/или инвазией в параметрии, не достигшее достоверного уровня. Аналогичное, не достигшее уровня достоверности увеличение ОВ и БРВ наблюдалось же в группе АХЛТ у пациенток с наличием двух и более из перечисленных факторов — глубокая инвазия опухоли, дифференцировка опухоли (G2-G3), наличие лимфоваскулярной инвазии и большой размер опухоли (> 4 см), или любого из следующих факторов — метастазы в лимфатических узлах и инвазия в параметрии. Цель исследования была достигнута: АХТ показала не меньшую эффективность, чем АХЛТ с преимуществом в виде улучшения качества жизни пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся на данный момент результаты исследований позволяют с осторожным оптимизмом надеяться на постепенное внедрение в клиническую практику АХТ в качестве равноэффективной альтернативы и даже замены АЛТ/АХЛТ. Можно ожидать, что АХТ даст возможность значительно улучшить качество жизни пациенток без ухудшения онкологических результатов лечения (и даже улучшить их в отдельных подгруппах). При этом можно сохранить АЛТ/АХЛТ в качестве резерва для лечения возможного рецидива заболевания. Следует особо отметить, что применение АХТ возможно только при условии отсутствия сомнений в качестве обследования пациентки, выполненного хирургического вмешательства и гистологического исследования. Начало его внедрения с крупных онкологических центров с соответствующим опытом позволит избежать необоснованной компроматации этого метода лечения. Для дальнейшего изучения и более четкого определения показаний к проведению АХТ существует необходимость проведения новых исследований, особенно рандомизированных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/zis-2023.pdf
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Доступно по: <https://glavonco.ru/upload/medialibrary/e2f/e2f1878ea90049106e67e416605c25c1.pdf>
3. Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44(2):265–272
4. Querleu D., Cibula D., Abu-Rustum N.R. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(11):3406–3412. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6031-z>
5. Cibula D., Raspollini M.R., Planchamp F., et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(5):649–666. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004429>
6. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z., et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73(2):177–183. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5387>
7. Peters W.A. 3rd, Liu P.Y., Barrett R.J. 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606–1613. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1606>
8. Landoni F., Maneo A., Colombo A., et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350(9077):535–540. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02250-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02250-2)
9. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Gilbert E.S., et al. Second cancers among 104,760 survivors of cervical cancer: evaluation of long-term risk. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(21):1634–1643. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm201>
10. Curtis R. E., Freedman D.M., Ron E., et al. editors. *New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. NIH Publ.; 2006. <https://doi.org/10.1136/jech.2007.063560>
11. Höckel M., Horn L.C., Manthey N., et al. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(7):683–692. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70100-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70100-7)
12. Унгар Л., Нечушкина В.М. Почему нужно выполнять расширенные операции при раке шейки матки? Сибирский онкологический журнал. 2013;(3):5–13.
Ungar L., Nechushkina V.M. Why should we perform extended surgeries for cervical cancer? *Siberian journal of oncology* 2013;(3):5–13 (In Russ.)
13. Falcetta F.S., Medeiros L.R., Edelweiss M.I., et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11(11):CD005342. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005342.pub4>
14. Mallmann P., Mallmann C. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy of cervical cancer. *Oncol Res Treat* 2016;39(9):522–524. <https://doi.org/10.1159/000449023>
15. Lee K.B., Shim S.H., Lee J.M. Comparison between adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy after radical surgery in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol* 2018;29(4):e62. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e62>
16. Weng D., Xiong H., Zhu C., et al. Adjuvant chemotherapy versus adjuvant concurrent chemoradiotherapy after radical surgery for early-stage cervical cancer: a randomized, non-inferiority, multicenter trial. *Front Med* 2023;17(1):93–104. <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0892-z>
17. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
18. Greimel E.R., Kuljanic Vlasic K., Waldenstrom A.C., et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life questionnaire cervical cancer module: EORTC QLQ-CX24. *Cancer* 2006;107(8):1812–1822. <https://doi.org/10.1002/cncr.22217>

ВКЛАД АВТОРОВ

Р. К. Танделов: подбор, анализ и перевод литературы, написание текста статьи;

А. А. Петрожицкая, С. Г. Рычкова, А. Е. Солопова: анализ и перевод литературы, критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний и правок;

К. Ю. Морхов: редактирование финального текста статьи.

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

ORCID АВТОРОВ

Танделов Роман Казбекович

<https://orcid.org/0009-0005-8135-5165>

Петрожицкая Анна Александровна

<https://orcid.org/0000-0001-9026-8331>

Солопова Алина Евгеньевна

<https://orcid.org/0000-0003-4768-115X>

Морхов Константин Юрьевич

<https://orcid.org/0000-0001-7985-9050>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 13.02.2025, прошла рецензирование 10.07.2025, принята к печати 02.09.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

R. K. Tandelov: selection, analysis and translation of literature, article writing;

A. A. Petrozhitskaya, S. G. Rychkova, A. E. Solopova: analysis and translation of literature, critical revision of a draft manuscript with comments and corrections;

K. Yu. Morkhov: editing the final text of the article.

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

ORCID OF AUTHORS

Tandelov Roman Kazbekovich

<https://orcid.org/0009-0005-8135-5165>

Petrozhitskaya Anna Aleksandrovna

<https://orcid.org/0000-0001-9026-8331>

Solopova Alina Evgenevna

<https://orcid.org/0000-0003-4768-115X>

Morkhov Konstantin Yurevich

<https://orcid.org/0000-0001-7985-9050>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 13 February 2025.

Reviewed 10 July 2025.

Accepted for publication 02 September 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-064>

Применение технологий искусственного интеллекта для прогнозирования риска рецидива при раке поджелудочной железы. Систематический обзор литературы и мета-анализ

М. Ш. Манукян¹, В. И. Павлова^{1,2,3}, Р. Ш. Абдулаева¹, Т. Г. Геворкян¹, С. С. Гордеев^{1,3,4}

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

² ГАУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625041 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Контакты: Мариам Ширавовна Манукян manukyanmariam6@gmail.com

Проведен систематический обзор и мета-анализ 10 исследований (2019–2024 гг.), оценивающих диагностическую точность алгоритмов искусственного интеллекта (ИИ) для прогнозирования рецидивов рака поджелудочной железы (РПЖ). Объединенные оценки чувствительности и специфичности составили 0,77 [95% ДИ: 0,58–0,95] и 0,79 [95% ДИ: 0,57–1,00] соответственно. Ключевыми ограничениями работы являлась высокая гетерогенность ($I^2 > 98\%$), которая может быть связана с малым числом включенных исследований, и недостаточная стандартизация методов валидации.

Введение: Использование технологий искусственного интеллекта открывает новые возможности в прогнозировании течения рака поджелудочной железы.

Цель: Проведение мета-анализа диагностической точности алгоритмов ИИ (чувствительности и специфичности) для прогнозирования рецидивов РПЖ и сравнительный анализ эффективности различных типов алгоритмов.

Методы: Был проведен систематический поиск литературы в ведущих научных базах данных, охватывающий публикации за период с 2019 по 2024 годы. В обзор включены исследования, в которых применялись методологии искусственного интеллекта для прогнозирования риска рецидива рака поджелудочной железы. Поиск и анализ данных осуществлялись в три этапа: первичный поиск исследований по ключевым словам и критериям включения; скрининг заголовков и аннотаций для отбора релевантных работ; детальная оценка полных текстов отобранных статей.

Синтез данных включал анализ производительности моделей ИИ, типов используемых данных (клинические, геномные, радиологические и др.), а также стратегий валидации и тестирования предложенных алгоритмов.

Для мета-анализа чувствительности и специфичности использована модель случайных эффектов с расчетом объединенных оценок, 95% доверительных интервалов и показателей гетерогенности (I^2 , τ^2). Дополнительно выполнена мета-регрессия для оценки влияния типа алгоритма на чувствительность. Статистический анализ проведен в R (пакет *metafor*) с визуализацией лесных диаграмм.

Результаты: Данный систематический обзор включил 10 исследований, из которых 5 были отобраны для мета-анализа. Результаты демонстрируют объединенную чувствительность 0,77 [95% ДИ: 0,58–0,95] и специфичность 0,79 [95% ДИ: 0,57–1,00] алгоритмов ИИ для прогнозирования рецидивов РПЖ. При анализе отдельных типов алгоритмов искусственные нейронные сети (ANN) показали объединенную чувствительность 0,87 [0,73–1,01], а метод опорных векторов (SVM) имел отрицательный коэффициент влияния на чувствительность (–0,45 [–0,69 – –0,21]). Мета-анализ выявил высокую гетерогенность между исследованиями ($I^2 = 98,84\%$ для чувствительности и $I^2 = 99,42\%$ для специфичности), что требует осторожности при интерпретации результатов.

Заключение: ИИ-модели демонстрируют потенциал для прогнозирования рецидивов РПЖ, но требуют стандартизации данных и проспективной валидации в клинической практике.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, ранний рецидив, искусственный интеллект, машинное и глубокое обучение, прогностические факторы

Для цитирования: Манукян М.Ш., Павлова В.И., Абдулаева Р.Ш. и соавт. Применение технологий искусственного интеллекта для прогнозирования риска рецидива при раке поджелудочной железы. Систематический обзор литературы и мета-анализ. Злокачественные опухоли 2025;15(4):56–64. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-064>

Using artificial intelligence tools to predict recurrence risk in pancreatic cancer. A systematic literature review and meta-analysis

M. Sh. Manukyan¹, V. I. Pavlova^{1, 2, 3}, R. Sh. Abdulaeva¹, T. G. Gevorkyan¹, S. S. Gordeev^{1, 3, 4}

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

² Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

³ Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Mariam Shirakovna Manukyan manukyanmariam6@gmail.com

A systematic review and meta-analysis of 10 studies (2019–2024) evaluating the diagnostic accuracy of artificial intelligence (AI) algorithms for predicting pancreatic cancer (PCa) recurrence was conducted. The pooled sensitivity and specificity estimates were 0.77 [95% CI: 0.58–0.95] and 0.79 [95% CI: 0.57–1.00], respectively. Key limitations of the study included high heterogeneity ($I^2 > 98\%$), which could be related to the small number of included studies and insufficient standardization of the validation methods.

Background: Artificial intelligence (AI) tools provide new possibilities in predicting the course of pancreatic cancer.

Purpose: To conduct a meta-analysis of the diagnostic accuracy of AI algorithms (sensitivity and specificity) for predicting PCa recurrence and to compare the effectiveness of different types of algorithms. **Methods:** A systematic literature search was conducted in leading scientific databases, covering publications from 2019 to 2024. The review included studies that applied artificial intelligence tools to predict the risk of pancreatic cancer recurrence. The data search and analysis were conducted in three stages: a primary search of studies using keywords and inclusion criteria; screening of the titles and abstracts to select relevant studies; and a detailed assessment of the full texts of the selected articles.

The data synthesis included an analysis of the performance of the AI models, the types of data used (clinical, genomic, radiological, etc.), and the validation and testing strategies for the proposed algorithms.

A random-effects model was used for the sensitivity and specificity meta-analysis, with the calculation of pooled estimates, 95% confidence intervals, and heterogeneity indices (I^2 , τ^2). A meta-regression was also performed to assess the impact of the algorithm type on sensitivity. Statistical analysis was carried out in R (metafor package) with forest plot visualization.

Results: This systematic review included 10 studies, of which 5 were selected for the meta-analysis. The results demonstrate a pooled sensitivity of 0.77 [95% CI: 0.58–0.95] and specificity of 0.79 [95% CI: 0.57–1.00] for AI algorithms in predicting PCa recurrence. In the analysis of individual algorithm types, artificial neural networks (ANNs) showed a pooled sensitivity of 0.87 [0.73–1.01], while support vector machines (SVMs) had a negative impact on sensitivity (coefficient -0.45 [-0.69 to -0.21]). The meta-analysis revealed high heterogeneity of the studies ($I^2 = 98.84\%$ for sensitivity and $I^2 = 99.42\%$ for specificity), requiring cautious interpretation of the results.

Conclusion: AI models are promising tools for predicting pancreatic cancer recurrence, but require data standardization and prospective validation in clinical practice.

Keywords: pancreatic cancer, early recurrence, artificial intelligence, machine and deep learning, prognostic factors

For citation: Manukyan M.Sh., Pavlova V.I., Abdulaeva R.Sh., et al. Using artificial intelligence tools to predict recurrence risk in pancreatic cancer. A systematic literature review and meta-analysis. *Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(4):56–64 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-064>

ВВЕДЕНИЕ

Выявление пациентов с высоким риском прогрессирования рака поджелудочной железы (РПЖ) позволяет рассмотреть возможность изменения тактики лечения, включая эскалацию режимов терапии, проведение неоадъювантной терапии или оптимизацию подходов к динамическому наблюдению после радикального лечения. Согласно данным литературы, своевременное выявление прогрессирования РПЖ и раннее начало лечения положи-

тельно влияют на показатели общей выживаемости (ОВ) [1]. Однако в настоящее время в клинической практике отсутствуют надежные инструменты для прогнозирования прогрессирования, что затрудняет выделение групп пациентов, требующих более интенсивного наблюдения.

В 2024 году был проведен мета-анализ 64 исследований, посвященных изучению различных прогностических факторов раннего рецидива РПЖ [1]. В анализируемых работах было выделено несколько статистически значимых параметров: уровень онкомаркера СА19-9, отсутствие

адьювантной химиотерапии, поражение лимфатических узлов, степень дифференцировки опухоли и ее размеры. На основе этих данных были разработаны номограммы, демонстрирующие C-индекс в диапазоне от 0,656 до 0,734. Несмотря на определенную прогностическую способность, эти шкалы не нашли широкого применения в клинической практике из-за их ограниченной эффективности [2–4].

Исследователи сталкиваются с рядом ограничений, включая гетерогенность пациентов, необходимость формирования больших выборок и наличие неочевидных факторов, влияющих на прогноз, которые не учитываются в классических дизайнах исследований. Эти ограничения подчеркивают необходимость разработки новых подходов к анализу данных и прогнозированию.

Быстрый прогресс в области вычислительных технологий и расширение технических возможностей делают искусственный интеллект (ИИ) многообещающим инструментом для решения указанных проблем. Однако остается неясным, насколько эти подходы превосходят традиционные номограммы, особенно с учетом значительных интеллектуальных и финансовых затрат, связанных с внедрением ИИ [5–7].

Несмотря на растущее количество исследований, посвященных применению ИИ в прогнозировании РПЖ, остается неясным, какие типы данных и методологии ИИ обеспечивают наиболее надежные результаты. В данном обзоре мы систематизируем результаты различных исследований, посвященных применению ИИ для прогнозирования рецидивов и прогрессирования РПЖ на основе клинических параметров, а также оценим потенциальное влияние этих подходов на клиническую практику.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели был проведен систематический поиск научной литературы, охватывающий статьи, опубликованные в период с 2019 по 2024 годы. Поиск осуществлялся в четырех ведущих онлайн-базах данных: PubMed, ScienceDirect, NATURE, MedRxiv, BioRxiv и Google Scholar. Основным поисковым запросом был сформулирован следующим образом: «("Artificial intelligence" OR "Machine learning" OR "Deep learning" OR "supervised learning" OR "unsupervised learning" OR "reinforcement learning") AND ("Pancreatic Cancer" OR "Pancreatic adenocarcinoma") AND (diagnose OR detect OR predict* OR screen*)». Этот запрос использовался для поиска в базах данных PubMed и Google Scholar. Однако из-за ограничений на количество символов в других базах данных (ScienceDirect, NATURE, MedRxiv и BioRxiv) был применен сокращенный вариант запроса: *«(Artificial intelligence OR Machine learning OR Deep learning) AND (Pancreatic Cancer) AND (predict) AND (Pancreas)».

В обзор были включены только те исследования, которые соответствовали определенным критериям. Рассматривались работы, посвященные применению методов искусственного интеллекта (ИИ) для прогнозирования

риска прогрессирования рака поджелудочной железы, с акцентом на клинические параметры. Включены статьи из рецензируемых журналов, при этом клинические случаи, материалы конференций, обзоры, диссертации, аннотации и редакционные статьи были исключены. Исследования, использующие не-ИИ методы для диагностики рака поджелудочной железы, а также работы, предоставляющие исключительно теоретическую основу для моделей ИИ без практического применения, также не рассматривались. Ограничений по методам, дизайну или географическому расположению исследований не применялось, однако учитывались только публикации на английском языке.

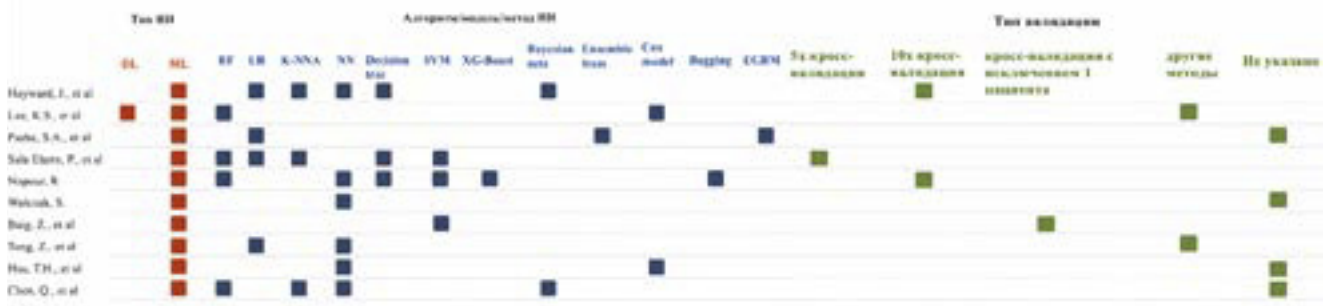
Процесс отбора исследований состоял из трех этапов. На первом этапе был проведен поиск литературы в указанных базах данных, после чего для удаления дубликатов среди найденных исследований использовался инструмент Rayuan. На втором этапе два независимых рецензента проанализировали заголовки и аннотации всех найденных статей, исключив исследования, не соответствующие теме обзора. На заключительном этапе рецензенты независимо рассмотрели полные тексты статей, прошедших предыдущий этап, а все несоответствия между рецензентами разрешались в ходе обсуждения. Для оценки уровня согласия между рецензентами был рассчитан коэффициент Каппа Коэна, значение которого составило 0,93 для анализа полных текстов, что свидетельствует о высоком уровне согласия.

После извлечения данных из исследований был проведен нарративный синтез. Основной фокус — методы ИИ (SVM, нейронные сети, случайные леса), их цели, характеристики, источники данных и языки программирования. Также анализировались метрики: точность, специфичность, чувствительность, прецизионность. Данные систематизировали в Microsoft Excel.

