



Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том / Vol. 16
№ 1 • 2026

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

- 13 Коммуникативные трудности в практике онколога: мастер-класс в вопросах и ответах

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 21 Анализ эффективности и безопасности поддерживающей терапии авелумабом в разных подгруппах пациентов с метастатическим уротелиальным раком в реальной практике (исследование RAVE-Bladder)
- 33 Структура герминальных патогенных вариантов, выявленных по результатам полногеномного секвенирования, у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями в Ямало-Ненецком автономном округе
- 50 Выбор последовательности терапии 3-й и 4-й линии у пациентов с метастатическим колоректальным раком
- 62 Эффективность и безопасность радиолигандной терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА: исследование реальной практики

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- 73 Стереотаксическая лучевая терапия раннего рака предстательной железы в условиях региональной онкологической службы: опыт одного учреждения

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 82 Механизмы регуляции клеточного цикла CDK4/6 и пути формирования устойчивости к их ингибиторам (литературный обзор)
- 98 Возможность применения тактики "watch and wait" в терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (обзорная статья)

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 108 Лечение пациентов RAS-мутированным колоректальным раком с метастатическим поражением легких

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

Издание Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии»

Ежеквартальный
рецензируемый
научно-практический
журнал

Том 16 №1 • 2026

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

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

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

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

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

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

Главный редактор Д.А. Носов

Координатор А.А. Плыкина
plykina@russco.org

Редактор Н.В. Деньгина

Учредитель и издатель:
Общероссийская
общественная организация
«Российское общество
клинической онкологии».
Трубная, 25, корп. 1, этаж 2,
Москва, 127051
+7 (499) 685-02-37
office@russco.org
www.rosoncoveb.ru

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)

© Оформление, верстка.
RUSSCO, 2026

Злокачественные опухоли. 2026.
Том 16. № 1. 1–120

Дата выхода в свет 14.04.2026

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.



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. Логина 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. 16 No 1 • 2026

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
www.malignanttumors.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)

© Design, layout. RUSSCO, 2026

Malignant Tumors. 2026.
Vol 16. No 1. 1–120

Published by: 14.04.2026

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



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

Мнение эксперта

- 13 КОММУНИКАТИВНЫЕ ТРУДНОСТИ В ПРАКТИКЕ ОНКОЛОГА: МАСТЕР-КЛАСС В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ
В.А. Чулкова, Г.А. Ткаченко, Н.Г. Васильева, Е.В. Глазкова

Оригинальные исследования

- 21 АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АВЕЛУМАБОМ В РАЗНЫХ ПОДГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ УРОТЕЛИАЛЬНЫМ РАКОМ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ (ИССЛЕДОВАНИЕ RAVE-BLADDER)
Я.В. Гриднева, М.И. Волкова, Ю.В. Анжиганова, В.С. Брагина, В.А. Водолазский, М.И. Глузман, Р.А. Зуков, А.М. Иванов, Э.Р. Израелян, Е.В. Карабина, Е.И. Копыльцов, А.А. Кельн, А.С. Калпинский, А.А. Лебединец, А.С. Мочалова, О.Ю. Новикова, Р.В. Орлова, Э.Л. Парсаданова, В.В. Петкау, И.А. Покатаев, А.А. Румянцев, С.З. Сафина, О.А. Стативко, А.В. Султанбаев, Н.А. Товбик, А.О. Шкурат, И.В. Тимофеев
- 33 СТРУКТУРА ГЕРМИНАЛЬНЫХ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ, ВЫЯВЛЕННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ, У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ЯМАЛО-НЕНЕЦКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ
А.П. Чернова, М.В. Макарова, М.С. Беленикин, А.А. Криныцина, О.В. Сагайдак, Е.Н. Куликова, М.Т. Капанова, О.С. Мишина, М.В. Немцова
- 50 ВЫБОР ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ТЕРАПИИ 3-Й И 4-Й ЛИНИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ
Г.М. Найдин, Г.Г. Макиев, Д.А. Барсова, Ф.В. Моисеенко, А.Б. Райс, М.Ю. Федянин, А.П. Чернова, В.И. Евдокимов, Л.Г. Жукова, Д.Л. Строяковский, Д.О. Липатов, Р.Ш. Абдуллаева, А.А. Трякин
- 62 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАДИОЛИГАНДНОЙ ТЕРАПИИ ¹⁷⁷LU-ПСМА: ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ
М.И. Волкова, О.А. Стативко, О.В. Романчук, А.Ю. Маркова, И.А. Мазур, О.Р. Сеницына, А.В. Оскарев, Я.В. Гриднева, И.А. Покатаев

Оригинальные исследования. Вопросы лучевой терапии

- 73 СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАННЕГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ РЕГИОНАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ: ОПЫТ ОДНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
А.В. Шейко, А.В. Черниченко, А.Г. Зирин

Обзоры и аналитика

- 82 МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА CDK4/6 И ПУТИ ФОРМИРОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ИХ ИНГИБИТОРАМ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)
Д.Н. Куцубко, Р.И. Глушаков
- 98 ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТАКТИКИ "WATCH AND WAIT" В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)
Е.Х. Сейнароева

Клинические случаи**108 ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ RAS-МУТИРОВАННЫМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ****К. И. Мурзаханова, О. А. Кузнецова, Г. Г. Макиев, Д. О. Липатов, Ю. В. Ерошин, Д. Х. Худоеров, А. А. Трякин**

CONTENTS

Expert Opinion

- 13 COMMUNICATION DIFFICULTIES IN ONCOLOGY PRACTICE: A Q&A WORKSHOP
V.A. Chulkova, G.A. Tkachenko, N.G. Vasilyeva, E.V. Glazkova

Original Reports

- 21 ANALYSIS OF THE EFFICACY AND SAFETY OF AVELUMAB MAINTENANCE THERAPY IN SUBGROUPS OF PATIENTS WITH METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA IN REAL-WORLD PRACTICE (RAVE-BLADDER STUDY)
Ya.V. Gridneva, M.I. Volkova, Yu.V. Anzhiganova, V.S. Bragina, V.A. Vodolazsky, M.I. Gluzman, R.A. Zukov, A.M. Ivanov, E.R. Israelyan, E.V. Karabina, E.I. Kopyltsov, A.A. Keln, A.S. Kalpinsky, A.A. Lebedinets, A.S. Mochalova, O.Yu. Novikova, R.V. Orlova, E.L. Parsadanova, V.V. Petkau, I.A. Pokataev, A.A. Rummyantsev, S.Z. Safina, O.A. Stativko, A.V. Sultanbaev, N.A. Tovbik, A.O. Shkurat, I.V. Tsimafeyeu
- 33 STRUCTURE OF GERMLINE PATHOGENIC VARIANTS ASSOCIATED WITH HEREDITARY CANCER SYNDROMES IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS FROM THE YAMALO-NENETS AUTONOMOUS OKRUG BASED ON WHOLE-GENOME SEQUENCING RESULTS
A.P. Chernova, M.V. Makarova, M.S. Belenikin, A.A. Krinitsina, O.V. Sagaydak, E.N. Kulikova, M.T. Kaplanova, O.S. Mishina, M.V. Nemtsova
- 50 CHOICE OF THE 3RD AND THE 4TH LINE THERAPY SEQUENCE IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER
G.M. Naydin, G.G. Makiev, D.A. Barsova, F.V. Moiseenko, A.B. Rays, M.Yu. Fedyanin, A.P. Chernova, V.I. Evdokimov, L.G. Zhukova, D.L. Stroyakovskiy, R.Sh. Abdullaeva, D.O. Lipatov, A.A. Tryakin
- 62 EFFICACY AND SAFETY OF ¹⁷⁷LU-PSMA RADIOLIGAND THERAPY: A REAL-WORLD STUDY
M.I. Volkova, O.A. Stativko, O.V. Romanchuk, A.Yu. Markova, I.A. Mazur, O.R. Sinitsyna, A.V. Oskarev, Ya.V. Gridneva, I.A. Pokataev

Original Reports. Radiotherapy Issues

- 73 STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY FOR EARLY LOCALIZED PROSTATE CANCER IN A REGIONAL ONCOLOGY CARE: A SINGLE-INSTITUTION EXPERIENCE
A.V. Sheiko, A.V. Chernichenko, A.G. Zirin

Reviews & Analysis

- 82 MECHANISMS OF CELL CYCLE REGULATION BY CDK4/6 AND PATHWAYS FOR THE FORMATION OF RESISTANCE TO THEIR INHIBITORS (LITERATURE REVIEW)
D.N. Kutsebko, R.I. Glushakov
- 98 THE POSSIBILITY OF USING "WATCH AND WAIT" APPROACH IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER (LITERATURE REVIEW)
E.H. Seynaroeva

108 TREATMENT OF PATIENTS WITH RAS-MUTATED COLORECTAL CANCER WITH LUNG METASTASES

K.I. Murzakhanova, O.A. Kuznetsova, G.G. Makiev, D.O. Lipatov, Yu.V. Eroshin, D.H. Khudoerov, A.A. Tryakin

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-074>

Коммуникативные трудности в практике онколога: мастер-класс в вопросах и ответах

В. А. Чулкова¹, Г. А. Ткаченко^{2,3}, Н. Г. Васильева⁴, Е. В. Глазкова⁵

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. маршала Тимошенко, 15;

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. маршала Тимошенко, 19, с. 1А;

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

⁵ ООО «Медицентр ЮЗ»; Россия, 198303 Санкт-Петербург, проспект маршала Жукова, 28, корп. 2

Контакты: Галина Андреевна Ткаченко mitg71@mail.ru

Резюме

Базовыми параметрами профессиональной коммуникации онколога с пациентом являются качественный контакт и наличие доверия. Их отсутствие может вызывать у врача напряжение и стать источником неприятных переживаний. У пациентов нарушение коммуникативного процесса может усиливать психологический дистресс, снижать удовлетворенность лечением и даже эффективность проводимой терапии из-за непонимания пациентом предоставляемой информации. Указанное может приводить к конфликтам и жалобам.

На протяжении пяти лет в рамках Российского онкологического конгресса медицинскими психологами, имеющим опыт работы в онкологических клиниках, проводятся мастер-классы, в ходе которых рассматриваются различные аспекты психологически грамотных профессиональных коммуникаций врача и пациента.

В статье обсуждаются вопросы, заданные в ходе последнего мастер-класса (11–13 декабря 2025 года), и ответы психологов, в которых предлагаются некоторые принципы и конкретные пути решения сложных ситуаций, возникающих на приеме у врачей-онкологов.

Ключевые слова: коммуникация, онколог, пациент, профессиональная позиция, контакт, доверие, эмоциональное выгорание

Для цитирования: Чулкова В.А., Ткаченко Г.А., Васильева Н.Г. и соавт. Коммуникативные трудности в практике онколога: мастер-класс в вопросах и ответах. *Злокачественные опухоли* 2026;16(1):13–20. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-074>

Communication difficulties in oncology practice: a Q&A workshop

V. A. Chulkova¹, G. A. Tkachenko^{2,3}, N. G. Vasilyeva⁴, E. V. Glazkova⁵

¹ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

² Central Clinical Hospital with a Polyclinic Administrative Department of the President of the Russian Federation; 15, Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

³ Central State Medical Academy Administrative Department of the President of the Russian Federation; Build 1A, 19, Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

⁴ Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 3 Behtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia;

⁵ LLC "Medicentr YuZ"; Build 2, 28 Marshala Zhukova Prospekt, Saint Petersburg 198303, Russia;

Contacts: Galina Andreevna Tkachenko mitg71@mail.ru

Abstract

The fundamental parameters of professional communication between an oncologist and a patient are quality contact and the presence of trust. Their absence can cause the physician stress in the doctor and become a source of unpleasant experiences. Disruption of the communication process intensifies patients' psychological distress, reduce treatment satisfaction, and even affect the effectiveness of the conducted treatment due to the patient's understanding of the information. This can lead to conflicts and complaints.

For five years, as part of the Russian Oncology Congress, medical psychologists with experience in cancer clinics have been conducting master classes, during which various aspects of psychologically competent professional communications between a doctor and a patient are considered.

The article discusses the questions asked during the last master class (11–13 December, 2025) and the answers of psychologists, which offer some principles and specific ways to resolve difficult situations that arise at the reception of oncologists.

Keywords: communication, oncologist, patient, professional position, contact, trust, emotional burnout

For citation: Chulkova V.A., Tkachenko G.A., Vasilyeva N.G., et al. Communication difficulties in oncology practice: a Q&A workshop. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2026;16(1):13–20 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-074>

Эффективная коммуникация важна как для пациентов, так и для врачей-онкологов. В исследованиях показано, что правильно построенные коммуникации повышают приверженность к лечению [1], повышают качество жизни пациентов [2,3]. Нарушение коммуникативного процесса усиливает психологический дистресс пациентов, приводит к конфликтам между врачом и пациентом, что может снижать удовлетворенность лечением и даже эффективность проводимого лечения из-за непонимания пациентом информации [2]. Неэффективная коммуникация вызывает и у врача стрессовое состояние, раздражительность и неудовлетворенность работой, что, в конечном итоге, приводит к эмоциональному выгоранию [4].

Большинство специалистов сходятся во мнении о важности эффективного взаимодействия врача и пациента, однако у врачей-онкологов наблюдаются определенные трудности в применении коммуникативных навыков. Так, по мнению D. Razavi et al. (2002), некоторые онкологи используют в общении с пациентами стратегии избегания, отрицая эмоциональные страдания пациентов, полностью сосредотачиваясь только на медицинской информации [5]. Другие специалисты понимают и реагируют на переживания пациентов, но не имеют опыта учитывать их эмоциональные и социальные проблемы.

В течение последнего десятилетия наблюдается интерес онкологов к программам обучения навыкам общения. В многочисленных исследованиях было показано, что специально разработанные программы помогают онкологам преодолеть трудности профессионального общения, изменить и улучшить навыки эффективного общения [6,7].

Мастер-класс — относительно новое направление в интерактивном обучении онкологов, на котором участники получают новые знания и практические навыки. Мастер-классы обычно проводятся опытными специалистами для лиц, достигших достаточного уровня профессионализма в определенной сфере [8].

В рамках Российского онкологического конгресса уже в течение пяти лет существуют мастер-классы, общая цель которых — дать необходимые знания и навыки для профессиональной психологической подготовки онкологов. В мастер-классах наряду с мини-лекциями используются

обсуждения примеров из врачебной практики и ролевые игры [9].

В 2021 году проведенный мастер-класс «Как говорить с больным и его родственниками, или основные положения общения врача с онкологическим пациентом и его родственниками» познакомил врачей с различными аспектами коммуникаций. В нем затрагивались вопросы смысла общения врача с пациентом, обсуждались составные части взаимодействия врача-онколога с больным и его родственниками, а также обращалось внимание на адекватное информирование больного и коммуникативные навыки врача при взаимодействии [9].

В 2022 году мастер-класс «Профессиональная позиция и коммуникативные навыки врача-онколога» был посвящен обсуждению особенностей профессионального взаимодействия врача с пациентами. В рамках этого мастер-класса были рассмотрены важные вопросы о профессиональной и непрофессиональной позиции врача, а также обсуждалось, какие личные потребности реализует врач в процессе взаимодействия с пациентом и как это согласуется с его профессиональной позицией [9].

В 2023 году мастер-класс «Эмпатия в работе врача-онколога» познакомил врачей-онкологов с распространенным, но до конца не осознанным понятием «эмпатия». Было обсуждено значение коммуникативного навыка эмпатии в профессиональном взаимодействии врача с онкологическими пациентами и необходимость его применения в работе врача-онколога. На реальных клинических случаях из практики врачей было показано, каким образом проявляется эмпатия в вербальном и невербальном поведении [9].

В 2024 году проведен мастер-класс «Бесконфликтное общение врача и онкологического пациента», где были рассмотрены причины возникновения конфликтов в общении врача и онкологического пациента, а также в ролевых играх были продемонстрированы способы бесконфликтного общения между ними [10].

Мастер-класс в 2025 году был посвящен клиническому разбору коммуникативных ошибок в практике онколога. Целью данного мастер-класса являлось знакомство врачей-онкологов с типичными ошибками в коммуникациях с пациентами на примере конкретных случаев.

В процессе проведения последнего мастер-класса ведущие обратили внимание, что есть различия в том, насколько врачи включены в его работу. С одной стороны, участие в мастер-классе добровольное и анонимное, т. е. это исключительно желание врача получить новые знания и практические навыки для построения эффективных коммуникаций с пациентом. С другой стороны, как было написано выше, это активный процесс обучения, а значит, требует активного участия самого врача. Однако, по нашим наблюдениям, все присутствующие условно разделились на 3 группы: активные, пассивные и активно-пассивные. Причем первые две группы были примерно одинаковы по численности, в третьей группе было меньше всего участников.

Активная группа располагалась ближе к ведущим, постепенно ее участники перемещались с дальних рядов вперед. Они активно отвечали на вопросы, сами их задавали, высказывали свое мнение по поводу ответов других участников, принимали участие в ролевых играх, комментировали их. Если их позиция не совпадала с мнением других участников, задавали дополнительные вопросы, приводили собственные примеры из практики. Поведение их было подвижным и гибким, что является положительным фактором, т. к. при таком поведении врач может успешно наладить контакт с любым пациентом. В конце мастер-класса они давали обратную связь об участии, высказывались о своих впечатлениях.

Пассивные участники размещались в конце зала: они не участвовали в обсуждениях, но при этом внимательно наблюдали за происходящим. Некоторые выходили из зала, но снова возвращались и продолжали наблюдать.

Третья группа участников располагалась в середине зала, занимая промежуточную позицию. Их активность была незначительной, проявляясь преимущественно в тех случаях, когда они были не согласны с мнением ведущих. Для них была характерна реакция сопротивления: им трудно было посмотреть на обсуждаемую проблему иначе, чем они привыкли, они отрицали явные коммуникативные ошибки, считая их надуманными. Как указывалось выше, и это совпадает с мнением D. Razavi et al. (2002), действительно, некоторые врачи используют в общении с пациентами стратегию избегания, которая проявляется в ригидности, излишней защите своей позиции, и мешает адекватному взаимодействию с пациентами [5].

В результате пятилетней работы были вскрыты основные трудности коммуникаций и выявлена недооценка врачами психологических проблем, которые могут играть важную роль в лечебном процессе.

Базовыми параметрами профессионального общения онколога с пациентом являются качественный контакт и наличие доверия. Отсутствие контакта и доверия может вызывать у врача напряжение и быть источником неприятных переживаний. На контакт влияет внешний вид врача, манера вербального и невербального поведения, при-

чем могут иметь значение даже мелочи и детали. Важно помнить, что не только врач оценивает состояние пациента, но и пациент также составляет свое мнение о враче, и оно влияет на степень доверия.

Сложность для врача состоит в необходимости установления персональных отношений с каждым пациентом, так как к каждому нужен свой подход. Очень важно понимать ситуацию пациента, его реакции, состояние и поведение, но, в отличие от психолога, врачу не следует в эту ситуацию вовлекаться эмоционально, потому что это может мешать его работе [11]. Необходимо психологически поддерживать пациента, оставаясь в своей профессиональной позиции врача.

Приведем историю, рассказанную пациенткой М. Н., 51 год, у которой метастаз в головной мозг был выявлен через 7 лет после лечения рака молочной железы. Она проходила химиотерапию в онкологической клинике у постоянного врача, которая знала ее давно и относилась к ней вежливо, но формально. Нельзя сказать, что пациентка была довольна этим контактом, но она привыкла к своему врачу. Придя в очередной раз на прием, пациентка узнала, что ее врач в отпуске и ее будет принимать другой специалист. Она очень встревожилась, потому что с прежним врачом у нее сложились понятные отношения, а новый врач — это что-то неизведанное и тревожное. Врач оказался молодым мужчиной. Он ознакомился с медицинскими документами, внимательно выслушал, осмотрел, побеседовал и сделал то же самое — выписал рецепт.

По словам пациентки, когда она вышла из поликлиники, она испытала воодушевление, у нее было впечатление, что за спиной «выросли крылья». Она задала себе вопрос: а что произошло, ведь метастаз никуда не делся? — и сама же ответила: я поговорила с настоящим врачом. В этом случае врач проявил интерес именно к ней, к ее ситуации, и пациентка испытала к нему доверие, что для нее это было очень важно.

Основоположник отечественной онкологии Н. Н. Петров писал об этом так: «Больной — это всегда человеческая личность со всеми ее сложными переживаниями, а отнюдь не безличный случай» [12].

Существуют общие подходы и принципы, но нет универсальной инструкции как следует себя вести с пациентом, и далее, отвечая на вопросы, мы предлагаем некий гипотетический ответ, потому что контекст ситуации каждый раз может быть другим.

На примере вопросов, заданных в ходе мастер-класса, мы предложим некоторые принципы и конкретные пути разрешения сложных ситуаций, возникающих на приеме врачей-онкологов. Для соблюдения конфиденциальности были изменены детали, но сохранен смысл вопросов. Все примеры, которые мы приводим, это примеры из практики, а не придуманные авторами истории.

ВОПРОС 1**Пациент знает, как надо его лечить**

- *Сегодня пациенты все чаще приходят к онкологу с уже готовым сценарием лечения в голове. Они читают истории лечения других людей, верят в конкретные методы и ожидают, что врач подтвердит их выбор лечения. И если ты — как врач — говоришь, что это не сработает, или даже навредит, то ты автоматически становишься «плохим специалистом». Как врачу в этой ситуации не идти на поводу ожиданий пациента и при этом не разрушить контакт? Как убедить пациента лечиться так, как ему действительно показано, а не так, как он себе это представлял?*

Ответ. Действительно, в настоящее время пациенты являются более информированными о своей болезни, причем информацию они получают из разных источников, включая интернет, «сарафанное» радио. У них складывается мнение о том, как их надо «правильно» лечить, они буквально могут составить для себя схему лечения. Такие пациенты и их родственники все чаще приходят к онкологу с уже сложившимся представлением о лечении. В этом случае, можно сказать, что авторитет специалиста, врача-онколога, начинает конкурировать с абстрактным мнением интернета. Что делать специалисту в такой ситуации?

Первое, что нужно сделать врачу — похвалить пациента, за то, что он интересуется лечением, это значит, что он мотивирован и хочет вылечиться. Врач может сказать: «Вы молодец, это нам поможет выбрать для вас лучшую тактику лечения. Обращаю ваше внимание на то, что в интернете есть много полезной информации, касающейся того или иного заболевания, но она для пациентов вообще. Предлагаемое в интернете лечение носит абстрактный характер, а не конкретный, но ведь вы не являетесь абстрактным человеком. Нам надо, используя мой опыт и знания и ваше желание и готовность лечиться, выбрать конкретно для вас правильную тактику лечения в настоящий момент. Готовы ли вы, чтобы мы сейчас вместе это обсудили?»

Если вы хотите быть услышанным, не приступайте к сообщению информации, изложению плана лечения без эмоциональной готовности и прямого согласия на это пациента. В зависимости от ситуации, если пациента переполняют очень сильные чувства, или он не готов ответить, такой разговор имеет смысл перенести на другой ближайший прием.

План лечения излагайте доступными для пациента словами, а не только медицинскими терминами, и убедитесь, что он сейчас, в данный момент, слышит вас и понимает сказанное вами.