Далее мы провели мета-анализ исследований для оценки специфичности и чувствительности различных алгоритмов искусственного интеллекта, а также мета-регрессию для оценки влияния различных алгоритмов искусственного интеллекта (ИИ) на показатель чувствительности. В связи с ожидаемой гетерогенностью между исследованиями при мета-анализе использована модель случайных эффектов (Random-Effects Model). Проведена оценка общего объединенного эффекта (с 95% доверительным интервалом), степень гетерогенности (τ^2 , I^2 , Q-тест) отдельно для специфичности и чувствительности. Анализ выполнен в программном обеспечении R (пакет metafor) с визуализацией лесных диаграмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА

Сначала мы идентифицировали 23539 статей, используя 6 баз данных: PubMed (n = 417), Science Direct (n = 3587), NATURE (n = 537), Google Scholar (n = 18100), BioRxiv (n = 737) и MedRxiv (n = 161). Все статьи из PubMed были проанализированы на основе заданного запроса. Из-за большого объема статей из Science Direct, BioRxiv и Google Scholar



DL (Deep Learning) — Глубокое обучение;
 ML (Machine Learning) — Машинное обучение;
 RF (Random Forest) — Случайный лес;
 LR (Logistic Regression) — Логистическая регрессия;
 K-NNA (K-Nearest Neighbors) — Метод k-ближайших соседей;
 NN (Neural Networks) — Нейронные сети;
 Decision tree — дерево решений;
 SVM (Support Vector Machine) — Метод опорных векторов;

XG-Boost (Extreme Gradient Boosting) — Экстремальный градиентный бустинг;
 Bayesian nets — Байесовские сети;
 Ensemble trees — ансамблевые деревья;
 Cox model — модель пропорциональных рисков Кокса;
 Bagging — Бэггинг;
 EGBM (Extreme Gradient Boosting Machine) — Экстремальный градиентный бустинг;

Рисунок 1. Типы использованных методов искусственного интеллекта (n = 10 исследований)

Figure 1. Types of artificial intelligence methods used (n = 10 studies)

Таблица 1. Характеристики техник ИИ, использованных в каждом исследовании

Table 1. Characteristics of the AI techniques used in each study

Автор, год	Использованные алгоритмы	Измеряемый результат	Результаты	Количество пациентов
Hayward J. et al., 2010 [8]	Байесовские сети, деревья решений, k-ближайшие соседи, нейронные сети	ECOG PS 6 месяцев	Точность: 49% без ИИ, 65% с ИИ. Байесовская модель: 0,56 без ИИ, 0,79 с ИИ.	87
Walczak S. et al., 2017 [9]	Модель нейронной сети	7-месячная общая выживаемость (ОВ)	Чувствительность 91%, специфичность 38%	219
Elarre S.P. et al., 2019 [10]	Логистическая регрессия, дерево решений, случайный лес, метод опорных векторов (SVM), k-ближайшие соседи (KNN)	Рецидив через 2 года после операции	Чувствительность 0,70, специфичность 0,73, точность 0,71 (95% ДИ 0,56–0,84, p = 0.005), средний AUC0,75	45 (дополнительно внешняя когорта пациентов для валидации n = 11)
Tong Z. et al., 2020 [11]	Три модели нейронных сетей	8-месячная общая выживаемость (ОВ)	3 модели нейронных сетей против логистической регрессии AUC (0,811 против 0,680; 0,844 против 0,722; 0,921 против 0,849, все p < 0,05). Чувствительность 0,8241, специфичность 0,8961.	168 (в тренировочной когорте — 133; в когорте валидации — 35)
Lee K. et al., 2021 [7]	Случайный лес и модель пропорциональных рисков Кокса	Выживаемость без прогрессирования	C-индекс 0,6805 (RF) и 0,7738 (модель Кокса)	4846 (в тренировочной когорте — 3635; в когорте валидации — 1211)
Baig Z. et al., 2021 [12]	Нелинейный метод опорных векторов	2-летняя общая выживаемость (ОВ)	Точность 75%, чувствительность 41,9%, специфичность 98%	93 (в тренировочной когорте — 83; в когорте валидации — 10)
Hsu T. et al., 2021 [13]	Кривые Каплана-Мейера и регрессионный анализ Кокса	Общая выживаемость (ОВ)	Средняя выживаемость 15 ± 12 против 22 ± 12 (p < 0.05), скорректированный HR 1,58 (95% ДИ 1,03–3,33)	136
Chen Q. et al., 2024 [14]	k-ближайшие соседи, нейронные сети, наивный Байес, случайный лес	5-летняя выживаемость (ОВ)	0,7345-летняя выживаемость, 0,7955-летняя общая выживаемость AUC	24044 (в тренировочной когорте — 19235; в тестовой когорте — 4809)
Pasha S. et al., 2024 [15]	Логистическая регрессия с лассо-регуляризацией, модель градиентного бустинга	Завершение лечения	AUC0,67	208
Norpour R. et al., 2024 [16]	6 алгоритмов ML: случайный лес, бэггинг, XG-Boost (лучший результат)	Общая выживаемость (ОВ)	Чувствительность 94,96%, специфичность 93,62%, точность 94,55%, F-мера 96,00%, AUC0,933 (95% ДИ 0,906–0,958)	654 (дополнительно внешняя когорта пациентов для валидации n = 52)

были пересмотрены только первые 200 результатов (отсортированных по релевантности). В общей сложности для детального анализа было включено 1006 статей.

Из 1006 проанализированных статей 966 были исключены по следующим причинам: 317 статей не относились к искусственному интеллекту, 185 статей не были сосредоточены на раке поджелудочной железы, 191 статья являлась литературным обзором, и 273 статьи не имели отношения к риску рецидива. В конечном итоге было выделено 40 статей, из них 30 были исключены в связи с несоответствием изучаемых параметров (включались не только клинические данные, но и радиомика, геномика или патомика). В конечном итоге было включено в анализ 10 статей.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ВКЛЮЧЕННЫХ СТАТЕЙ

Все включенные исследования были опубликованы в рецензируемых журналах (10/10, 100%). Количество участников в включенных исследованиях варьировало от 45 до 24044, медиана составила 188 пациентов.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ТЕХНИК ИИ

Типы используемых техник искусственного интеллекта представлены на рисунке 1.

Во всех 10 исследованиях (100%) использовали алгоритмы машинного обучения, в одной работе также применялся алгоритм глубокого обучения (10%). В исследованиях применялись различные алгоритмы ИИ, нейронные сети использовались в 60% работ, случайный лес — 40%, а дерево решений — в 30% случаев. Подробная информация касательного характеристик применяемых алгоритмов представлена в таблице 1.

Из методов валидации 10-кратная кросс-валидация применялась в 20% исследований. В 40% работ метод валидации не был указан.

Среди изученных алгоритмов XGBoost (экстремальный градиентный бустинг) и нейронные сети продемонстрировали следующие результаты.

При XGBoost чувствительность составила 94,96%, специфичность — 93,62%, AUC0,933 (95% ДИ 0,906–0,958). Результаты применения нейронных сетей варьировались в исследованиях, чувствительность данного алгоритма составила 82–91% и специфичность — 38–89%.

Отдельное внимание стоит уделить параметрам, анализируемым в исследованиях. Большинство из них имело схожий спектр оцениваемых характеристик, но лабораторные показатели и проведение нео- или адъювантной терапии отражены в 30% работ, а сопутствующие заболевания оценивались в 40% исследований. Подробнее оцениваемые параметры отражены в таблице 2.

МЕТА-АНАЛИЗ

Результаты чувствительности и специфичности метода были представлены в 5 исследованиях, на основе которых проведен мета-анализ.

Чувствительность

В анализ вошли данные пяти независимых исследований ($n = 45–654$), в которых сравнивались следующие модели:

- Искусственные нейронные сети (ANN),
- Логистическая регрессия, метод опорных векторов (SVM), случайный лес, k-ближайших соседей (KNN),
- Нелинейный SVM,
- XGBoost.

Таблица 2. Основные клинические параметры, используемые в исследованиях

Table 2. Main clinical parameters used in the studies

Категория параметров	Параметры	Ссылки на исследования	% статей
Демографические данные	Возраст, пол, национальность, ИМТ, курение, алкоголизм, наследственность	1–10	100%
Опухолевые характеристики	Размер опухоли, стадия (T, N), степень дифференцировки, гистологический тип, локализация первичной опухоли	1–10	100%
Лабораторные показатели	Уровень СА19–9, РЭА, билирубин, альбумин, АЛТ, АСТ, креатинин	3,6,8	30%
Хирургические параметры	Вид операции, края резекции, вовлеченность сосудов, перинеуральная/лимфо-вазкулярная инвазия Резекция портальной вены Послеоперационные осложнения	1,2,4,5,7,8,10	70%
Лечение	Неоадъювантная химиотерапия, адъювантная химиотерапия, лучевая терапия	4,6,7	30%
Сопутствующие заболевания	Сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность, вирусный гепатит В	3,6,7,8	40%
Иные признаки	ECOG, саркопения, механическая желтуха и проводилась ли декомпрессия желчных протоков	1,4,9	30%

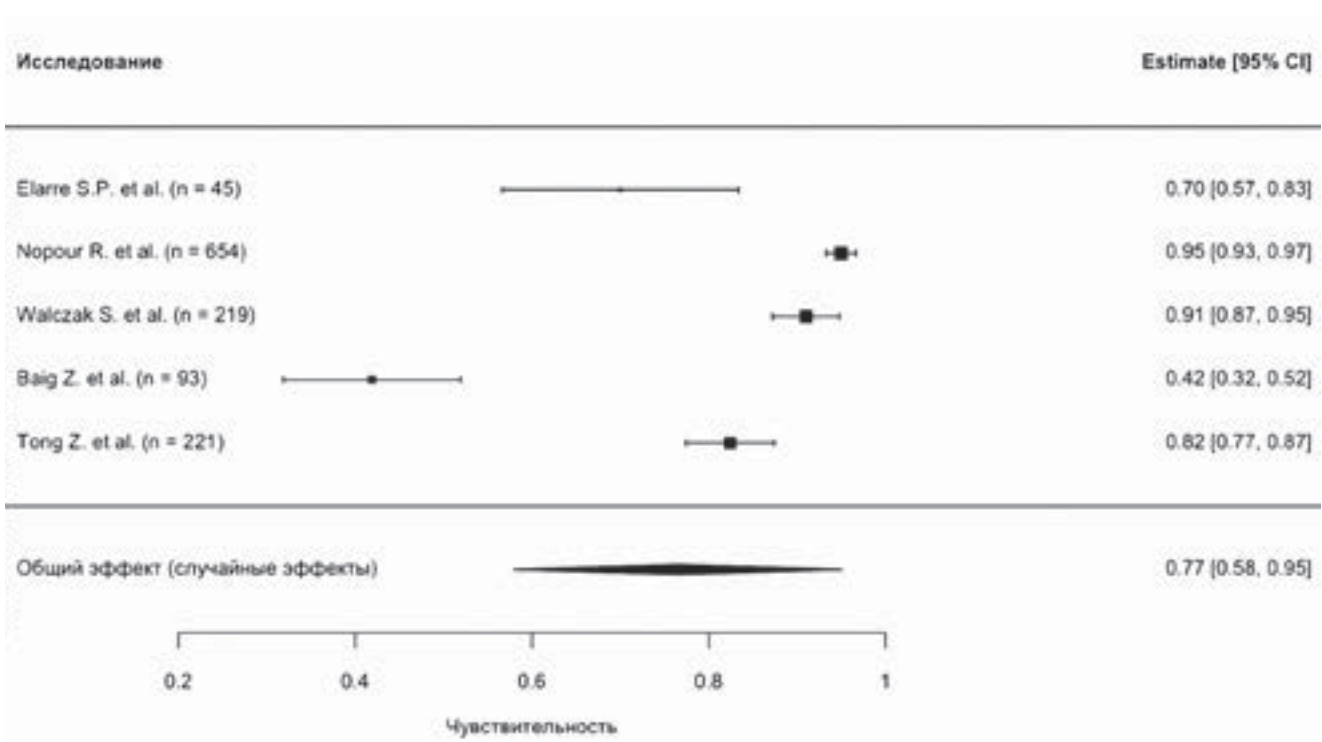


Рисунок 2. График forest plot объединенных оценок чувствительности по включенным исследованиям

Figure 2. Forest plot of pooled sensitivity estimates from included studies

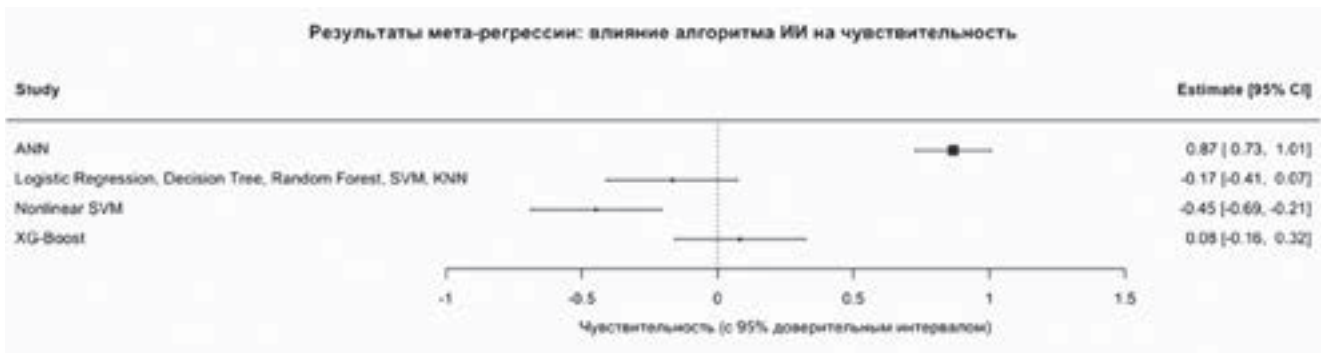


Рисунок 3. График forest plot для оценки влияния алгоритма ИИ на чувствительность

Figure 3. Forest plot for assessing the impact of the AI algorithm on sensitivity

Учитывая малое число включенных исследований и ожидаемую высокую гетерогенность, применена модель случайных эффектов (Random-Effects Model).

Объединенная оценка чувствительности составила 0,77 [95% ДИ: 0,58–0,95], что указывает на умеренно высокую диагностическую точность (рис. 2). Однако была получена высокая гетерогенность между исследованиями $I^2 = 98,84\%$ ($p < 0,0001$), при $\tau^2 = 0,0436$ ($SE = 0,0319$). Высокий I^2 при относительно низком τ^2 может объясняться малым числом исследований ($k = 5$). Диапазон чувствительности составил от 0,42 [0,32–0,52] [12] до 0,95 [0,93–0,97] [16].

Анализ влияния типа алгоритма на показатели чувствительности выявил следующее.

Алгоритмы ANN показали коэффициент 0,87 [95% ДИ: 0,73–1,01], алгоритм SVM продемонстрировал коэффициент $-0,45$ [95% ДИ: $-0,69$ — $-0,21$] (рис. 3).

Специфичность

На основе тех же 5 исследований проведен мета-анализ для оценки специфичности различных алгоритмов искусственного интеллекта. Также применена модель случайных эффектов (Random-Effects Model).

Объединенная оценка специфичности составила 0,79 [95% ДИ: 0,57–1,00], что указывает на высокую диагностическую точность. Однако обнаружена высо-

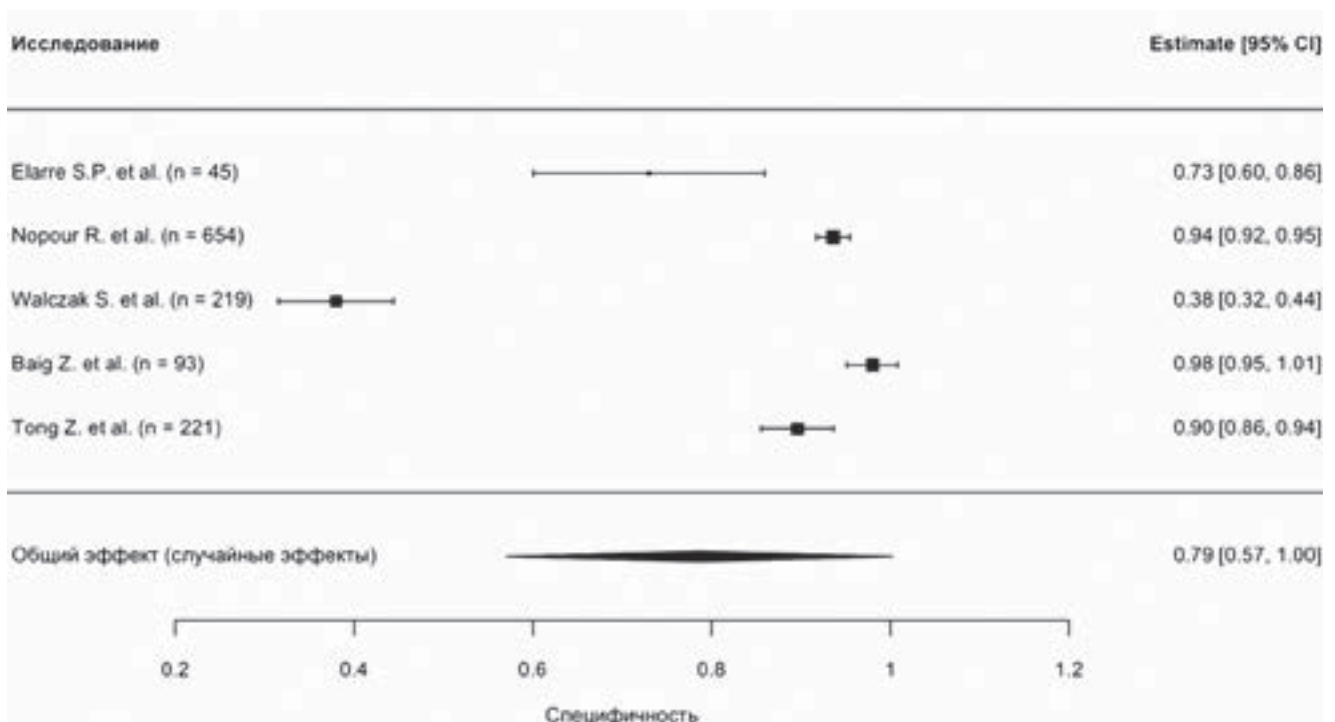


Рисунок 4. График forest plot объединенных оценок специфичности по включенным исследованиям

Figure 4. Forest plot of pooled specificity estimates from included studies

Таблица 3. Основные показатели гетерогенности в мета-анализах

Table 3. Main indicators of heterogeneity in meta-analyses

Параметр	Чувствительность (Мета-анализ)	Специфичность (Мета-анализ)	Интерпретация различий
Общий эффект [95% ДИ]	0,77 [0,58; 0,95]	0,79 [0,57; 1,00]	Схожая средняя точность, но шире ДИ у специфичности
τ^2 (гетерогенность)	0,0436 (SE = 0,0319) низкая/умеренная	0,0596 (SE = 0,0430) умеренная	Умеренно выше вариативность у специфичности
I^2 (%)	98,84%	99,42%	Крайне высокая гетерогенность в обоих случаях
H^2	86,18	171,95	В 2 раза больше вариаций между исследованиями для специфичности
Q-тест (p-value)	< 0,0001	< 0,0001	Статистически значимая гетерогенность

кая гетерогенность между исследованиями $I^2 = 99,42\%$ ($p < 0.0001$). Показатель τ^2 составил 0,0596 (SE = 0,0430), что соответствует умеренной гетерогенности. Такие различия вероятно связаны с малым число исследований.

Наблюдается разброс показателей специфичности: так, в работе Baig Z. et al. результат был равен 0,98 [0,95–1,01], а в исследовании Walczak S. et al. — 0,38 [0,32–0,44]. В трех оставшихся работах специфичность была выше 0,9. (рис. 4)

В таблице 3 представлены показатели гетерогенности между мета-анализами чувствительности и специфичности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных литературы показал, что методы машинного обучения (ML) и глубокого обучения (DL) активно применяются для прогнозирования отдаленных результатов лечения РПЖ.

Проведенный мета-анализ продемонстрировал высокую прогностическую эффективность алгоритмов ИИ в предсказании рецидивов рака поджелудочной железы. Наиболее стабильным и эффективным алгоритмом для оценки чувствительности модели был ANN (0,87 [0,73–1,01]), но полученные результаты требуют осторожной интерпретации. Основной проблемой стала высокая гетерогенность ($I^2 > 98\%$), обусловленная разнородностью используемых алгоритмов, различиями в раз-

мерах выборок и методологических подходах. Например, только 30% исследований учитывали уровень онкомаркера СА19-9, а методы валидации в 40% работ не были указаны. Малый объем включенных исследований ($k = 5$) привел к широким доверительным интервалам, что снижает надежность выводов. Кроме того, потенциальное смещение публикаций, связанное с включением только работ, сообщающих положительные результаты, могло исказить общие оценки. Для преодоления этих ограничений необходима стандартизация протоколов исследований, включая обязательное описание методов валидации и использование единых критериев оценки клинических параметров. Помимо этого, есть еще несколько трудностей для внедрения ИИ в клиническую практику. Для обучения ИИ-моделей требуются большие объемы данных, что может быть ограничено в условиях реальной клиниче-

ской практики. Также внедрение ИИ-технологий требует значительных финансовых и интеллектуальных затрат, что может стать барьером для их широкого применения. Добавление геномных и радиомических параметров в модели ИИ могут позволить повысить их точность, но в тоже время интеграция изображений и молекулярных сигнатур в модели приведет к еще большим сложностям к их интеграции в клиническую практику. Поэтому вопрос об оптимизации учитываемых клинических параметров остается важным для улучшения прогностической ценности модели.

Таким образом, несмотря на положительные результаты, дальнейшие исследования должны быть направлены на устранение методологических недостатков и обеспечение воспроизводимости моделей в реальной клинической среде.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. SEER Cancer Statistics: Pancreas. U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
2. Leonhardt C.S., Gustorff C., Klaiber U., et al. Prognostic Factors for Early Recurrence After Resection of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2024;167(5):977–992. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.05.028>
3. Song W., Miao D.L., Chen L. Nomogram for predicting survival in patients with pancreatic cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:539–545. <https://doi.org/10.2147/OTT.S154599>
4. Goldstein D, Von Hoff D.D., Chiorean E.G., et al. Nomogram for estimating overall survival in patients with metastatic pancreatic cancer. *Pancreas* 2020;49(6):744–750. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001563>
5. Tran K.A., Kondrashova O., Bradley A., et al., Deep learning in cancer diagnosis, prognosis and treatment selection. *Genome Med* 2021;13(1):152. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00968-x>
6. Palumbo D., Mori M., Prato F., et al. Prediction of early distant recurrence in upfront resectable pancreatic adenocarcinoma: a multidisciplinary, machine learning-based approach. *Cancers (Basel)* 2021;13(19):4938. <https://doi.org/10.3390/cancers13194938>
7. Lee, K.S., et al. Usefulness of artificial intelligence for predicting recurrence following surgery for pancreatic cancer: Retrospective cohort study. *Int J Surg*, 2021.93:p.106050.
8. Hayward, J., Alvarez S.A., Ruiz C., et al., Machine learning of clinical performance in a pancreatic cancer database. *Artif Intell Med* 2010;49(3):187–95. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2010.04.009>
9. Walczak S., Velanovich V. An evaluation of artificial neural networks in predicting pancreatic cancer survival. *J Gastrointest Surg* 2017;21(10):1606–1612. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3518-7>
10. Sala Elarre P., Oyaga-Iriarte E., Yu K.H., et al., Use of Machine-Learning Algorithms in Intensified Preoperative Therapy of Pancreatic Cancer to Predict Individual Risk of Relapse. *Cancers (Basel)* 2019;11(5):606. <https://doi.org/10.3390/cancers11050606>
11. Tong Z., Liu Y., Ma H., et al. Development, validation and comparison of artificial neural network models and logistic regression models predicting survival of unresectable pancreatic cancer. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:196. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00196>
12. Baig Z., Abu-Omar N., Khan R., et al. Prognosticating outcome in pancreatic head cancer with the use of a machine learning algorithm. *Technol Cancer Res Treat* 2021;20:15330338211050767. <https://doi.org/10.1177/15330338211050767>
13. Hsu T.H., Schawkat K., Berkowitz S.J., et al., Artificial intelligence to assess body composition on routine abdominal CT scans and predict mortality in pancreatic cancer- A recipe for your local application. *Eur J Radiol* 2021;142:109834. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109834>
14. Chen, Q., Hu Y., Lin W., et al. Studying the impact of marital status on diagnosis and survival prediction in pancreatic ductal carcinoma using machine learning methods. *Sci Rep* 2024;14(1):5273. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53145-6>

15. Pasha S.A., Khalid A., Levy T., et al. Machine learning to predict completion of treatment for pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2024;130(8):1605–1610. <https://doi.org/10.1002/jso.27812>
16. Nopour R. Establishment of prediction model for mortality risk of pancreatic cancer: a retrospective study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2024;24(1):181. <https://doi.org/10.1186/s12911-024-02590-4>

ВКЛАД АВТОРОВ

С. С. Гордеев, М. Ш. Манукян: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка;
М. Ш. Манукян, Р. Ш. Абдулаева, Т. Г. Геворкян, В. И. Павлова: сбор и обработка материалов;
М. Ш. Манукян: написание текста;
С. С. Гордеев: редактирование текста.

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

ORCID АВТОРОВ

Манукян Мариам Ширавовна
<https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>
Павлова Валерия Игоревна
<https://orcid.org/0000-0002-0899-0809>
Абдулаева Рукият Шамилевна
<https://orcid.org/0009-0004-6399-963X>
Геворкян Тигран Гагикович
<https://orcid.org/0009-0008-3486-302X>
Гордеев Сергей Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование исследования. Исследование проведено при финансовой поддержке аналитического центра правительства Российской Федерации (Соглашение No. 70-2024-000121 dd 29.03.2024. IGK 000000D730324P540002)

Статья поступила в редакцию журнала 25.08.2025, прошла рецензирование 02.09.2025, принята к печати 01.10.2025.

AUTHORS' CONTRIBUTION

S. S. Gordeev, M. Sh. Manukyan: concept and design of the study, statistical processing;
M. Sh. Manukyan, R. Sh. Abdulaeva, T. G. Gevorkyan, V. I. Pavlova: collection and processing of material;
M. Sh. Manukyan: text writing;
S. S. Gordeev: text editing.

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

ORCID OF AUTHORS

Manukyan Mariam Shirakovna
<https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>
Pavlova Valeria Igorevna
<https://orcid.org/0000-0002-0899-0809>
Abdulaeva Rukiyat Shamilievna
<https://orcid.org/0009-0004-6399-963X>
Gevorkyan Tigran Gagikovich
<https://orcid.org/0009-0008-3486-302X>
Gordeev Sergey Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

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

Research funding. The study was conducted with the financial support of the Analytical Center for the Government of the Russian Federation (Agreement No. 70-2024-000121 dd 29.03.2024. IGK 000000D730324P540002)

Received 25 August 2025.
Reviewed 02 September 2025.
Accepted for publication 01 October 2025.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-065>

Оценка потребности в финансовом обеспечении лекарственной терапии анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями за счет средств обязательного медицинского страхования

А. В. Березников^{1,2}, У. Л. Джулакян³, С. О. Шкитин^{1,2}, М. Д. Ефимов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

² ООО «АльфаСтрахование — ОМС»; Россия, 115280 Москва, пр-кт Лихачева, 15, помещ. 2/16;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Контакты: Максим Дмитриевич Ефимов Dr.efimow@gmail.com

Цель исследования: Оценить экономическую целесообразность возмещения медицинской организации затрат на лекарственную терапию анемии при злокачественных новообразованиях в период проведения противоопухолевой лекарственной терапии и предложить механизмы ее финансового обеспечения за счет средств обязательного медицинского страхования.

Материалы и методы: Проведена ретроспективная экономическая оценка в 13 субъектах РФ различных вариантов лечения анемии при злокачественных новообразованиях в аспекте финансовых затрат на последующее оказание медицинской помощи, определяющих эффективность лечения анемии по предотвращенным осложнениям (закономерные последствия прогрессирования в виде гипоксии, ишемии органов и тканей, снижения результативности лекарственной терапии), требующим страхового обеспечения за счет средств обязательного медицинского страхования. Результаты. Расчетные затраты на закупку эритропоэстимулирующих препаратов составляют от 597,4 млн рублей до 668,2 млн рублей в год. За счет полученной экономии ввиду отсутствия необходимости предоставления страхового обеспечения для компенсации затрат на лечение анемии при злокачественных новообразованиях после проведения противоопухолевой лекарственной терапии (предотвращенные страховые случаи) ожидается окупаемость за первые 12 месяцев на 35,0%, за 36 месяцев — на 101,7%.

Заключение: Введение отдельного способа оплаты медицинской помощи, который позволит возмещать затраты на лечение анемии при злокачественных новообразованиях одновременно с проведением противоопухолевой лекарственной терапии для каждого введения эритропоэстимулирующих препаратов, подтверждается прогностически рассчитанной полной окупаемостью закупки таких препаратов за 3-летний период наблюдения.

Ключевые слова: анемия при злокачественных новообразованиях, эритропоэстимулирующие препараты, обязательное медицинское страхование, коэффициент сложности лечения пациента.

Для цитирования: Березников А.В., Джулакян У.Л., Шкитин С.О. и соавт. Оценка потребности в финансовом обеспечении лекарственной терапии анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями за счет средств обязательного медицинского страхования. Злокачественные опухоли 2025;15(4):65–74. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-065>

Assessment of the need for financial provision of pharmacotherapy for anemia in patients with malignant neoplasms through funds from compulsory medical insurance

A. V. Bereznikov^{1,2}, H. L. Julhakyanyan³, S. O. Shkitin^{1,2}, M. D. Efimov^{1,2}

¹ Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

² AlfaStrakhovanie — Compulsory Medical Insurance; 15 Prospekt Likhacheva, Moscow 115280, Москва, Russia;

³ National Medical Research Center for Hematology; 4 New Zykovsky Pr., Moscow 125167, Russia

Contacts: Maxim Dmitrievich Efimov Dr.efimow@gmail.com

Aim: To evaluate the economic feasibility of reimbursing healthcare organizations for the costs of pharmacotherapy for anemia associated with malignant neoplasms during the period of antitumor pharmacotherapy and to propose mechanisms for its financial provision through funds from compulsory medical insurance.

Materials and methods: A retrospective economic evaluation was conducted in 13 federal subjects of the Russian Federation, assessing various treatment options for anemia associated with malignant neoplasms in terms of fi-

nancial expenditures for subsequent medical care delivery. This evaluation determined the effectiveness of anemia treatment based on prevented complications (predictable consequences of progression, including hypoxia, ischemia of organs and tissues, and reduced efficiency of pharmacotherapy), which require insurance coverage through funds from compulsory medical insurance.

Results: The estimated costs for procuring erythropoiesis-stimulating agents range from 597.4 million rubles per year to 668.2 million rubles per year. Due to the savings achieved by eliminating the need for insurance coverage to compensate for the costs of treating anemia associated with malignant neoplasms following anticancer drug therapy (prevented insurance cases), a return on investment of 35.0% is projected within the first 12 months, and 101.7% within 36 months.

Conclusions: The introduction of a separate payment method for medical care, which would enable reimbursement of costs for treating anemia associated with malignant neoplasms concurrently with antitumor pharmacotherapy for each administration of erythropoiesis-stimulating agents, is justified by a prognostic calculation indicating full cost recovery for the procurement of such agents over a 3-year observation period.

Keywords: anemia in neoplastic disease, erythropoiesis stimulating agents, compulsory medical insurance, patient treatment complexity factor.

For citation: Bereznikov A.V., Julhakyan H.L., Shkitin S.O., et al. Assessment of the need for financial provision of pharmacotherapy for anemia in patients with malignant neoplasms through funds from compulsory medical insurance. *Zlo-kachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(4):65–74 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-065>

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость лечения анемии при злокачественных новообразованиях (АЗН) возникает с момента установления диагноза. Это следует из клинических рекомендаций [1], которые не предусматривают возможность отсроченного лечения АЗН после завершения противоопухолевой терапии (ПОЛТ).

Отсрочка старта терапии АЗН, кроме случаев, связанных с наличием противопоказаний, является нарушением прав пациента на качественную медицинскую помощь [2]. Согласно проведенному нами ранее исследованию, посвященному вопросу прогнозирования исходов у пациентов с АЗН, среди лечебных мероприятий именно эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП) обуславливают наибольшую частоту благоприятных исходов — до 5,5% и 4,8% в течение 3 и 5 лет соответственно [3].

Несмотря на наличие в программе государственных гарантий клинко-статистической группы (КСГ) профиля «05-гематология» ds05.001/st05.001 «Болезни крови (уровень 1)» (диагноз D63.0 — АЗН (коды МКБ-10: C00-D48 +)), в действительности ее применение не представляется возможным одновременно с КСГ профиля «19-онкология» в период проведения ПОЛТ, что не позволяет соблюсти положения клинических рекомендаций Минздрава России, не содержащих поводы для отсрочки лечения [1].

Именно поэтому актуальным стал поиск способов оплаты, которые позволят пациенту, находящемуся на лечении именно в онкологическом, а не гематологическом (!) отделении одновременно с ПОЛТ получать сопроводительную терапию АЗН.

Аналогия: коэффициент сложности лечения пациента (КСЛП), когда медицинская организация имеет обоснованно завышенные затраты на медицинскую помощь,

в течение нескольких лет уже применяется при расчете стоимости страхового случая, причем не для лечения, а для профилактики фебрильной нейтропении (назначения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов) одновременно с КСГ 19-го онкологического (st19.037), а не 5-го гематологического профиля, предусматривающей возмещение затрат на применение той же группы препаратов в лечебных целях [4], то есть одно не исключает другого. Правовых препятствий в введении КСЛП при наличии КСГ не возникло, что справедливо в виду действительных клинических показаний. Система ОМС готова финансировать профилактику фебрильной нейтропении [5], возникновение которой носит вероятностный характер, однако в настоящее время не принимает идею введения КСЛП для лечения анемии с гемоглобином менее 100 г/л, которой носит не вероятностный характер, а имеет абсолютные показания для незамедлительного старта (по факту установления имеющегося заболевания АЗН).

Однако выделенные системе ОМС денежные средства конечны, а значит возможность финансирования лечебного мероприятия не должна приводить к финансовому коллапсу страховой модели. Для этого задачу необходимо решать с точки зрения организации здравоохранения, проведя соответствующее исследование. Таким образом, авторы подходят к обоснованию необходимости введения коэффициента сложности лечения пациента для лечения анемии как одному из возможных способов обеспечения лекарственной доступности для пациента.

Цель исследования — оценить экономическую целесообразность возмещения медицинской организации затрат на лекарственную терапию анемии при ЗНО в период проведения ПОЛТ и предложить механизмы ее финансового обеспечения за счет средств ОМС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования авторам предстояло доказать гипотезу о том, что лечение АЗН экономически более целесообразно проводить в период ПОЛТ, что обусловлено снижением затрат системы здравоохранения на оказание медицинской помощи как по поводу онкологических заболеваний (увеличение эффективности ПОЛТ, снижение частоты рецидивов), так и по поводу заболеваний и состояний, обусловленных гипоксией органов и тканей вследствие анемии.

Исследование проводилось в 4 этапа:

1. Формирование генеральной совокупности пациентов с анемией при ЗНО с показаниями к назначению эритропоэз-стимулирующих препаратов
2. Формирование групп сравнения в соответствии с критериями в включения и исключения (пациентов с различными ЭСП и различным временем начала терапии анемии при ЗНО)
3. Расчет финансовых затрат системы ОМС для проведения терапии АЗН в различных группах пациентов
4. Расчет финансовых затрат системы ОМС для последующего оказания медицинской помощи пациентам групп сравнения.

На первом этапе исследования на основании данных реестров счетов на оплату медицинской помощи определена популяция пациентов с АЗН, требующих назначения терапии с применением ЭСП. Период исследования: начальная точка исследования — с января по декабрь 2021 года, конечная точка исследования — с января по декабрь 2024 года (средний период наблюдения составил 36 месяцев с точкой промежуточного контроля через 12 месяцев после начала ПОЛТ). Исследование проведено по выборке страховых случаев из страхового поля Альфа-Страхование — ОМС в 13 субъектах Российской Федерации, в которых страховая медицинская организация имеет заключенные договоры финансового обеспечения по ОМС (Брянская, Кемеровская, Мурманская, Новгородская, Омская, Ростовская, Тверская, Тульская, Тюменская, Челябинская области, Краснодарский край, Республика Башкортостан, ХМАО — Югра).

На втором этапе произведено формирование конечной выборки пациентов для цели исследования в соответствии с критериями включения и исключения. К критериям включения отнесены:

- возраст пациентов от 18 лет;
- наличие впервые установленного диагноза злокачественного новообразования (ЗНО) (код заболевания по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) C00–C81);
- наличие диагноза АЗН (код заболевания по МКБ-10 D63.0) в соответствии с данными реестров счетов и первичной медицинской документации застрахованного лица, требующего назначения ЭСП (в соответствии с клиническими рекомендациями «Анемия при злокачественных новообразованиях»);
- по поводу ЗНО в 2021 году пациенту назначена ПОЛТ.

Критерии исключения: смена страховой медицинской организации в течение всего периода наблюдения.

Затем произведено разделение пациентов на две пары групп:

- Лечение АЗН проводилось с применением эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа
- Лечение АЗН проводилось в период ПОЛТ (единовременно) и после завершения ПОЛТ (последовательно).

На третьем этапе оценивались потребность в финансовом обеспечении медицинских организаций для лечения АЗН у пациентов, которым проводилась ПОЛТ. Для этого осуществлен анализ данных единой информационной системы в сфере закупок, реестров счетов на оплату медицинской помощи, первичной медицинской документации.

Определение стоимости использованного ЭСП происходило на основании расчета средневзвешенной цены. Расчеты стоимости проведены без учета инфляционных ожиданий 2025 и последующих годов, прогнозирование осуществлялось по средней покупательной способности рубля 2024 года.

Ключевым показателем при оценке экономической эффективности программ государственных гарантий бесплатной медицинской помощи (на среднесрочных временных горизонтах в 1–3 года) является итоговый финансовый результат системы ОМС. Приоритет анализа смещается с простого учета текущих расходов на комплексную оценку экономического эффекта, который формируется за счет прогнозируемого снижения потребности в финансировании. Это связано с ожидаемым увеличением частоты положительных клинических исходов при применении лекарственной терапии АЗН в период ПОЛТ, что потенциально уменьшает объем необходимых ресурсов в долгосрочной перспективе.

На четвертом этапе проводилась оценка экономии средств ОМС за счет отсутствия необходимости предоставления страхового обеспечения для компенсации затрат на лечение АЗН после проведения ПОЛТ, а также затрат на оказание медицинской помощи вследствие предотвращенных страховых случаев в течение последующих 3 лет после выполненной коррекции АЗН. Четвертый этап включал в себя анализ реестров счетов на оплату медицинской помощи. Анализ подвергались случаи оказания медицинской помощи, произошедшие после верификации диагноза АЗН и проведенной лекарственной терапии.

Среди переменных, определяющих финансовый результат (FR) для системы ОМС, возможно выделить следующие факторы:

- Расходы (R) — предоставление медицинским организациям страхового обеспечения для компенсации затрат на лечение АЗН в период ПОЛТ
- Гипотетические доходы (D) вследствие полученной экономии за счет отсутствия необходимости предоставления страхового обеспечения для компенсации затрат на лечение АЗН после проведения ПОЛТ, а также затрат на оказание медицинской

помощи вследствие предотвращенных страховых случаев — закономерных последствий прогрессирования анемии в виде гипоксии, усиления ишемии органов и тканей, снижения результативности ПОЛТ.

В таком случае формула для расчета финансового результата выглядит так:

$$FR = D - R$$

Патогенетическое лечение АЗН основано на стимуляции эритропоэза [6]. Пациентам с симптомной анемией или уровнем гемоглобина менее 100 г/л рекомендовано проведение лекарственной терапии ЭСП (затратоопределяющий фактор) [7]. Формулу для определения затрат (расходов) системы ОМС (R), согласно схемам лечения клинических рекомендаций, составляют переменные:

- Стоимость закупки лекарственных препаратов для однократного применения у пациентов из выборки Р (С, рублей);
- Средняя кратность применения схем лечения в выборке Р (К);
- Количество застрахованных лиц в выборке страховых случаев (Р);
- Генеральная совокупность застрахованных лиц — страховое поле Российской Федерации (G).

Переменные С, К, G находятся в прямой пропорциональной линейной зависимости, переменная Р — в обратной пропорциональной линейной зависимости (экстраполяция данных на население Российской Федерации, застрахованное по ОМС). В таком случае формула для расчета затрат системы ОМС примет вид:

$$R = C \times K \times (G/P)$$

Гипотетический доход (D), он же гипотетическая экономика, которая сформируется от сокращения затрат на последующее оказание медицинской помощи ввиду большей вероятности благоприятных исходов, сокращающих необходимость финансового обеспечения за счет средств ОМС, определяется фактическим сокращением (разницей) затрат на оказание медицинской помощи из выборки Р при сценарии с лечением АЗН после завершения ПОЛТ (Q'') и в период ПОЛТ (Q')

$$D = (Q'' - Q') \times (G/P)$$

Таким образом, общая формула, определяющая финансовую целесообразность введения способа оплаты лечения АЗН (экономию при $FR > 0$, финансовую нейтральность при $FR = 0$, дополнительные затраты при $FR < 0$), имеет следующий вид:

$$FR = ((Q'' - Q') \times P''' \times (G/P)) - (C \times K \times P''' \times (G/P)),$$

где P''' — количество пациентов с АЗН с показанием к ЭСП (с гемоглобином менее 100 г/л).