ВОПРОС 2**На приеме — родственник**

- *Очень часто на прием «приходит» не сам пациент, а его родственник. Он заходит в кабинет первым, сразу занимает пространство, уже все прочитал, все понял, уже решил, как и чем нужно лечить больного. Он отвечает на вопросы, перебивает пациента, формулирует жалобы за него, а сам пациент стоит чуть позади и почти не участвует в разговоре. Врач уже в первые минуты видит и слышит самого пациента — оценивает его состояние, уровень понимания, степень включенности, готовность к лечению. Но разговор уходит в другую плоскость: приходится иметь дело не с больным человеком и его болезнью, а с тревогой, контролем и ожиданиями родственника. А времени мало, прием ограничен, и никакой подготовки к таким ситуациям у врача нет — этому не учат, это приходится нарабатывать годами на собственном опыте.*

Как врачу профессионально выстроить разговор, если в кабинет первым заходит родственник, берет общение на себя и фактически говорит вместо пациента? Как корректно обозначить границы, вернуть фокус внимания на пациента и при этом не спровоцировать конфликт и не потерять доверие семьи? Если мягко идти за родственником — страдает контакт с пациентом и качество лечения; если жестко вернуть разговор к пациенту — легко получить сопротивление, обиду и открытый конфликт.

Ответ. В этой ситуации врачу важно определиться, с кем он работает, кто для него является главным действующим лицом: родственник или пациент. И если это пациент, то для врача важно «отделить» родственника. Но как сделать, если он заполняет все пространство?

Надо напрямую обратиться к родственнику и сказать: «Я вижу и понимаю, как вас волнует судьба близкого человека, и для пациента важно, что в преодолении болезни и лечении он не одинок. И в настоящий момент вы являетесь для него очень мощной поддержкой. Однако сейчас я хочу услышать, как себя чувствует пациент от него самого, потому что это важно для моего понимания его состояния и выработки индивидуального, рассчитанного на него плана лечения. Поэтому я прошу вас сейчас немного подождать, пока мы закончим разговор. У вас будет возможность пояснить что-то или сказать, когда я к вам обращусь. Если вам трудно быть в кабинете, вы можете посидеть за дверью, я вас обязательно приглашу».

Затем, даже если вы с пациентом все уже обсудили, надо все равно позвать родственника, кратко сообщить ему о вашем решении, ответить на его вопросы, если они возникнут. Это важно, потому что родственник является значимым ресурсом для пациента.

Часто родственники берут инициативу в свои руки, подставляют плечо, что в некоторых случаях избыточно, но в некоторых — необходимо. Иногда во время приема,

когда больного могут охватить очень сильные чувства, врач может даже обратиться к родственнику и попросить его посидеть с пациентом, дать возможность прийти пациенту в себя — успокоиться за пределами кабинета.

Врач может через какое-то время выйти из кабинета и поинтересоваться, как пациент себя чувствует и сможет ли он доехать до дома. Такая форма выражения участия к пациенту, его состоянию улучшает контакт и укрепляет доверие к врачу. В этом также состоит и психологическая поддержка больного, и наглядное признание значимости родственника, необходимости его помощи.

ВОПРОС 3 Про плохие новости

- *Как врачу быть в ситуации, когда сообщение плохих новостей о диагнозе и прогнозе годами «пасуется» от специалиста к специалисту, а в итоге именно ты оказываешься тем, кто впервые говорит пациенту правду — и автоматически становишься «плохим доктором», лишившим его иллюзий, надежды и «того самого лечения», о котором ему до этого неофициально намекали? Где граница между профессиональной честностью и ощущением, что ты лично стал причиной чужого отчаяния?*

Ответ. В руководстве Р. Д. Твайкрасса и Д. Р. Фрамптона «Введение в паллиативное лечение», вышедшем в 1992 году [13], говорится: врач должен знать, что «плохие новости никогда не могут звучать хорошо». Существует выражение, известное еще с древних времен: «поставщику плохих новостей отрубают голову». Люди не хотят слышать плохих новостей, они вызывают у них страх, который выражается в виде агрессии и злости по отношению к тому, кто эти новости сообщает.

Врачу, который сообщает плохую новость, важно знать, что эта информация может вызвать у пациента очень сильные негативные чувства (слезы, раздражение, злость), которые он проецирует на врача: ведь именно он является источником этих новостей, вот почему врач становится «плохим доктором».

В такой ситуации нужно соблюдать несколько правил. Во-первых, нужно проверить, насколько пациент готов слышать эту новость. Во-вторых, насколько сам врач готов ее сообщить.

В начале сообщения важно дать «предупредительный сигнал». В упомянутом выше руководстве предлагают такую фразу: «к сожалению, результаты последних исследований были неблагоприятными». И только после этого сообщить то, что есть на самом деле, сообщить правду. При этом нужно говорить не спеша и делать паузы, чтобы пациент мог освоить ту информацию, которую вы сообщаете.

Например: врач-онколог сказал пациентке, что лечение по протоколу не было для нее позитивным и не дало ожи-

даемых хороших результатов. Пациентка в ответ спросила: «Доктор, а все-таки что у меня?» — и это несмотря на то, что на этапе подписания протокола лечения и информированного согласия она неоднократно встречалась с письменной формулировкой своего диагноза. В ответ врач очень спокойно и ровным голосом сказал: «У вас рак молочной железы с метастазами в кости таза». После этого возникла продолжительная пауза. Видимо, пациентка осваивала «новую» для себя информацию. Врач присутствовал вместе с ней в этой тяжелой ситуации, не отвлекался, не смотрел в компьютер или окно, не писал бумаги. Он выдержал эту паузу. Это и есть один из приемов коммуникативных навыков — присутствие [9].

Затем пациентка прервала молчание и спросила: «И что же мне теперь делать?» На что врач ответил: «А теперь мы попробуем другое лечение». И они стали его обсуждать.

Таким образом, после сообщения негативной информации нужно быть готовым к сильным чувствам пациента, дать предупредительный сигнал, затем сообщить неприятную новость, выдержать паузу, если она возникает, и дать надежду, которая должна быть для пациента реальной.

Другой пример. К врачу-онкологу в диспансер пришла пациентка с запущенной формой рака и спросила: «Доктор, вы меня вылечите?» Доктор ответила: «Вылечить мы вас не сможем, но мы вас будем лечить». Это было честно и правдиво, и пациентка продолжила лечиться.

Кроме сказанного, трудно представить, что специалисты, консультировавшие пациента ранее, не говорили ему о диагнозе. Скорее всего, пациенту неоднократно сообщали эту негативную информацию, но он от нее защищался. Психологические защиты — вытеснение и отрицание — не давали ее осознать. Пациенты, которые не могут сразу присвоить негативную информацию, встречаются нередко. Каждому следующему врачу они сообщают, что не знают, что с ними, ожидая услышать, что у них не то коварное заболевание.

ВОПРОС 4 Про рекомендации, которых «не было»

- *Как избежать ситуации, когда ты подробно, четко, несколько раз проговариваешь рекомендации, пациент соглашается, кивает головой, записывает, а при следующей встрече выясняется, что он делал все наоборот, и он утверждает, что ты этого никогда не говорил? Как врачу понять это ошибка коммуникации, защитный механизм пациента или пределы человеческого восприятия в стрессовой ситуации и что с этим вообще можно сделать, чтобы перестать каждый раз чувствовать, что ты разговариваешь с пациентом на разных языках?*

Ответ. В вопросе уже звучат три варианта подхода к этой ситуации: ошибка коммуникации, защитный механизм или пределы психики в стрессе. Рассмотрим все эти гипотезы.

Ошибка коммуникации может состоять в том, что отсутствует разделение ответственности между врачом и пациентом [9]. Врач предлагает, показывает и рассказывает, и пациент соглашается, кивает, слушает, врач перегружен ответственностью, а пациент остается пассивным участником. Не бойтесь говорить пациенту о его части ответственности: когда он ее осознает, это придает ему силу действовать. Важно подумать: пациент пассивен (кивает, записывает и не делает) или активен, чувствует ли он себя участником лечения? «Лечение необходимо рассматривать, как особую деятельность по преодолению заболевания и его последствий, в которую включены и врач, и пациент, проявляющий при этом свою индивидуальность и активность» [14].

Психологическая защита пациента. Пациент слушает и не слышит врача, имеет информацию о ситуации, но не пережил ее: «умом понимаю, а сердцем принять не могу». Процесс принятия — длительный процесс, результат душевной работы, а информирование может быть в течение одной встречи. У разных людей это протекает по-разному, новое знание о себе вызывает слезы, горечь, злость, душевную боль, и человек противится, ему не хочется это знать. Пациент может вести себя агрессивно, плакать, у него могут включаться механизмы психологической защиты, и пациент дома «вдруг» все забудет [15]. Даже хорошее и правильное информирование не означает принятие информации пациентом, потому что информирование задействует когнитивный уровень, а принятие — прежде всего, эмоциональный. Принятие более медленный и социально-неодобряемый процесс, поскольку связан с бурными выражениями чувств. У пациентов сила чувств так велика, что порой им кажется, что они могут сойти с ума. Окружающие зачастую пытаются их от этих чувств отвлечь, в то время, когда их надо конструктивно выразить.

Третий вариант — столкновение с пределами человеческого восприятия в стрессовой ситуации. В некоторых случаях пациент может быть неспособен в данный момент воспринять информацию, которую ему сообщает врач, потому что он не может сосредоточиться, его внимание рассеяно или сужено, запоминание информации, удержание ее в долговременной памяти временно нарушено. Иначе говоря, происходит временное снижение когнитивных функций, характерное для человека в стрессовой ситуации. Для врача это может быть неочевидно, но для продолжения эффективного взаимодействия нужно дать пациенту время для адаптации, и следует учитывать, что темп усвоения информации у каждого свой.

Любая из этих объяснительных гипотез указывает на необходимость выстраивания взаимодействия с учетом психического состояния пациента. Только тогда инфор-

мирование будет успешным. Если есть такая возможность, можно дополнительно направить пациента к медицинскому психологу.

ВОПРОС 5 Когда нет соматических симптомов болезни

- *Пациенту нужно срочное и сложное лечение, которое может спасти жизнь, но он не ощущает угрозы: у него «все хорошо, ничего не болит», а процедуры будут болезненными и неприятными. Врач сталкивается с тем, что эти пациенты потом возвращаются к нему, но возможности радикального лечения уже снижены или утрачены. Как убедить таких пациентов начать лечение вовремя, чтобы избежать поздних осложнений, не принуждая насильно, но сохранив контакт и доверие?*

Ответ. Получается, что лечение нужно врачу, а пациент ему противится, поскольку не до конца допускает в сознание факт наличия болезни. Его мотивация на лечение еще не сложилась, и врачу следует сфокусироваться именно на формировании комплаенса. В беседе не нужно пугать пациента, но и не следует обесценивать необходимость лечения. Используйте принцип Р.Д. Твайкросса и Д.Р. Фрамптона: «Никогда не лгать больному, но и избегать бездумной откровенности» [13].

Вы можете сказать пациенту: «Боль и симптомы возникают, когда болезнь достигла определенного развития. Если у вас нет проявлений, а только результаты исследований свидетельствуют о наличии заболевания, это может быть хорошим прогностическим признаком, но только в том случае, если вы вовремя начнете лечение». Конечно, такой подход применим не ко всем случаям.

Сложность ситуации в том, что у пациента возникает экзистенциальная проблема, которая заключается в невозможности принять конечность собственной жизни. И этим объясняется его поведение. Как выразился пациент К. С., 44 года: «Я здоров, но я смертельно болен».

Человек противится принятию необходимости лечения. Как бы врач не был уверен в диагнозе, ему не нужно противодействовать пациенту, если тот выражает желание повторить исследование в каких-то других лечебных учреждениях. Здесь вопрос доверия пациента врачу особенно актуален, и не нужно его разрушать. Доверие в данном случае — это основа для формирования мотивации на лечение.

ВОПРОС 6 Молодой врач

- *Очень часто молодые врачи сталкиваются с тем, что пациент, считает их неопытными из-за возраста. Он не обращает внимания на объяснения, игнорирует назначения и обследования. Как быть в такой ситуации?*

Ответ. Это один из наиболее частых вопросов, возникающих на различных конференциях. Суть ответа — поделиться со своей позицией: кто я? — молодой человек, молодая женщина или я врач. Когда я на приеме, я должен находиться в профессиональной позиции [9]. Тут важно, как вы себя ощущаете в профессии, вы молодой специалист или вы врач, который имеет небольшой, но опыт. Очень часто врачи для поднятия своего статуса используют негативные отзывы о тех, к кому пациент обращался ранее. На самом деле этим они не поднимают, а только снижают свой авторитет.

Больной тоже ориентируется не только на то, что врач говорит, но и на невербальные сигналы. Смешно молодому врачу строить из себя многоопытного, но верно и обратное. Нужно выбрать для себя адекватную тактику взаимодействия с пациентом.

Фактически речь идет о доверии пациента врачу, и нужно сделать так, чтобы это доверие обрести. Если вы видите, что вам не доверяют, можно прямо сказать о своем образовании (сколько лет вы учились, где, у кого), упомянуть, что сейчас вы приеме один, но за вашей спиной

заслуженные учителя, можно перечислить их фамилии. Подчеркните, что вы принадлежите к одной школе, и при необходимости всегда можете обратиться к ним за помощью. Перед приемом нужно обязательно настроить себя на то, что вы — хороший специалист, и ваше общение с пациентами будет эффективным. Важно расставить приоритеты: в первую очередь я — врач, а потом все остальное. Очень важен внешний вид: своим видом нужно вызывать доверие у человека, и речь здесь не идет о возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует заметить, что в основе выстраивания отношений врача с пациентом должен лежать пациент-центрированный подход. Не нужно бояться отвечать на вопросы пациентов.

Врачу важно находиться в профессиональной позиции, владеть основными коммуникативными навыками и осуществлять индивидуальный подход к каждому пациенту.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Razavi D., Delvaux N., Marchal S., et al. Testing health care professionals' communication skills: the usefulness of highly emotional standardized role-playing sessions with simulators. *Psychooncology* 2000;9(4):293–302. [https://doi.org/10.1002/1099-1611\(200007/08\)9:4<293::aid-pon461>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1099-1611(200007/08)9:4<293::aid-pon461>3.0.co;2-j)
2. Ford S., Fallowfield L., Lewis S. Doctor-patient interactions in oncology. *Soc Sci Med* 1996;42(11):1511–1519. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00265-0](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00265-0)
3. Loge J.H., Kaasa S., Hytten K. Disclosing the cancer diagnosis: the patients' experiences. *Eur J Cancer* 1997;33(6):878–882. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)00001-4](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00001-4)
4. Fallowfield L. Can we improve the professional and personal fulfilment of doctors in cancer medicine? *Br J Cancer* 1995;71(6):1132–1133. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.220>
5. Razavi D., Delvaux N., Marchal S., et al. Does training increase the use of more emotionally laden words by nurses when talking with cancer patients? A randomised study. *Br J Cancer* 2002;87(1):1–7. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600412>
6. Gysels M., Richardson A., Higginson I.J. Communication training for health professionals who care for patients with cancer: a systematic review of effectiveness. *Support Care Cancer* 2004;12(10):692–700. <https://doi.org/10.1007/s00520-004-0666-6>
7. Fallowfield L., Jenkins V., Farewell V., Solis-Trapala I. Enduring impact of communication skills training results of a 12-month follow-up. *Br J Cancer* 2003;89(8):1445–1449. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601309>
8. Ерофеева М.А. Мастер-класс как эффективная форма распространения личного опыта специалиста социальной сферы. *Социальная педагогика* 2018;4:73–79. Erofeeva M.A. Master klass kak effektivnaya forma rasprostraneniya lichnogo opita specialista socialnoi sferi. *Socialnaya pedagogika* 2018;4:73–79 (In Russ.)
9. Чулкова В.А., Пестерева Е.В., Ткаченко Г.А. Профессиональная психологическая подготовка врачей-онкологов: мастер-класс. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s1):84–89. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-2-127-134>. Chulkova V.A., Pestereva E.V., Tkachenko G.A. Professional psychological training of oncologists: master class. *Zlokachestvennie opuholi*. 2024;14(3s1):84–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-84-89>
10. Чулкова В.А., Пестерева Е.В., Карпова Э.Б., и соавт. Эмоциональное выгорание и вопросы профессиональной психологической подготовки врачей-онкологов. *Вопросы онкологии* 2020;66(2):127–134 <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-2-127-134>. Chulkova V.A., Pestereva E.V., Karpova E.B., et al. Emotional burnout and issues of professional psychological training of oncologists. *Voprosy onkologii* 2020;66(2):127–134 (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-2-127-134>

11. Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Врач и медицинский психолог: взаимодополняющие подходы при оказании психологической помощи онкологическому пациенту. Вопросы онкологии 2014;60(2):94–98.
Chulkova V.A., Pestereva E.V. Vrach i medicinskij psixolog: vzaimodopolnyayushhie podhody` pri okazanii psixologicheskoy pomoshhi onkologicheskomu paciyentu. Voprosy` onkologii 2014;60(2):94–98 (In Russ.)
12. Петров Н.Н. Вопросы хирургической деонтологии. Л., 1945. – 48 с.
Petrov N.N. Voprosy khirurgicheskoy deontologii. L., 1945. – 48 s (In Russ.)
13. Твайкросс Р. Д., Фрамpton Д.Р. Введение в паллиативное лечение. Собелл Пабликейшн 1992. – 26 с.
Tvaikross R. D., Frampton D.R. Vvedenie v palliativnoe lechenie. Sobell Pablikeishn. 1992. – 26 s (In Russ.)
14. Иовлев Б.В., Карпова Э.Б. Психология отношений. Концепция В.Н. Мясищева и медицинская психология. СПб.: Сенсор, 1999. – 76 с.
Iovlev B.V., Karpova E.B. Psikhologiya otnoshenii. Kontseptsiya V.N. Myasishcheva i meditsynskaya psikhologiya. – SPb.: Sensor, 1999. –76 s (In Russ.)
15. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство / под ред. А.М. Беляева, В.А. Чулкова, Т.Ю. Семиглазова, М.В. Рогачева. СПб.: Любавич, 2017. – 352 с.
Onkopsihologiya dlya vrachej-onkologov i medicinskih psihologov. Rukovodstvo / A.M. Belyaev, V.A. Chulkova, T.Yu. Semiglazova, M.V. Rogachev. Sankt-Peterburg, 2017. – 352 s (In Russ.)

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы в равной степени внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ORCID АВТОРОВ

Галина Андреевна Ткаченко

<https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>

Валентина Алексеевна Чулкова

<https://orcid.org/0000-0003-3213-1294>

Надежда Геннадьевна Васильева

<https://orcid.org/0009-0000-8930-7065>

Евгения Валерьевна Глазкова

<https://orcid.org/0009-0006-7298-5373>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 11.03.2026,
прошла рецензирование 21.03.2026,
принята к печати 06.04.2026

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors made an equal and substantial contribution to the concept development, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

ORCID OF AUTHORS

Galina Andreevna Tkachenko

<https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>

Valentina Alekseevna Chulkova

<https://orcid.org/0000-0003-3213-1294>

Nadezhda Gennadievna Vasileva

<https://orcid.org/0009-0000-8930-7065>

Evgeniya Valerievna Glazkova

<https://orcid.org/0009-0006-7298-5373>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 11 March 2026.

Reviewed 21 March 2026.

Accepted for publication 6 April 2026

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-066>

Анализ эффективности и безопасности поддерживающей терапии авелумабом в разных подгруппах пациентов с метастатическим уротелиальным раком в реальной практике (исследование RAVE-Bladder)

Я.В. Гриднева^{1,2,3}, М.И. Волкова^{1,3}, Ю.В. Анжиганова⁴, В.С. Брагина⁵, В.А. Водолазский⁶, М.И. Глузман⁷, Р.А. Зуков⁸, А.М. Иванов⁹, Э.Р. Исраелян¹⁰, Е.В. Карабина¹¹, Е.И. Копыльцов⁶, А.А. Кельн¹², А.С. Калпинский¹³, А.А. Лебединец¹⁴, А.С. Мочалова¹⁵, О.Ю. Новикова¹⁶, Р.В. Орлова⁷, Э.Л. Парсаданова¹⁷, В.В. Петкау¹⁸, И.А. Покатаев¹, А.А. Румянцев¹⁰, С.З. Сафина¹⁹, О.А. Стативко¹, А.В. Султанбаев^{20,21,22}, Н.А. Товбик²³, А.О. Шкурят¹⁴, И.В. Тимофеев²⁴

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

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

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16;

⁵ БУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 170008 Тверь, ул. 15 лет Октября, 57/37;

⁶ БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Россия, 644013 Омск, ул. Завертяева, 19, корп. 1;

⁷ СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

⁸ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

⁹ ООО «Центр иммунной и таргетной терапии»; Россия, 121059 Москва, Брянская ул., 3;

¹⁰ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

¹¹ ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия, 300039 Тула, Калужское шоссе, 60;

¹² ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

¹³ 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;

¹⁴ БУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр-кт Луначарского, 45, корп. 2;

¹⁵ АО «Группа компаний «Медси»; Россия, 143442 Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1;

¹⁶ КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края; Россия, 680042 Хабаровск, Воронежское шоссе, 164;

¹⁷ БУЗ «Сахалинский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 693010 Южно-Сахалинск, ул. Горького, 3;

¹⁸ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

¹⁹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29;

²⁰ ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера» Минздрава Республика Башкортостан; Россия, 450054 Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, 73/1;

²¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации; Россия, 450008 Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;

²² БУЗ «Республиканский медико-генетический центр»; Россия, 450076 Республика Башкортостан, Уфа, ул. Гафури, 74

²³ ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер»; Россия, 675005 Благовещенск, ул. Октябрьская, 110;

²⁴ АНО «Бюро по изучению рака»; Россия, 109147 Москва, переулок Маяковского, 2

Контакты: Илья Валерьевич Тимофеев tsimafeyeu@gmail.com

Резюме

Цель: оценить эффективность и безопасность поддерживающей терапии авелумабом у пациентов с метастатическим уротелиальным раком (УР) в реальной практике.

Методы: в амбиспективное исследование включались пациенты с метастатическим УР и измеряемыми опухолевыми очагами без прогрессирования на фоне и после химиотерапии (ХТ) первой линии, основанной на препаратах

платины, получавшие поддерживающую терапию авелумабом (800 мг в/в каждые 2 недели). Первичной конечной точкой исследования являлась общая выживаемость (ОВ).

Результаты: в исследование включено 110 пациентов, преобладали мужчины (81%). Медиана возраста всех больных составила 65 (диапазон 36–84) лет. При медиане наблюдения 11,9 месяца медиана ОВ не была достигнута, 1-летняя ОВ составила 78,7%. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) равнялась 9,5 месяца (95% ДИ, 7,8–11,2 месяца). Частота объективного ответа (ЧОО) на химиотерапию первой линии составила 48,2%. У 38 (39,2%) из 97 больных с оцененным объективным ответом зарегистрированы дополнительные объективные ответы на терапию авелумабом (16 полных и 22 частичных ответа). Нежелательные явления 3 степени во время терапии авелумабом наблюдались у 11,8% пациентов.