Переменная Р определяется страховым полем Альфа-Страхование — ОМС (14,65 млн человек). Переменная G определяется страховым полем Российской Федерации (146,5 млн человек). Таким образом, $G/P = 10,0$, то есть

исследование построено по 1/10 от величины генеральной совокупности, чтократно превышает минимальный объем выборки, определяемый с помощью номограмм Альтмана и по формуле Лера. Все полученные в настоящем исследовании значения имеют доверительный интервал более 95%.

Для расчета стоимости закупки лекарственных препаратов для однократного применения у пациентов из выборки Р (переменная С) необходимо исходить из того, что количество пациентов из выборки Р должно быть уменьшено в 3 действия:

- $P > P'$, где $P' = 44\,085$ (чел.) — количество пациентов с ЗНО, удовлетворяющим критериям включения;
- $P' > P''$, где $P'' = 4\,737$ (чел.) — количество пациентов с верифицированной АЗН;
- $P'' > P'''$, где $P''' = 531$ (чел.) — количество пациентов с АЗН, имеющих в соответствии с клиническими рекомендациями «Анемия при злокачественных новообразованиях» показания к назначению ЭСП (с гемоглобином менее 100 г/л, в том числе 469 пациентов с средней анемией и концентрацией гемоглобина в пределах 90–70 г/л (9,9% от всех пациентов с АЗН) и 62 пациента с тяжелой анемией и концентрацией гемоглобина менее 70 г/л (1,3% от всех пациентов с АЗН)).

В нашем случае получилось следующее неравенство: $P > P' > P'' > P''' = 14,65 \text{ млн} > 44\,085 > 4\,737 > 531$ (чел.)

То есть в исследовании всего 531 пациенту, получавшему ПОЛТ, потребовалось лечение АЗН.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ 14,65 млн страховых случаев в 13 регионах РФ (2021–2024 гг.) первого этапа исследования выявил 44,085 пациентов с впервые диагностированными ЗНО, из которых 4,737 (10,7%) имели сопутствующую анемию (D63.0). Критериям для назначения ЭСП (Hb < 100 г/л) соответствовали 531 пациент (1,2% от ЗНО), формируя репрезентативную когорту со средним периодом наблюдения $32,4 \pm 3,1$ месяца. Географическое распределение показало максимальную долю случаев в Челябинской области (18,4%) и ХМАО (12,7%).

Применение критериев включения и исключения на 2 этапе исследования сократило исходную выборку на 37,8% (N = 28442 исключённых пациентов), преимущественно за счет возрастного фильтра (29,1%) и смены СМО (8,7%). Доминирующими препаратами для лечения АЗН явились эпоэтин альфа (68,4% назначений) и дарбэпоэтин альфа (31,6%), что соответствует мировым трендам гематологической практики [12].

Для расчета переменной С на третьем этапе исследования оценивалась стоимость однократного применения показанных схем лечения. Согласно клиническим рекомендациям «Анемия при злокачественных новообразованиях», одобренных Минздравом России, для лечения АЗН применимы несколько схем лечения, причем наиболее часто используются схемы лечения с эпоэтином

Таблица 1. Результат расчетов средневзвешенных цен на лекарственные препараты схем лечения, применимых для лечения АЗН (по 2024 году)

Table 1. The result of calculations of weighted average prices for medicinal products of treatment regimens applicable for the treatment of anemia in patients with malignant neoplasms (by 2024)

№ п/п	Схема лечения АЗН	Стоимость однократного введения, рублей (переменная С, средневзвешенное)	Кратность введения (переменная К, среднеарифметическое)	Стоимость всех введений, рублей (С × К)	Стоимость всех введений с экстраполяцией на количество пациентов с показаниями к лечению АЗН выборки Р, рублей (С × К × Р ^{'''})	Стоимость всех введений с экстраполяцией на количество пациентов с показаниями к лечению АЗН генеральной совокупности G, рублей (С × К × (G/P) = R)
1	Эпоэтин альфа 150 МЕ/кг × 3 раза в нед.	14063,15	8	112505,20	59740261,20	597402612,00 (R1)
2	Дарбэпоэтин альфа 2,25 мкг/кг × 1 раз в нед.	41943,96	3	125831,88	66816728,28	668167282,80 (R2)
3	Разница < 2 > и < 1 >	–	–	13326,68	7076467,08	70764670,80 (R2-R1)

Таблица 2. Результат расчетов среднеарифметических затрат на оказание медицинской помощи пациенту с АЗН в зависимости от времени начала лечения АЗН (36 месяцев 2021–2024 годов)

Table 2. The result of calculations of the arithmetic average cost of providing medical care to a patient with anemia in patients with malignant neoplasms, depending on the time of initiation of treatment with anemia in patients with malignant neoplasms (36 months 2021–2024 years)

№ п/п	Группа пациентов	За 1 год, рублей				За 3 года, рублей			
		Профиль «онкология»	Профиль «гематология»	Иные профили*	Всего	Профиль «онкология»	Профиль «гематология»	Иные профили*	Всего
1	Лечение АЗН проводилось в период ПОЛТ (единовременно)	483253,00	13974,75	108474,43	605702,18	787968,74	44368,00	165555,87	997892,61
2	Лечение АЗН проводилось после завершения ПОЛТ (последовательно)	473190,76	55879,40	114176,01	643246,17	782464,18	87697,95	242040,55	1112202,68
3	Разница затрат < 3 > и < 2 >	–10062,24	41904,65	5701,58	37543,99	–5504,56	43329,95	76484,68	114310,07

* За исключением коронавирусной инфекции.

альфа и дарбэпоэтином альфа (табл. 1). Для каждой из них в соответствии с информацией, опубликованной в открытом источнике Единой информационной системы в сфере закупок [8], авторами производился расчет средневзвешенной цены в соответствии с пунктом 5 указанного порядка по состоянию на 3 июня 2025 года. В таблице также представлена информация о результатах расчета переменной К, осуществленного на основании анализа реестра счетов и первичной медицинской документации в отношении пациентов Р^{'''} и необходимой для определения стоимости совокупных затрат на лечение АЗН (С × К).

На основе анализа данных ЕИС в сфере закупок и медицинской документации рассчитана средневзвешенная стоимость однократного применения ЭСП (переменная С) — 14063,15 руб. для эпоэтина альфа и 41943,96 руб. для дарбэпоэтина альфа.

Таким образом, после расчета стоимости всех схем лечения, применяемых для лечения АЗН, и их введений стали известны возможные расчетные значения показателей расходов на лечение АЗН, приведенные на застрахованное по ОМС население России (переменная R). В связи с отсутствием описанных в клинических рекомендациях различий в эффективности и безопасности применяемых схем лечения АЗН [1], авторами принято допущение, что любая из схем лечения может быть назначена равновероятно, а значит все расходы необходимо оценивать в интервале [597,4; 668,2] миллионов рублей.

На четвертом этапе исследования авторы определили, ассоциировано ли применение схем лечения АЗН в период ПОЛТ с дополнительными экономиями на дальнейшем оказании медицинской помощи за счет отсутствия необходимости предоставления страхового обеспечения для

компенсации затрат на лечение АЗН после проведения ПОЛТ, а также затрат на оказание медицинской помощи вследствие предотвращенных страховых случаев.

Для ответа на такой вопрос авторы произвели расчет для среднеотдаленной перспективы 12 и 36 месяцев после начала ПОЛТ с доказанной гипотезой предыдущего ретроспективного исследования ЭСП [3], согласно которому лечение АЗН в период проведения ПОЛТ обуславливает увеличение частоты благоприятных исходов (до 5,5% к 36-му месяцу) по сравнению с применением ЭСП после завершения ПОЛТ.

Сформированы 2 группы пациентов с ЗНО и АЗН:

- Группа 1 — лечение АЗН проводилось в период ПОЛТ (единовременно) (для расчета показателя Q')
- Группа 2 — лечение АЗН проводилось после завершения ПОЛТ (последовательно) (для расчета показателя Q'').

В отношении каждой из групп сравнивались затраты на оказание медицинской помощи по профилям «онкология», «гематология» и всем иным профилям, за исключением коронавирусной инфекции (табл. 2). При этом указанные затраты необходимо привести к значениям 2024 года с учетом среднегодовой инфляции по данным Росстата (Банка России) следующим образом:

- Затраты первого года наблюдения (2021–2022 годы) необходимо привести к ½ инфляции 2022 год к году (11,92%/2) [7].
- Затраты второго года наблюдения (2022–2023 годы) необходимо привести к ½ инфляции 2023 год к году (7,42%/2) [8].
- Затраты третьего года наблюдения (2023–2024 годы) необходимо привести к ½ инфляции 2024 год к году (9,51%/2) [9].

Приведенные затраты указаны в таблице 3.

Таким образом, по приведенным данным к среднегодовой инфляции 2024 года, которые соотносимы с данными по закупкам ЭСП 2024 года, изученными на первом этапе исследования, получены следующие значения среднеарифметической экономии за счет отсутствия необходимости предоставления страхового обеспечения для компенсации затрат на лечение АЗН после проведения ПОЛТ, а также затрат на оказание медицинской помощи вследствие предотвращенных страховых случаев (Q'' – Q'):

- за 1 год: Q''1 год – Q'1 год = 39781,61 (рубль);
- за 1 год: Q''3 года – Q'3 года = 120771,69 (рубль).

Переменная гипотетического дохода D для периода наблюдения 1 год рассчитывается следующим образом:

$$D1 \text{ год} = (Q''1 \text{ год} - Q'1 \text{ год}) \times P''' \times (G/P) = \\ (681583,64 - 641802,03) \times 531 \times \\ \times (146,5 \text{ млн}/14,65 \text{ млн}) = 211240349,10 \text{ (рублей)}$$

Переменная гипотетического дохода D для периода наблюдения 3 года рассчитывается следующим образом:

$$D3 \text{ года} = (Q''3 \text{ года} - Q'3 \text{ года}) \times P''' \times (G/P) = \\ (1149537,35 - 1028765,66) \times 531 \times \\ \times (146,5 \text{ млн}/14,65 \text{ млн}) = 641297673,90 \text{ (рублей)}$$

С учетом возможных вариантов сочетания назначаемых ЭСП (схемы лечения с эпоэтином альфа и с дарбэпоэтином альфа) и периодов наблюдения (1 или 3 года) возможны следующие варианты расчета финансового результата (FR = D – R) от применения ЭСП одновременно с проведением ПОЛТ (табл. 4).

В соответствии с приведенными показателями расчета финансового результата (FR):

Таблица 3. Результат расчетов среднеарифметических затрат на оказание медицинской помощи пациенту с АЗН в зависимости от времени начала лечения АЗН (36 месяцев), приведенных к среднему уровню покупательной способности рубля 2024 года

Table 3. The result of calculations of the arithmetic average cost of providing medical care to a patient with anemia in patients with malignant neoplasms, depending on the time of initiation of treatment of anemia in patients with malignant neoplasms (36 months), reduced to the average level of purchasing power of the ruble in 2024

№ п/п	Группа пациентов	За 1 год, рублей			Всего	За 3 года, рублей			Всего
		Профиль «онкология»	Профиль «гематология»	Иные профили*		Профиль «онкология»	Профиль «гематология»	Иные профили*	
1	Лечение АЗН проводилось в период ПОЛТ (единовременно), Q'	512054,88	14807,65	114939,51	641802,03	811890,47	46930,88	169944,31	1028765,66
2	Лечение АЗН проводилось после завершения ПОЛТ (последовательно), Q''	501392,93	59209,81	120980,90	681583,64	806833,06	90167,87	252536,42	1149537,35
3	Разница затрат < 3 > и < 2 > (Q'' – Q')	-10661,95	44402,17	6041,39	39781,61	-5057,41	43236,99	82592,11	120771,69

* За исключением коронавирусной инфекции.

Таблица 4. Показатели финансового результата (FR) для системы ОМС при лечении АЗН в период проведения ПОЛТ в перспективе 1 и 3 лет

Table 4. Financial performance indicators (FR) for the compulsory medical insurance system in the treatment of anemia in patients with malignant neoplasms during the period of antitumor therapy in the perspective of 1 and 3 years

ЭСП	1 год	3 года
Назначение схем лечения с эпоэтином альфа	FR = 211240349,10–597402612,00 = –386162262,90	FR = 641297673,90–597402612,00 = +43895061,90
Назначение схем лечения с дарбэпоэтином альфа	FR = 211240349,10–668167282,80 = –456926993,70	FR = 641297673,90–668167282,80 = –26869608,90

- Выделение возможности оплаты ЭСП в период ПОЛТ потребует изначального выделения денежных средств в размере 597,4–668,2 млн рублей.
- Уже за 1 год ожидается снижение расходов на оказание медицинской помощи за счет предотвращения страховых случаев — последствий прогрессирования АЗН, развития осложнений — на 211,2 млн рублей и 641,3 млн рублей за 3 года наблюдения.
- Совокупный финансовый результат в случае применения схем лечения АЗН с эпоэтином альфа составит (–) 386,1 млн рублей за 1 год и (+) 43,9 млн рублей за 3 года.
- Совокупный финансовый результат в случае применения схем лечения АЗН с дарбэпоэтином альфа составит (–) 456,9 млн рублей за 1 год и (–) 26,9 млн рублей за 3 года.

Несмотря на распространенность АЗН на уровне 8,3% от количества пациентов, получающих противоопухолевую терапию [$P''/P' = 4737/44085$], лечение АЗН с применением ЭСП необходимо лишь при средней [$469/4737 = 9,9\%$] и тяжелой анемии [$62/4737 = 1,3\%$]. Таким образом, ЭСП показаны лишь 12% пациентов с АЗН, или 1,4% пациентам с ЗНО, получающим ПОЛТ. Приведение данных на застрахованное население Российской Федерации позволило прийти к расчетной потребности в применении ЭСП для 5,3 тысяч пациентов в год [$531 \times (146,5 \text{ млн}/14,65 \text{ млн})$].

В случае сочетания назначения эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа у различных больных в системе ОМС потребуются выделить от 386,1 млн до 456,9 млн рублей в 1 год из расчета на всё население РФ, причем указанные затраты частично или полностью покроятся:

- В течение 12 последующих месяцев:
 - в случае с дарбэпоэтином альфа — на 33,1%;
 - в случае с эпоэтином альфа — на 37,0%;
 - в среднем — на 35,0%.
- В течение 36 последующих месяцев:
 - в случае с дарбэпоэтином альфа — на 96,0%;
 - в случае с эпоэтином альфа — на 107,3%;
 - в среднем — на 101,7%.

Таким образом, продемонстрирована экономическая целесообразность назначения ЭСП именно в период проведения ПОЛТ при 3-летнем горизонте планирования:

- для эпоэтина альфа экономия составила +43,9 млн руб. (окупаемость 107,3%);

— для дарбэпоэтина альфа экономия составила (–) 26,9 млн руб. (окупаемость 96,0%).

По итогам исследования авторами обоснована необходимость введения КСЛП (табл. 5), позволяющих гибко учитывать:

- длительность ПОЛТ (до 28 дней);
- вариабельность схем введения ЭСП (1–4 инъекции);
- дифференциацию тарифов по тяжести анемии;
- механизм компенсации затрат через предотвращенные страховые случаи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме. Исследование демонстрирует экономическую целесообразность возмещения затрат на терапию АЗН с использованием ЭСП в период лечения злокачественного новообразования (проведение ПОЛТ). Расчетные расходы на закупку ЭСП варьируют от 597,4 до 668,2 млн рублей в год, однако экономия за счет предотвращения осложнений (гипоксия, ишемия, снижение эффективности ПОЛТ) обеспечивает окупаемость 35% за первый год и 101,7% за три года. Результаты проведенного исследования также продемонстрировали экономическую целесообразность для создания отдельного способа оплаты медицинской помощи, который позволил бы мотивировать медицинские организации на назначение ЭСП уже в период ПОЛТ во исполнение положений клинических рекомендаций (документа, порождающего правовые последствия) и поддержания качества медицинской помощи, компенсируя затраты на закупку препаратов.

Расходы на лечение анемии до настоящего времени не учитываются при расчёте затратноёмкости схем противоопухолевой терапии клинико-статистических групп, а значит медицинские организации онкологического профиля не имеют возможности их покрыть даже в ситуации относительной бюджетной нейтральности всех схем противоопухолевой терапии, которая учитывает стоимость только самих противоопухолевых препаратов, но не сопроводительной терапии.

Возможность компенсации затрат на ЭСП с окупаемостью за 3 года на уровне 101,7% (+5,7%) свидетельствует о том, что введение способа оплаты с применением коэффициента сложности лечения пациента на каждое

из введений ЭСП, равного средневзвешенной стоимости однократного введения (табл. 1):

- не потребует выделение дополнительного объема финансирования ОМС при условии назначения эпоэтина альфа и даже сформирует экономию в объеме 43,9 млн рублей за 3 года;
- потребует выделение дополнительного финансирования ОМС при условии назначения дарбэпоэтина альфа в объеме 26,9 млн рублей в перерасчете на 3 года.

Для этого в перспективе планирования на один год потребуется выделить от 386,1 млн рублей (на примере схем лечения с эпоэтином альфа) до 456,9 млн рублей (на примере схем лечения с дарбэпоэтином альфа) [в среднем 421,5 млн рублей + 35,4 млн рублей].

Внедрение способа оплаты с применением КСЛП оптимально ввиду возможности интеграции финансирования сопроводительной терапии АЗН в действующую тарифную модель системы ОМС без нарушения правовых норм. Текущая система оплаты медицинской помощи, основанная на клинико-статистических группах, исключает одновременное применение тарифов по профилям «онкология» и «гематология», что делает невозможным возмещение затрат на ЭСП в период ПОЛТ. Альтернативные варианты, такие как создание отдельной КСГ для АЗН или пересмотр тарифов, требуют длительных административных изменений и не гарантируют покрытия всех клинических сценариев. КСЛП, в отличие от них, уже апробирован для профилактики фебрильной нейтропении, что подтверждает его гибкость в учете комплексных затрат на лечение. Кроме того, КСЛП обеспечивает прозрачность расчетов,

связывая оплату с объективными параметрами (например, уровень гемоглобина), и минимизирует риски недофинансирования, характерные для статичных тарифных моделей.

В таблице 5 представлен один из возможных вариантов формулировки коэффициента сложности лечения пациента, исходя из возможности непрерывного проведения ПОЛТ сроком до 28 дней, которые обусловят от 1 до 4 введений эпоэтина альфа (1 раз в 7 дней), а также 1 введение дарбэпоэтина альфа (1 раз в 21 день). В таком случае речь будет идти о введении коэффициента сложности лечения пациента 5 уровней для дневного и круглосуточного стационара.

Ограничения исследования. Ретроспективный характер исследования, основанный на данных одной страховой компании из 13 субъектов РФ, ограничивает географическую и институциональную репрезентативность выборки, что требует осторожности при экстраполяции выводов. Дополнительным фактором неопределенности выступает используемая прогностическая модель, исключая динамику макроэкономических показателей (инфляция после 2024 года) и потенциальные колебания рыночных цен на фармацевтическую продукцию.

Выводы исследования согласуются с предыдущими работами авторов, где ЭСП повышали частоту благоприятных исходов на 4,8–5,5% за 3–5 лет [3]. Предложенный механизм КСЛП аналогичен успешному опыту финансирования профилактики фебрильной нейтропении, что подтверждает его применимость. Однако в отличие от вероятностного характера нейтропении, АЗН требует абсолютного лечения, что усиливает аргумент в пользу финансирования.

Таблица 5. Пример формулировки и расчета финансового обеспечения коэффициента сложности лечения пациента для назначения ЭСП в период проведения ПОЛТ

Table 5. Example of the formulation and calculation of financial support for the patient's treatment complexity coefficient for the appointment of erythropoiesis-stimulating drugs during the period of antitumor therapy

Формулировка коэффициента сложности лечения пациента	Описание схемы	Размер финансового обеспечения коэффициента сложности лечения пациента
Проведение сопроводительной лекарственной терапии анемии при злокачественных новообразованиях у взрослых в условиях стационара или дневного стационара в соответствии с клиническими рекомендациями (уровень 1)	Эпоэтин альфа 1 день введения 150 МЕ/кг	14063,15
Проведение сопроводительной лекарственной терапии анемии при злокачественных новообразованиях у взрослых в условиях стационара или дневного стационара в соответствии с клиническими рекомендациями (уровень 2)	Эпоэтин альфа 2 дня введения 150 МЕ/кг	28126,30
Проведение сопроводительной лекарственной терапии анемии при злокачественных новообразованиях у взрослых в условиях стационара или дневного стационара в соответствии с клиническими рекомендациями (уровень 3)	Дарбэпоэтин альфа 1 день введения 2,25 мкг/кг	41943,96
Проведение сопроводительной лекарственной терапии анемии при злокачественных новообразованиях у взрослых в условиях стационара или дневного стационара в соответствии с клиническими рекомендациями (уровень 4)	Эпоэтин альфа 3 дня введения 150 МЕ/кг	42189,45
Проведение сопроводительной лекарственной терапии анемии при злокачественных новообразованиях у взрослых в условиях стационара или дневного стационара в соответствии с клиническими рекомендациями (уровень 5)	Эпоэтин альфа 4 дня введения 150 МЕ/кг	56252,60

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через скорейшее начало терапии АЗН, то есть одновременно с ПОЛТ, на основании исполнения клинических рекомендаций «Анемия при злокачественных новообразованиях», станет возможным обеспечить наилучшие исходы у больных с АЗН и снизить затраты на медицинскую помощь как минимум в течение последующих 3 лет.

Введение отдельного способа оплаты медицинской помощи, который позволил бы возмещать медицинским организациям затраты на лечение АЗН в период ПОЛТ (коэффициента сложности лечения пациента) для каждого введения ЭСП экономически целесообразно, так как это повысит финансовые возможности медицинской организации для назначения указанных препаратов за счет возмещения затрат на их закупку.

На основании проведенного исследования удалось спрогнозировать прямые затраты на закупку ЭСП в интервале от 597,4 млн рублей в год (в случае назначения эпоэтина альфа) до 668,2 млн рублей в год (в случае назна-

чения дарбэпоэтина альфа). При этом за счет полученной экономии в виду отсутствия необходимости предоставления страхового обеспечения для компенсации затрат на лечение АЗН после проведения ПОЛТ, а также затрат на оказание медицинской помощи вследствие предотвращенных страховых случаев (закономерных последствий прогрессирования анемии в виде гипоксии, усиления ишемии органов и тканей, снижения результативности ПОЛТ) ожидается окупаемость выделенного финансового обеспечения за первые 12 месяцев на 37,0% — 35,0% — 33,1%, за 36 месяцев — на 107,3% — 101,7% — 96,0%.

В случае принятия решения о введении КСЛП для лечения АЗН одновременно с ПОЛТ потребуются предусмотреть дополнительное выделение денежных средств на лечение АЗН за счет средств ОМС в размере 386,2 млн рублей — 421,6 млн рублей — 456,9 млн рублей (расчеты по средней покупательной способности рубля 2024 года). По произведенным прогнозным расчетам ожидается, что в таком случае полная окупаемость выделенных денежных средств произойдет спустя 3 года.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

5. Клинические рекомендации. Анемия при злокачественных новообразованиях, 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/623_5.
Clinical Guidelines. Anemia in malignant neoplasms, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/623_5 (In Russ.).
6. Лебедева А.М., Березников А.В., Шкитин С.О. и др. Посмертный клинический диагноз: типовые ошибки в формулировке и их причины. *Врач* 2021;32(10):42–46. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-07>.
Lebedeva A. M., Bereznikov A. V., Shkitin S.O., et al. Postmortem clinical diagnosis: typical errors in its formulation and their causes. *Vrach* 2021;32(10):42–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-07>
7. Березников А.В., Джулакян У.Л., Шкитин С.О., Ефимов М.Д. Прогнозирование исходов у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях. *Опухоли головы и шеи* 2025;15(3):83–96. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-83-96>.
Bereznikov A.V., Julhakyann H.L., Shkitin S.O., Efimov M.D. Predicting outcomes in patients with anemia and malignant neoplasms. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2025;15(3):83–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-83-96>
8. Письмо Минздрава России от 28.01.2025 N 31–2/И/2–1304 (ред. от 19.11.2025) “О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования”. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_497461/.
Letter of the Russian Ministry of Health dated January 28, 2025, No. 31–2/1/2–1304 (as amended on November 19, 2025) “On Methodological Recommendations for Methods of Paying for Medical Care Using Compulsory Health Insurance Funds.” Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_497461/ (In Russ)
9. Постановление Правительства РФ от 27.12.2024 N 1940 (ред. от 04.09.2025) “О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов”. Доступно по: <http://government.ru/docs/all/157366/>
10. Бессмельцев С.С. Анемия при гематологических и солидных опухолях: патогенез, клинические проявления, методы коррекции. *Вестник гематологии*. 2024;XX(1):4–34.
Bessmeltsev S.S. Anemia in hematological and solid tumors: pathogenesis, clinical manifestations, correction methods. *Bulletin of Hematology* 2024;XX(1):4–34. (In Russ)
11. Снеговой А.В., Аapro М., Гладков О.А. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. *Злокачественные опухоли* 2016;4(2):368–377. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s2-368-377>.
Snegovoy A.V., Aapro M., Gladkov O.A., et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in cancer patients. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2016;4(2):368–377. (In Russ) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4s2-368-377>

12. Приказ Минздрава России от 19.12.2019 № 1064н «Об утверждении Порядка определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), начальной цены единицы товара, работы, услуги при осуществлении закупок лекарственных препаратов для медицинского применения» (In Russ.). Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_341208/
13. Росстат. Цены: ежегодный статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. — Москва : Росстат, 2022. — 420 с. — ISBN 978–5–12345–678–9
14. Росстат. Цены: ежегодный статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. — Москва : Росстат, 2023. — 435 с. — ISBN 978–5–12345–679–6
15. Росстат. Цены: ежегодный статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. — Москва : Росстат, 2024. — 450 с. — ISBN 978–5–12345–680–2
16. World Health Organization. ATC/DDD Index 2023 Internet. Geneva: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2023 [cited 2023 Oct 15. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

ВКЛАД АВТОРОВ

А. В. Березников: идея, редактирование;
С. О. Шкитин: написание текста статьи, обработка данных;
У. Л. Джулакян: идея, сбор материала, редактирование;
М. Д. Ефимов: сбор материала.

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

ORCID АВТОРОВ

Березников Алексей Васильевич
<https://orcid.org/0000-0003-1432-9467>
Джулакян Унан Левонович
<https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
Шкитин Сергей Олегович
<https://orcid.org/0000-0001-8291-521X>
Ефимов Максим Дмитриевич
<https://orcid.org/0000-0001-7000-9420>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)».

Статья поступила в редакцию журнала 01.09.2025, прошла рецензирование 21.10.2025, принята к печати 25.12.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

A. V. Bereznikov: idea, editing;
S. O. Shkitin: writing the text of the article, data processing;
H. L. Julhakyan: idea, collection of material, editing;
M. D. Efimov: collecting the material.

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

ORCID OF AUTHORS

Bereznikov Alexey Vasilyevich
<https://orcid.org/0000-0003-1432-9467>
Julhakyan Hunan Levonovich
<https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>
Shkitin Sergey Olegovich
<https://orcid.org/0000-0001-8291-521X>
Efimov Maxim Dmitrievich
<https://orcid.org/0000-0001-7000-9420>

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 and rules of bioethics. The research protocol was approved by the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH).

Received 01 September 2025.
 Reviewed 21 October 2025.
 Accepted for publication 25 December 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-059>

Сложное хирургическое лечение гигантской забрюшинной липосаркомы: клинический случай

А. Н. Жигулев^{1,2}, И. А. Баландина¹, Д. Д. Шляков^{1,2}, А. А. Довбыш²

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;

² ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер»; Россия, 614066 Пермь, ул. Баумана, 15

Контакты: Антон Николаевич Жигулев anzhigulev@inbox.ru

Забрюшинная липосаркома — редкое злокачественное новообразование с высокой частотой рецидивов. Гигантская забрюшинная липосаркома представляет значительные трудности для врачей-онкологов из-за своей инвазивной природы и сдавливания жизненно важных органов. Ранняя диагностика и полное удаление опухоли во время операции является ключевым фактором успеха в лечении этого заболевания. Этот случай демонстрирует сложность лечения 65-летней женщины с опухолью размером 31 × 26 × 17 см и весом 5,9 кг, подчеркивает важность точности и сложности оперативного вмешательства, а также возможность использования 3D-моделирования новообразования для проведения расчета объема опухоли, объема интраоперационной кровопотери, планирования хода операции и прогнозирования осложнений.

Ключевые слова: клинический случай, липосаркома, забрюшинное пространство, онкология, 3D-моделирование

Для цитирования: Жигулев А.Н., Баландина И.А., Шляков Д.Д. и соавт. Сложное хирургическое лечение гигантской забрюшинной липосаркомы: клинический случай. Злокачественные опухоли 2025;15(4):75–81. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-059>

Complex surgical treatment of giant retroperitoneal liposarcoma: a clinical case

A. N. Zhigulev^{1,2}, I. A. Balandina¹, D. D. Shlyakov^{1,2}, A. A. Dovbysh²

¹ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner; 26 Petropalovskaya St., Perm 614990, Russia;

² Perm Regional Oncological Dispensary; 15 Baumana St., Perm 614066, Russia

Contacts: Anton Nikolaevich Zhigulev anzhigulev@inbox.ru

Retroperitoneal liposarcoma is a rare malignancy with a high recurrence rate. Giant retroperitoneal liposarcoma presents significant challenges for oncologists due to its invasive nature and compression of vital organs. Early diagnosis and complete surgical removal of the tumor are key factors in the successful treatment of this disease. This case demonstrates the complexity of treating a 65-year-old woman with a tumor measuring 31 × 26 × 17 cm, weighing 5.9 kg. It highlights the importance of precision and complexity of surgical intervention, as well as the potential of using 3D tumor modeling to calculate tumor volume, intraoperative blood loss, surgical planning, and predict complications.

Keywords: clinical case, liposarcoma, retroperitoneal space, oncology, 3D modeling

For citation: Zhigulev A.N., Balandina I.A., Shlyakov D.D., et al. Complex surgical treatment of giant retroperitoneal liposarcoma: a clinical case. Zlokachestvennyye opuholi = Malignant Tumors 2025;15(4):75–81 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-059>

Саркомы мягких тканей — очень редкие опухоли. На их долю приходится менее 1% всех злокачественных опухолей у взрослых [1], а частота их возникновения в Европе оценивается в 4–5 случаев на 100 000 человек в год [2]. Около 10–15% сарком мягких тканей у взрослых локализируются забрюшинно. Существует множество гистологических подтипов сарком мягких тканей, и липосаркома является наиболее распространённым вариантом, составляя 20% от всех сарком мягких тканей [2]. Она имеет мезодер-

мальное происхождение и развивается из жировой ткани. Липосаркома чаще всего возникает в конечностях (52%) и забрюшинно (19%). Другие области поражения встречаются реже и локализируются в мягких тканях конечностей и туловища, в меньшей степени — в плевральной полости, пищеводе, средостении и других органах. Согласно классификации ВОЗ 2020 года, выделяют четыре типа липосаркомы: атипичная липоматозная опухоль/высокодифференцированная липосаркома, дедифференци-

рованная липосаркома, миксоидная (круглоклеточная) липосаркома и плеоморфный тип [3]. Анатомическое распределение подтипов липосаркомы зависит от гистологического типа. В то время как хорошо дифференцированные и дедифференцированные подтипы чаще встречаются забрюшинно, плеоморфные и миксоидные подтипы чаще поражают конечности. Дедифференцированная липосаркома — это высокозлокачественная саркома, которая ведёт себя более агрессивно по сравнению с хорошо дифференцированной липосаркомой и склонна к локальным рецидивам и метастазированию. Характерным признаком дедифференцированной липосаркомы при визуализации является образование с сосуществующими жировыми и нежировыми тканями, часто с очаговым узловым нелипоматозным компонентом размером более 1 см. Могут наблюдаться кальцинаты, которые являются признаком неблагоприятного прогноза [4].

Забрюшинная липосаркома обычно протекает бессимптомно до тех пор, пока опухоль не достигнет таких размеров, что начнёт сдавливать окружающие органы. Из-за своей редкости и отсутствия явных клинических симптомов она часто диагностируется несвоевременно. Размеры и вес липосарком варьируют: опухоли весом более 20 кг называются «гигантскими липосаркомками» и встречаются крайне редко [5]. Прогноз при забрюшинной липосаркомке неблагоприятный по сравнению с другими подтипами забрюшинных сарком. Возможным радикальным методом лечения больных с забрюшинной липосаркомой является хирургический [6]. Это часто бывает затруднительно, особенно при дифференцированных подтипах, поскольку границы опухоли бывают необъективны, и, как риск, частота локального рецидива будет выше, что требует резекции прилегающих органов. Применение неоадъювантной или адъювантной химиотерапии и/или лучевой терапии вызывает споры из-за низкой чувствительности этих опухолей [7,8]. Иные методы лечения в настоящее время используются с паллиативной целью. В соответствии с клиническими рекомендациями лекарственное противоопухолевое лечение применяется с паллиативной направленностью или при диагностике метастатических форм. Множество работ было посвящено использованию различных вариантов лучевой терапии (различное фракционирование, дистанционные методы и брахитерапия, одновременное химиолучевое лечение, сроки проведения (предоперационно, интраоперационно или послеоперационно), применение альтернативных видов излучений — электронов, протонов или ионов углерода) при лечении ретроперитонеальных сарком, но ни один метод не вошел в «золотой стандарт» [6].

Из-за большого пространства в брюшной полости первичная опухоль может достигать очень больших размеров, не вызывая никаких симптомов. По литературным данным, средний диаметр опухоли на момент постановки диагноза составляет 20–25 см [9]. Из-за вышеупомянутых параметров у пациентов с первичной липосаркомой забрюшинного пространства симптомы проявляются на

более поздних стадиях заболевания, в основном, из-за давления на соседние органы и, реже, из-за инвазии в органы. В ходе многочисленных исследований (ретроспективных, проспективных) было тщательно изучено несколько прогностических факторов, не зависящих от гистологического типа опухоли, для определения риска локального или отдаленного рецидива и общей выживаемости. Эти прогностические факторы разнообразны и, в основном, включают в себя степень злокачественности опухоли, ее гистологический вариант, возраст пациента, статус респектабельности и размер опухоли. Первичный рецидив обычно развивается в течение 0,5–2 лет после хирургической резекции, при этом частота рецидивов достигает 60% при наблюдении в течение 5 лет. Более крупные опухоли не рецидивировали после хирургической резекции R0, в то время как опухоли меньшего размера возвращались уже через 3 месяца после резекции. Факторами риска рецидива опухоли в исследованиях были подтип опухоли (миксоидный или смешанный) и факт резекции смежных органов.

Мы сообщаем о гигантской дедифференцированной забрюшинной липосаркомке диаметром 31 × 26 × 17 см и весом 5,95 кг. Опухоль, сдавливающая окружающие анатомические структуры, была успешно удалена с сохранением окружающих органов.

Пациентка 65 лет жаловалась на периодический дискомфорт в животе и прогрессирующее вздутие живота в течение последних двух лет. За последние шесть месяцев отмечает снижение веса тела. В декабре 2024 года самостоятельно обнаружила опухоль в животе, в медицинском центре выполнено ультразвуковое исследование брюшной полости, выявлена опухоль. В рамках первичной диагностики проведена позитронно-эмиссионная томография: в брюшной полости и забрюшинном пространстве слева с распространением в малый таз определялось объемное образование больших размеров, неоднородной структуры (с включениями жировой ткани), с неравномерной фиксацией РФП 201 × 138 × 213 мм, SUV (lbm) max = 3.67, компримировавшее прилежащие анатомические структуры. Выполнена core-биопсия, верифицирована дедифференцированная липосаркома.

КТ-сканирование с контрастированием за 3 дня до операции выявило, что в центральных и левых отделах брюшной полости есть опухоль размерами 243 × 183 × 244 мм, структура неоднородная — кистозно-солидная с жировыми включениями (рис. 1 и 2). Петли тонкой кишки оттеснены вправо, левая половина поперечной и нисходящая часть ободочной кишки компримированы между новообразованием и передней брюшной стенкой, желудок и поджелудочная железа оттеснены вправо, селезенка — поддиафрагмально. Левая почка деформирована новообразованием, смещена кзади и медиально. Сосудистая ножка почки компримирована, почечная артерия прослеживается, почечная вена четко не дифференцируется. Кортико-медуллярная дифференциация почки сохранена, в прилежащей к опухоли паренхиме почки определяются участки гипоперфузии (компрессионные изменения).



Рисунок 1. КТ-сканы до операции

Figure 1. CT scans before surgery

При ангионеврографии получено изображение обеих почек в динамике. Изображение левой почки бобовидной формы с нечеткими контурами размером 6,9 × 4,2 см, накопление РФП в проекции левой почки значительно снижено, распределение его диффузно неравномерное. Накопление РФП в проекции правой почки достаточное, распределение его диффузно неравномерное. Перфузия почек асимметрична за счет значительного снижения перфузии слева. Левая ренограмма обструктивного типа (накопление нуклида в проекции левой почки на протяжении всего исследования преобладает над его выведением). Показатели фильтрационно-эксcretорной функции правой почки замедлены (ренограмма паренхиматозного типа).

Консилиумом врачей (онкологическим) было принято решение о необходимости хирургического вмешательства.

В период предоперационной подготовки проведен анализ интраоперационных и послеоперационных рисков. Риск инфекционных и тромбозных осложнений был учтен и стратифицирован. Отдельно проведена оценка интраоперационной кровопотери, так как она могла привести к физиологическим сдвигам в составе крови, коагулопатии, снижению эффективности антибиотиков и необходимости переливания компонентов крови. Кроме того, выявление и устранение источников кровотечения увеличивает продолжительность операции. В целях оценки интраоперационной кровопотери, связанной с кровонаполнением самой опухоли и изменением объема циркулирующей крови пациентки, после удаления

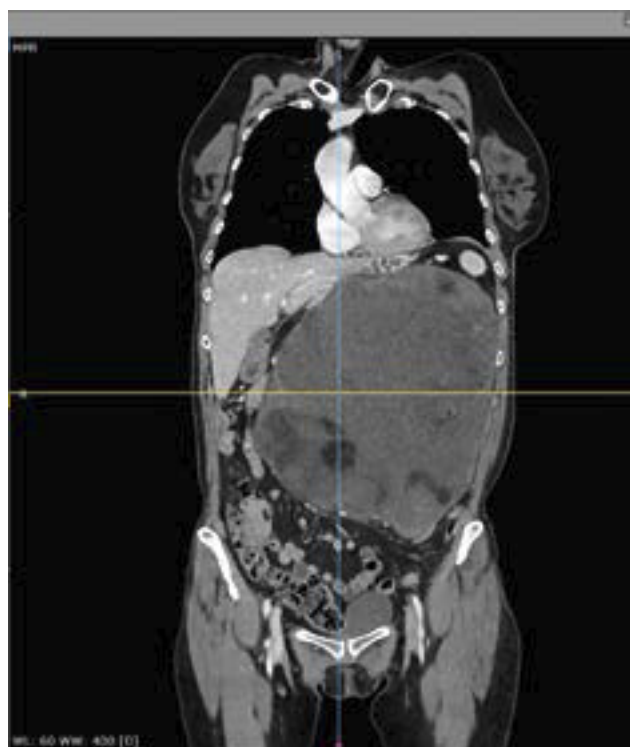


Рисунок 2. КТ-сканы до операции

Figure 2. CT scans before surgery

опухоли выполнено 3D-моделирование новообразования и проведен расчет объема опухоли, а также сравнение с данными компьютерной томографии.

В предоперационном периоде у пациентки установлена гипохромная анемия смешанного генеза, легкой степени. Уровень эритроцитов составлял $3,8 \times 10^{12}$, гемоглобин — 105 г/л.

Моделирование и визуализация объектов неправильной геометрической формы на основе данных компьютерной томографии, а также измерение их площади и объема осуществляется на основе стандартных геометрических формул с использованием программы для ЭВМ «Интерактивный графический универсальный программный комплекс измерения анатомических структур» [10].