Выводы: эффективность и безопасность поддерживающей терапии авелумабом в условиях реальной практики сопоставимы с данными регистрационного исследования.

Ключевые слова: метастатический уротелиальный рак, авелумаб, поддерживающая терапия, реальная практика

Для цитирования: Гриднева Я.В., Волкова М.И., Анжиганова Ю.В. и соавт. Анализ эффективности и безопасности поддерживающей терапии авелумабом в разных подгруппах пациентов с метастатическим уротелиальным раком в реальной практике (исследование RAVE-Bladder). Злокачественные опухоли 2026;16(1):21–32. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-066>

Analysis of the efficacy and safety of avelumab maintenance therapy in subgroups of patients with metastatic urothelial carcinoma in real-world practice (RAVE-Bladder Study)

Ya. V. Gridneva^{1,2}, M. I. Volkova^{1,3}, Yu. V. Anzhiganova⁴, V. S. Bragina⁵, V. A. Vodolazsky⁶, M. I. Gluzman⁷, R. A. Zukov⁸, A. M. Ivanov⁹, E. R. Israelyan¹⁰, E. V. Karabina¹¹, E. I. Kopyltsov⁶, A. A. Keln¹², A. S. Kalpinsky¹³, A. A. Lebedinets¹⁴, A. S. Mochalova¹⁵, O. Yu. Novikova¹⁶, R. V. Orlova⁷, E. L. Parsadanova¹⁷, V. V. Petkau¹⁸, I. A. Pokataev¹, A. A. Rummyantsev¹⁰, S. Z. Safina¹⁹, O. A. Stativko¹, A. V. Sultanbaev^{20,21,22}, N. A. Tovbik²³, A. O. Shkurat¹⁴, I. V. Tsimafeuev²⁴

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

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

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴ 13A. I. Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia;

⁵ Tver Regional Clinical Oncology Dispensary; 57/3715 Let Oktyabrya St., Tver 170008, Russia;

⁶ Clinical Oncology Dispensary; Build 1, 19 Zavertyaeva St., Omsk 644013, Russia

⁷ City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

⁸ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁹ Center for Immune and Targeted Therapy; 3 Bryanskaya St., Moscow 121059, Russia;

¹⁰ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

¹¹ Tula Regional Oncology Dispensary; 60 Kaluzhskoe Shosse, Tula 300039, Russia;

¹² Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

¹³ P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

¹⁴ Leningrad Regional Clinical Hospital; Build. 2, 45 Prospekt Lunacharskogo, Saint Petersburg 194291, Russia;

¹⁵ Medsi Group of Companies; Build. 1, 2 Poselok Otradnoe, Krasnogorsk 143442, Russia;

¹⁶ Regional Clinical Oncology Center; 164 Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk 680042, Russia;

¹⁷ Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary; 3 Gor'kogo St., Yuzhno-Sakhalinsk 693010, Russia;

¹⁸ Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

¹⁹ Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Professor M. Z. Sigal; 29 Sibirsky Trakt St., 420029 Kazan, Russia;

²⁰ Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, 450054 Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia;

²¹ Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 3 Lenina St., 450008 Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia;

²² Republican Medical and Genetic Center; 74 Gafuri St., 450076 Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia.

²³ Amur Regional Oncology Dispensary; 110 Oktyabrskaya St., 675005 Blagoveshchensk, Russia;

²⁴ Bureau for Cancer Research; Russia, 2 Pereulok Mayakovskogo, 109147 Moscow, Russia;

Contacts: Ilya Valerievich Tsimafeyev tsimafeyev@gmail.com

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of avelumab maintenance therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma (UC) in real-world practice.

Methods: This ambispective study included patients with metastatic UC and measurable tumor lesions, without progression during and after first-line platinum-based chemotherapy (CHT), who received avelumab maintenance therapy (800 mg IV every 2 weeks). The primary endpoint of the study was overall survival (OS).

Results: The study included 110 patients, with a predominance of men (81%). The median age of all patients was 65 (range, 36–84) years. With a median follow-up of 11.9 months, the median OS was not reached; the one-year OS was 78.7%. The median progression-free survival (PFS) was 9.5 months (95% CI, 7.8–11.2 months). The objective response rate (ORR) to first-line chemotherapy was 48.2%. Of the 97 patients with an evaluated objective response, 38 (39.2%) demonstrated additional objective responses to avelumab therapy (16 complete and 22 partial responses). Grade 3 adverse events during avelumab therapy were observed in 11.8% of patients.

Conclusions: The efficacy and safety of avelumab maintenance therapy in real-world practice are comparable to those in the pivotal study.

Keywords: metastatic urothelial cancer, avelumab, maintenance therapy, real-world practice

For citation: Gridneva Ya.V., Volkova M.I., Anzhiganova Yu.V., et al. Analysis of the efficacy and safety of avelumab maintenance therapy in subgroups of patients with metastatic urothelial carcinoma in real-world practice (RAVE-Bladder Study). *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2026;16(1):21–32 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-066>

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость уротелиальным раком (УР) растет во всем мире, преимущественно — за счет прироста заболеваемости раком мочевого пузыря (РМП). При сохранении данной тенденции в течение следующих 15 лет РМП войдет в пятерку наиболее распространенных злокачественных опухолей у мужчин [1,2]. По мере роста заболеваемости УР можно ожидать увеличения абсолютного числа пациентов с диссеминированными формами заболевания, что делает актуальным внедрение современных методов лечения, увеличивающих общую выживаемость (ОВ) и способных снизить смертность от прогрессирования УР [3].

До недавнего времени единственным рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), продемонстрировавшим статистически значимое улучшение показателей ОВ у пациентов с метастатическим УР, которые получали химиотерапию (ХТ) первой линии, основанную на препаратах платины, и не имели прогрессирования заболевания, было РКИ Javelin Bladder 100 [4]. Результаты, полученные в нем, привели к пересмотру существующих стандартов первой линии терапии распространенного УР. В настоящее время проведение ХТ на основе препаратов платины с поддерживающей терапией авелумабом в случае достигнутого контроля над опухолью является методом выбора в лечении неоперабельного местнораспространенного и метастатического УР [5]. Согласно результатам последнего обновленного анализа РКИ

Javelin Bladder 100, медиана ОВ в группе авелумаба составила 23,8 месяца, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 5,5 месяца, а частота дополнительного объективного ответа (ЧОО) на авелумаб достигла 14,3% [6]. При медиане наблюдения 38,0 месяцев был подтвержден хороший профиль безопасности авелумаба: любые нежелательные явления (НЯ) развились у 78,2% пациентов группы исследуемой терапии, включая НЯ ≥ 3 степени тяжести в 19,5% случаев [6].

Хорошо известно, что характеристики пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих лечение в реальной практике, зачастую противоречат критериям включения в РКИ и нередко невыгодно отличаются от профиля больных, которые включались в клинические исследования [7,8]. Наиболее распространенными различиями между реальной практикой и РКИ являются возраст пациентов, соматический статус, отклонения в лабораторных показателях, степень распространенности опухолевого процесса, прогностически неблагоприятные локализации метастазов, и, как следствие, — режимы противоопухолевой терапии [9–11].

Исследование RAVE-Bladder было разработано с целью оценки эффективности и безопасности поддерживающей терапии авелумабом в реальной популяции пациентов с метастатическим УР.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования и лечение

Амбиспективный дизайн исследования подразумевал как проспективное, так и ретроспективное включение пациентов. Допускалось ретроспективное включение не более 30% больных, которые должны были строго соответствовать критериям отбора и начали лечение авелумабом не ранее, чем за 6 месяцев до старта исследования. Критериями включения являлись: возраст ≥ 18 лет на момент постановки диагноза, впервые выявленный, гистологически подтвержденный метастатический УР, опухолевые очаги, поддающиеся измерению в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1, и отсутствие прогрессирования заболевания (продолжающийся ответ или стабилизация) после завершения не менее четырех курсов ХТ первой линии, основанной на препаратах платины. Допускалось включение пациентов, которые ранее получали неоадъювантную или конкурентную химиотерапию при метастатическом УР. Больные, участвовавшие в клинических испытаниях или получавшие другую системную противоопухолевую терапию, исключались. Позитивный статус экспрессии PD-L1 не был обязательным критерием включения.

После завершения ХТ всем пациентам проводилась поддерживающая терапия авелумабом в стандартной дозе 800 мг, вводимой внутривенно каждые 2 недели. Снижение дозы авелумаба не допускалось. Лечение продолжалось до прогрессирования или непереносимой токсичности или до решения врача или пациента о завершении терапии.

Исследование RAVE-Bladder проводилось в соответствии с правилами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено главными исследователями и исследовательской группой. Все пациенты дали письменное согласие на лечение авелумабом.

Цели и задачи исследования

Целью исследования была оценка эффективности и безопасности поддерживающей терапии авелумабом в реальной российской практике у пациентов с метастатическим УР. Первичной конечной точкой исследования была медиана ОВ. Вторичные точки включали 1-летнюю ОВ, медиану ВБП, ЧОО, медиану продолжительности ответа и стабилизации заболевания, а также безопасность.

Оценка эффекта

Прогрессирование заболевания оценивалось на основе рентгенологических и клинических данных; кроме того, критериями прогрессирования считали изменение режима противоопухолевой терапии и смерть. Оценка эффекта проводилась каждые 8 (+/-2) недель с использованием компьютерной томографии или, в некоторых случаях,

магнитно-резонансной томографии до подтверждения прогрессирования заболевания, смерти или последнего визита. Оценка ответа на лечение производилась в соответствии с критериями RECIST, версия 1.1. НЯ явления оценивались в соответствии с критериями СТСАЕ, версия 5.0. Регистрировались все случаи перехода с терапии первой линии на терапию второй линии. Переход на следующую линию был определен как изменение режима противоопухолевого лечения в связи с прогрессированием заболевания или токсичностью.

Экспрессия PD-L1 оценивалась в образцах опухоли некоторых пациентов иммуногистохимическим методом по шкале CPS с использованием клона SP263 (Ventana Medical Systems) и считалась позитивной при не менее 25% опухолевых клеток, окрашенных на PD-L1, не менее 25% иммунных клеток, окрашенных на PD-L1, если более 1% площади опухоли содержали иммунные клетки, или 100% иммунных клеток, окрашенных на PD-L1, если не более 1% площади опухоли содержали иммунные клетки.

Методы статистической обработки данных

В окончательный анализ эффективности и безопасности включались пациенты, получившие хотя бы одну дозу авелумаба. Для описания исходных характеристик пациентов и схем лечения использовались описательные статистические данные (средние значения, медианы и пропорции). Количественные данные выражались в виде среднего значения \pm стандартного отклонения. Для анализа переменных с нормальным распределением использовался непараметрический тест Манна—Уитни с оценкой U — критерия. Продолжительность жизни рассчитывали со дня начала лечения авелумабом до дня смерти (ОВ) или до дня прогрессирования заболевания или смерти от любой причины (ВБП). Однолетняя выживаемость определялась как доля пациентов, которые оставались в живых через 12 месяцев после начала лечения. Кривые выживаемости были построены с использованием метода Каплана—Мейера. Связи между исходами, клиническими и демографическими факторами оценивались с помощью анализа Каплана—Мейера и Log-rank теста. Все значения P являлись двусторонними, и значения $p < 0,05$ считались критерием статистической значимости различий. Тесты предполагали 95% доверительный интервал (ДИ). Все статистические анализы были выполнены с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics Base версии 22.0 (SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациента и лечения

С июня 2022 по декабрь 2023 года в 21 многопрофильном онкологическом учреждении в исследование было

включено 110 пациентов, в том числе из них проспективно — 89 (80,9%). Исходные характеристики пациентов приведены в таблице 1. Медиана возраста составила 65 (диапазон 36–84) лет, при этом 35,5% больных были старше 70 лет. Большинство пациентов были мужчинами (89 (81%)). Во всех случаях был верифицирован УР, в том числе низкодифференцированный — в 62,8% наблюдениях. Экспрессия PD-L1 была оценена в 28 (25,5%) слу-

Таблица 1. Характеристики и лечение пациентов

Table 1. Characteristics and treatment of patients

Все пациенты, N	110
Возраст, годы, медиана (диапазон)	65 (36–84)
Пол, N (%)	
Мужской	89 (81)
Женский	21 (19)
Географический регион России, N (%)	
Европейская часть	74 (67)
Азиатская часть	36 (33)
Гистологический подтип рака мочевого пузыря, N (%)	
Уротелиальный рак	110 (100)
Грейд опухоли, N (%)	
High	69 (62,8)
Low	41 (37,2)
Локализация первичной опухоли, N (%)	
Верхние мочевыводящие пути	26 (23,6)
Мочевой пузырь	84 (76,4)
PD-L1 экспрессия, N (%)	
Обследованные пациенты	28 (25,5)
Гиперэкспрессия PD-L1	5 (17,9)
Метастазы на момент постановки диагноза, N (%)	
Да	68 (61,8)
Нет	42 (38,2)
Висцеральные метастазы, N (%)	
Да	71 (64,5)
Нет	39 (35,5)
Количество локализаций метастазов, N (%)	
1	66 (60)
≥ 2	44 (40)
Удаление первичной опухоли, N (%)	
Да	45 (41)
Нет	65 (59)
Системная химиотерапия первой линии, N (%)	
Гемцитабин + цисплатин	51 (46,4)
Гемцитабин + карбоплатин	32 (29)
Только цисплатин	19 (17,3)
Только карбоплатин	7 (6,4)
Метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин	1 (0,9)
Количество циклов химиотерапии, N (%)	
4	61 (55,5)
5	8 (7,3)
6	38 (34,5)
7	2 (1,8)
9	1 (0,9)
Ответ на химиотерапию первой линии, N (%)	
Объективный ответ	53 (48,2)
Полный ответ	16 (14,6)
Частичный ответ	37 (33,6)
Стабилизация	57 (51,8)

чаях и являлась позитивной в 17,9% образцов. Первичная опухоль локализовалась в верхних мочевыводящих путях в 26 (23,6%) и в мочевом пузыре — в 84 (76,4%) случаях. Радикальное удаление первичной опухоли ранее было выполнено 45 (40,9%) пациентам. У 68 (61,8%) больных на момент постановки диагноза были метастазы, при этом в 44 (40%) случаях диагностировано метастатическое поражение двух и более локализаций. Медиана соотношения нейтрофилы и лимфоциты (NLR) составила 1,76 (диапазон 0,55–4,9). Почти у всех пациентов (101 (91,8%)) были хронические или сопутствующие заболевания.

Схемы ХТ первой линии включали комбинации GC (гемцитабин с цисплатином), GemCarbo (гемцитабин с карбоплатином), только цисплатин, только карбоплатин и MVAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатин) у 51 (46,4%), 32 (29,0%), 19 (17,3%), 7 (6,4%) и 1 (0,9%) пациента соответственно. Пациентов, переведенных с комбинаций, содержащих цисплатин, на комбинации с карбоплатином или его монотерапию, в исследовании не было. Медиана числа циклов ХТ составила 4 (диапазон 4–9), при этом 49 (44,5%) пациентов получили ≥ 5 циклов. ЧОО на ХТ первой линии составила 48,2%, включая полный ответ у 16 (14,6%) пациентов, частичный ответ у 37 (33,6%) и стабилизацию у 57 (51,8%) больных.

Медиана количества инфузий авелумаба составила 19 (диапазон 2–48). Наиболее частой причиной окончательного прекращения лечения было прогрессирование заболевания, зарегистрированное у 65 (59,1%) пациентов. Трое (2,7%) больных прекратили лечение из-за НЯ.

Эффективность и безопасность

При медиане наблюдения 11,9 месяца 85 (77,3%) пациентов оставались живы, и медиана ОВ не была достигнута (рис. 1). Однолетняя ОВ составила 78,7%. ОВ больных, у которых на момент последнего наблюдения не наблюдалось прогрессирования заболевания, оказалась значимо выше по сравнению с пациентами, имевшими прогрессирование УР (медиана не достигнута по сравнению с 22,0 месяца соответственно, $p = 0,001$).

На момент завершения сбора данных 30 апреля 2024 года медиана ВБП составила 9,5 месяца (95% ДИ: 7,8–11,2 месяца). В однофакторном анализе не выявлено достоверной разницы медианы ВБП между группами пациентов, получавших комбинированную ХТ (GC, CarboGem, MVAC) и монотерапию (только цисплатин или карбоплатин) (12,0 против 8,0 месяцев; $p = 0,42$). Согласно российским рекомендациям (RUSSCO), монотерапия препаратами платины не входит в режимы первой линии ХТ УР, однако данный подход использовался в связи с недоступностью гемцитабина в двух центрах.

В когорте пациентов с оцененной экспрессией PD-L1 медиана ВБП была достоверно больше при гиперэкспрессии PD-L1 в опухоли (≥ 25% положительных клеток) по сравнению отсутствием экспрессии PD-L1 (16,7 против 7,18 меся-

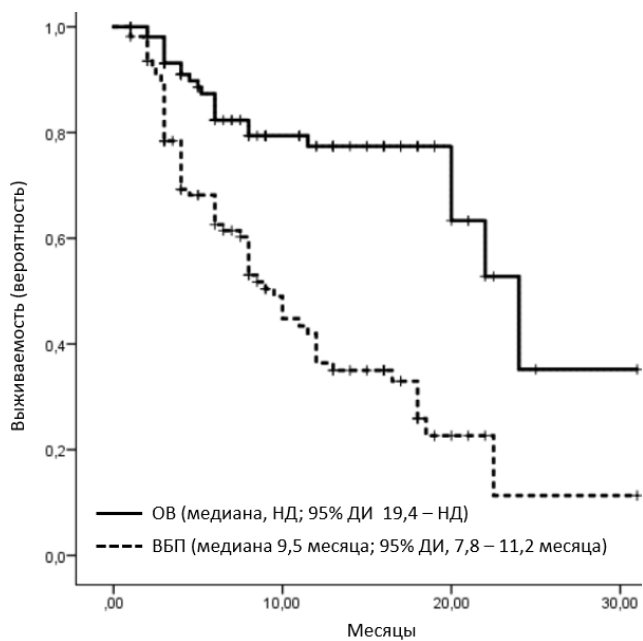


Рисунок 1. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (метод Каплана—Майера)

Figure 1. Overall survival and progression-free survival (Kaplan—Mayer method)

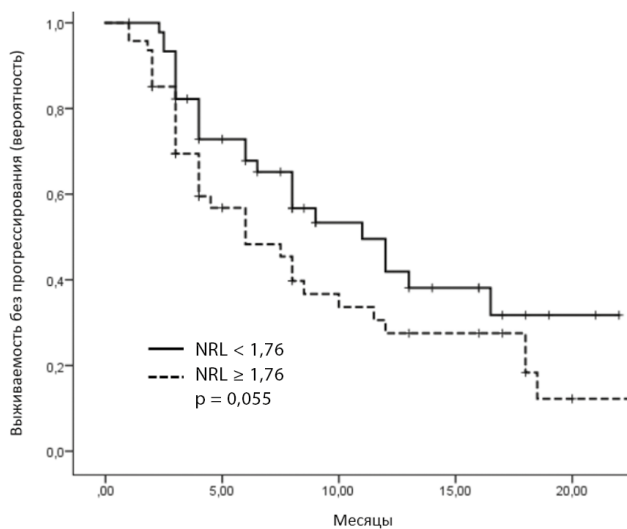


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от NLR (метод Каплана—Майера)

Figure 2. Progression-free survival depending on NLR (Kaplan—Mayer method)

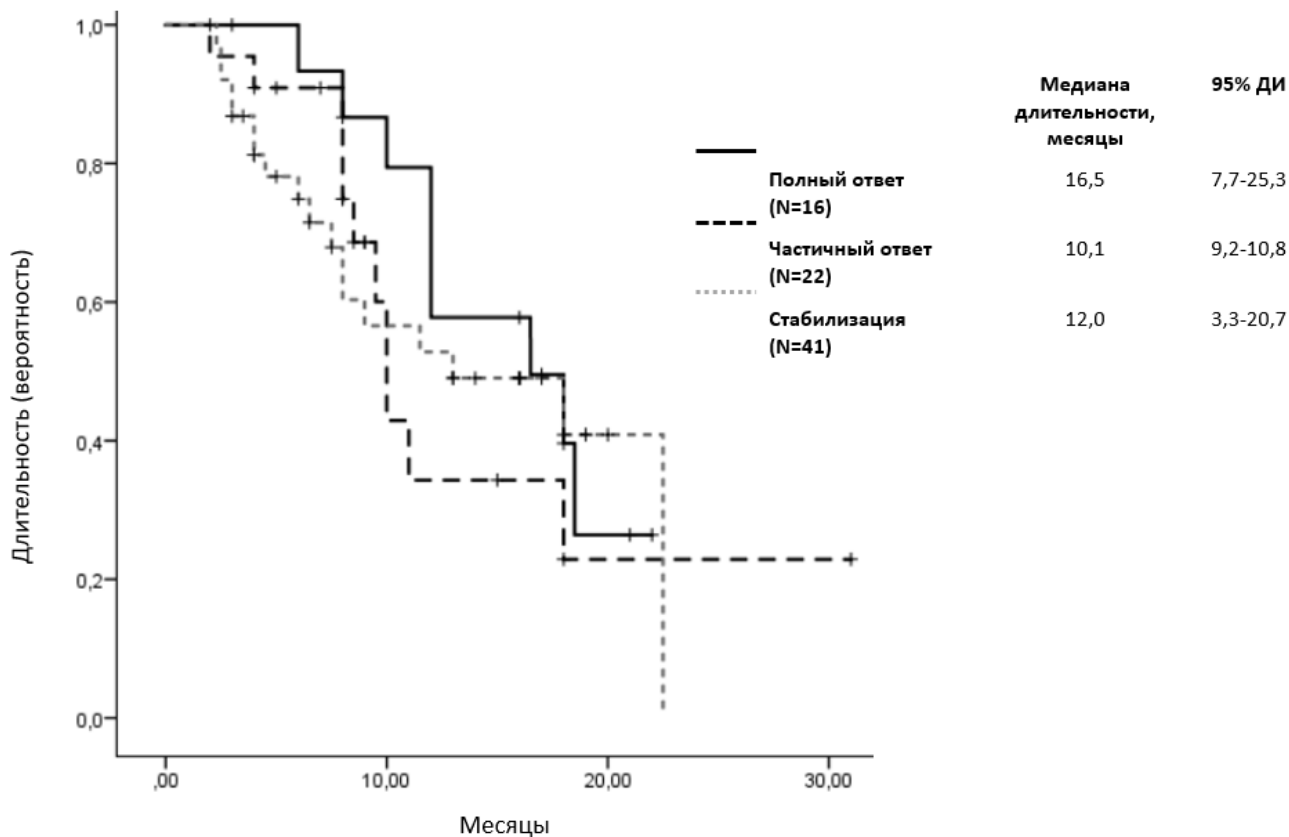


Рисунок 3. Длительность ответа

Figure 3. Response time

цев соответственно, $p = 0,194$). Однофакторный анализ не выявил значимых различий ВБП в зависимости от характеристик пациентов и их лечения, включая возраст (< 70 против ≥ 70 , $p = 0,79$), пол (мужчины против женщин, $p = 0,44$), локализацию первичной опухоли (верхние мочевые пути против мочевого пузыря, $p = 0,44$), грейд УР (low grade по сравнению с high grade, $p = 0,099$), наличие метастазов на момент постановки диагноза (да или нет, $p = 0,79$), удаление первичной опухоли в анамнезе (да или нет, $p = 0,82$), локализацию метастазов (висцеральные или невисцеральные, $p = 0,05$), количество циклов ХТ первой линии (4 против ≥ 5 , $p = 0,093$) и ответ на терапию первой линии (объективный ответ по сравнению со стабилизацией, $p = 0,302$). Отмечена тенденция к увеличению медианы ВБП при NLR ниже медианы (NLR $< 1,76$) по сравнению с NLR $\geq 1,76$ (11 месяцев по сравнению с 6 месяцами, $p = 0,055$, рис. 2).

ЧОО на терапию авелумабом была оценена у 97 (88,2%) пациентов. ЧОО достигла 39,2% (95% ДИ: 36–42%), включая 16 (16,5%) дополнительных полных ответов и 22 (22,7%) — частичных ответов. У 41 (42,3%) больных отмечена стабилизация, а у 18 (18,6%) пациентов — прогрессирование опухолевого процесса. За 11 месяцев наблюдения отмечено увеличение ЧОО на 30%. Полные ответы имели наибольшую продолжительность (медиана 16,5 месяцев, 95% ДИ: 7,7–25,3 месяца; рис. 3). На момент окончания сбора данных 44 пациента (40%) продолжали терапию авелумабом. Среди 65 больных, завершивших поддерживающее лечение из-за прогрессирования заболевания, 19 (29,2%) получали последующую противоопухолевую лекарственную терапию, включая ингибиторы PD-1/PD-L1 в 3 (4,6%) случаях.

НЯ любой степени тяжести развились у 89 (80,9%) больных, в том числе, НЯ ≥ 3 степени тяжести — у 13 (11,8%) пациентов (табл. 2). Среди тяжелых НЯ, представляющих угрозу жизни и ее качеству, фигурировали протеинурия, артралгия, надпочечниковая недостаточность, тромбоэм-

болия легочной артерии и инфузионная реакция. Препарат был отменён у трёх пациентов (2,7%) из-за развития надпочечниковой недостаточности, тромбоэмболии легочной артерии и инфузионной реакции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании реальной практики RAVE-Bladder, включившем более ста пациентов с метастатическим УР без прогрессирования на фоне и после стандартной ХТ, основанной на препаратах платины, мы оценили эффективность и безопасность поддерживающей иммунотерапии авелумабом. В целом, результаты нашего исследования согласуются с данными РКИ III фазы Javelin Bladder 100 [6]. В частности, 1-летняя ОВ составила 78,7% в исследовании RAVE-Bladder, что сопоставимо с 71,3% в исследовании Javelin Bladder 100. В реальной практике частота ответа на терапию авелумабом постепенно увеличивалась, и при медиане наблюдения около года треть всех пациентов ответили на терапию. Кроме того, мы продемонстрировали, что полный ответ на терапию авелумабом был стойким и продолжался, в среднем, 16,5 месяца. Период контроля над заболеванием в реальной практике оказался больше, чем в проспективном РКИ, о чем свидетельствует медиана ВБП, равная 9,5 месяца по сравнению с 5,5 месяца, соответственно. Этот длительный период контроля над заболеванием, возможно, повлиял на медиану ОВ, которая не была достигнута в подгруппе пациентов, у которых на момент анализа данных не наблюдалось прогрессирования заболевания, в то время как в подгруппе пациентов с прогрессирующим УР медиана ОВ составила 22 месяца.

Важно отметить, что исходные характеристики пациентов в реальных условиях были сопоставимы с характеристиками когорты в исследовании Javelin Bladder 100; однако реальная популяция была более неоднородной из-за различных факторов. В частности, по сравнению с пациентами, входившими в РКИ, в нашей серии наблюдений была отмечена более высокая доля больных с висцеральными метастазами (64,5% против 54,6%), получавших монотерапию препаратами платины в первой линии ХТ (23,7% против 0%) и завершивших только 4 курса ХТ (55,5% против 36,3%). К ограничениям также можно отнести отсутствие конкретной информации по выбору режима введения цисплатина — классический или с разделенной дозой. Кроме того, в нашей популяции была высока частота таких неблагоприятных характеристик, как УР high grade (62,8%) и ≥ 2 локализации метастазов (40%). Несмотря на это, подгрупповой анализ, проведенный в ходе нашего исследования, подтвердил, что поддерживающая терапия авелумабом в составе первой линии противоопухолевого лекарственного лечения подходит для пациентов с различными характеристиками. Хотелось бы подчеркнуть, что существенных различий в ВБП у пациентов, получавших различные режимы ХТ, выявлено не было.

Таблица 2. Нежелательные явления ≥ 3 степени тяжести

Table 2. Adverse events ≥ 3 degrees of severity

Тяжелые нежелательные явления	N (%)
Все нежелательные явления ≥ 3 степени тяжести	13 (11,8)
Усталость	2 (1,8)
Гипотиреоз	2 (1,8)
Рвота	2 (1,8)
Анемия	1 (0,9)
Нейтропения	1 (0,9)
Тромбоцитопения	1 (0,9)
Надпочечниковая недостаточность	1 (0,9)
Артралгия	1 (0,9)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (0,9)
Инфузионные реакции	1 (0,9)

Одним из потенциальных предикторов эффективности авелумаба может быть NLR, что было ранее продемонстрировано в нескольких работах [12–14]. В нашем исследовании медиана ВБП оказалась в 1,8 раза выше у пациентов с NLR ниже популяционной медианы. Интересно, что исходная медиана NLR в RAVE-Bladder и других исследованиях реальной практики ниже по сравнению с РКИ [15]. Конечно, небольшая выборка не позволяет нам сделать окончательные выводы, и полученные результаты требуют проведения дальнейших исследований.

В исследовании RAVE-Bladder все пациенты получали авелумаб в фиксированной дозе 800 мг, которая отличается от режима дозирования, использованного в исследовании Javelin Bladder 100 (10 мг/кг). Стандартизация дозового режима и отсутствие учета массы тела не оказали негативного влияния на показатели безопасности. Частота всех НЯ, связанных с терапией авелумабом, была сопоставима в двух исследованиях (80,9% и 78,2%). Более того, частота НЯ ≥ 3 степени тяжести оказалась ниже в исследовании RAVE-Bladder (11,8%) по сравнению с РКИ III фазы Javelin Bladder 100 (19,5%), хотя эта разница может быть объяснена сокращением периода наблюдения в 2 раза, а также недорепортированием НЯ в реальной практике. Следует отметить, что прекращение лечения из-за плохой переносимости препарата потребовалось только у трех пациентов.

Несколько исследований подтвердили эффективность и безопасность авелумаба в качестве поддерживающей терапии у пациентов с распространенным УР. В крупнейшем амбиспективном исследовании AVENANCE приняли участие 595 пациентов, включая 82,5% мужчин. Диссеминированный УР имел место в 91,9% случаев, при этом доминировали больные с висцеральными метастазами (84,8%). В 74,9% наблюдений первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре. Режимы ХТ первой линии включали GemCarco у 61,5%, GC у 27,9% и MVAC с уплот-

ненной дозой (ddMVAC) у 4,2% пациентов. При медиане наблюдения 26,3 месяца медиана ОВ с момента начала лечения авелумабом составила 21,3 месяца, а 1-летняя ОВ достигла 66,5%. Медиана ВБП равнялась 5,7 месяца. НЯ были репортированы в 59,1% случаев, серьезные НЯ имели место у 6,2% больных. Несмотря на отличия доли пациентов, получавших комбинацию препарата платины с гемцитабином, а также возможные различия характеристик больных, данные по эффективности и безопасности в исследованиях AVENANCE и RAVE-Bladder были сопоставимы. Результаты исследований с участием более 100 пациентов с УР, получавших поддерживающую терапию авелумабом после ХТ, представлены в таблице 3.

Поддерживающая терапия авелумабом позволила добиться значительного улучшения показателей ВБП и ОВ в реальной практике по сравнению с эпохой, когда в качестве первой линии терапии распространенного УР использовалась только ХТ. Например, в датском регистре, включавшем 952 пациентов, получавших лечение с 2017 по 2019 год, медиана ОВ составила 11,7 месяца [20]. Аналогично, в немецком регистре, включавшем в 2016 году 435 пациентов с УР [21], медиана ОВ равнялась 16,1 месяца. В регистре США, содержащем данные 1811 больных УР, лечившихся с 2011 по 2017 год [22], медиана ОВ составила 12,7 месяца. Более того, в развивающихся странах, где ХТ на основе препаратов платины получало меньшее количество пациентов, эти показатели были еще ниже. В исследовании российского регистра URRU, включившего 246 пациентов с УР, получавших лечение в период с 2017 по 2018 год, медиана ОВ составила 7,0 месяцев, а 1-летняя ОВ — 34% [23,24]. В исследовании регистра OSURK, проведенном в Казахстане с использованием медицинских данных 480 больных УР, получавших лечение с 2017 по 2018 год, медиана ОВ составила 7,3 месяца, а 1-летняя ОВ — 31% [8]. Таким образом, результаты исследования RAVE-Bladder указывают на необходимость

Таблица 3. Результаты клинических исследований, в которые было включено более 100 пациентов с УР, получавших авелумаб

Table 3. Results of clinical trials that included more than 100 patients with Urothelial cancer treated with avelumab

	Количество пациентов, получавших лечение авелумабом	Дизайн	ОВ, медиана, месяцы	1-летняя ОВ, %	ВБП, медиана, месяцы	ЧОО, %	НЯ, все степени (НЯ ≥ 3 степени), %
Javelin Bladder 100 [4,6]	350	РКИ III фазы	23,8	71,3	5,5	14,3	78,2 (19,5)
AVENANCE [16]	595	Амбиспективное	21,3	66,5	5,7	–	59,1
READY [17]	464	Проспективное	НД	69,2	8,1	–	(7,1)
PATRIOT II [18]	160	Ретроспективное	24,4	75,7	5,4	–	38,8
Bakaloudi et al. [19]	108	Ретроспективное	НД	72,5	9,6	28,7	–
RAVE-Bladder	110	Амбиспективное	НД	78,7	9,5	39,2	80,9 (11,8)

ОВ — общая выживаемость, ВБП — выживаемость без прогрессирования, ЧОО — частота объективного ответа, НЯ — нежелательные явления, связанные с лечением, НД — не достигнута

дальнейшей интеграции современных методов лечения в реальную практику с целью повышения ОВ и ВБП у пациентов с ранее не леченным метастатическим УР.

ВЫВОДЫ

Исследование RAVE-Bladder продемонстрировало эффективность и безопасность авелумаба в условиях реальной практики, которые сопоставимы с данными РКИ, а также других проспективных и ретроспективных исследований. Продолжающееся наблюдение за пациентами предоставит дополнительную информацию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rahib L., Wehner M.R., Matrisian L.M., Nead K.T. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open* 2021;4(4):e214708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4708>
2. Tsimafeyeu I., Rahib L. The future landscape of cancer incidence and mortality until 2036 in the Russian Federation. *J Clin Oncol* 2022;40(16_suppl):e22518-e22518. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22518
3. Tsimafeyeu I., Tjulandin S. First-line checkpoint inhibitors in PD-L1-positive patients with advanced urothelial carcinoma. *BJU Int* 2019;123(4):563–565. <https://doi.org/10.1111/bju.14627>
4. Powles T., Park S.H., Voog E., et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer v.2.2025//https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
6. Powles T., Park S.H., Caserta C., et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥ 2 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3486–3492. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01792>
7. Tsimafeyeu I., Shatkovskaya O., Krasny S., et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in Russia, Kazakhstan, and Belarus: a report from the RENSUR3 registry. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;4(3):e1331. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1331>
8. Shatkovskaya O., Kaidarova D., Ongarbayev B., Sagi M., Tsimafeyeu I. Five-year overall survival of patients with advanced bladder cancer in Kazakhstan: OSURK registry study. *Am J Clin Exp Urol* 2023;11(6):542–548.
9. Massari F., Santoni M., Takeshita H., et al. Global real-world experiences with pembrolizumab in advanced urothelial carcinoma after platinum-based chemotherapy: the ARON-2 study. *Cancer Immunol Immunother* 2024;73(6):106. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03682-w>
10. Mitin T., Dengina N., Chernykh M., et al. Management of Muscle Invasive Bladder Cancer with Bladder Preservation in Russia: a Survey-Based Analysis of Current Practice and the Impact of an Educational Workshop on Clinical Expertise. *J Cancer Educ* 2021;36(5):1005–1013. <https://doi.org/10.1007/s13187-020-01728-y>
11. Grivas P., Grande E., Davis I.D., et al. Avelumab first-line maintenance treatment for advanced urothelial carcinoma: review of evidence to guide clinical practice. *ESMO Open* 2023;8(6):102050. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102050>
12. Inoue S, Sai H, Hayakawa A, et al. The pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict clinical response to maintenance avelumab therapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(4_suppl):e22518-e22518. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.620
13. Miyama Y., Kaneko G., Nishimoto K., Yasuda M. Lower neutrophil-to-lymphocyte ratio and positive programmed cell death ligand-1 expression are favorable prognostic markers in patients treated with pembrolizumab for urothelial carcinoma. *Cancer Med* 2022;11(22):4236–4245. <https://doi.org/10.1002/cam4.4779>
14. Maiorano B.A., Schinzari G., Carbone C., et al. Prognostic role of circulating cytokines and inflammation indexes for avelumab maintenance in metastatic urothelial carcinoma. *Front Immunol* 2024;15:1401214. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1401214>
15. Yip S.M., Kaiser J., Li H., et al. Real-world outcomes in advanced urothelial cancer and the role of neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(3):e637-e644. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.12.009>
16. Barthelemy Ph., Lorient Y., Thibault C., et al. Updated results from AVENANCE: Real-world effectiveness of avelumab first-line maintenance (1LM) in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (aUC) and analysis of subsequent treatment. *J Clin Oncol* 2024;42(4):(suppl_561). https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.561
17. Bracarda S., Antonuzzo L., Maruzzo M., et al. READY: Real-world data from an Italian compassionate use program of avelumab first-line maintenance (1LM) treatment for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *J Clin Oncol* 2024;42(4):(suppl_558). https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.558

18. Grivas P, Barata PC, Moon HH, et al. Avelumab first-line maintenance therapy for locally advanced/metastatic urothelial carcinoma: Results from the real-world US PATRIOT-II study. *J Clin Oncol* 2024;42(4):(suppl_697). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.697
19. Bakaloudi D.R., Talukder R., Lin G.I., et al. Response and Outcomes of Maintenance Avelumab After Platinum-Based Chemotherapy (PBC) in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma (aUC): “Real World” Experience. *Clin Genitourin Cancer* 2023;21(5):584–593. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2023.06.008>
20. Omland L.H., Lindberg H., Carus A., et al. Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study. *Eur Urol Open Sci* 2020;24:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2020.12.002>
21. Niegisch G., Gerullis H., Lin S.W., et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer* 2018;9(8):1337–1348. <https://doi.org/10.7150/jca.23162>
22. Simeone J.C., Nordstrom B.L., Patel K., et al. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. *Cancer Epidemiol* 2019;60:121–127. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.03.013>
23. Тимофеев И.В., Алексеева Г.Н., Петкау В.В., и соавт. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU. *Онкоурология* 2021;17(3):102–109. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109>.
Tsimafeyeu I.V., Alekseeva G.N., Petkau V.V., et al. Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicenter registry study URRU. *Cancer Urology*. 2021;17(3):102–109. [https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109\(InRuss.\)](https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109(InRuss.))
24. Petkau V, Alekseeva G, Zukov R, et al. The association of access to systemic therapy and overall survival in metastatic bladder cancer in Russia: An analysis of URRU register. *J Clin Oncol* 2021;39(28_suppl):88–88. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.39.28_suppl.88.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гриднева Я.В.: сбор данных, написание текста статьи;
Волкова М.И.: сбор данных, написание, редактирование текста статьи;

Анжиганова Ю.В., Брагина В.С., Водолазский В.А., Глузман М.И., Зуков Р.А., Иванов А.М., Израелян Э.Р., Карабина Е.В., Копыльцов Е.И., Кельн А.А., Калпинский А.С., Лебединец А.А., Мочалова А.С., Новикова О.Ю., Орлова Р.В., Парсаданова Э.Л., Петкау В.В., Покатаев И.А., Румянцев А.А., Сафина С.З., Стативко О.А., Султанбаев А.В., Товбик Н.А., Шкурат А.О.: сбор данных, написание текста статьи;

Тимофеев И.В.: дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание 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

Яна Владимировна Гриднева
<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Мария Игоревна Волкова
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

AUTHORS' CONTRIBUTION

Gridneva Ya. V.: data collection, article writing;
Volkova M. I.: data collection, article writing, and article editing;

Anzhiganova Yu. V., Bragina V. S., Vodolazsky V. A., Gluzman M. I., Zukov R. A., Ivanov A. M., Israelyan E. R., Karabina E. V., Kopyltsov E. I., Cologne A. A., Kalpinsky A. S., Lebedinets A. A., Mochalova A. S., Novikova O. Yu., Orlova R. V., Parsadanova E. L., Petkau V. V., Pokataev I. A., Rumyantsev A. A., Safina S. Z., Stativko O. A., Sultanbaev A. V., Tovbik N. A., Shkurat A. O.: data collection, article writing;

Tsimafeyeu I. V.: study design, data collection and analysis, article writing.

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

Yana Vladimirovna Gridneva
<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Maria Igorevna Volkova
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Юлия Владимировна Анжиганова
<https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>

Варвара Сергеевна Брагина
<https://orcid.org/0009-0001-0258-2513>

Владислав Анатольевич Водолазский
<https://orcid.org/0000-0002-6839-5411>

Марк Игоревич Глузман
<https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>

Руслан Александрович Зуков
<https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>

Алексей Михайлович Иванов
<https://orcid.org/0000-0002-7858-7513>

Эдгар Рудикович Израелян
<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Елена Владимировна Карабина
<https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>

Евгений Иванович Копыльцов
<https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>

Артем Александрович Кельн
<https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>

Алексей Сергеевич Калпинский
<https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Андрей Александрович Лебединец
<https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>

Анастасия Сергеевна Мочалова
<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Ольга Юрьевна Новикова
<https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>

Рашида Вахидовна Орлова
<https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

Эльвира Левоновна Парсаданова
<https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>

Владислав Владимирович Петкау
<https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

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

Алексей Александрович Румянцев
<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Суфия Зыевна Сафина
<https://orcid.org/0000-0002-5309-8406>

Олеся Алексеевна Стативко
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>

Александр Валерьевич Султанбаев
<https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

Алексей Олегович Шкурат
<https://orcid.org/0000-0003-0776-724X>

Илья Валерьевич Тимофеев
<https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>

Yulia Vladimirovna Anzhiganova
<https://orcid.org/0000-0002-8388-466X>

Varvara Sergeevna Bragina
<https://orcid.org/0009-0001-0258-2513>

Vladislav Anatolyevich Vodolazsky
<https://orcid.org/0000-0002-6839-5411>

Mark Igorevich Gluzman
<https://orcid.org/0000-0002-8965-8364>

Ruslan Alexandrovich Zukov
<https://orcid.org/0000-0003-1576-5930>

Alexey Mikhailovich Ivanov
<https://orcid.org/0000-0002-7858-7513>

Edgar Rudikovich Israelyan
<https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>

Elena Vladimirovna Karabina
<https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>

Evgeny Ivanovich Kopyltsov
<https://orcid.org/0000-0003-3165-9118>

Artem Alexandrovich Cologne
<https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>

Alexey Sergeevich Kalpinsky
<https://orcid.org/0000-0002-2209-3020>

Andrey Alexandrovich Lebedinets
<https://orcid.org/0009-0002-0240-6656>

Anastasia Sergeevna Mochalova
<https://orcid.org/0000-0002-7681-5383>

Olga Yurievna Novikova
<https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>

Rashida Vakhidovna Orlova
<https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

Elvira Levonovna Parsadanova
<https://orcid.org/0009-0001-5470-0219>

Vladislav Vladimirovich Petkau
<https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

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

Alexey Alexandrovich Rumyantsev
<https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>

Sufiya Zyevna Safina
<https://orcid.org/0000-0002-5309-8406>

Olesya Alekseevna Stativko
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>

Alexander Valerievich Sultanbaev
<https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

Alexey Olegovich Shkurat
<https://orcid.org/0000-0003-0776-724X>

Ilya Valerievich Tsimafeyev
<https://orcid.org/0000-0002-7357-0392>

Конфликт интересов. Орлова Р.В., Покатаев И.А. являются членами редакционного совета журнала «Злокачественные опухоли», с 2019 г. Карабина Е.В., Румянцев А.А. являются членами редакционного совета журнала «Злокачественные опухоли», с 2023 г. Израелян Э.Р. является членом редакционной коллегии журнала «Злокачественные опухоли», с 2025 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.

Статья поступила в редакцию журнала 31.07.2025, прошла рецензирование 21.10.2025, принята к печати 12.01.2026

Conflict of interest. R. V. Orlova, I. A. Pokataev are members of the editorial board of the journal “Malignant Tumors” since 2019. E. V. Karabina, A. A. Rummyantsev are members of the editorial board of the journal “Malignant Tumors” since 2023. E. R. Israelyan has been a member of the editorial board of the journal “Malignant Tumors” since 2025 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.

Received 31 July 2025.

Reviewed 21 October 2025.

Accepted for publication 12 January 2026

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-071>

Структура герминальных патогенных вариантов, выявленных по результатам полногеномного секвенирования, у пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями в Ямало-Ненецком автономном округе

А.П. Чернова¹, М.В. Макарова^{2,3}, М.С. Беленикин², А.А. Криныцина², О.В. Сагайдак², Е.Н. Куликова⁴, М.Т. Капланова², О.С. Мишина², М.В. Немцова^{2,5}

¹ ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001, Ямало-Ненецкий автономный округ, Салехард, ул. Мира, 39;

² Общество с ограниченной ответственностью «Эвоген»; Россия, 115191, Москва 4-й Рощинский проезд, 20, стр. 5;

³ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁴ ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьская центральная городская больница»; Россия, 629806, Ямало-Ненецкий автономный округ, Ноябрьск, ул. Муравленко, 42-б;

⁵ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;

Контакты: Мария Владимировна Макарова makarova@evogenlab.ru

Резюме

Введение: Наследственные опухолевые синдромы (НОС) представляют собой группу генетически обусловленных заболеваний, при которых значительно возрастает риск развития различных видов опухолей по сравнению с общепопуляционным. Выявление герминальных патогенных вариантов, связанных с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО), имеет важное значение для их профилактики, своевременной диагностики и лечения. Научные исследования, проведенные на российских выборках пациентов с диагностированными ЗНО, позволяют определять генетические маркеры НОС, специфичные для различных этнических групп и выборок пациентов.

Цель исследования: анализ результатов полногеномного исследования 500 пациентов с ЗНО из Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) для выявления герминальных вариантов, связанных с развитием НОС у онкологических пациентов, с описанием структуры и частоты полученных генетических вариантов.