Построение трёхмерной модели на основе набора двумерных контуров реализуется посредством обработки исходных данных, унификации геометрического представления, генерации поверхности и последующей дополнительной обработки (рис. 3 и 4). Исходная информация извлекается из XML-файла, содержащего набор координатных точек, формирующих замкнутый контур каждого среза, а также параметры, определяющие пространственное положение среза: порядковый номер, физическую толщину и межсрезное расстояние. Для обеспечения корректной пространственной организации данные упорядочиваются по порядковому номеру среза и координате Z, рассчитанной на основании межсрезного интервала.

С целью обеспечения геометрической согласованности между срезами выполняется приведение контуров к уни-

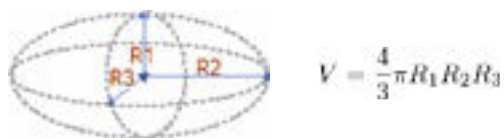
фицированному виду. Так как количество точек и их распределение по периметру могут различаться, применяется линейная интерполяция с последующей нормализацией длины контура в диапазоне [0;1] и формированием равномерно распределённого набора точек фиксированной мощности. Такой подход обеспечивает идентичность структурных характеристик смежных срезов и корректность формирования межслойных поверхностей.

Генерация трёхмерной оболочки осуществляется путём последовательного соединения пар унифицированных контуров граней, формирующих боковую поверхность объекта. Процесс построения выполняется циклически по каждой паре точек, что позволяет получить непрерывный и топологически корректный каркас модели. Верхнее и нижнее основания формируются посредством триангуляции Делоне контуров крайних срезов, что обеспечивает замкнутость геометрической оболочки.

Вычисление объёма объекта основано на интегрировании площадей поперечных сечений по оси Z. Площадь каждого сечения определяется с использованием алгоритма построения выпуклой оболочки, после чего объём между слоями вычисляется как произведение среднего значения площадей двух соседних сечений на межсрезное расстояние. Суммирование полученных величин по всем парам слоёв позволяет определить полный объём в кубических миллиметрах и сантиметрах.

Финальный этап заключается в визуализации и экспорте полученной модели. Для этого используется библиотека PyVista, обеспечивающая сглаживание поверхности, настройку освещения и генерацию интерактивного HTML-файла, позволяющего исследовать модель в трёхмерном пространстве с возможностью вращения, масштабирования и отображения координатной сетки без необходимости установки специализированного программного обеспечения.

Вместе с этим проведено сравнение расчета объема опухоли по данным ее линейных размеров по компьютерной томографии и стандартных геометрических формул и расчета программы для ЭВМ «Интерактивный графический универсальный программный комплекс измерения анатомических структур». Для стандартного расчета объема опухоли за основу взята формула объема эллипсоида, как максимально похожего на нее по форме.



Учитывая данные компьютерной томографии, размеры опухоли были равны 243 × 183 × 244 мм. При расчете по представленной формуле объем опухоли составил 5681 см³. При этом фактические размеры опухоли по данным прижизненного патологоанатомического исследования составили 31 × 26 × 17, при расчете объем опухоли составил 7174 см³. Объем опухоли, рассчитанный программой ЭВМ, составил 7061 см³. При установлении объема

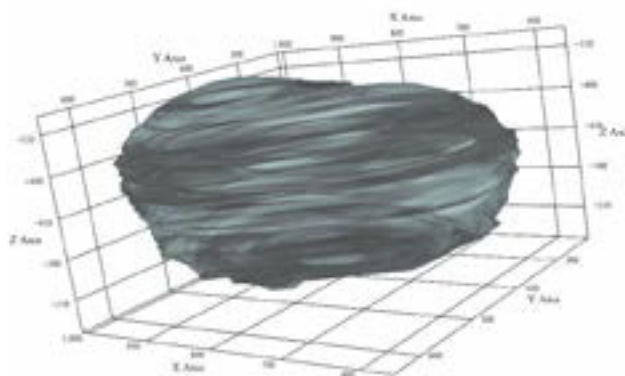


Рисунок 3. Дооперационное 3D-моделирование

Figure 3. Preoperative 3D modeling

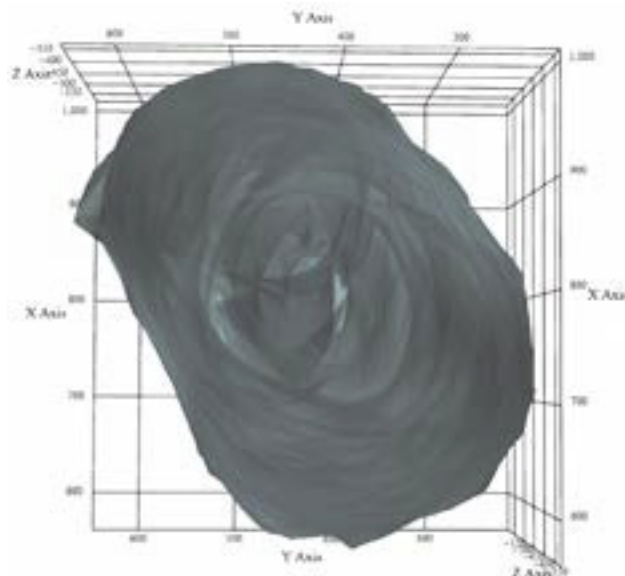


Рисунок 4. Дооперационное 3D -моделирование

Figure 4. Preoperative 3D modeling

опухоли при патологическом исследовании за эталон, то отклонение данных компьютерной томографии составило 20,8%, программы ЭВМ — 1,5%. В ряде исследований получены результаты расчета объема крови в опухоли, проницаемости сосудов и прочих параметров методами магнитно-резонансной томографии.

Во время операции было установлено, что новообразование возникло из забрюшинной жировой ткани и сдавливало окружающие органы, но ни один из них не был поражён. Это может происходить из-за того, что забрюшинная локализация — это глубокая, расширяемая область без большого количества костных границ. Таким образом, забрюшинное расположение опухоли может способствовать росту липосаркомы без сдавливания жизненно важных органов. Если появляются такие клинические симптомы, как дискомфорт в животе, потеря веса и уплотнение в брюшной полости, это означает, что забрюшинная

липосаркома достигла очень больших размеров и может сдавливать окружающие органы или проникать в них.

В ходе оперативного вмешательства полностью удалена забрюшинная опухоль без одновременной резекции окружающих органов. Размер этой забрюшинной липосаркомы составлял 31 × 26 см, а вес — 5952 гр. (рис. 5 и 6). Полное удаление опухоли во время операции является ключевым фактором в лечении этого заболевания. В противном случае возможен рецидив, и единственным способом лечения считается повторная операция. Следует отметить, что проведение операции было сопряжено с большими

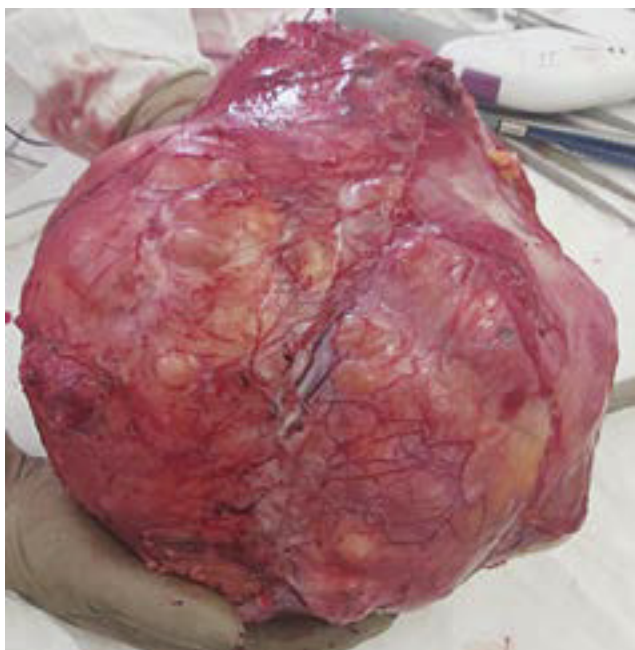


Рисунок 5. Опухоль, макропрепарат, разрез, × 1

Figure 5. Tumor, macro-preparation, section, × 1



Рисунок 6. Опухоль, макропрепарат, разрез, × 1

Figure 6. Tumor, macropreparation, section, × 1

трудностями, а риск остаточной опухоли повышает риск рецидива. В данном случае левый мочеточник был сдавлен и смещён вправо, распластан по капсуле опухоли на всем протяжении. Предоперационная попытка катетеризации левого мочеточника не увенчалась успехом. Поэтому во время операции были тщательно и аккуратно идентифицированы крупные кровеносные сосуды и опухолевая ткань, в частности подвздошные и кишечные кровеносные сосуды, а также был визуализирован мочеточник на всем протяжении, поскольку гигантские опухоли нарушают нормальное анатомическое расположение органов. Интраоперационная кровопотеря составила 200 мл. После удаления опухоли проведена оценка гематологических показателей: уровень эритроцитов составлял $2,65 \times 10^{12}$, гемоглобина — 69 г/л. Проведена трансфузия эритроцитарной взвеси объемом 283 мл. Послеоперационное течение было без осложнений, и пациентка была выписана на 8-й день после операции, оценка гематологических показателей: уровень эритроцитов составлял $4,0 \times 10^{12}$, гемоглобина — 110 г/л.

Прижизненное патологоанатомическое исследование операционного материала показало, что опухолевый узел образован полиморфными липоцитами, разделенными полями мелких округлых клеток с нечеткими контурами, мутной цитоплазмой, овальными светлыми ядрами, фигурами митозов, в части полей зрения участки миксоматоза стромы и некрозы (рис. 7). Дополнительное исследование произведено на иммуноштейнерах Link (DAKO), Ventana

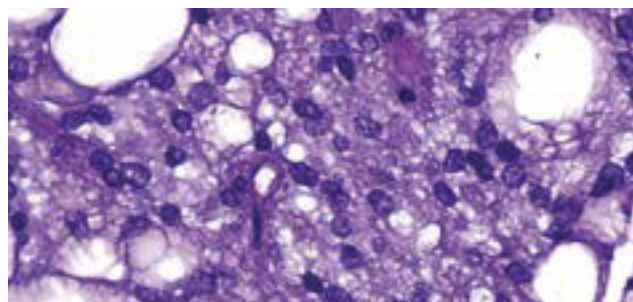


Рисунок 7. Опухоль в окраске гематоксилин-эозин, × 1000

Figure 7. Tumor stained with hematoxylin and eosin, × 1000

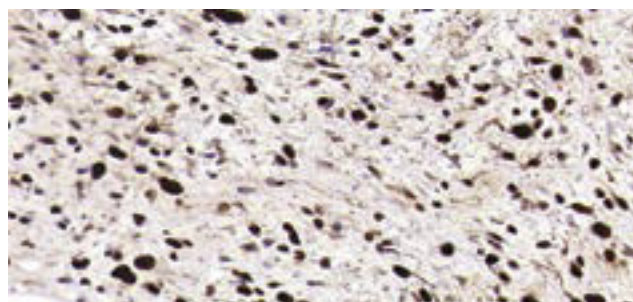


Рисунок 8. ИГХ опухоли с антителом к MDM2, × 1000

Figure 8. Immunohistochemical study of the tumor with an antibody to MDM2, × 1000

BenchMark Ultra, к клеткам опухоли vimentin+, S100+, MDM2+, NSE-, -, DES-, CD34-, CD31-, ki67+ до 40%. Верифицирована забрюшинная дедифференцированная липосаркома. Гиперэкспрессия MDM2 (рис. 8) является характерной чертой дифференцированной и дедифференцированной липосаркомы, при этих саркомах гиперэкспрессия и амплификация MDM2 широко используются для подтверждения диагноза или дифференциации заболевания с другими саркомами, имеющими схожее морфологическое строение.

Принцип хирургического вмешательства заключается в удалении опухоли, ее капсулы и всех компрометированных органов. Успешная полная резекция забрюшинной липосаркомы может повысить пятилетнюю выживаемость с 16,7% до 58% [11]. Однако полное удаление представляет собой сложную задачу, особенно при дедифференцированном подтипе, поскольку границы опухоли трудно различимы. Для достижения макроскопического излечения иногда требуется комбинированная резекция; чаще всего удаляют почку, затем — толстую кишку. Локальный рецидив остается основной причиной смертности при забрюшинной липосаркоме. У пациентов, которым было проведено удаление рецидивирующей опухоли, выживаемость была выше, чем у пациентов, которым резекция не проводилась. Таким образом, золотым стандартом лечения остается удаление рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гигантская забрюшинная липосаркома — чрезвычайно редкая опухоль с высокой частотой рецидивов, которая зависит от некоторых факторов, таких как гистологический тип и степень злокачественности, а также полнота удаления опухоли. В данном случае мы провели радикальную операцию без одновременной резекции окружающих органов, выполнено исследование отдельных краев резекции, и опухолевого роста не выявлено. Кроме того, мы продолжим внимательно наблюдать за пациенткой на предмет рецидива. Проведенное оперативное вмешательство не сопровождалось обширной кровопотерей, при этом в послеоперационном периоде после удаления опухоли установлены показания для проведения гемотрансфузии. В ходе выполнения такого хирургического вмешательства увеличивается суммарный объем интраоперационной кровопотери в комплексе с опухолью, что влечет за собой увеличение объема гемотрансфузии и гематологических осложнений. Предоперационный расчет объема опухоли, объема крови в опухоли и прогноз интраоперационной кровопотери является предметом дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бенберин В.В., Байзаков Б.Т., Шаназаров Н.А., Зинченко С.В. Саркомы мягких тканей: современный взгляд на проблему. Вестник Авиценны 2019;21(2):291–7. <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-2-291-297>. Benberin V.V., Baizakov B.T., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Soft tissue sarcoma: a modern view to the problem. Avicenna Bulletin 2019;21(2):291–1 (In Russ). <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-2-291-297>
2. Blay J.Y., Honore C., Stoeckle E., et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. Ann Oncol 2019;30(7):1143–1153. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz124>
3. Клинические рекомендации. Забрюшинные неорганные саркомы, 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/618_3. Clinical Guidelines. Retroperitoneal non-organ sarcomas, 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/618_3\(In Russ.\)](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/618_3(In Russ.))
4. Francis I.R., Cohan R.H., Varma D.G., Sondak V.K. Retroperitoneal sarcomas. Cancer Imaging 2005;5(1):89–94. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2005.0019>
5. Oh S.D., Oh S.J., Suh B.J., et al. A giant retroperitoneal liposarcoma encasing the entire left kidney and adherent to adjacent structures: a case report. Case Rep Oncol 2016;9(2):368–372. <https://doi.org/10.1159/000447488>
6. Волков А.Ю., Неред С.Н., Козлов Н.А., и соавт. Роль активной хирургической тактики при забрюшинной липосаркоме. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2021;11(5):5–11. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20211115>. Volkov A.Yu., Nered S.N., Kozlov N.A., et al. Active surgical approach for retroperitoneal liposarcoma. Pirogov Russian Journal of Surgery 2021;11(5):5–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20211115>
7. Yokoyama Y., Nishida Y., Ikuta K., et al. A case of retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma successfully treated by neoadjuvant chemotherapy and subsequent surgery. Surg Case Rep 2020;6(1):105. <https://doi.org/10.1186/s40792-020-00865-2>
8. Gronchi A., Miceli R., Allard M.A., et al. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific patterns of failure and postrelapse outcome after primary extended resection. Ann Surg Oncol 2015;22(5):1447–54. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4130-7>
9. Echenique-Elizondo M., Amondarain-Arratibel J.A. Giant retroperitoneal liposarcoma. Cir Esp 2005;77(5):293–295. [https://doi.org/10.1016/s0009-739x\(05\)70857-5](https://doi.org/10.1016/s0009-739x(05)70857-5)

10. Интерактивный графический универсальный программный комплекс измерения анатомической структур. Жигулев А.Н., Баландин А.А., Баландина И.А., Селина А.Д., Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025619366, 16.04.2025.
11. Zhang W.D., Liu D.R., Que R.S., et al. Management of retroperitoneal liposarcoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015;10(1):405–409. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3193>

ВКЛАД АВТОРОВ

- А. Н. Жигулев:** являлся лечащим врачом пациентки, оперирующим хирургом, автором идеи программы для ЭВМ «Интерактивный графический универсальный программный комплекс измерения анатомических структуры», с помощью которой была построена 3D-модель, и описательной части клинического случая;
- И. А. Баландина:** научный консультант, соавтор описательной части клинического случая, редактор;
- Д. Д. Шляков:** ассистент при оперативном вмешательстве по удалению опухоли, соавтор по актуальности проблемы и описательной части клинического случая;
- А. А. Довбыш:** автор прижизненного патологоанатомического исследования, автор в части описания макро- и микроскопического строения опухоли.

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

ORCID АВТОРОВ

- Жигулев Антон Николаевич**
<https://orcid.org/0000-0002-0007-2480>
- Баландина Ирина Анатольевна**
<https://orcid.org/0000-0002-4856-9066>
- Довбыш Анастасия Александровна**
<https://orcid.org/0009-0001-5069-5651>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Статья поступила в редакцию журнала 03.09.2025, прошла рецензирование 28.09.2025, принята к печати 03.10.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

- A. N. Zhigulev:** was the patient's attending physician, the operating surgeon, and the author of the "Interactive Graphic Universal Software Complex for Measuring Anatomical Structures" computer program used to create the 3D model and the clinical case report.
- I. A. Balandina:** scientific consultant, co-author of the clinical case report, and editor;
- D. D. Shlyakov:** assistant during the tumor removal surgery, co-author of the relevance of the problem and the clinical case report;
- A. A. Dovbysh:** author of the intravital pathological examination and author of the description of the tumor's macro- and microscopic structure.

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

ORCID OF AUTHORS

- Zhigulev Anton Nikolaevich**
<https://orcid.org/0000-0002-0007-2480>
- Balandina Irina Anatolyevna**
<https://orcid.org/0000-0002-4856-9066>
- Dovbysh Anastasia Alexandrovna**
<https://orcid.org/0009-0001-5069-5651>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Received 03 September 2025.

Reviewed 28 September 2025.

Accepted for publication 03 October 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-058>

Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы хирургического лечения

И. Е. Хатьков¹, О. С. Васнев¹, Р. Е. Израйлов¹, А. Е. Калинин², А. М. Карачун³, В. А. Кащенко⁴, П. В. Кононец², В. К. Лядов⁵, Д. А. Матвейчук¹, И. Ю. Недолужко¹, Н. Е. Семенов¹, И. С. Стилиди², В. М. Хомяков⁶, В. В. Цвиркун¹, К. В. Шишин¹

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

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова ФМБА»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4;

⁵ Онкологический центр No 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А

⁶ 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

Контакты: Семенов Николай Евгеньевич n.semenov@mknc.ru

Резюме: Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка подготовлен по инициативе Московского клинического научного центра им А. С. Логинова ДЗМ по Дельфийской системе. Его целью явилась консолидация мнений отечественных специалистов по наиболее актуальным вопросам профилактики, скрининга, диагностики и лечения рака желудка. Междисциплинарный подход обеспечен участием ведущих гастроэнтерологов, онкологов и хирургов. В данной статье представлены ключевые нерешенные вопросы хирургического лечения рака желудка, а также позиции Российского консенсуса по ним.

Ключевые слова: консенсус, рак желудка, хирургическое лечение рака желудка.

Для цитирования: Хатьков И.Е., Васнев О.С., Израйлов Р.Е. и соавт. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы хирургического лечения. Злокачественные опухоли 2025;15(4):82–90. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-058>

Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. Issues of surgical treatment

I. E. Khatkov¹, O. S. Vasnev¹, R. E. Izrailov¹, A. E. Kalinin², A. M. Karachun³, V. A. Kashchenko⁴, P. V. Kononets², V. K. Lyadov⁵, D. A. Matveychuk¹, I. Yu. Nedoluzhko¹, N. E. Semenov¹, I. S. Stilidi², V. M. Khomyakov⁶, V. V. Tsvirkun¹, K. V. Shishin¹

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

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴ L. G. Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 4 Kultury Pr., Saint Petersburg 194291, Russia;

⁵ 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

⁶ P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Semenov Nikolai Evgenevich n.semenov@mknc.ru

Summary: The Russian consensus on prevention, diagnostic and treatment of gastric cancer was prepared on the initiative of the Moscow clinical scientific center named after A. S. Loginov on the Delphi method. Its aim was to clarify and consolidate the opinions of specialists on the most relevant issues of prevention, diagnosis and treatment

of gastric cancer. An interdisciplinary approach was provided by the participation of leading gastroenterologists, oncologists and surgeons.