Методы: с 2021 г. в ЯНАО реализуются исследовательские проекты по определению генетических вариантов, ассоциированных с НОС, с применением технологии полногеномного секвенирования. В данное исследование включены 500 пациентов с ЗНО, при соответствии минимум одному из критериев: 1) ранний возраст манифестации ЗНО; 2) наличие ЗНО самостоятельных (первичных) множественных локализаций; 3) наличие определенных гистологических и иммуногистохимических особенностей ЗНО; 4) отягощенный онкологический семейный анамнез. Для пациентов проводили полногеномное секвенирование ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови. Выявленные варианты валидированы методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты: в результате проведенного полногеномного тестирования у 83 из 500 пациентов с ЗНО выявлены патогенные варианты (ПВ) в генах, связанных с канцерогенезом, что составляет 16,6%. В статье представлена структура выявленных ПВ в группах пациентов с опухолями молочной железы и яичников, у пациентов с колоректальным раком и ЗНО эндометрия, а также в гетерогенной группе пациентов с опухолями различного типа.

Заключение: впервые представлены результаты полногеномных исследований, проведенных в ЯНАО, проанализирована структура генетических вариантов у онкологических пациентов. Исследования генетических особенностей выборки пациентов ЯНАО позволяют не только выявить пациентов с повышенным риском развития рака, представить им профилактические меры и эффективное лечение, но и получить уникальную научную информацию, необходимую для разработки и адаптации молекулярно-генетических тестов с учетом особенностей выборки и международного опыта.

Ключевые слова: наследственные опухолевые синдромы (НОС), злокачественные новообразования (ЗНО), полногеномное секвенирование, патогенные варианты (ПВ), российская популяция, Ямало-Ненецкий автономный округ (ЯНАО)

Для цитирования: Чернова А.П., Макарова М.В., Беленикин М.С. и соавт. Структура герминальных патогенных вариантов, выявленных по результатам полногеномного секвенирования, у пациентов с диагностированными злокачественными

новообразованиями в Ямало-Ненецком автономном округе. Злокачественные опухоли 2026;16(1):33–48. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-071>

Structure of germline pathogenic variants associated with hereditary cancer syndromes in patients with malignant neoplasms from the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug based on whole-genome sequencing results

A. P. Chernova¹, M. V. Makarova^{2,3}, M. S. Belenikin², A. A. Krinitsina², O. V. Sagaydak², E. N. Kulikova⁴, M. T. Kaplanova², O. S. Mishina², M. V. Nemtsova^{2,5}

¹ Salekhard District Clinical Hospital; 39, Mira St., 629001 Salekhard, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Russia

² Limited Liability Company “Evogen”; 20, Bld. 5, 4th Roshchinsky Passage, 115191 Moscow, Russia;

³ Russian Research Center of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health of Russia; 86, Profsoyuznaya St., 117997 Moscow, Russia

⁴ Noyabrsk Central City Hospital; 42B, Muravlenko St., 629806 Noyabrsk, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Russia;

⁵ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorcheye St., 115522 Moscow, Russia;

Contacts: Maria Vladimirovna Makarova makarova@evogenlab.ru

Abstract

Introduction: Hereditary cancer syndromes (HCS) represent a group of genetically determined diseases where the risk of developing various types of tumors is significantly higher compared to the general population. Identifying germline pathogenic variants (PVs) associated with an increased risk of tumor formation is crucial for prevention, diagnosis, and treatment of patients. Scientific studies conducted on Russian patients with malignant neoplasms (MNs) will help to identify genetic markers of HCS that are specific to different ethnic groups and patient samples.

Aim: To analyze the results of whole-genome sequencing (WGS) of 500 patients with MNs from the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (YNAO) and to identify germline variants associated with the development of HCS in oncology patients, along with a description of the structure and frequency of the genetic variants obtained.

Methods: Since 2021, unique scientific projects aimed at identifying genetic variants associated with HCS have been implemented in YNAO using WGS. This study included 500 patients with MNs meeting at least one of the following criteria: 1) early age at onset of MN; 2) multiple primary MNs; 3) certain histological and immunohistochemical characteristics of MNs; 4) a significant family cancer history. Whole-genome sequencing of DNA isolated from peripheral blood lymphocytes was performed.

Results: WGS results demonstrated that 83 out of 500 patients with MNs were found to have PVs in genes associated with carcinogenesis, accounting for 16.6%. This article presents the structure of the identified PVs in groups of patients with breast and ovarian cancers, patients with colorectal cancer and endometrial cancer, as well as in a heterogeneous group of patients with various tumor types.

Conclusion: We have published the WGS results from YNAO for the first time and analyzed the structure of the obtained genetic variants in oncology patients. Research on the genetic characteristics of the patients from YNAO not only helps to identify patients at increased risk of developing cancer, providing them with preventive measures and effective treatment but also generates unique scientific information necessary for the development and adaptation of molecular genetic tests considering the sample's peculiarities and international experience.

Key words: hereditary cancer syndromes, malignant neoplasms, whole-genome sequencing, pathogenic variants, Russian population, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug

For citation: Chernova A.P., Makarova M.V., Belenikin M.S., et al. Structure of germline pathogenic variants associated with hereditary cancer syndromes in patients with malignant neoplasms from the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug based on whole-genome sequencing results. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2026;16(1):33–48 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-071>

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные опухолевые синдромы (НОС) представляют собой группу генетически обусловленных заболеваний, при которых значительно возрастает риск развития различных видов опухолей, по сравнению с общепопуляционным. Наследственные (герминальные) патогенные варианты в генах, ассоциированных с канцерогенезом, могут являться причиной НОС и существенно повышать риск развития опухолей разного типа. Выявление патогенных генетических вариантов (ПВ), ассоциированных с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО), имеет важное значение для эффективной профилактики, ранней диагностики и лечения. Выявление пациентов с повышенным риском развития опухолей дает возможность осуществления профилактических мероприятий, от наблюдения до превентивной хирургии, а также может влиять на подбор индивидуальной схемы лечения.

В последние годы в мире реализуются крупные научные инициативы по проведению полногеномных исследований, финансируемых государством, которые направлены на развитие современной персонализированной медицины. Австралия, Франция, Индия, Сингапур, Южная Корея и Великобритания объявили о своих научных проектах в области геномики, которые позволяют секвенировать от десятков тысяч до миллионов геномов здоровых людей и пациентов, имеющих различные заболевания [1]. Результаты, полученные в ходе реализации этих проектов, будут способствовать пониманию генетических особенностей различных этнических групп, развитию специфических диагностических тестов, созданию и применению таргетных лекарственных препаратов в рамках персонализированной медицины.

Российские исследования, посвященные молекулярно-генетической диагностике злокачественных новообразований (ЗНО), представляют особый интерес для определения генетических вариантов, связанных с развитием НОС у российских пациентов. Полученные результаты имеют значение как для отечественной науки — создание адаптированных и эффективных молекулярно-генетических тестов для пациентов многонациональной РФ, так и для исследователей в мире — возможность сравнения частот причинных вариантов в разных популяциях. Научные исследования, проведенные на российских выборках пациентов с ЗНО, позволяют выявлять герминальные генетические маркеры НОС, специфичные для различных этнических групп и выборок пациентов, а также определить пациентов и здоровых носителей с повышенным риском развития опухолей и совершенствовать подходы к их диагностике, наблюдению и лечению.

В настоящее время опыт изучения генетических особенностей российских пациентов с ЗНО ограничен. Одно из крупных исследований, включающее анализ данных генетического тестирования 3826 российских пациен-

тов с раком молочной железы (РМЖ), выявило высокий (30%) вклад генетического фактора в развитие данного заболевания, а также продемонстрировало особенности российского спектра мутаций. Существенным ограничением можно считать проведение молекулярно-генетического исследования только двух генов — *BRCA1* и *BRCA2*, у пациентов с РМЖ [2]. Другое большое исследование посвящено определению структуры герминальных патогенных вариантов генов *BRCA1/2*, выявленных при тестировании 1399 пациентов с раком яичников из 72 регионов России, с использованием количественной ПЦР и таргетного секвенирования нового поколения [3]. Одним из ограничений этого исследования авторы считают отсутствие информации об этнической принадлежности тестируемых пациентов и невозможности определить ПВ, специфические для различных этнических групп и выборок пациентов РФ.

В результате быстрого развития современных технологий в настоящее время секвенирование генома становится важным подходом, используемым для анализа генетических вариантов, ассоциированных с НОС, на больших выборках пациентов. Накопление массива генетических данных требует развития специализированных баз данных, учитывающих не только медицинские, но и популяционные особенности исследуемых пациентов [4]. Использование полногеномного секвенирования для онкологических пациентов значительно расширит возможности исследований и позволит получить более достоверные результаты.

С 2021 г. в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) реализуются исследовательские проекты по определению генетических вариантов, ассоциированных с НОС, с использованием полногеномных технологий. По результатам проектов описаны нетипичные клинические случаи НОС у пациентов с ЗНО, а также представлены выявленные ранее не описанные герминальные генетические варианты различной клинической значимости [5,6]. Исследования генетических особенностей выборки онкологических пациентов ЯНАО позволяют не только выявлять пациентов с повышенным риском развития рака, предоставлять им профилактические меры и эффективное лечение, но и накапливать уникальную научную информацию по распределению генетических вариантов в этом территориальном округе, разрабатывать адаптированные с учетом особенностей выборки и международного опыта молекулярно-генетические тесты.

Целью представленной работы является анализ результатов полногеномного исследования 500 пациентов с ЗНО из ЯНАО для выявления герминальных вариантов, связанных с развитием НОС у онкологических пациентов, с описанием структуры и частоты полученных генетических вариантов.

Таблица 1. Половозрастные характеристики обследованных пациентов

Table 1. Age and gender characteristics of the examined patients

№ п/п	Возраст	Пол		Всего
		Мужской	Женский	
1	18–24	5	3	8
2	25–29	0	5	5
3	30–34	1	17	18
4	35–39	5	36	41
5	40–44	10	69	79
6	45–49	14	99	113
7	50–54	17	55	72
8	55–59	11	36	47
9	60–64	18	41	59
10	65–69	6	22	28
11	70–74	4	13	17
12	75–79	1	6	7
13	80–85	0	6	6
	Всего	93	407	500

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

Проведена оценка структуры патогенных онкоассоциированных вариантов в выборке пациентов с ЗНО в ЯНАО, обследованных в 2021–2023 гг. В исследование включены 500 пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагностированными ЗНО при соответствии минимум одному из нижеперечисленных критериев: 1) возраст пациента на момент диагностики ЗНО меньше 50 лет; 2) ЗНО самостоятельных (первичных) множественных локализаций; 3) наличие гистологических и иммуногистохимических особенностей ЗНО (в частности, тройной негативный фенотип РМЖ, колоректальный рак (КРР) с микросателлитной нестабильностью, медуллярный рак щитовидной железы); 4) отягощенный онкологический семейный анамнез: диагностированные ЗНО у родственников I и (или) II степени родства.

Общее число обследованных пациентов — 500, из них 407 женщин (81,4%) и 93 мужчин (18,6%). Возраст обследованных пациентов от 18 до 84 лет, средний возраст $50,5 \pm 9,2$ лет (табл. 1).

Важно отметить, что хотя обследованные пациенты являются жителями ЯНАО, выборка является недостаточной для целесообразности выделения из нее единичных пациентов, относящихся к коренным малочисленным народам севера (ненцы, ханты, коми, селькупы и др.), поэтому выборку пациентов, описанную в нашем исследовании, можно характеризовать как смешанную.

Таблица 2. Локализация первичных ЗНО у участников исследования

Table 2. Localization of primary malignant neoplasms in study participants

№ п/п	Локализация первичного ЗНО (в т. ч. составе ПМЗНО)	Всего пациентов	Процент (%) от общего числа пациентов
1	Молочная железа	190	37,5
2	Колоректальный рак	75	15
3	Шейка матки	35	7
4	Тело матки (эндометрий)	32	6,5
5	ЗНО дыхательной системы, включая гортань, легкие и бронхи	27	5,5
6	Кожа	27	5,5
7	Щитовидная железа	15	3
8	Почка	14	3
9	Яичники	10	2
10	Желудок	10	2
11	Пищевод	8	1,5
12	Мочевой пузырь	5	1
13	Поджелудочная железа	5	1
14	Другие локализации (лимфопролиферативные заболевания, ЗНО без первичной выявленной локализации, ЗНО головного мозга, ЗНО гепатобилиарной системы)	47	9,5
	Всего	500	100

ЗНО — злокачественное новообразование; ПМЗНО — первично-множественные злокачественные новообразования

Данные о локализации первичных опухолей у исследуемых пациентов представлены в таблице 2.

Самая многочисленная группа включала 190 пациентов, имеющих первичное ЗНО молочной железы; 75 пациентов составили группу с локализацией опухоли в колоректальной области, группа пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗНО) составила 39 пациентов. Остальные 164 пациента имели различные локализации первичных опухолей, распределение пациентов по локализациям ЗНО показано в таблице 2. Все пациенты, включенные в проект, прошли предварительное консультирование у врача-онколога и (или) генетика с целью сбора семейного онкологического анамнеза.

Полногеномное секвенирование

Выделение ДНК проводилось из 200 мкл лейкоцитарного кольца периферической крови с использованием

набора QIAamp DNA blood Mini Kit (QIAGEN, Germany) по стандартному протоколу производителя. Качественная и количественная оценка проводилась спектрофотометрически и флуориметрически соответственно.

Полногеномное секвенирование проводилось с использованием реагентов и оборудования производства MGI (Китай). Для приготовления библиотек фрагментов использовалось MGIEasy FS PCR-Free DNA Library Prep (MGI, Китай). Все этапы работы, включая парноконцевое (2x150 п. о.) секвенирование, проводились в соответствии со стандартными протоколами производителя. Средняя глубина прочтения — 30x. Поиск вариантов нуклеотидной последовательности проводился с использованием аппаратного комплекса EVA Pro (Эвоген, Россия). EVA Pro представляет собой вычислительный узел для проведения биоинформатического анализа первичных данных полногеномного секвенирования с формированием файлов в формате vcf (variant call format), содержащих выявленные варианты нуклеотидной последовательности. Среднее число выявленных вариантов нуклеотидной последовательности — около 4,5 млн на образец. Дальнейшее клиническое аннотирование — поиск целевых вариантов нуклеотидной последовательности, проводился в первую очередь среди онкоассоциированных генов. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовалась база данных gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). Оценка клинической значимости выявленных генетических вариантов проводилась с использованием автоматизированного биоинформатического алгоритма ООО «Эвоген», специализированных баз данных (OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man <https://omim.org/>, NCBI — National Center for Biotechnology Information <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, VarSome — The Human Genomics Community <https://varsome.com/>, ACMG — American College of Medical Genetics and Genomics <https://www.acmg.net/>) и данных научной литературы. В процессе исследования анализировались патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS) в онкоассоциированных генах; варианты, классифицированные по различным критериям как нейтральные (доброкачественные, вероятно доброкачественные), в анализ не включались.

Все выявленные генетические варианты, репортируемые в заключение, валидированы референсным методом (секвенирование по Сэнгеру).

При формировании заключения по результатам полногеномного секвенирования использовалось «Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2)».

В случае выявления патогенного или вероятно патогенного варианта в онкоассоциированном гене по результатам полногеномного секвенирования проводилась оценка его каузативности: сопоставление результатов исследования с клинико-анамнестическими данными. Такая оценка

позволяет выделить следующие группы пациентов с ЗНО и патогенными вариантами:

- пациенты с верифицированными (подтвержденными) НОС;
- пациенты-носители патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с повышенным риском развития ЗНО;
- пациенты-носители патогенных вариантов в онкоассоциированных генах с неустановленной (недоказанной) каузативностью.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведения полногеномного тестирования у пациентов с ЗНО патогенные варианты выявлены у 83 из 500 пациентов, что составляет 16,6%. Клинические характеристики опухолей, пол и возраст пациентов и выявленные у них патогенные варианты представлены в таблице 3.

В рамках полногеномного секвенирования анализировались варианты как в кодирующих областях генома, так и глубокие интронные варианты, протяженные делеции/инсерции, однако в данной работе представлены только выявленные патогенные и вероятно патогенные экзонные варианты, поскольку в исследованной выборке не выявлены клинически значимые варианты в некодирующих областях генома и структурные варианты.

Всего в исследовании выявлен 91 патогенный вариант в генах, связанных с развитием опухолей. У 8 пациентов определено по два ПВ: у четырех пациентов с РМЖ и четырех пациентов с колоректальным раком. Структура генов, в которых выявлены ПВ у пациентов с различными типами ЗНО, представлена в таблице 4.

Структура выявленных патогенных вариантов у пациентов с диагностированными ЗНО молочной железы и яичников

Наибольшее число ПВ — 39 (включая повторяющиеся), выявлено у 35 пациентов с РМЖ, эта группа пациентов была самая многочисленная ($n = 190$). Всего герминальные патогенные варианты выявлены у 18,4% (35/190) пациентов с РМЖ. Мутации в гене *BRCA1* выявлены у 20 пациентов с РМЖ, мутации в гене *BRCA2* — у 5 пациентов. Среди патогенных вариантов в гене *BRCA1* у пациентов с РМЖ наиболее часто определяли мутацию rs80357906 — 10 пациентов. Этот вариант также выявили у двух пациенток с ПМЗНО — при локализации опухоли в обеих молочных железах, а также при локализации опухоли в молочной железе и яичниках. Вариант является «мутацией основателя» у российских пациентов и входит в панель для тестирования наиболее частых мутаций в России методом ПЦР, которая включает мутации *BRCA1*:5382insC

Таблица 3. Выявленные патогенные варианты у пациентов с ЗНО

Table 3. Identified pathogenic variants in patients with malignant neoplasms

№		Диагноз	Ген	Замена (hg38)	(rs)	
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ						
1	Ж	41	PMЖ T2N0M0, IIa ст., II кл. группа, ЭР-позитивный, HER2/неу-позитивный. Инвазивная неспецифическая карцинома, G2	ATM	(NM_000051.4): c.4407_4408del (p.Thr1471PhefsTer19)	-
2	Ж	42	PMЖ pT3N2aM0, IIIa ст., II кл. группа, ЭР-, ПР-позитивный, HER2/неу-негативный. Инвазивный рак неспецифического типа, G2	ATM	(NM_000051.4): c.6095G>A (p.Arg2032Lys)	rs139770721
3	Ж	45	PMЖ T2N0M0, II ст. Дольковый рак, G2	ATM	(NM_000051.4): c.5497-1G>A (NM_000051.4): c.6867dup (p.Glu2290Ter)	rs876660245 rs1555119834
4	Ж	39	PMЖ T2N0M0, IIa ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.181T > G (p.Cys61Gly)	rs28897672
5	Ж	58	PMЖ T2N1M0, II ст. Инфильтрирующий протоковый рак, G2	BRCA1	(NM_007300.4): c.1612C>T (p.Gln538Ter)	rs80356893
6	Ж	36	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инвазивная карцинома, G3	BRCA1	(NM_007300.4): c.116G>A (p.Cys39Tyr)	rs80357498
7	Ж	48	PMЖ T1cN0M0. Инвазивная карцинома, G1	BRCA1	(NM_007300.4): c.1961del (p.Lys654SerfsTer47)	rs80357522
8	Ж	39	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Протоковый рак, G2	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
9	Ж	40	PMЖ T4bN1M0, IIIb ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
10	Ж	41	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
11	Ж	44	PMЖ T2N0M0, IIa ст., II кл. группа, HER2/неу-негативный. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
12	Ж	47	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инфильтративная протоковая карцинома	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
13	Ж	48	PMЖ TхNхMх, IV ст. Инфильтрирующий протоковый рак, G1	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
14	Ж	48	PMЖ T4dN1M0, IIIb ст. Инфильтрирующий протоковый рак, G2	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
15	Ж	48	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
16	Ж	49	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
17	Ж	40	PMЖ T2N0M0, IIa ст., Инфильтрирующий протоковый рак, G3	BRCA1	(NM_007300.4): c.68_69del (p.Glu23ValfsTer17)	rs80357914
18	Ж	39	PMЖ T1bN0M0, Ia ст. Инфильтрирующий протоковый рак	BRCA1	(NM_007300.4): c.5256 + 1G>A	rs80358004
19	Ж	40	PMЖ T1bN0M0, Ia ст. Инфильтрирующий протоковый рак, G2	BRCA1	(NM_007300.4): c.5256 + 1G>A	rs80358004

№		Диагноз	Ген	Замена (hg38)	(rs)	
20	Ж	36	PMЖ T2N1M0, IIb ст., HER2/неу-позитивный. Инвазивный рак	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.3143del (p.Gly1048ValfsTer14)	rs886040100
21	Ж	64	PMЖ T2N1M0, IIb ст. Инвазивная аденокарцинома	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.4935del (p.Tyr1646IlefsTer8)	-
22	Ж	59	PMЖ T2N2M0, IIIa ст. Инфильтрирующий рак	<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4): c.469_470del (p.Lys157ValfsTer25)	rs397507739
23	Ж	42	PMЖ T4N3M0, IIIc ст. Инфильтрирующий протоковый рак, G2	<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4): c.8363G>A (p.Trp2788Ter)	rs80359080
24	Ж	44	PMЖ T2N1M0, IIb ст., HER2/неу-позитивный. Инвазивный рак	<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4): c.1888_1889insAA (p.Thr630LysfsTer15)	rs80359314
25	Ж	41	PMЖ T2N0M0, IIa ст. Инвазивный протоковый рак	<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4): c.5351dup (p.Asn1784LysfsTer3)	rs80359507
26	Ж	31	PMЖ T2N0M0, II ст. Инфильтрирующий протоковый рак	<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4): c.5722_5723del (p.Leu1908ArgfsTer2)	rs80359530
27	Ж	58	PMЖ T3N0M0, II ст. Инфильтрирующий протоковый рак	<i>FANCM</i>	(NM_020937.4): c.5101C>T (p.Gln1701Ter)	rs147021911
28	Ж	48	PMЖ T1cN0M0, Ia ст., HER2/неу-позитивный. Инвазивная карцинома	<i>FANCM</i>	(NM_020937.4): c.1972C>T (p.Arg658Ter)	rs368728266
29	Ж	46	PMЖ T1cN1M0, IIa ст. Инфильтрирующий протоковый рак	<i>MSH3</i>	(NM_002439.5): c.2686G > T (p.Gly896Ter)	rs777054839
30	Ж	48	PMЖ T1N0M0, I ст. Дольковый рак	<i>NBN</i>	(NM_002485.5): c.657_661del (p.Lys219AsnfsTer16)	rs587776650
31	Ж	45	PMЖ T2N0M0, IIa ст. Инвазивный протоковый рак	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
32	Ж	47	PMЖ T1bN0M0, I ст. Люминальный A тип. Инвазивный рак неспецифического типа	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
33	Ж	42	PMЖ T2N1M0, IIIa ст.	<i>PALB2</i>	(NM_024675.4): c.759del (p.Ser254GlnfsTer25)	rs1060499830
				<i>RAD50</i>	(NM_005732.4): c.2947_2950del (p.Val983Ter)	rs1233959733
34	Ж	63	PMЖ T2N3bM0, III ст.	<i>PALB2</i>	(NM_024675.4): c.759del (p.Ser254GlnfsTer25)	rs1060499830
				<i>RAD50</i>	(NM_005732.4): c.2947_2950del (p.Val983Ter)	rs1233959733
35	Ж	40	PMЖ T1bN0M0, Ia ст. Инфильтрирующий протоковый рак	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5180G>A (p.Gly1727Glu)	rs80356860
				<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.1100del (p.Thr367MetfsTer15)	rs555607708
ЗНО ЯИЧНИКОВ						
1	Ж	53	РЯ T2N1M0. Папиллярная аденокарцинома	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.181T > G (p.Cys61Gly)	rs28897672
2	Ж	48	РЯ T3cN0M1, IV ст. Папиллярная аденокарцинома, G2	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5574G>A (p.Trp1858Ter)	rs80356914
3	Ж	59	РЯ T2aN0M0, IIa ст. Переходноклеточный рак, G3	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.3268C>T (p.Gln1090Ter)	rs80357402