Key words: consensus, gastric cancer surgical treatment.

For citation: Khatkov I.E., Vasnev O.S., Izrailov R.E., et al. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. Issues of surgical treatment. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2025;15(4):82–90 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-058>

Основная цель статьи — представить положения Российского консенсуса по профилактике, диагностике и лечению рака желудка, касающиеся аспектов хирургического лечения.

Рак желудка сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний в Российской Федерации. Длительное бессимптомное течение обуславливает преимущественное выявление на поздних стадиях, что делает крайне актуальным развитие и стандартизацию подходов к скринингу, профилактике, инструментальной диагностике, хирургическому и лекарственному лечению рака желудка. На сегодняшний день накоплен значительный опыт как диагностики, так и комбинированного лечения рака желудка, ведущие онкологические сообщества по лечению данной злокачественной опухоли предлагают комплексные подходы к диагностике и лечению этой опухоли [1–4], однако многие вопросы тактики и стратегии остаются предметом активных дискуссий и клинических исследований. В данной статье отражены положения консенсуса по некоторым из наиболее острых проблем и вопросов современного подхода к профилактике, диагностике и лечению рака желудка.

Для реализации данной задачи были приглашены 63 эксперта (гастроэнтерологи, онкологи и хирурги) из ведущих учреждений страны. Консенсус позволил обобщить современное состояние этих проблем, а также наиболее обоснованные пути их решения. Эксперты подготовили литературные справки по порученным им вопросам. Они изучили соответствующие положения зарубежных консенсусов, проанализировали публикации, оценили доказательную базу, позицию по данному вопросу в России, предложили положения для голосования.

Полученные литературные справки были объединены в единый документ, который был вновь разослан всем экспертам Консенсуса для обоснования их позиции при итоговом электронном онлайн-голосовании. Голосование прошло по Дельфийской системе с использованием шестибальной шкалы Лайкерта: «1» означало «полностью согласен» (A+), «2» — «согласен с небольшими замечаниями» (A), «3» — «согласен со значительными замечаниями» (A–), «4» — «не согласен, но при этом со значительными замечаниями» (D–), «5» — «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями» (D), «6» — «категорически не согласен» (D+). Соглашение считалось достигнутым при согласии с положением A (A+, A, A–) более 2/3 экспертов (более 67%).

Итоги работы и результаты голосования были представлены на Консенсус-конференции по диагностике и ле-

чению рака желудка, организованной в рамках 47-й сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (Москва, 4–5 марта 2021 г.). Структуру Российского консенсуса по диагностике и лечению рака желудка составили 37 положений, сгруппированные в 28 глав. Представленные положения по профилактике, диагностике и лечению рака желудка и результаты голосования по ним дают возможность оптимизировать алгоритм обследования и ведения больного, подходы к предрактовым состояниям и обучающие программы для врачей. В данной статье разобраны вопросы консенсуса, посвященные хирургическому лечению рака желудка.

1. Является ли хирургическое лечение приоритетным при первично резектабельном местнораспространённом раке со стенозом выходного отдела желудка?

- *Хирургическое лечение является предпочтительным у больных первично резектабельным местнораспространённым раком желудка со стенозом выходного отдела желудка.*

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
72,7%	12,7%	12,7%	0%	0%	1,8%

**Уровень доказательности — С-ЭЗ,
класс рекомендации — 2a.**

Согласно исследованиям CLASSIC, ACTS-GC, JACCRO GC-07, у больных резектабельным раком желудка выполнение операции на первом этапе является возможным и общепринятым вариантом лечения [1–7]. Проведённый метаанализ исследований по неоадьювантной и адьювантной химиотерапии у больных резектабельным раком желудка указывает на преимущество периоперационной химиотерапии по сравнению с чисто хирургическим лечением и адьювантной химиотерапией [8]. Однако опухолевый стеноз, нарастание которого усугубляет метаболические нарушения организма и может требовать неотложной коррекции, часто делает невозможным проведение химиотерапии перед операцией [9]. В случае резектабельного местнораспространённого рака желудка, осложнённого стенозом, общепринятым является выполнение операции на первом этапе с последующим проведением адьювантной химиотерапии по схеме XELOX, S1, S1 + доцетаксел [5–7]. Выполнение стентирования просвета на первом этапе с последующим проведением периоперационной химио-

терапии исследуется, однако существенно осложняет выполнение хирургического вмешательства. Клинические рекомендации NCCN, ESMO, JGCA, KGCA, AOP и RUSSCO не обозначают последовательность методов лечения у больных первичным резектабельным местнораспространённым раком со стенозом выходного отдела желудка, однако выполнение операции на первом этапе указано как возможный вариант в рамках комбинированного лечения.

2. Можно ли считать эндоскопическое стентирование адекватной альтернативой формированию гастроэнтероанастомоза при нерезектабельном раке желудка со стенозом?

- Эндоскопическое стентирование может считаться альтернативой гастроэнтероанастомозу только для ослабленных больных, с крайне неблагоприятным прогнозом.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
52,7%	30,9%	7,3%	7,3%	1,8%	0%

Уровень доказательности — В-Р,
класс рекомендаций — 2а.

К преимуществам эндоскопического стентирования можно отнести сокращение послеоперационного койко-дня до 4,7 в сравнении с 9,8 при гастроэнтероанастомозе ($p = 0,001$) [10]. Проведенный в 2019 году систематический обзор с мета-анализом, включивший 27 исследований с участием 2354 пациентов, подтвердил сопоставимую частоту послеоперационных осложнений эндоскопического стентирования и формирования гастроэнтероанастомоза у больных раком желудка со стенозом выходного отдела, при этом частота повторных вмешательств была в три раза выше в группе стентированных больных [11]. С точки зрения более раннего начала системной химиотерапии, по данным исследования, проведенного японскими хирургами, несмотря на большую частоту повторных вмешательств в группе эндоскопического стентирования — 34,7 против 3,3% ($p = 0,004$), средний временной интервал между первой операцией и началом химиотерапевтического лечения был достоверно меньше в группе эндоскопического стентирования — 9 против 32 дней ($p = 0,006$) [12]. Среднее время функционирования стента и частота повторных вмешательств позволяют рассматривать стентирование в качестве приоритетного варианта только у тяжелых больных с диссеминацией рака (ECOG ≥ 2) при наличии асцита и/или канцероматоза брюшины, с высоким риском хирургических вмешательств, а также при прогнозируемой выживаемости не более 3 месяцев [10,11,13–15].

3. Существуют ли различия в результатах лапароскопической и традиционной резекции желудка и гастрэктомии?

- Лапароскопическая дистальная резекция желудка при раннем раке может расцениваться как стандартное

вмешательство и быть альтернативой открытому вмешательству в специализированных высокопоточковых центрах.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
78,2%	14,5%	7,3%	0%	0%	0%

Уровень доказательности — А,
класс рекомендаций — 1.

- Лапароскопические дистальные резекции желудка при местнораспространенном раке продемонстрировали безопасность и схожие непосредственные результаты с открытыми вмешательствами, но требуется дальнейшее изучение отдаленных результатов, поэтому могут применяться в рамках РКИ.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
70,9%	20%	5,5%	0%	1,8%	1,8%

Уровень доказательности — В-Р,
класс рекомендаций — 2а.

- Лапароскопическая гастрэктомия на данный момент не может рассматриваться как стандартизированная операция, непосредственные и отдаленные результаты данных вмешательств требуют дальнейшего изучения.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
61,8%	29,1%	0%	0%	7,3%	1,8%

Уровень доказательности — В-Р,
класс рекомендаций — 2а.

Опубликованные данные многоцентрового рандомизированного исследования KCLASS 01, проведенного в Южной Корее, продемонстрировали безопасность и сопоставимые отдаленные результаты лапароскопических и открытых вмешательств при раке желудка. Так, 5-летняя общая выживаемость составила 94,2% в группе лапароскопии и 93,3% в группе открытых хирургических вмешательств [16]. Полученные результаты послужили основанием для рассмотрения лапароскопических операций при раннем раке желудка как одного из вариантов лечения в наиболее авторитетных мировых рекомендациях ESMO [1], NCCN [17], JGCA [2]. Перспективными и обнадеживающими представляются данные рандомизированного исследования JCOG1401, представляющего непосредственные результаты лапароскопических гастрэктомий и проксимальных резекций желудка у пациентов с I стадией рака желудка [18]. Опубликованный в январе 2020 года мета-анализ, включающий результаты лечения 3943 пациентов после лапароскопических и открытых гастрэктомий у больных ранним и местнораспространенным раком желудка, демон-

стрирует некоторое преимущество непосредственных результатов лапароскопического доступа и сопоставимые долгосрочные результаты лечения [19,20]. Ряд работ, проведенных в России, также демонстрирует сопоставимость непосредственных результатов и безопасность лапароскопических радикальных операций при раке желудка в сравнении с открытыми операциями в условиях высокопоточковых центров [21–25]. В большинстве исследований продемонстрирован меньший объем интраоперационной кровопотери в группе лапароскопических вмешательств, при этом длительность данных операций всегда превышала таковую в группе открытых. В то же время количество удаленных лимфатических узлов и ключевые интраоперационные и послеоперационные показатели статистически не отличаются [21,25,26].

4. Достаточно ли данных дооперационных инструментальных обследований о локализации и распространении рака желудка для определения границ резекции?

- При инфильтративных формах опухоли, затрудняющих инструментальную диагностику, дооперационных данных может быть недостаточно для определения края резекции.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A-	D-	D	D+
74,5%	18,2%	1,8%	1,8%	1,8%	1,8%

Уровень доказательности — В-НР, класс рекомендаций — 2a.

Эндоскопия экспертного уровня с возможностями увеличения и узкоспектральной визуализацией (NBI) является наиболее надежным диагностическим методом для точного определения края опухоли перед операцией. Однако при наличии факторов, затрудняющих точное определение границ резекции на основании дооперационных данных (прорастание опухолью серозной оболочки, инфильтративная форма опухоли, недифференцированный гистопатологический тип опухоли, распространение опухоли на пищевод и др.), целесообразно использовать интраоперационное экспресс-гистологическое исследование края резекции. При сочетании 4 и более факторов исследование обязательно [27]. При анализе стратификации риска частота положительного края резекции составила 0,1% без каких-либо факторов риска, увеличившись до 0,4% с одним фактором риска, 3,1% с двумя факторами риска, 5,3% с тремя факторами риска, 21,3% с четырьмя факторами риска и 85,7% с пятью факторами риска [28]. Стоит отметить преимущества эндосонографии в диагностике инфильтративных образований желудка и определения границ [29]. В крупном исследовании, представленном итальянскими авторами, было проанализировано 66 статей, опубликованных между 1988 и 2012 годами. В работе были собраны данные о 7747 больных раком желудка, которым была выполнена эндосонография. По результатам данного исследования точность эндосонографии можно

считать клинически полезной, для определения стадии рака желудка по T и N критериям, но данный метод должен быть дополнен другими инструментальными исследованиями и не должен использоваться как единственный [30]. Интраоперационное эндоскопическое исследование, в том числе с интраоперационной маркировкой опухоли, при выборе границ резекции целесообразно использовать в любых сомнительных случаях.

5. Целесообразно ли рассматривать возможность хирургического вмешательства при распространении рака по брюшной полости?

- Паллиативное удаление первичной опухоли у пациентов с распространением рака желудка по брюшной полости не рекомендуется и возможно строго по жизненным показаниям при отсутствии иных вариантов купирования осложнения опухолевого процесса.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A-	D-	D	D+
83,6%	9,1%	7,3%	0%	0%	0%

Уровень доказательности — В-Р, класс рекомендаций — 1.

Рандомизированное проспективное исследование 3 фазы REGATTA показало, что паллиативные резекции желудка без предшествующей химиотерапии у пациентов с отдаленными метастазами не могут быть рекомендованы при отсутствии жизненных показаний к такому вмешательству [31]. В немецком исследовании FLOT-3 из 60 пациентов с олигометастазами медиана общей выживаемости у 36 оперированных пациентов составила 31 месяц при 16 месяцах у 24 неоперированных пациентов [32,33]. Рекомендации ESMO 2019 г. предполагают возможность хирургического лечения после паллиативной химиотерапии лишь у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным раком желудка, но не при распространении процесса по брюшной полости [1]. Рекомендации NCCN настаивают, что у пациентов с IV стадией заболевания удаление первичной опухоли возможно лишь с паллиативной целью при не контролируемом другими методами кровотечении или выраженном стенозе, хотя в последнем случае методом выбора у относительно сохранных пациентов является формирование гастроэнтероастомоза [17]. Японские рекомендации 2018 г. настоятельно рекомендуют не выполнять «циторедуктивное» удаление первичной опухоли у пациентов с отдаленными метастазами. При карциноматозе брюшины рассматривается исключительно проведение лекарственной терапии [2]. Российские национальные рекомендации аналогичным образом утверждают, что операция по удалению первичной опухоли при наличии отдаленных метастазов рака желудка возможна строго по витальным показаниям, в то время как локальное лечение олигометастатической болезни может иметь место у тщательно отобранных пациентов с хорошим ответом на лекарственную терапию и возможностью достижения R0 статуса [34].

6. Целесообразно ли рассматривать возможность хирургического вмешательства при олигометастатическом распространении рака желудка в печень?

- *Возможность хирургического вмешательства при олигометастатическом распространении рака желудка в печень целесообразно рассматривать при условии отсутствия перитонеальной диссеминации (включая cyt+) и возможности радикального удаления первичной опухоли (D2 гастрэктомия, R0).*

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
54,5%	21,8%	10,9%	5,5%	3,6%	3,6%

Уровень доказательности — В-Р, класс рекомендаций — 2a.

Стандартом лечения больных раком желудка с метастазами в печени является системная химиотерапия с включением трастузумаба при HER2 положительном статусе опухоли [17,35,36]. При этом медиана выживаемости не превышает 7–14,1 месяцев [31,37,38]. По данным недавнего систематического обзора, включавшего сведения о 2304 резекциях печени у больных раком желудка с синхронными (53,8%) и с метасинхронными (46,2%) метастазами в печени, медиана общей выживаемости варьировала от 7 до 52,3 месяцев, безрецидивной — 4,7–18 месяцев. В целом, 5-летняя выживаемость зафиксирована у 208 из 2304 больных (< 10%), что свидетельствует о возможном улучшении результатов по сравнению с паллиативным лекарственным лечением у тщательно отобранной группы больных [39]. Отбор пациентов на хирургическое лечение при метастазах рака желудка базируется на основных прогностических факторах. К благоприятным факторам прогноза относят: отсутствие серозной инвазии первичной опухоли, унилобарное поражение, число метастазов менее 3, размер метастазов ≤ 5 см, метасинхронное поражение, ответ на системную химиотерапию и ряд других [39–41]. Ключевыми условиями при планировании циторедуктивных операций на печени являются отсутствие перитонеальной диссеминации (включая cyt+) и возможность радикального удаления первичной опухоли (D2 гастрэктомия, R0). В работе Lou и соавторов предложено разделить всех больных раком желудка с метастазами в печени на 3 группы: 1) потенциально резектабельные (унилобарные метастазы, ≤ 3 очагов, < 5 см в диаметре); 2) погранично резектабельные (билобарные, > 3 очагов, > 5 см, ответ на химиотерапию); 3) нерезектабельные (нет ответа на химиотерапию, перитонеальная диссеминация, полиорганные метастазы) [40]. Для пациентов первой группы авторы предлагают попытку радикального лечения, включающего периоперационную химиотерапию и радикальное оперативное вмешательство (D2 гастрэктомия + метастазэктомия). Для второй группы возможна конверсионная хирургия при выраженном ответе на лекарственную терапию, в то время как больным третьей группы показано только паллиативное лекарственное лечение. Возмож-

ность резекции печени при олигометастазах рака желудка отражена в Японских рекомендациях по лечению рака желудка (5 издание, 2018), а также в китайском консенсусе по диагностике и лечению рака желудка с метастазами в печени [2,42].

7. Является ли эндоскопическая резекция слизистой (EMR или ESD) методом выбора при лечении пациентов с ранним раком желудка и глубиной инвазии не более T1a?

- *T1a рак желудка является показанием для эндоскопической резекции слизистой единым блоком методом диссекции в подслизистом слое.*

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
76,4%	18,2%	3,6%	1,8%	0%	0%

Уровень доказательности — В-Р, класс рекомендаций — 1.

Эндоскопическая резекция слизистой является приемлемой для новообразований менее 10–15 мм (например, плоско-приподнятые новообразования, типа 0-IIa по Парижской классификации). Тем не менее, эндоскопическое общество гастроинтестинальной эндоскопии предлагает методику эндоскопической диссекции в подслизистом слое (ESD) в качестве метода выбора для поверхностных злокачественных новообразований слизистой оболочки желудка (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности) [43]. Большое число исследований и мета-анализов доказывает, что методика эндоскопической диссекции в подслизистом слое в лечении поверхностных злокачественных неоплазий позволяет достичь высоких показателей радикальной резекции «единым блоком», оставаясь при этом безопасной органосберегающей операцией [43–46]. Японские методические рекомендации поддерживают мнение, что только новообразования ≤ 2 см являются абсолютным показанием для ESD, дифференцированная аденокарцинома с изъязвлением ≤ 3 см и недифференцированная аденокарцинома ≤ 2 см относятся к расширенным показаниям [2]. В ряде исследований доказано, что клиническая эффективность ESD сопоставима как в случае абсолютных, так и расширенных показаний [47–49]. В последних клинических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (2018 г.) и практических рекомендациях по лечению рака желудка отмечается, что эндоскопическая диссекция в подслизистом слое рассматривается как радикальный метод лечения рака желудка на стадии T1a [34,50].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., et al; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v38-v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>. PMID: 27664260
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021;24(1):1–21. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>
3. Oncology., NCCN Clinical Practice Guideline in. Gastric Cancer. version 3.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
4. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *J Gastric Cancer*. 2019;19(1):1–48. <https://doi.org/10.5230/jgc.2019.19.e8>. Epub 2019 Mar 19. Erratum in: *J Gastric Cancer*. 2019;19(3):372–373
5. Yoshida K., Kodera Y., Kochi M., et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37(15):1296–1304. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01138>
6. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4387–93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.5908>
7. Noh S.H., Park S.R., Yang H.-K., et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1389–96. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70473-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70473-5)
8. Van den Ende T., Ter Veer E., Machiels M., et al. The efficacy and safety of (neo) adjuvant therapy for gastric cancer: a network meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019;11(1):80. <https://doi.org/10.3390/cancers11010080>
9. Давыдов М.И., Абдихакимов А.Н., Полоцкий Б.Е. К вопросу о роли хирургии в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака желудка. *Анналы хирургии*. 2012;2:33–41. Davydov M.I., Abdihakimov A.N., Polozkiy B.E. To the question of the role of surgery in the treatment of locally advanced and metastatic gastric cancer. *The annals of surgery* 2012;2:33–41 (In Russ.)
10. Mintziras I., Miligkos M., Wächter S., Manoharan J., Bartsch D.K. Palliative surgical bypass is superior to palliative endoscopic stenting in patients with malignant gastric outlet obstruction: systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2019;33(10):3153–3164. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06955-z>
11. Jang S., Stevens T., Lopez R., Bhatt A., Vargo J.J. Superiority of gastrojejunostomy over endoscopic stenting for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(7):1295–1302.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.042>
12. Jeurnink S.M., Steyerberg E.W., Vleggaar F.P., et al; Dutch SUSTENT Study Group. Predictors of survival in patients with malignant gastric outlet obstruction: a patient-oriented decision approach for palliative treatment. *Dig Liver Dis* 2011;43(7):548–52. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.01.017>
13. Navarra G., Musolino C., Venneri A., De Marco M.L., Bartolotta M. Palliative antecolic isoperistaltic gastrojejunostomy: a randomized controlled trial comparing open and laparoscopic approaches. *Surg Endosc* 2006;20(12):1831–4. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0454-5>
14. Kumagai K., Rouvelas I., Ernberg A., et al. A systematic review and meta-analysis comparing partial stomach partitioning gastrojejunostomy versus conventional gastrojejunostomy for malignant gastroduodenal obstruction. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401(6):777–85. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1470-8>
15. Lorusso D., Giliberti A., Bianco M., Lantone G., Leandro G. Stomach-partitioning gastrojejunostomy is better than conventional gastrojejunostomy in palliative care of gastric outlet obstruction for gastric or pancreatic cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(2):283–291. <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.10.10>
16. Kim H.H., Hyung W.J., Cho G.S., et al. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report—a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). *Ann Surg* 2010;251:417–20. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181cc8f6b>
17. Qiu H., Zhou Z. [Updates and interpretation on NCCN clinical practice guidelines for gastric cancer 2017 version 5]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2018;21(2):160–164
18. Katai H., Mizusawa J., Katayama H., et al; Stomach Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401. *Gastric Cancer* 2019;22(5):999–1008. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00929-9>