№		Диагноз	Ген	Замена (hg38)	(rs)	
4	Ж	39	РЯ Т2bN1M0, IIIa ст. Серозная аденокарцинома, G3	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
5	Ж	62	РЯ Т3cN0M0, IIIc ст. Серозная аденокарцинома яичников, G3	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
6	Ж	64	РЯ Т3cN0M0, III ст. Аденокарцинома	<i>RAD51D</i>	(NM_002878.4): c.757C>T (p.Arg253Ter)	rs137886232
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК						
1	М	65	ЗНО ректосигмоидного соединения Т3N2M0, IIIa ст. Аденокарцинома кишечного типа	<i>BLM</i>	(NM_001287248.2): c.517C>T (p.Gln173Ter)	rs200389141
				<i>NBN</i>	(NM_002485.5): c.657_661del (p.Lys219AsnfsTer16)	rs587776650
2	М	54	ЗНО печеночного изгиба ободочной кишки Т3N2M1, IV ст.	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.66dup (p.Glu23ArgfsTer18)	rs80357783
				<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
3	М	58	ЗНО поперечной ободочной кишки Т3N1M0, IIIb ст.	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5224C>T (p.Gln1742Ter)	rs878854957
4	М	72	ЗНО сигмовидной кишки Т4N1M1, IV ст. Аденокарцинома	<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.1100del (p.Thr367MetfsTer15)	rs555607708
5	Ж	37	ЗНО восходящего отдела ободочной кишки Т4N0M0, IIb ст. Умеренно дифференцированная аденокарцинома	<i>MLH1</i>	(NM_000249.3): c.350C>T (p.Thr117Met)	rs63750781
6	Ж	43	ЗНО ректосигмоидного отдела толстой кишки рТ3N1aM1, IVa ст., II кл. группа. Инвазивная муцинозная аденокарцинома, G2, MSI-H	<i>MLH1</i>	(NM_000249.3): c.350C>T (p.Thr117Met)	rs63750781
7	М	48	ЗНО восходящего отдела ободочной кишки рТ4bN1bM1, IVb ст., II кл. группа. Низкодифференцированная аденокарцинома. KRAS mut, MSI-H	<i>MSH2</i>	(NM_000251.2): c.1906G > C (p.Ala636Pro)	rs63750875
				<i>BRCA2</i>	(NM_000059.4):c.6644_6647del (p.Tyr2215SerfsTer13)	rs80359616
8	Ж	71	ЗНО ректосигмоидного соединения Т4aN0M0, IIb ст. Аденокарцинома, G1	<i>PMS2</i>	(NM_000535.5): c.861_864del (p.Arg287SerfsTer19)	rs267608154
9	Ж	42	ЗНО ободочной кишки Т3N1cM0, III ст.	<i>PMS2</i>	(NM_000535.5): c.631C>T (p.Arg211Ter)	rs760228510
10	Ж	35	ЗНО сигмовидной кишки Т2N0M0, I ст. Аденокарцинома	<i>RAD51C</i>	(NM_058216.3): c.905-2_905-1del	rs587781995
11	Ж	45	ЗНО сигмовидной кишки Т4N1M1, метастазы в кости, легкие, брюшину, IV ст. Аденокарцинома	<i>RECQL4</i>	(NM_004260.4): c.1048_1049del (p.Arg350GlyfsTer21)	rs746636748
12	Ж	43	ЗНО прямой кишки рТ4N0M0, IIb ст. Аденокарцинома	<i>ATM</i>	(NM_000051.4): c.8615_8616del (p.His2872ArgfsTer8)	rs1232259438
				<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.1100del (p.Thr367MetfsTer15)	rs555607708
ЗНО ТЕЛА МАТКИ (ЭНДОМЕТРИЯ)						
1	Ж	48	ЗНО тела матки (эндометрия) Т1aN0M0, I ст., G2	<i>FAN1</i>	(NM_014967.5): c.929C > G (p.Ser310Ter)	rs201220536

№		Диагноз	Ген	Замена (hg38)	(rs)	
2	Ж	50	ЗНО эндометрия T3aN2M0, IIIc ст. Аденокарцинома	<i>MSH2</i>	(NM_000251.3): c.2633_2634del (p.Glu878AlafsTer3)	rs63751618
ПМЗНО						
1	Ж	57	ПМЗНО: 1) ЗНО правой молочной железы pT2N0M0, II ст., инфильтративный протоковый рак; 2) ЗНО яичников cT3cN0M0, III ст., серозная карцинома яичников	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.4752C>G (p.Tyr1584Ter)	rs80357433
2	Ж	47	ПМЗНО: 1) РМЖ T2N1M0, IIb ст. Инвазивный рак молочной железы. 2) Рак яичников T2cN0M0. Серозная карцинома	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
3	Ж	60	ПМЗНО: 1) ЗНО правой молочной железы T2N1M0; 2) ЗНО левой молочной железы T1N0M0. Инвазивная карцинома	<i>BRCA1</i>	(NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74)	rs80357906
4	Ж	63	ПМЗНО: 1) ЗНО прямой кишки T4aN0M0, IIb ст.; 2) ЗНО кожи (меланома) T1N0M0	<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.319+2T>A	rs587782401
5	Ж	64	ПМЗНО: 1) ЗНО молочной железы, T2N1M0, IIIb ст.; 2) ЗНО кожи, базалиома	<i>FANCM</i>	(NM_020937.4): c.1972C>T (p.Arg658Ter)	rs368728266
6	Ж	64	ПМЗНО: 1) ЗНО молочной железы. Инфильтрирующий протоковый рак; 2) ЗНО ректосигмоидного соединения толстой кишки. Аденокарцинома	<i>MSH3</i>	(NM_002439.5): c.2319-1G>A	rs866260675
7	Ж	45	ПМЗНО: 1) ЗНО кожи спины T1N0M0, I ст., III кл. группа, базалиома; 2) ЗНО щитовидной железы T1N0M0, I ст., III кл. группа	<i>MUTYH</i>	(NM_001128425.1):c.1103G>A (p.Gly368Asp)	rs36053993
8	М	64	ПМЗНО: 1) ЗНО восходящего отдела ободочной кишки, муцинозная аденокарцинома; 2) ЗНО предстательной железы, ацинарная аденокарцинома	<i>MUTYH</i>	(NM_001128425.1):c.1103G>A (p.Gly368Asp)	rs36053993
9	М	64	ПММР: 1) ЗНО гортани, плоскоклеточный ороговевающий рак; 2) ЗНО легкого, низкодифференцированная аденокарцинома	<i>TP53</i>	(NM_000546.6): c.637C>T (p.Arg213Ter)	rs397516436
РАЗЛИЧНЫЕ ТИПЫ ЗНО						
1	Ж	71	ЗНО кожи (меланома) TxN3bM0, III ст.	<i>BLM</i>	(NM_001287246.2):c.2207_2212delATCTGA insTAGATTC (p.Tyr736LeufsTer5)	rs113993962
2	М	43	ЗНО кожи (меланома)	<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.1100del (p.Thr367MetfsTer15)	rs555607708
3	Ж	64	ЗНО кожи T4bN0M0, IIIb ст. Злокачественная меланома, G1	<i>MUTYH</i>	(NM_001128425.1):c.1103G>A (p.Gly368Asp)	rs36053993
4	Ж	62	ЗНО щитовидной железы T3N0M0, III ст. Папиллярная аденокарцинома	<i>CHEK2</i>	(NM_007194.4): c.1100del (p.Thr367MetfsTer15)	rs555607708
5	М	56	ЗНО правой почки T1N0M0, I ст.	<i>FAN1</i>	(NM_014967.5): c.1741del (p.Arg581GlufsTer32)	-
6	Ж	52	ЗНО кожи, базалиома	<i>FAN1</i>	(NM_014967.5): c.2245C>T (p.Arg749Ter)	rs387907279
7	М	54	ЗНО желудка T3N2M0, IIIb ст. Аденокарцинома, нейроэндокринный рак, G3	<i>FANCA</i>	(NM_000135.4): c.3788_3790del (p.Phe1263del)	rs397507553
8	Ж	41	ЗНО кожи, базалиома	<i>FANCD2</i>	(NM_001319984.2):c.904C>T (p.Arg302Trp)	rs121917787
9	Ж	47	ЗНО шейки матки T2aN1M0, IIIb ст. Плоскоклеточный рак	<i>FANCD2</i>	(NM_001319984.2):c.3803G>A (p.Trp1268Ter)	rs757499508
10	Ж	31	ЗНО шейки матки cT1N0M0, Ia ст. Плоскоклеточная карцинома	<i>FANCM</i>	(NM_020937.4): c.5101C>T (p.Gln1701Ter)	rs147021911

№		Диагноз	Ген	Замена (hg38)	(rs)	
11	Ж	45	ЗНО щитовидной железы, папиллярный рак	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
12	Ж	55	ЗНО соединительной и мягких тканей. Дермато-фибросаркома	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
13	М	56	Рак пищевода T1N0M0, I ст. Плоскоклеточный рак	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
14	М	61	ЗНО верхней стенки носоглотки T2N2M0, III ст. Низкодифференцированный рак	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6 c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
15	М	67	Рак предстательной железы T4NxM1. Аденокарцинома	<i>NTHL1</i>	(NM_002528.6): c.244C>T (p.Gln82Ter)	rs150766139
16	Ж	52	Рак шейки матки pT3bN0M0, IIb ст. Плоскоклеточный неороговевающий рак	<i>PMS2</i>	(NM_000535.5): c.2192_2196del (p.Leu731CysfsTer3)	rs63750695
17	Ж	42	Рак шейки матки T2bN0M0, IIb ст. Плоскоклеточный неороговевающий рак	<i>TNFRSF13B</i>	(NM_012452.3): c.95_96dup (p.Ser33AspfsTer52)	–
18	М	40	ЗНО мочевого пузыря T1N0M1, метастазы в кости. Уротелиальная карцинома, G3	<i>LZTR1</i>	(NM_006767.4): c.963G>A (p.Trp321Ter)	–
19	Ж	53	ЗНО поджелудочной железы T3N1M0, III ст. Аденокарцинома	<i>ATM</i>	(NM_000051.4): c.6572 + 1G>A	rs587779856

РМЖ — рак молочной железы; РЯ — рак яичников; ЗНО — злокачественное новообразование; ПМЗНО — первично-множественные злокачественные новообразования.

Жирным выделены каузативные генетические варианты, ассоциация которых с фенотипом (риском развития конкретных злокачественных новообразований) доказана.

(rs80357906), 4153delA (rs80357711), Cys61Gly (rs28897672), 3819delGTA AAA (rs80357609), 185delAG (rs80357713), 3875delGTCT (rs80357868), 2080delA (rs80357522) и *BRCA2*:6174delT (rs80359550) [7].

Кроме варианта rs80357906 в гене *BRCA1* выявлены и другие варианты: rs28897672, rs80356893, rs80357498, rs80357522, rs80357914, rs80358004 (встретился у двух пациентов), rs886040100, rs80356860, при этом только два из них — rs28897672 и rs80357522, входят в панель «частых» мутаций. Один из выявленных вариантов у пациентки с РМЖ ранее не описан (NM_007300.4):c.4935del (p.Tyr1646IlefsTer8). Еще один ПВ в гене *BRCA1* определен у пациентки с ПМЗНО (РМЖ + РЯ), который тоже не входит в панель «частых» мутаций. В группе пациентов с РЯ вывели 5 ПВ в гене *BRCA1* — rs28897672, rs80356914, rs80357402, rs80357906, rs137886232.

В гене *BRCA2* у пациентов с РМЖ определены 5 ПВ: rs397507739, rs80359080, rs80359314, rs80359507, rs80359530, при этом мутаций из панели «частых» в нашем исследовании не встретилось.

Кроме ПВ в генах *BRCA1/2* у пациентов с РМЖ выявлены 4 мутации в гене *ATM* (rs139770721, rs876660245, rs1555119834), причем один из вариантов ранее не описан (NM_000051.4):c.4407_4408del (p.Thr1471PhefsTer19). Также в группе РМЖ определены герминальные ПВ в генах *FANCM*, *MSH3*, *NBN*, *NTHL1*, *PALB2*, *RAD50*, *CHEK2*, а у пациентов с РЯ — в гене *RAD51D*.

У 4 пациентов с РМЖ выявлено по два ПВ (табл. 3). У пациентки 45 лет выявлены два варианта в гене *ATM* (rs876660245, rs1555119834), у пациентки 40 лет — ПВ в генах *BRCA1* (rs80356860) и *CHEK2* (rs555607708). У двух родственниц пациенток с РМЖ — матери (63 г.) и дочери (42 г.), выявлены два варианта — в генах *PALB2* (rs1060499830) и *RAD50* (rs1233959733). Учитывая наследование и распределение вариантов в семье, можно предположить материнское происхождение ПВ.

Структура выявленных патогенных вариантов у пациентов с диагностированными колоректальным раком и раком эндометрия

Всего в группе колоректального рака ПВ выявлены у 12 из 75 пациентов (16%), мутации — в генах *BLM* (rs200389141), *NBN* (rs587776650), *BRCA1* (rs80357783 rs878854957), *BRCA2* (rs80359616), *NTHL1* (rs150766139), *CHEK2* (rs555607708), *MLH1* (rs63750781), *MSH2* (rs63750875), *PMS2* (rs267608154, rs760228510), *RAD51C* (rs587781995), *RECQL4* (rs746636748), *ATM* (rs1232259438). У пациентов с ЗНО эндометрия ПВ выявлены в генах *FAN1* (rs201220536), *MSH2* (rs63751618).

У четырех пациентов с КРР выявлено по два патогенных герминальных варианта для каждого пациента. У мужчины 64 лет с опухолью ректосигмоидного соединения выявили ПВ в генах *BLM* (NM_001287248.2):

Таблица 4. Структура генов, в которых выявлены ПВ у пациентов с различными типами ЗНО

Table 4. Structure of genes in which PVs were identified in patients with different types of malignant neoplasms

Гены/локализация первичной опухоли	РМЖ	РЯ	КРР	РЭ	ПМЗНО	Другие типы ЗНО	Всего ПВ
<i>ATM</i>	4	–	1	–	–	1	6
<i>BRCA1</i>	20	5	2	–	3	–	30
<i>BRCA2</i>	5	–	1	–	–	–	6
<i>BLM</i>	–	–	1	–	–	1	2
<i>CHEK2</i>	1	–	2	–	1	2	6
<i>PALB2</i>	2	–	–	–	–	–	2
<i>RAD50</i>	2	–	–	–	–	–	2
<i>RAD51C</i>	–	–	1	–	–	–	1
<i>RAD51D</i>	–	1	–	–	–	–	1
<i>FAN1</i>	–	–	–	1	–	2	3
<i>FANCA</i>	–	–	–	–	–	1	1
<i>FANCD2</i>	–	–	–	–	–	2	2
<i>FANCM</i>	2	–	–	–	1	1	4
<i>MLH1</i>	–	–	2	–	–	–	2
<i>MSH2</i>	–	–	2	1	–	–	3
<i>PMS2</i>	–	–	2	–	–	1	3
<i>MSH3</i>	1	–	–	–	1	–	2
<i>MUTYH</i>	–	–	–	–	2	1	3
<i>NTHL1</i>	1	–	–	–	–	5	6
<i>TP53</i>	–	–	–	–	1	–	1
<i>NBN</i>	1	–	1	–	–	–	2
<i>RECQL4</i>	–	–	1	–	–	–	1
<i>TNFRSF13B</i>	–	–	–	–	–	1	1
<i>LZTR1</i>	–	–	–	–	–	1	1
	39	6	16	2	9	19	91

РМЖ — рак молочной железы; РЯ — рак яичников; КРР — колоректальный рак; РЭ — рак эндометрия; ЗНО — злокачественное новообразование; ПМЗНО — первично-множественные злокачественные новообразования; ПВ — патогенный вариант.

c.517C>T (p.Gln173Ter) и *NBN* (NM_002485.5):c.657_661del (p.Lys219AsnfsTer16). У мужчины 54 лет с опухолью печеночного изгиба ободочной кишки выявили варианты в генах *BRCA1* (NM_007300.4):c.66dup (p.Glu23ArgfsTer18) и *NTHL1* (NM_002528.6):c.244C>T (p.Gln82Ter). У женщины 43 лет с раком прямой кишки определили ПВ в гене *ATM* (NM_000051.4):c.8615_8616del (p.His2872ArgfsTer8) и гене *CHEK2* (NM_007194.4):c.1100del (p.Thr367MetfsTer15). У мужчины 48 лет с раком восходящего отдела ободочной кишки выявили два ПВ в генах *MSH2* (NM_000251.2):c.1906G>C (p.Ala636Pro) и *BRCA2* (NM_000059.4):c.6644_6647del (p.Tyr2215SerfsTer13).

Шесть ПВ в генах *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, выявленные у наших пациентов с КРР и РЭ, подтверждают диагноз синдрома Линча.

У двух пациентов с ПМЗНО при локализации одной из опухолей в колоректальной области определены ПВ в генах *MUTYH* и *CHEK2*.

Структура выявленных вариантов у пациентов с различными типами опухолей

Еще одна группа пациентов, которая отвечала критериям отбора, включала пациентов с опухолями разного типа: с меланомой, раком шейки матки, папиллярным раком щитовидной железы, опухолями желудка, почки, мочевого пузыря и др. Эта группа отличалась большой гетерогенностью по локализации первичной опухоли, поэтому в нее включали пациентов при наличии раннего возраста манифестации опухоли или при существовании семейного анамнеза ЗНО. По результатам исследования в этой группе выявлены 14 патогенных вариантов в следующих генах: *BLM*, *CHEK2*, *MUTYH*, *FAN1*, *FANCA*, *FANCD2*, *FANCM*, *NTHL1*, *PMS2*, *TNFRSF13B*, *LZTR1*, *ATM*. Вариант гена *CHEK2* (rs555607708) выявлен у двоих неродственных пациентов — мужчина (63 г.) с меланомой и женщина (62 г.) с папиллярной аденокарциномой щитовидной

железы. Наиболее частым в этой группе являлся вариант *NTHL1* (NM_002528.6):c.244C>T (p.Gln82Ter) — выявлен у 5 пациентов. Биаллельные варианты гена *NTHL1* ассоциированы с аутосомно-рецессивным полипозным синдромом (OMIM 616415), однако по отдельным научным данным гетерозиготные варианты в этом гене могут быть ассоциированы с риском развития ЗНО, незначительно превышающим общепопуляционный [8]. В то же время другие исследования показывают, что распространенность моноаллельных вариантов гена *NTHL1* в группе пациентов с различными типами ЗНО (n = 11081) существенно не отличалась от контрольной группы [9]. Биаллельные варианты генов *FANCA*, *FANCD2*, *FANCM* ассоциированы с развитием анемии Фанкони (OMIM 227650, OMIM 227646, OMIM 609053), гена *MUTYH* — с *MUTYH*-ассоциированным полипозом (OMIM 608456). Варианты в гене *TNFRSF13B* приводят к развитию иммунодефицита (OMIM 240500) с повышенным риском развития злокачественных новообразований у пациента. Моноаллельные варианты в гене *LZTR1* ассоциированы с развитием шванноматоза (OMIM 615670).

ОБСУЖДЕНИЕ

Последние годы молекулярная диагностика наследственных форм опухолей, таких как РМЖ, РЯ, была сосредоточена на двух генах с высокой пенетрантностью — *BRCA1* и *BRCA2*. Идентификация патогенных герминальных вариантов в генах *BRCA1/BRCA2* оказывает влияние на наблюдение и обследование как больных, так и членов их семей [10]. В структуре ПВ, выявленных в ЯНАО, наиболее часто встречается вариант в гене *BRCA1* (NM_007300.4): c.5329dup (p.Gln1777ProfsTer74), rs80357906 (тривиальное обозначение — 5382insC), который является самым частым ПВ в российской выборке онкологических пациентов, особенно с РМЖ. В России, в т. ч. ЯНАО, существует

выраженный эффект основателя, мутация 5382insC представлена у пациентов с РМЖ и РЯ чаще других ПВ [11]. Однако из панели «частых мутаций», показанных для российской выборки, в нашем исследовании пациентов из ЯНАО кроме rs80357906 встретились только два варианта — rs28897672 и rs80357522.

Идентификация патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* играет ключевую роль в диагностике, прогнозе, профилактике и терапии *BRCA*-ассоциированного рака. Исследования, оценивающие мутационный статус генов *BRCA1/2*, показали лучший ответ у пациентов с мутациями в этих генах при лечении препаратами платины. Кроме того, для лечения *BRCA*-положительного РМЖ и РЯ, а впоследствии и рака поджелудочной железы и кастрационно-резистентного рака предстательной железы, одобрены PARP-ингибиторы [12].

В настоящее время при проведении генетического тестирования и выявлении патогенного генетического варианта, пациенту рекомендуется медицинское наблюдение в связи с риском развития вторых первичных солидных опухолей, а также для него возможно изменение или дополнение имеющейся схемы лечения. Пациентам ЯНАО с выявленными патогенными вариантами генов *BRCA1* и *BRCA2* рекомендована консультация врача-онколога для решения вопроса о расширении объема хирургического лечения, а также включения в схему лечения мишень-специфических (ингибиторы PARP) противоопухолевых лекарственных препаратов, согласно действующим клиническим рекомендациям. Из 83 пациентов у 43 выявлены патогенные варианты в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, носительство которых является причиной развития синдрома *BRCA*-ассоциированного РМЖ/РЯ и синдрома Линча, что может быть показанием к использованию персонализированной терапии: применению таргетных лекарственных препаратов, иммунотерапии и выполнению профилактических хирургических вмешательств (расширению объема хирургического лечения) (табл. 5). Следует обратить вни-

Таблица 5. Пациенты, для которых возможно применение персонализированной терапии с учетом носительства выявленного генетического варианта

Table 5. Patients for whom personalized therapy may be used, taking into account the carriage of the identified genetic variant

Гены	Число пациентов	Доля от всех носителей патогенных вариантов, %	PARP-ингибиторы (мужчины и женщины)	Иммунотерапия (мужчины и женщины)	Профилактическая мастэктомия/овариоэктомия (женщины)
<i>BRCA1</i>	29	34	36 (42,4%)	–	32 (37,6%)
<i>BRCA2</i>	5	5,9			
<i>PALB2</i>	2	2,4			
<i>MLH1</i>	2	2,4		7 (8,2%)	
<i>MSH2</i>	1	1,2			
<i>PMS2</i>	3	3,5			
<i>MSH2 + BRCA2</i>	1	1,2			
Всего	43	50,6			

мание на случаи выявления патогенных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* при КРР. С одной стороны, имеются научные данные в пользу повышенного риска развития колоректального рака у носителей патогенных гетерозиготных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2* [13]. С другой стороны, установить вклад герминального варианта в развитие КРР в конкретном клиническом случае можно с помощью исследования образца опухолевой ткани для поиска соматических вариантов, что не входило в состав нашего исследования. Без проведения дополнительных исследований назначение таргетных препаратов, которые эффективны при *BRCA*-ассоциированном РМЖ и РЯ (PARP-ингибиторов), пациентам с КРР не показано. Однако пациентам-носителям патогенных вариантов *BRCA1* или *BRCA2* рекомендован скрининг новообразований других локализаций, обусловленный данными вариантами, а также определение статуса носительства у родственников I/II степени родства с целью определения риска развития ЗНО и формирования для них мероприятий по обследованию, профилактике и раннему выявлению заболевания на ранней стадии.

Пример эффективности персонализированной терапии при выявлении НОС представлен в работе по результатам НИР 2022 г. — описаны два клинических случая, в которых с применением полногеномного секвенирования удалось установить синдром Ли—Фраумени и синдром Линча и подобрать терапию [5].

Также в нашем исследовании часто выявляли патогенные варианты в генах *MUTYH* (rs36053993) и *NTHL1* (rs150766139) в гетерозиготном состоянии, особенно у пациентов с различными типами опухолей. Оба этих гена, как и гены *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, участвуют в процессах репарации ДНК и сохраняют целостность генома, но каузативность гетерозиготных вариантов *MUTYH* и *NTHL1* сомнительна. Ген *MUTYH* (*MutYH*) располагается в локусе 1p34.1 и кодирует белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в восстановлении окислительного повреждения гуанина. Гомозиготные герминальные мутации в нем связаны с развитием *MUTYH*-ассоциированного полипоза толстой кишки, а гетерозиготные варианты в некоторых популяциях связаны с повышенным риском развития колоректального рака [14]. В нашем исследовании гетерозиготный герминальный вариант гена *MUTYH* (NM_001128425.1):c.1103G>A (p.Gly368Asp) определен у двух пациентов с ПМЗНО и у одного из группы различных типов опухолей. Данный вариант имеет высокую частоту встречаемости согласно базе данных gnomAD Genomes v4.1.0 — 0,00333 (0,333%). В настоящее время в России недостаточно информации о распределении ПВ гена *MUTYH* у онкологических пациентов и лиц без ЗНО. Отечественное исследование 2018 г., в рамках которого обследовано 104 российских пациента с множественными полипами толстой кишки, продемонстрировало ассоциацию с заболеванием не только биаллельных, но и моноаллельных вариантов гена *MUTYH* [15]. Однако существует и другая точка зрения: хотя частота мутаций *MUTYH* значи-

тельно выше у пациентов с полипозом толстой кишки, нет различий в распространенности этих мутаций у пациентов с раком молочной железы [16]. Однозначный вывод о риске можно сделать только после проведенного тестирования мутаций в гене *MUTYH* у российских пациентов с различными типами опухолей в сравнении с группой контроля, а до тех пор к носительству гетерозиготного варианта у пациента стоит относиться с осторожностью.

Другим частым вариантом в нашем исследовании является ПВ в гене *NTHL1* (NM_002528.6):c.244C>T (p.Gln82Ter), он выявлен у 5 пациентов с различным типом опухолей и у одного пациента с РМЖ. Ген *NTHL1* расположен на коротком плече хромосомы 16 и кодирует белок с двойной функцией: ДНК-гликозилазой и активностью расщепления цепи ДНК [17]. Он принадлежит к семейству эндонуклеаз III и играет важную роль в репарации ДНК. Наиболее известная функция белка NTHL1 связана с восстановлением поврежденных пиримидиновых оснований, вызванных окислением свободными формами кислорода, способствуя защите и поддержанию целостности генома [18]. Ген *NTHL1* является одним из индукторов пути репарации эксцизионных оснований (BER), где он распознает и разрезает место повреждения ДНК, создавая одноцепочечный разрыв [19]. Вариант гена *NTHL1* (NM_002528.6):c.244C>T (p.Gln82Ter) является известной европейской «мутацией основателя», в частности, его распространенность в финской популяции составляет 0,00396 (0,396%) (gnomAD Genomes v4.1.0), а частота аллеля согласно данным клинко-генетической базы ОО «Эвоген» (выборка более 35000 практически здоровых лиц) — 0,00173 (0,173%). Современные исследования показывают, что риск развития новообразований, обусловленных гетерозиготными герминальными вариантами *NTHL1*, вероятно, не превышает общепопуляционный или незначительно выше общепопуляционного [20–22].

Определение патогенных вариантов в онкоассоциированных генах для группы пациентов с различными нетипичными опухолевыми локализациями, особенно в генах с аутосомно-рецессивным типом наследования, является интересным наблюдением. В мире пока недостаточно информации о влиянии гетерозиготных вариантов таких генов на развитие онкологических заболеваний, но сегодня с использованием полногеномных и полноэкзомных исследований появляются данные о развитии опухолей нетипичной локализации у носителей герминальных патогенных гетерозиготных вариантов в генах, связанных с аутосомно-рецессивными заболеваниями.

Поскольку применение полногеномного секвенирования в рутинной клинической практике остается дорогостоящим, недоступным и не всегда целесообразным, а тестирование на наиболее распространенные мутации ограничено отдельными генами и нозологиями, нами сформирована универсальная NGS-панель для выявления мутаций, ассоциированных с НОС. Оптимальная NGS-панель может включать все экзоны, экзон-интронные границы размером 20 п. н. о. до 5'-конца и 20 п. н. о. после 3'-конца

каждого экзона 44 генов: *APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EGFR, EPCAM, FH, FLCN, HOXB13, MEN1, MITF, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NTHL1, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, RET, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL*.

Таким образом, в данную панель включены все онкоассоциированные гены, патогенные и вероятно патогенные каузативные варианты в которых были выявлены в процессе нашего исследования, либо имеют доказанную ассоциацию с развитием НОС по данным научной литературы. Панель может быть использована в случаях, когда ранее проведенные молекулярно-генетические исследования не выявили каузативный вариант и рекомендовано NGS-тестирование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение генетического тестирования и своевременное выявление генетических вариантов, связанных с НОС, несомненно, является необходимым для диагно-

стики пациентов и расширения возможностей подбора эффективной персонализированной терапии и плана наблюдения. Впервые опубликованы результаты полногеномного исследования, проведенного в автономном округе РФ и проанализированы полученные данные. Исследование генетических особенностей выборки пациентов Ямало-Ненецкого автономного округа позволяет не только выявлять пациентов с повышенным риском развития рака, предоставлять им профилактические меры и эффективное лечение, но и получить уникальную научную информацию, необходимую для разработки и адаптации молекулярно-генетических тестов с учетом особенностей выборки и международного опыта.

БЛАГОДАРНОСТИ

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам лаборатории ООО «Эвоген» за проведение полного комплекса исследований, связанных с полногеномным секвенированием и валидацией найденных вариантов методом секвенирования по Сэнгеру.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ramos E. Genetic Counseling, Personalized Medicine, and Precision Health. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10(9):a036699. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036699>
2. Снигирева Г.П., Румянцева В.А., Новикова Е.И. и др. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Альманах клинической медицины* 2019;47(1):54–65.
Snigireva G.P., Rumyantseva V.A., Novikova E.I., et al. Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary BRCA-associated breast cancer. *Almanac of Clinical Medicine* 2019;47(1):54–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-002>
3. Kechin A., Boyarskikh U., Barinov A., et al. A spectrum of BRCA1 and BRCA2 germline deleterious variants in ovarian cancer in Russia. *Breast Cancer Res Treat* 2023;197(2):387–395. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06782-2>
4. Абрамов И.С., Лисица Т.С., Строганова А.М. и др. Диагностика наследственных опухолевых синдромов методом высокопроизводительного секвенирования. Опыт создания базы данных. *Клиническая практика* 2021;12(3):36–42.
Abramov I.S., Lisitsa T.S., Stroganova A.M., et al. Diagnostics of hereditary cancer syndromes by NGS. A database creation experience. *Journal of Clinical Practice* 2021;12(3):36–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract76383>
5. Макарова М.В., Немцова М.В., Беленикин М.С. и др. Особенности диагностики наследственных опухолевых синдромов с нетипичным проявлением: клинические случаи. *Злокачественные опухоли* 2023;13(4):93–100.
Makarova M.V., Nemtsova M.V., Belenikin M.S., et al. The diagnosis of hereditary cancer syndromes with atypical manifestation: Clinical cases. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2023;13(4):93–100 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-4-93-100>
6. Макарова М.В., Немцова М.В., Сагайдак О.В. и др. Выявление ранее не описанных герминальных генетических вариантов методом высокопроизводительного секвенирования у онкологического больного Ямало-Ненецкого автономного округа. *Евразийский онкологический журнал* 2022;10(2): приложение (online)
Makarova M.V., Nemtsova M.V., Sagaydak O.V., et al. (2022). Identification of previously undescribed germinal genetic variants by high-performance sequencing in cancer patient of the Yamalo-Nenetskiy Autonomous Region. *Eurasian Cancer Journal* 2022;10(2): suppl. (online) (In Russ.)
7. Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С. и др. Результаты генетического скрининга герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы и больных раком яичников в российской популяции. *Онкогинекология* 2015;(3):34–39.

- Bateneva E.I., Filippova M.G., Tulylandina A.S., et al. Genetic screening of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in breast cancer patients and ovarian cancer patients in the Russian population. *Oncogynecology* 2015;(3):34–39 (In Russ.)
8. Li N., Zethoven M., McInerney S., et al. Evaluation of the association of heterozygous germline variants in NTHL1 with breast cancer predisposition: an international multi-center study of 47,180 subjects. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):52. Published 2021 May 12. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00255-3>
 9. Salo-Mullen E.E., Maio A., Mukherjee S., et al. Prevalence and Characterization of Biallelic and Monoallelic NTHL1 and MSH3 Variant Carriers from a Pan-Cancer Patient Population. *JCO Precis Oncol* 2021;5:PO.20.00443. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00443>
 10. Lombardi L., Trumello C., Stuppia L., et al. BRCA1/2 pathogenetic variant carriers and reproductive decisions: Gender differences and factors associated with the choice of preimplantation genetic diagnosis (PGD) and prenatal diagnosis (PND). *J Assist Reprod Genet* 2022;39(7):1433–1443. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02523-y>
 11. Lavoro A., Scalisi A., Candido S, et al. Identification of the most common BRCA alterations through analysis of germline mutation databases: Is droplet digital PCR an additional strategy for the assessment of such alterations in breast and ovarian cancer families? *Int J Oncol* 2022;60(5):58. <https://doi.org/10.3892/ijo.2022.5349>
 12. Slade D. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment. *Genes Dev* 2020;34(5–6):360–394. <https://doi.org/10.1101/gad.334516.119>
 13. Kupfer S.S., Gupta S., Weitzel J.N., Samadder J. AGA Clinical Practice Update on Colorectal and Pancreatic Cancer Risk and Screening in BRCA1 and BRCA2 Carriers: Commentary. *Gastroenterology* 2020;159(2):760–764. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.086>
 14. Croitoru M.E., Cleary S.P., Di Nicola N., et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(21):1631–4. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh288>
 15. Пуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М., и др. Дифференциальный диагноз MutYH-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2018;28(6):51–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57>.
Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M., et al. Differential Diagnosis of MutYH-Associated Polyposis from Sporadic Colon Polyps. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2018;28(6):51–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57>
 16. Peña-López J., Jiménez-Bou D., Ruíz-Gutiérrez I., et al. Prevalence and Distribution of MUTYH Pathogenic Variants, Is There a Relation with an Increased Risk of Breast Cancer? *Cancers (Basel)* 2024;16(2):315. <https://doi.org/10.3390/cancers16020315>
 17. Lorca V., Garre P. Current status of the genetic susceptibility in attenuated adenomatous polyposis. *World J Gastrointest Oncol* 2019;11(12):1101–1114. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i12.1101>
 18. Elsayed F.A., Grolleman J.E., Raganathan A., et al. Monoallelic NTHL1 Loss-of-Function Variants and Risk of Polyposis and Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;159(6):2241–2243.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.042>
 19. Carroll B.L., Zahn K.E., Hanley J.P., et al. Caught in motion: human NTHL1 undergoes interdomain rearrangement necessary for catalysis. *Nucleic Acids Res* 2021;49(22):13165–13178. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1162>
 20. Elsayed F.A., Grolleman J.E., Raganathan A., et al. Monoallelic NTHL1 Loss-of-Function Variants and Risk of Polyposis and Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;159(6):2241–2243.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.042>
 21. Grot N., Kaczmarek-Ryś M., Lis-Tanaś E., et al. NTHL1 Gene Mutations in Polish Polyposis Patients—Weighty Player or Vague Background? *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24(19):1–10. <https://doi.org/10.3390/ijms241914548>
 22. Nurmi A.K., Pelttari L.M., Kiiski J.I., et al. NTHL1 is a recessive cancer susceptibility gene. *Sci Rep* 2023;13(1):21127. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47441-w>

ВКЛАД АВТОРОВ

- Чернова А. П.:** набор пациентов в исследование, консультирование пациентов и сбор анамнеза, анализ данных, написание текста статьи, редактирование;
- Макарова М. В.:** разработка концепции исследования, анализ данных, статистическая обработка результатов, написание текста статьи, редактирование, руководство научным исследованием;
- Беленикин М. С., Криныцина А. А.:** проведение лабораторных исследований и описание их результатов, полногеномное секвенирование, секвенирование по Сэнгеру;

AUTHORS' CONTRIBUTION

- Chernova A. P.:** patient recruitment, patient counseling and anamnesis collection, data analysis, article writing, editing;
- Makarova M. V.:** study concept development, data analysis, statistical analysis of results, article writing, editing, research supervision;
- Belenikin M. S., Krinitsyna A. A.:** laboratory studies and analysis of their results: whole-genome sequencing, Sanger sequencing;

Сагайдак О. В.: редактирование статьи, консультирование по отдельным вопросам, руководство научным исследованием;

Куликова Е. Н.: редактирование статьи, консультирование по отдельным вопросам, руководство научным исследованием;

Капланова М. Т.: написание текста статьи, редактирование;

Мишина О. С.: статистическая обработка результатов, анализ данных, написание текста статьи, редактирование;

Немцова М. В.: разработка концепции исследования, анализ данных, статистическая обработка результатов, написание текста статьи, редактирование, консультирование по отдельным вопросам

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

Александра Петровна Чернова

<https://orcid.org/0009-0002-9006-4317>

Мария Владимировна Макарова

<https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>

Максим Сергеевич Беленикин

<https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>

Анастасия Александровна Криницына

<https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>

Олеся Владимировна Сагайдак

<https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

Мадина Тимерлановна Капланова

<https://orcid.org/0000-0001-6715-706X>

Олеся Сергеевна Мишина

<https://orcid.org/0000-0002-4845-4701>

Марина Вячеславовна Немцова

<https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы: «Развитие персонализированного подхода и компетенций при выявлении наследственных онкологических заболеваний в Ямало-Ненецком автономном округе» при поддержке некоммерческого партнерства «Российский Центр освоения Арктики» и департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа.

Статья поступила в редакцию журнала 11.12.2024, прошла рецензирование 26.02.2025, принята к печати 15.03.2026

Sagaydak O. V.: article editing, consulting on specific issues, research supervision;

Kulikova E. N.: article editing, consulting on specific issues, research supervision;

Kaplanova M. T.: article writing, editing;

Mishina O. S.: statistical analysis of results, data analysis, article writing, editing;

Nemtsova M. V.: study concept development, data analysis, statistical analysis of results, article writing, editing, consulting on specific issues

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

Alexandra Petrovna Chernova

<https://orcid.org/0009-0002-9006-4317>

Maria Vladimirovna Makarova

<https://orcid.org/0000-0003-1581-9118>

Maxim Sergeevich Belenikin

<https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>

Anastasia Aleksandrovna Krinitsyna

<https://orcid.org/0000-0002-0653-3655>

Olesya Vladimirovna Sagaidak

<https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

Madina Tamerlanovna Kaplanova

<https://orcid.org/0000-0001-6715-706X>

Olesya Sergeevna Mishina

<https://orcid.org/0000-0002-4845-4701>

Marina Vyacheslavovna Nemtsova

<https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

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

Funding. The study was conducted as part of the research project: “Development of a personalized approach and competencies in identifying hereditary oncological diseases in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug” with the support of the non-profit partnership “Russian Arctic Development Center” and the Department of Health of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug.

Received 11 December 2024.

Reviewed 26 February 2025.

Accepted for publication 15 March 2026

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Резюме

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

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

Таблица 1. Характеристика пациентов на момент начала третьей линии терапии

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

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

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

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

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

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

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

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

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

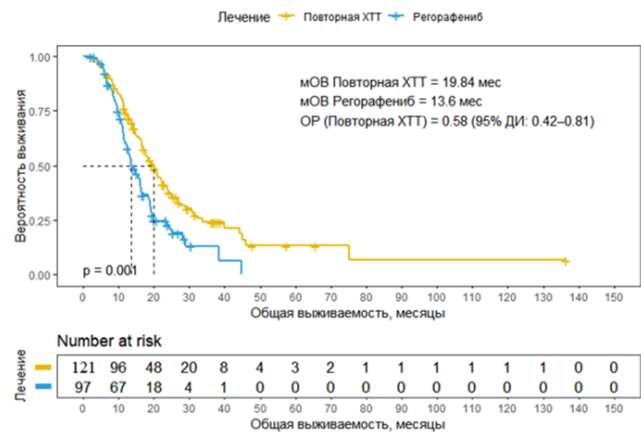


Рисунок 1. ОВ в зависимости от выбора стратегии в 3 линии терапии мКРП

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

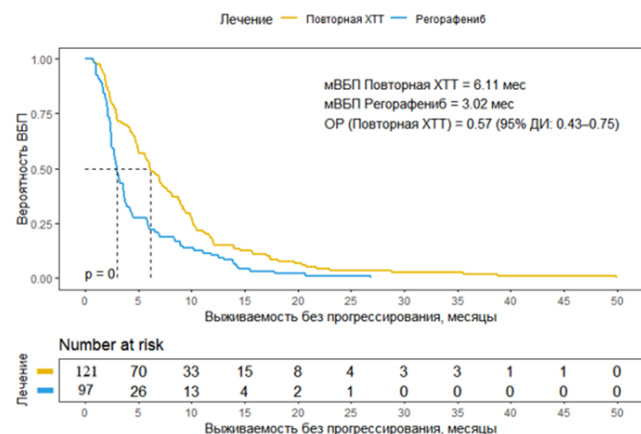


Рисунок 2. ВБП в зависимости от выбора стратегии в 3 линии терапии мКРП

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

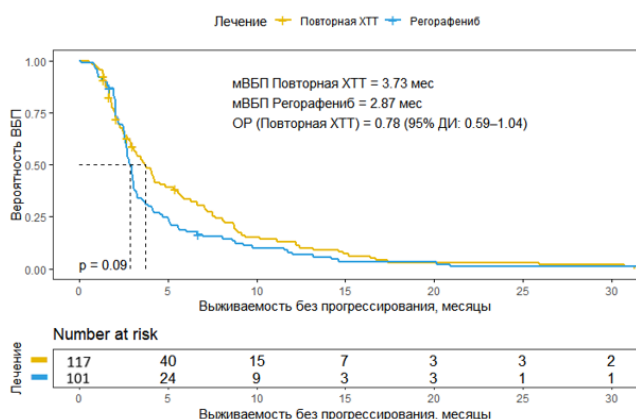


Рисунок 3. ВБП в зависимости от выбора стратегии в 4 линии терапии мКРР

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

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

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

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

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

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

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

ПОДГРУППОВОЙ АНАЛИЗ ВНУТРИ ПРОГНОСТИЧЕСКИ И КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ГРУПП

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

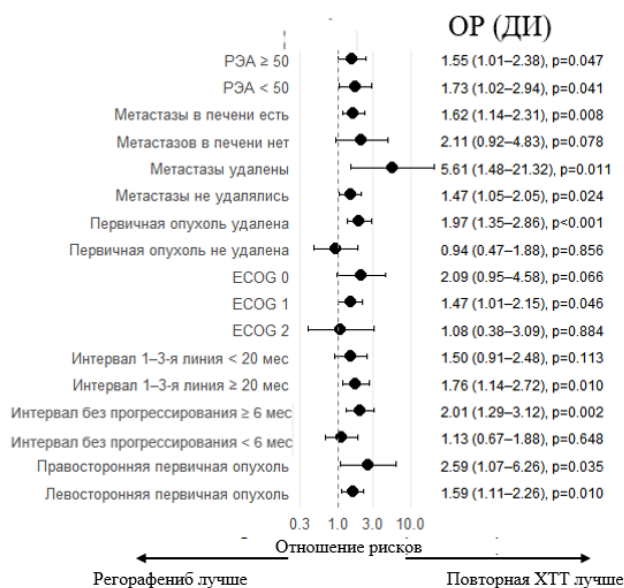


Рисунок 4. Forrest plot: предиктивный подгрупповой анализ по ОВ для выбора стратегии лечения в 3 линии терапии мКРР

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

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

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

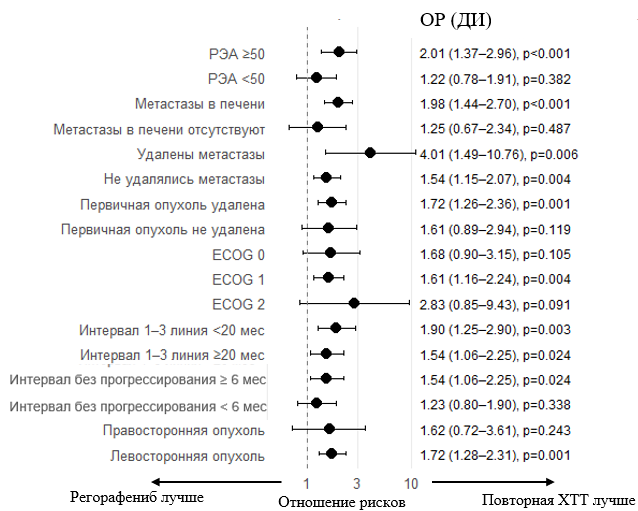


Рисунок 5. Forrest plot: предиктивный подгрупповой анализ по ВБП для выбора стратегии лечения в 3 линии терапии мКРР

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

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

АНАЛИЗ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

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

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

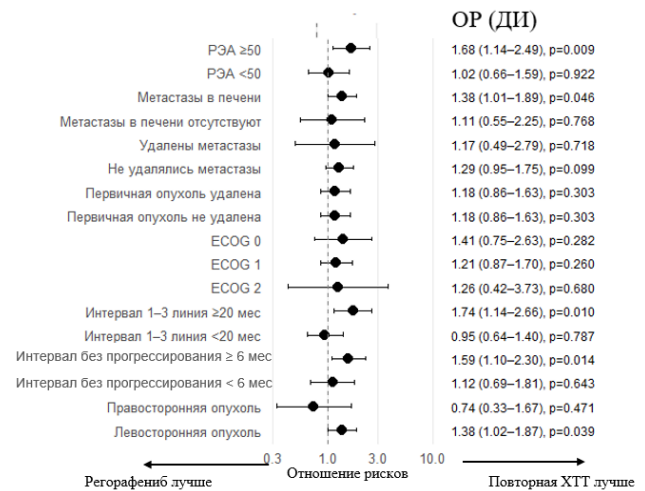


Рисунок 6. Forrest plot: предиктивный подгрупповой анализ по ВБП для выбора стратегии лечения в 4 линии терапии мКРР

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

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

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

Таблица 4. Нежелательные явления терапии 3 линии

Table 4. Adverse events of third-line therapy

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

Таблица 5. Нежелательные явления 4 линии терапии

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

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

ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ВЫВОД

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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

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

ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

ORCID АВТОРОВ

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

AUTHORS' CONTRIBUTION

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

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

ORCID OF AUTHORS

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

Даниил Львович Строяковский

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

Данила Олегович Липатов

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

Рукият Шамильевна Абдуллаева

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

Алексей Александрович Трякин

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

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

Финансирование. Исследования проведены без спонсорской поддержки.