19. Oh Y., Kim M.S., Lee Y.T., et al. Laparoscopic total gastrectomy as a valid procedure to treat gastric cancer option both in early and advanced stage: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(1):33–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.08.018>
20. Haverkamp L., Brenkman H.J., Seesing M.F., et al; LOGICA study group. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). *BMC Cancer* 2015;15:556. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1551-z>
21. Карачун А.М., Пелипась Ю.В., Сапронов П.А., Козлов О.А., Асадчая Д.П. Проспективное нерандомизированное исследование по типу «случай контроль»: непосредственные результаты радикальных лапароскопических вмешательств при раке желудка, опыт одного центра. *Вопросы онкологии* 2017;63(2):247–255. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-247-255>.
Karachun A.M., Pelipas Yu.V., Sapronov P.A., Kozlov O.A., Asadchaya D.P. Prospective non-randomized case-control study: immediate results of radical laparoscopic interventions for gastric cancer, the experience of a single center. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* 2017;63(2):247–255. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-2-247-255> (In Russ.)
22. Израилов Р.Е., Поморцев Б.А., Хатьков И.Е., и соавт. Проспективное многоцентровое исследование по оценке эффективности лапароскопических гастрэктомий у больных с местно-распространенными формами рака желудка. *Эндоскопическая хирургия*. 2019;25(5):10–17. <https://doi.org/10.17116/endoskop20192505110>.
Izrailov R.E., Pomortsev B.A., Khat'kov I.E., et al. Effectiveness of laparoscopic gastrectomy in patients with locally advanced gastric cancer: a prospective, multicenter study. *Endoscopic Surgery*. 2019;25(5):10–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop20192505110>
23. Сажин И.В., Куликов Е.П., Сажин В.П. Открытая и лапароскопическая лимфаденэктомия в хирургическом лечении рака желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2009;12:68–73
24. Kodera Y., Yoshida K., Kumamaru H., et al. Introducing laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer in general practice: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan. *Gastric Cancer* 2019;22(1):202–213. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0795-0>
25. Best L.M., Mughal M., Gurusamy K.S. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3):CD011389. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011389.pub2>
26. Beyer K., Baukloh A.K., Kamphues C., et al. Laparoscopic versus open gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1600-1>
27. Wang S.Y., Yeh C.N., Lee H.L., et al. Clinical impact of positive surgical margin status on gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(10):2738–43. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0616-0>
28. Kumazu Y., Hayashi T., Yoshikawa T., et al. Risk factors analysis and stratification for microscopically positive resection margin in gastric cancer patients. *BMC Surg* 2020;20(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00744-5>
29. Jung K., Park M.I., Kim S.E., Park S.J. Borrmann type 4 advanced gastric cancer: focus on the development of scirrhous gastric cancer. *Clin Endosc* 2016;49(4):336–45. <https://doi.org/10.5946/ce.2016.057>
30. Mocellin S., Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(2):CD009944. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009944.pub2>
31. Fujitani K., Yang H.K., Mizusawa J., et al; REGATTA study investigators. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):309–318. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00553-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00553-7)
32. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1237–1244. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0515>
33. Al-Batran S.E., Goetze T.O., Mueller D.W., et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer* 2017;17(1):893. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3918-9>
34. Клинические рекомендации. Рак желудка, 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/574_1.
Clinical Guidelines. Stomach cancer, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/574_1 (In Russ.)
35. Saiura A., Umekita N., Inoue S., et al. Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for liver metastasis from gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2002;49(46):1062–5
36. D'Angelica M., Gonen M., Brennan M.F., et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004;240(5):808–16. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143245.28656.15>

37. Yamada Y., Higuchi K., Nishikawa K., et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015;26(1):141–148. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu472>
38. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X). Erratum in: *Lancet* 2010;376(9749):1302
39. Uggeri F., Ripamonti L., Pinotti E., et al. Is there a role for treatment-oriented surgery in liver metastases from gastric cancer? *World J Clin Oncol* 2020;11(7):477–494. <https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i7.477>
40. Kinoshita T., Kinoshita T., Saiura A., et al. Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. *Br J Surg* 2015;102(1):102–7. <https://doi.org/10.1002/bjs.9684>
41. Luo Z., Rong Z., Huang C. Surgery strategies for gastric cancer with liver metastasis. *Front Oncol* 2019;9:1353. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01353>
42. Zhang K., Chen L. Chinese consensus on the diagnosis and treatment of gastric cancer with liver metastases. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920904803. <https://doi.org/10.1177/1758835920904803>
43. Chung I.K., Lee J.H., Lee S.H., et al. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2009;69(7):1228–35. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.09.027>
44. Gotoda T., Jung H.Y. Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for early gastric cancer. *Dig Endosc* 2013;25(Suppl_1):55–63. <https://doi.org/10.1111/den.12003>
45. Lian J., Chen S., Zhang Y., Qiu F. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;76(4):763–70. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.06.014>
46. Park Y.M., Cho E., Kang H.Y., Kim J.M. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc* 2011;25(8):2666–77. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1627-z>
47. Gotoda T., Iwasaki M., Kusano C., Seewald S., Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg* 2010;97(6):868–71. <https://doi.org/10.1002/bjs.7033>. PMID: 20301163
48. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M., et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3(4):219–225. <https://doi.org/10.1007/pl00011720>
49. Ahn J.Y., Jung H.Y., Choi K.D., et al. Endoscopic and oncologic outcomes after endoscopic resection for early gastric cancer: 1370 cases of absolute and extended indications. *Gastrointest Endosc* 2011;74(3):485–93. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.04.038>
50. Кащенко В.А. Рак желудка: практические рекомендации / В.А. Кащенко, Р.В. Орлова. – СПб.: Изд-во «Х-PRINT», 2014. – 60 с.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

Хатьков Игорь Евгеньевич
<https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>
Васнев Олег Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0001-9116-9693>
Израилов Роман Евгеньевич
<https://orcid.org/0000-0001-7254-5411>
Калинин Алексей Евгеньевич
<https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>
Карачун Алексей Михайлович
<https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>

AUTHORS' CONTRIBUTION

Authors' contributions All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ORCID OF AUTHORS

Khatkov Igor Evgenievich
<https://orcid.org/0000-0002-4088-8118>
Vasnev Oleg Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0001-9116-9693>
Izrailov Roman Evgenievich
<https://orcid.org/0000-0001-7254-5411>
Kalinin Alexey Evgenievich
<https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>
Karachun Alexey Mikhailovich
<https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>

Кащенко Виктор Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0002-4958-5850>

Кононец Павел Вячеславович
<https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

Лядов Владимир Константинович
<https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Матвейчук Данила Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0002-8801-4903>

Недолужко Иван Юрьевич
<http://orcid.org/0000-0003-2647-4362>

Семенов Николай Евгеньевич
<https://orcid.org/0000-0001-5543-199X>

Стилиди Иван Сократович
<https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

Хомяков Владимир Михайлов
<https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>

Цвиркун Виктор Викторович
<http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Шишин Кирилл Вячеславович
<https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 28.02.2025,
прошла рецензирование 08.07.2025,
принята к печати 30.09.2025

Kashchenko Viktor Anatolyevich
<https://orcid.org/0000-0002-4958-5850>

Kononets Pavel Vyacheslavovich
<https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

Lyadov Vladimir Konstantinovich
<https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Matveychuk Danila Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0002-8801-4903>

Nedoluzhko Ivan Yurievich
<http://orcid.org/0000-0003-2647-4362>

Semenov Nikolay Evgenievich
<https://orcid.org/0000-0001-5543-199X>

Stilidi Ivan Sokratovich
<https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

Khomyakov Vladimir Mikhailov
<https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>

Tsvirkun Viktor Viktorovich
<http://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Kirill Vyacheslavovich Shishin
<https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 28 February 2025.

Reviewed 08 July 2025.

Accepted for publication 30 September 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-062>

Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Актуальные вопросы терапии первой линии НМРЛ»

Resolution on the results of the expert council on the topic “Current issues of first-line therapy for non-small cell lung cancer”

Для цитирования: Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Актуальные вопросы терапии первой линии НМРЛ». Злокачественные опухоли 2025;15(4):91–94. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-062>

For citation: Resolution on the results of the expert council on the topic “Current issues of first-line therapy for non-small cell lung cancer”. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2025;15(4):91–94 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-062>

28 мая 2025 г. состоялся Совет экспертов, на котором ведущие онкологи страны обсуждали вопросы по улучшению подходов к терапии немелкоклеточного рака легких (НМРЛ). Обсуждение включало вопросы клинической эффективности, безопасности, позиционирования препарата в российских реалиях и возможность включения его в клинические рекомендации (КР) и формуляры.

НМРЛ занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и в мире. Несмотря на развитие диагностических технологий, в большинстве случаев заболевание выявляется на поздних стадиях, что обуславливает необходимость внедрения эффективных системных методов терапии.

Иммуноонкологические препараты, блокирующие контрольные точки иммунного ответа, включая ингибиторы PD-1/PD-L1, продемонстрировали значительное улучшение выживаемости у больных НМРЛ. Камрелизумаб, как представитель класса PD-1 ингибиторов, активно исследуется и находит применение в клинической практике, особенно в странах Азии [1,2].

Эта резолюция основана на обсуждении ведущих российских экспертов в области онкологии, химиотерапии и клинической фармакологии и призвана обозначить перспективы применения камрелизумаба в российской клинической практике.

Ключевые слова: рак легкого, иммунотерапия, камрелизумаб, химиотерапия, НМРЛ

ВВЕДЕНИЕ

Целью Совета экспертов являлось расширение возможностей существующих инновационных методов лечения пациентов с НМРЛ.

ЦЕЛИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ:

1. Обсуждение современных подходов к терапии НМРЛ и оценка эффективности и безопасности препарата камрелизумаб в исследованиях Camel и Camel-sq.
2. Возможное место в клинических рекомендациях препарата камрелизумаб и профиль пациента для назначения иммунотерапии.
3. Определение наиболее подходящего профиля пациента для назначения препарата камрелизумаб.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НМРЛ

По данным отечественных и международных онкологических регистров, НМРЛ составляет около 85% всех случаев рака легкого. В России ежегодно регистрируется свыше 50 тысяч новых случаев НМРЛ, причём более 70% пациентов диагностируются на III–IV стадиях заболевания, что существенно снижает шансы на излечение. Пятилетняя выживаемость больных с распространёнными формами НМРЛ не превышает 10–15% [1,2].

С внедрением скрининговых программ, компьютерной томографии с низкими дозами и улучшением онкологической настороженности наблюдается постепенный сдвиг в сторону более раннего выявления опухолей (по стадиям TNM 8–9 редакции). Это открывает новые возможности для раннего начала системной терапии, в том числе иммуноонкологических подходов. Согласно последним мета-анализам, раннее включение иммунотерапии (ИТ) в лечебную тактику способствует значительному

увеличению безрецидивной выживаемости и улучшению качества жизни пациентов [3].

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ПРЕДИКТИВНЫХ МАРКЕРОВ

На текущий момент не существует универсальных биомаркеров, позволяющих с высокой точностью прогнозировать эффективность иммунотерапии. Экспрессия PD-L1 остается спорным маркером, не обладающим достаточной воспроизводимостью и прогностической ценностью. Аналогично, статус курения пациента, ранее считавшийся условным маркером чувствительности к ИТ, не является достоверным критерием.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Камрелизумаб характеризуется уникальным профилем взаимодействия с Fc-рецепторами и гликозилированием, что может способствовать повышенной активности иммунного ответа [4,5]. Несмотря на отсутствие Fcγ-функции у атезолизумаба, этот параметр не показал клинически значимых преимуществ в многочисленных исследованиях [6,7]. Учитывая возможную роль гликозилирования в активации цитотоксических клеток, данный аспект требует дополнительного изучения, но может являться биологическим преимуществом камрелизумаба [8].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Камрелизумаб, как и другие ингибиторы PD-1, блокирует взаимодействие PD-1 с его лигандом PD-L1, экспрессируемым на опухолевых и иммунных клетках [9]. Это подавляет «тормозной» механизм иммунной системы и позволяет Т-клеткам распознавать и атаковать опухолевые клетки, что делает его эффективным средством в лечении опухолей, избегающих иммунного надзора [4,5].

О РЕГИСТРАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРЕПАРАТА КАМРЕЛИЗУМАБ

Рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы CamEL (NCT03134872) было посвящено оценке эффективности и безопасности камрелизумаба в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином по сравнению с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов с распространенным или метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ без драйверных мутаций. В исследовании приняли участие 412 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) в группе камрелизумаба составила 11,3 месяца по сравнению с 8,3 месяца в группе химиотерапии (OR = 0,60; 95% ДИ: 0,47–0,76; $p < 0,0001$). Медиана

общей выживаемости (мОВ) составила 20,9 месяца против 17,5 месяца соответственно (OR = 0,68; 95% ДИ: 0,52–0,90; $p = 0,0063$). Анализ по подгруппам в зависимости от PD-L1 показал, что у пациентов с TPS $\geq 50\%$ мОВ достигала 27,3 месяца в группе камрелизумаба против 19,8 месяца в группе контроля (OR = 0,61), а при TPS $< 1\%$ — 18,4 месяца против 15,2 месяца (OR = 0,76). Таким образом, клиническая эффективность камрелизумаба сохранялась как при высокой, так и при низкой или отсутствующей экспрессии PD-L1, что подтверждает его применимость у широкой популяции больных аденокарциномой легкого [4].

По результатам рандомизированного двойного слепого исследования III фазы CamEL-sq (NCT03668496), камрелизумаб в комбинации с химиотерапией (паклитаксел и карбоплатин) показал значимое улучшение как общей выживаемости (ОВ), так и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с химиотерапией у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ без драйверных мутаций.

Медиана общей выживаемости (мОВ) в исследуемой группе составила 27,9 месяца против 20,5 месяца в контрольной группе (OR = 0,71; 95% ДИ: 0,57–0,89; $p = 0,0020$). Медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) составила 8,5 месяца против 5,8 месяца соответственно (OR = 0,58; 95% ДИ: 0,48–0,70; $p < 0,0001$). Анализ по подгруппам показал, что у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) мОВ достигала 31,2 месяца против 22,8 месяца в группе химиотерапии (OR = 0,65), а у пациентов с TPS $< 1\%$ — 24,0 месяца против 18,5 месяца соответственно (OR = 0,74). Это подтверждает эффективность камрелизумаба вне зависимости от статуса PD-L1 с сохранением клинической пользы даже у PD-L1-негативных больных [10].

Подгрупповые анализы в обоих исследованиях также подтвердили эффективность препарата у пациентов с обоими гистологическими вариантами НМРЛ (плоскоклеточным и неплоскоклеточным), при этом статистически значимые различия были достигнуты во всех подгруппах по основным характеристикам: возраст, пол, статус курения, балл по шкале ECOG 0–1.

Важно отметить, что камрелизумаб проявляет эффективность у пациентов с низкой или отсутствующей экспрессией PD-L1. Подгрупповые анализы демонстрируют устойчивые результаты у больных с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ вне зависимости от статуса курения [4,10].

Экспертами отдельно были рассмотрены результаты исследований препаратов пембролизумаб и ниволумаб только у азиатских пациентов. Так, в поданализах исследования CheckMate 227 японская популяция с PD-L1 положительным статусом продемонстрировала очень высокое значение мОВ — 48,8 месяцев. Такая же тенденция отмечается в исследовании KEYNOTE-189, в поданализе японской популяции, где мВБП составила 16,5 месяцев, в то время как в общей популяции исследования — 8,8 месяцев [7,8,11,12].

Отдельно эксперты обратили внимание, что изменение уровня экспрессии PD-L1 в исследованиях CamEL

и CameL-sq проводилось с использованием AtoyDx (клон E1L3N), что отличается от принятого в РФ использования клонов 22C3 и SP142 [4,10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с вышеизложенным участники Совета экспертов пришли к следующему:

1. Актуальные подходы к лечению НМРЛ основываются на мультидисциплинарном подходе с использованием современных методик, однако остаются нерешенные проблемы, а именно:
 - Инновационная терапия, хотя и обладает высокой непосредственной эффективностью, не позволяет достичь удовлетворительных долгосрочных результатов. Длительность достигнутого эффекта на 1 линии ограничена.
 - Согласно проведенным клиническим исследованиям, добавление иммунотерапевтического препарата камрелизумаб к полихимиотерапии в первой линии лечения больных НМРЛ позволяет значительно увеличить медианы ОВ и ВБП, частоту объективного ответа и достичь более высоких показателей контроля над заболеванием по сравнению с химиотерапией.

- Однако, для подтверждения результатов регистрационного исследования требуется проведение наблюдательного исследования на российской популяции.
- Также требуется дополнительная информация для валидации китайских антител, применяемых при определении статуса экспрессии PD-L1, и сопоставление их результатов с принятыми на территории Российской Федерации антителами

2. Камрелизумаб — современный представитель класса иммуноонкологических агентов, с весомыми данными по эффективности и безопасности, доказанными в рамках рандомизированных клинических исследований. Результаты исследований CameL и CameL-sq являются убедительными по мнению экспертов.
3. Для расширения возможностей терапии пациентов с диагностированным НМРЛ члены совета экспертов пришли к единогласному мнению о необходимости рассмотрения предложения по включению камрелизумаба в дополнение к другим анти-PD-1 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

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

Лактионов Константин Константинович, д. м. н., первый заместитель директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №17 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФGAOU BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова 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

Гладков Олег Александрович, д. м. н., профессор, директор клиники «ЭВИМЕД», Заслуженный врач РФ, Челябинск

Имянитов Евгений Наумович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела биологии опухолевого роста лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Моисеенко Федор Владимирович, д. м. н., заведующий онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) отделения биотерапии ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП (о) им. Н.П. Напалкова», доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Образ Ирина Леонидовна, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии дневного стационара №1 КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск

Орлов Сергей Владимирович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по онкологии, руководитель отделения химиотерапии НИИ хирургии и неотложной медицины ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Рябов Андрей Борисович, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Смолин Алексей Владимирович, к. м. н., начальник радиологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Москва

Фадеева Наталья Владимировна, к. м. н., врач-онколог-химиотерапевт, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии) ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

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. Каприна, 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: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2023.275 p (In Russ.)
3. 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>
4. Zhou C., Chen G., Huang Y., et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naïve patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CamEL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(3):305–314. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30365-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30365-9)
5. Mo H., Huang J., Xu J., et al. Safety, anti-tumour activity, and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210, an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours: a dose-escalation, phase 1 study. *Br J Cancer* 2018;119:538–545. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0100-3>
6. Huang J., Xu J., Chen Y., et al. Camrelizumab versus investigator’s choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): 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)
7. Herbst R.S., Giaccone G., de Marinis F., et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic NSCLC: results from the IMpower110 trial. *N Engl J Med* 2020;383(14):1328–1339. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346>
8. Doroshow D.B., Sanmamed M.F., Hastings K., et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: facts and hopes. *Clin Cancer Res* 2019;25(15):4592–4602. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1538>
9. Na Z., Yeo S.P., Bharath S.R., et al. Structural basis for blocking PD-1-mediated immune suppression by therapeutic antibody pembrolizumab. *Cell research* 2016;27(1):147–150. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.77>
10. Ren S, et al. CamEL-sq Study Group. Camrelizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (CamEL-Sq): A Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol*. 2022;17(4):544–557. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.018>
11. Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>
12. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019;37(7):537–546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>

Статья поступила в редакцию 01.10.2025,
принята к печати 10.10.2025

Received 01 October 2025.
Accepted for publication 10 October 2025.

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