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

Daniil Lvovich Stroyakovsky

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

Danila Olegovich Lipatov

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

Rukiyat Shamilyevna Abdullayeva

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

Alexey Alexandrovich Tryakin

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

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 13 February 2026.

Reviewed 18 March 2026.

Accepted for publication 31 March 2026

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-070>

Эффективность и безопасность радиолигандной терапии ^{177}Lu -ПСМА: исследование реальной практики

М. И. Волкова^{1,2}, О. А. Стативко¹, О. В. Романчук³, А. Ю. Маркова⁴, И. А. Мазур¹, О. Р. Сеницына¹, А. В. Оскарёв¹, Я. В. Гриднева^{1,5}, И. А. Покатаев¹

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

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

⁴ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27;

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Олеся Алексеевна Стативко olesya_stativko@mail.ru

Резюме

Цель: изучить эффективность и безопасность радиолигандной терапии (РЛТ) ^{177}Lu -ПСМА у больных диссеминированным раком предстательной железы (РПЖ), находящихся под наблюдением в учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы, получавших лечение вне рамок клинических исследований.

Материал и методы: в ретроспективное исследование включались пациенты с диссеминированным РПЖ, получавшие РЛТ ^{177}Lu -ПСМА и находившиеся под наблюдением в центрах амбулаторной онкологической помощи г. Москвы с 01.01.2022 по 01.12.2025 гг. Критериями включения являлись верифицированная аденокарцинома предстательной железы, наличие метастазов, подтвержденное при радиологическом обследовании, проведение не менее 1 цикла РЛТ ^{177}Lu -ПСМА. Критериями исключения служило отсутствие данных о ≥ 1 введении ^{177}Lu -ПСМА и ≥ 1 контрольном осмотре после старта терапии. Первичной конечной точкой исследования являлась выживаемость без радиологического прогрессирования (рВБП), ко вторичным точкам относились частота снижения уровня простатического специфического антигена (ПСА) на 50% по сравнению с ПСА на старте терапии (ПСА₅₀), выживаемость без ПСА-прогрессирования (ВБП_{ПСА}), выживаемость без прогрессирования по критериям Prostate Cancer Working Group 3, PCWG3 (ВБП_{PCWG3}), общая выживаемость (ОВ), время до клинического ухудшения, безопасность и токсичность.

Результаты: в анализ включен 41 пациент. Медиана возраста — 72 (53–85) года. На старте РЛТ ECOG 2–3 статус был у 9 (21,9%) пациентов. Предшествующую терапию с включением ≥ 1 таксана и ≥ 1 ингибитора андрогенного сигнала (ИАС) получили 29 (70,7%) больных. Кастрационная резистентность до начала РЛТ развилась в 40 (97,6%) случаях. На старте РЛТ медиана ПСА — 121,7 (0,6–4987,7) нг/мл. У всех пациентов выявлены ПСМА-позитивные метастазы, в 3 (7,3%) случаях — в сочетании с клинически значимыми ПСМА-негативными метастазами. Всем больным проводилась терапия ^{177}Lu -ПСМА (медиана — 4 (1–8) цикла). В 40 (97,6%) наблюдениях РЛТ проводилась на фоне постоянной АДТ, в 11 (26,8%) случаях — на фоне комбинации АДТ и ИАС, в 3 (7,3%) наблюдениях проводилась комбинированная системная радиотерапия ^{177}Lu -ПСМА с ^{153}Sm (2 (4,9%)) или ^{225}Ac -ПСМА (1 (2,4%)). Медиана наблюдения — 10 (0,4–30) месяцев.

Частота ПСА₅₀ составила 46,3%, медиана рБПВ — 6,2 (95% доверительные интервалы (ДИ): 4,7–7,7) мес., медиана ВБП_{ПСА} — 5,2 (95% ДИ: 2,7–7,7) мес., медиана ВБП_{PCWG3} — 5,7 (95% ДИ: 4,8–6,5) мес., медиана ОВ — 11,4 (95% ДИ: 6,2–16,6) мес., медиана времени до клинического ухудшения — 5,8 (95% ДИ: 3,9–7,8) мес. Серьезные НЯ развились у 18 (43,9%) больных, отмена РЛТ из-за НЯ потребовалась в 8 (19,5%) наблюдениях, смерть из-за НЯ зарегистрирована в 3 (7,3%) случаях. Анемия 3–4 степени развилась в 15 (36,6%), тромбоцитопения 3–4 степени — в 14 (34,1%), нейтропения — в 17 (41,5%) случаях.

Заключение: данные реальной практики подтверждают эффективность РЛТ ^{177}Lu -ПСМА у больных диссеминированным раком предстательной железы. Профиль безопасности вызывает большую настороженность. Полученные результаты указывают на необходимость более взвешенного подхода к отбору кандидатов для РЛТ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационная резистентность, ^{177}Lu -ПСМА, реальная практика

Для цитирования: Волкова М.И., Стативко О.А., Романчук О.В. и соавт. Эффективность и безопасность радиолигандной терапии ^{177}Lu -ПСМА: исследование реальной практики. Злокачественные опухоли 2026;16(1):62–72. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-070>

Efficacy and safety of ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy: a real-world study

M. I. Volkova^{1,2}, O. A. Stativko¹, O. V. Romanchuk³, A. Yu. Markova⁴, I. A. Mazur¹, O. R. Sinitsyna¹, A. V. Os-karev¹, Ya. V. Gridneva^{1,3}, I. A. Pokataev¹

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

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

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

⁴ Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia;

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

Contacts: Olesya Alekseevna Stativko olesya_stativko@mail.ru

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy (RLT) in patients with disseminated prostate cancer who were followed up in healthcare institutions of the Moscow Department of Health and received treatment outside of clinical trials.

Materials and methods: This retrospective study included patients with disseminated prostate cancer treated with ^{177}Lu -PSMA RLT and followed up at outpatient oncology centers in Moscow between January 1, 2022, and December 1, 2025. Inclusion criteria: histologically verified prostate adenocarcinoma, radiological signs of metastatic disease, and treatment with at least 1 cycle of ^{177}Lu -PSMA RLT. Exclusion criteria: absence of data on ≥ 1 ^{177}Lu -PSMA administration and ≥ 1 follow-up examination after treatment initiation. The primary endpoint was radiologic progression-free survival (rPFS). The secondary endpoints included the PSA50 response rate (defined as a $\geq 50\%$ decline in prostate-specific antigen from baseline), PSA progression-free survival (PSA-PFS), progression-free survival according to the Prostate Cancer Working Group 3 criteria (PFSPCWG3), overall survival (OS), time to clinical deterioration, safety, and toxicity.

Results: A total of 41 patients were included in the analysis. The median age was 72 years (range: 53–85). At RLT initiation (baseline), 9 patients (21.9%) had ECOG PS scores of 2–3. Twenty-nine patients (70.7%) had been previously treated with ≥ 1 taxane and ≥ 1 androgen receptor signaling inhibitor (ARSI). Castration resistance prior to RLT initiation was observed in 40 patients (97.6%). The median baseline PSA level was 121.7 ng/mL (range: 0.6–4987.7). All patients had PSMA-positive metastases; in 3 cases (7.3%), these were accompanied by clinically significant PSMA-negative metastases. All patients received ^{177}Lu -PSMA RLT (median of 4 cycles [range, 1–8]). Forty patients (97.6%) received RLT concomitantly with continuous androgen deprivation therapy (ADT); 11 patients (26.8%) received RLT during ADT in combination with an ARSI; 3 patients (7.3%) underwent combined systemic radiopharmaceutical therapy (2 patients [4.9%] with ^{177}Lu -PSMA/ ^{153}Sm , and 1 patient [2.4%] with ^{177}Lu -PSMA/ ^{225}Ac -PSMA). The median follow-up duration was 10 months (range: 0.4–30).

The PSA50 response rate was 46.3%, median rPFS was 6.2 months (95% confidence interval [CI], 4.7–7.7), median PSA-PFS was 5.2 months (95% CI, 2.7–7.7), median PFSPCWG3 was 5.7 months (95% CI, 4.8–6.5), median OS was 11.4 months (95% CI, 6.2–16.6), and median time to clinical deterioration was 5.8 months (95% CI, 3.9–7.8). Serious AEs were reported in 18 patients (43.9%), AE-related RLT discontinuation was required in 8 cases (19.5%), and AE-related death was reported in 3 cases (7.3%). Grade 3–4 anemia developed in 15 patients (36.6%), grade 3–4 thrombocytopenia in 14 patients (34.1%), and neutropenia in 17 patients (41.5%).

Conclusion: Data from real-world clinical practice confirm the effectiveness of ^{177}Lu -PSMA RLT in patients with disseminated prostate cancer. However, the safety profile raises significant concern. These findings highlight the need for a more balanced approach to patient selection for RLT.

Keywords: prostate cancer, castration resistance, ^{177}Lu -PSMA, real-world clinical practice

For citation: Volkova M.I., Stativko O.A., Romanchuk O.V., et al. Efficacy and safety of ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy: a real-world study. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2026;16(1):62–72 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-070>

ВВЕДЕНИЕ

Радиолигандная терапия (РЛТ) ^{177}Lu -ПСМА на фоне постоянной андроген-депривационной терапии (АДТ) является стандартным методом лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), получавших не менее одной линии таксанами и не менее одного ингибитора андрогенного сигнала (ИАС), с метастазами, экспрессирующими простатический специфический мембранный антиген (ПСМА), по данным позитронно-эмиссионной томографии, объединенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), выполненной с ^{68}Ga -ПСМА или ^{18}F -ПСМА [1]. Основанием для данных рекомендаций являются результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) III фазы VISION, в котором у данной категории пациентов ^{177}Lu -ПСМА в комбинации с АДТ увеличивал общую выживаемость (ОВ) и радиологическую выживаемость без прогрессирования (рВБП) по сравнению со стандартной терапией (СТ), а также продемонстрировал приемлемый профиль безопасности [2].

^{177}Lu -ПСМА все шире используется в клинической практике на территории Российской Федерации (РФ). Целью нашего исследования являлось подтверждение эффективности и безопасности РЛТ ^{177}Lu -ПСМА у больных диссеминированным раком предстательной железы, находящихся под наблюдением в учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы, получавших лечение вне рамок клинических исследований.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включались пациенты с диссеминированным раком предстательной железы, получавшие РЛТ ^{177}Lu -ПСМА и находившиеся под наблюдением в центрах амбулаторной онкологической помощи г. Москвы с 01.01.2022 по 01.12.2025 гг. Критериями включения являлись верифицированная аденокарцинома предстательной железы, наличие метастазов, подтвержденное при КТ и/или остеосцинтиграфии (ОСГ) и/или ПСМА-ПЭТ-КТ, проведение не менее 1 цикла РЛТ ^{177}Lu -ПСМА. Критериями исключения служило отсутствие данных о ≥ 1 введении ^{177}Lu -ПСМА и ≥ 1 контрольном осмотре после старта терапии.

Первичной конечной точкой исследования являлась рВБП, ко вторичным точкам относились частота снижения уровня простатического специфического антигена (ПСА) на 50% по сравнению с ПСА на старте терапии (ПСА₅₀), выживаемость без ПСА-прогрессирования (ВБП_{ПСА}), выживаемость без прогрессирования по критериям Prostate Cancer Working Group 3 (ВБП_{PCWG3}), ОВ, время до клинического ухудшения, безопасность и токсичность.

Все медицинские данные пациентов собраны из единой медицинской информационно-аналитической системы

г. Москвы, обезличены и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ данных осуществлялся с применением блока статистических программ SPSS Statistics.

ПСА прогрессированием считали повышение ПСА на $\geq 25\%$ от надира, с приростом ПСА на ≥ 2 нг/мл, подтвержденное через ≥ 3 недели, на фоне кастрационного уровня тестостерона. Радиологическим прогрессированием считали одно из следующих событий: 1) появление ≥ 2 новых очагов через 8 недель после исходной ОСГ, подтвержденное при следующей ОСГ; 2) увеличение суммы диаметров целевых очагов на $\geq 20\%$ и/или появление новых мягкотканых и/или висцеральных метастазов; 3) прогрессирование по критериям PSMA PET Progression (PPP) [3] в виде появления ≥ 2 новых ПСМА-позитивных отдаленных метастазов или появления 1 нового ПСМА-позитивного метастаза в сочетании с клиническим ухудшением или увеличение размера или повышение поглощения ПСМА на $\geq 30\%$ в сочетании с клиническим ухудшением. Прогрессированием по критериям PCWG3 [4] считали появление не менее одного признака: 1) ПСА-прогрессирование; 2) радиологическое прогрессирование; 3) клиническое прогрессирование: снижение соматического статуса до ECOG ≥ 3 и/или старт постоянного приема опиатов (перорально ≥ 3 недель, парентерально ≥ 7 дней) и/или появление показаний к хирургической/лучевой коррекции проявлений опухолевого процесса.

Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от начала РЛТ до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от РПЖ. Общую продолжительность жизни рассчитывали от начала РЛТ до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Выживаемость оценивали по методу Kaplan—Meier, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста.

Нежелательным явлением (НЯ) считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникших после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивалась согласно Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v. 5.0 [5]. Серьезным НЯ считали любое проявление токсичности, потребовавшее госпитализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Критериям включения соответствовал 41 пациент, получавший РЛТ ^{177}Lu -ПСМА с 16.12.2022 по 07.08.2025 в федеральных центрах РФ онкологического профиля. Медиана возраста — 72 (диапазон, 53–85 лет) года. На момент старта РЛТ ECOG2 отмечен у 8 (19,5%) больных, ECOG3-у 1 (2,4%). У всех пациентов верифицирована аденокарцинома простаты, имевшая грейд ISUP 4–5 в 26 (68,3%) случаях. Нейроэндокринная дифференцировка опухоли выявлена

в 1 (2,4%) препарате. Микросателлитная нестабильность диагностирована у 1 (2,4%) пациента, патогенные мутации генов гомологичной рекомбинации дезоксирибонуклеиновой кислоты также у 1 (2,4%) больного.

Медиана времени от диагноза до начала РЛТ составила 5,4 (0,1–18,9) года. Предшествующую системную противоопухолевую терапию АДТ в комбинации с таксанами и/или ИАС до ^{177}Lu -ПСМА получали 40 (97,6%) пациентов, при этом ≥ 1 линии с таксанами и ≥ 1 ИАС ранее назначали 29 (70,7%) больным. Один пациент ранее получал радионуклидную терапию ^{89}Sr , завершённую за 1 месяц до назначения РЛТ.

Кастрационная резистентность до начала РЛТ развилась в 40 (97,6%) случаях, у 1 (2,4%) пациента имел место метастатический гормоночувствительный РПЖ. Медиана ПСА на старте лечения ^{177}Lu -ПСМА составила 121,7 (0,6–4987,7) нг/мл. У всех больных диагностированы метастазы: поражение лимфоузлов выявлено у 33 (80,5%), костей скелета — у 39 (95,1%), паренхиматозных органов — у 10 (24,4%) пациентов. Тотальное поражение костей скелета метастазами диагностировано в 13 (31,7%) наблюдениях. Висцеральные метастазы локализовались в легких у 6 (14,6%), надпочечниках — у 2 (4,9%), плевре — у 1 (2,4%), брюшине — у 1 (2,4%) больного (табл. 1).

У 4 (9,8%) пациентов на старте РЛТ имели место гематологические отклонения в виде сдвига лейкоцитарной формулы до нормобластов. В 1 (2,4%) случае на момент первого введения ^{177}Lu -ПСМА выявлена хроническая болезнь почек (ХБП) IIIb стадии.

В 35 (85,4%) наблюдениях для оценки экспрессии ПСМА опухолью выполнялась ПСМА-ПЭТ-КТ, в 6 (14,6%) — однофотонная эмиссионная томография, объединенная с КТ (ОФЭТ/КТ), с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ПСМА. У 3 (7,3%) больных до старта РЛТ выявлены клинически значимые ПСМА-негативные метастазы (метастазы в костях с мягкотканым компонентом ≥ 1 см — у 2 (4,9%), лимфоузлы $\geq 2,5$ см — у 1 (2,4%) пациента).

Всем больным проводилась терапия ^{177}Lu -ПСМА. В 40 (97,6%) наблюдениях РЛТ проводилась на фоне постоянной АДТ, 1 (2,4%) пациент получал РЛТ в монорежиме — без АДТ. В 11 (26,8%) случаях ^{177}Lu -ПСМА использовался на фоне комбинации АДТ и ИАС (10 (24,4%) — с энзалутамидом, 1 (2,4%) — с апалутамидом). Трём (7,3%) больным проводилась комбинированная системная радиотерапия: два пациента получали ^{177}Lu -ПСМА в комбинации с ^{153}Sm (2 и 3 цикла, соответственно), в 1 (2,4%) случае с 4 цикла РЛТ в схему лечения был введен ^{225}Ac -ПСМА (2 цикла комбинированной РЛТ). Медиана количества завершённых циклов терапии ^{177}Lu -ПСМА составила 4 (1–8), менее 4 циклов РЛТ проведено в 19 (46,3%) случаях. РЛТ продолжалась после регистрации прогрессирования по критериям PCWG3 и/или критериям PPP в 7 (17,1%) наблюдениях. Во всех случаях на фоне снижения уровня метаболической активности в ранее определявшихся метастазах было отмечено появление новых опухолевых очагов,

включая ПСМА-негативные метастазы в печени > 1 см по длинной оси у 2 (4,9%) больных. Шесть (14,6%) пациентов получили 1 дополнительный цикл РЛТ, 1 (2,4%) больной — 2 дополнительных цикла терапии ^{177}Lu -ПСМА после прогрессирования мКРРПЖ.

После старта терапии произведено ≥ 1 осмотра всех пациентов, ≥ 2 анализов крови на концентрацию сывороточного ПСА выполнено 39 (95,1%) больным, ≥ 1 радиологической оценки эффекта при ПСМА-ПЭТ-КТ или ОФЭТ/КТ произведено 38 пациентам. Двое (4,9%) больных умерли, не выполнив анализ крови на ПСА, 3 (7,3%) пациента умерли, не выполнив контрольное радиологическое обследование после старта РЛТ ^{177}Lu -ПСМА. Оценка прогрессирования по критериям PCWG3 осуществлена у 39 (95,1%) больных, прошедших оценку ≥ 2 критериев,

Таблица 1. Характеристика 41 пациента с диссеминированным раком предстательной железы до старта системной радиолигандной терапии ^{177}Lu -ПСМА

Table 1. Characteristics of 41 patients with disseminated prostate cancer before starting systemic radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA

Характеристика	Все пациенты, n = 41
Возраст, медиана (min-max), годы	72 (53–85)
Статус ECOG 2–3, n (%)	9 (22,0)
Грейд ISUP 4–5, n (%)	28 (68,3)
Метастазы de novo, n (%)	22 (53,7)
Кастрационная резистентность, n (%)	40 (97,6)
ПСА, медиана (min-max), нг/мл	121,7 (0,6–4987,7)
Локализация метастазов, n (%)	
Лимфоузлы	33 (80,5)
Кости	39 (95,1)
Висцеральные	10 (24,4)
Количество линий предшествующей комбинированной терапии после диссеминации, n (%)	
0 линий	1 (2,4)
1 линия	8 (19,6)
2 линии	6 (14,6)
3 линии	12 (29,3)
4 линии	11 (26,8)
5 линий	3 (7,3)
Предшествующая терапия, n (%)	
Ингибиторы андрогенного сигнала	38 (92,6)
1	13 (31,7)
2	25 (60,9)
Таксаны	31 (75,6)
1	18 (43,9)
2	13 (31,7)
≥ 1 ингибитор андрогенного сигнала + ≥ 1 таксан	29 (70,7)

ПСМА — простатический специфический мембранный антиген; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; ISUP — International Society of Urological Pathology; ПСА — простатический специфический антиген.

включая ПСА-прогрессирование, радиологическое прогрессирование, клиническое прогрессирование. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 10 (0,4–30,0) месяцев.

На момент окончания сбора данных терапия завершена 40 (97,6%) пациентам: в связи с выполнением полного объема запланированного лечения в 8 (19,5%), из-за прогрессирования — в 24 (58,6%), при регистрации непереносимой токсичности — в 8 (19,5%) случаях.

Последующую терапию получили 16 (39,0%) пациентов: таксаны назначались 8 (19,5%) (доцетаксел — 5 (12,5%), кабазитаксел — 3 (7,3%)) больным, ИАС — 7 (17,1%) (энзалутамид — 4 (9,8%), абиратерон — 3 (7,3%)), пембролизумаб — 1 (2,4%) больному. В 1 (2,4%) случае при прогрессировании после ранее достигнутого ответа на лечение использовалась реиндукция РЛТ ^{177}Lu -ПСМА с введением в схему лечения ^{225}Ac -ПСМА; при дальнейшем прогрессировании больной получил ИАС энзалутамид. В 25 (61,0%) случаях последующая терапия не проводилась, в том числе, у 16 (39,0%) пациентов, не исчерпавших стандартные опции терапии мКРРПЖ.

Снижение ПСА на фоне РЛТ отмечено у 24 (58,5%) пациентов, ПСА₅₀ достигнут у 19 (46,3%) больных, в 7 (17,7%) наблюдениях ПСА снизился на 90% и более. Факторов, обладающих значимым влиянием на частоту ПСА₅₀, не выявлено.

При медиане наблюдения 10 (0,4–30) мес. 9 (21,9%) больных живы с метастазами, 32 (78,1%) пациента умерли: от прогрессирования мКРРПЖ — 27 (65,9%), от НЯ — 3 (7,3%), от других причин — 2 (4,9%) (от COVID-19 на фоне панцитопении — 1 больной; от ТЭЛА на фоне тромбоцитопении 3 степени, анемии 1 степени — 1 больной).

Медиана рВБП составила 6,2 (95% доверительные интервалы (ДИ): 4,7–7,7) мес., медиана ВБП_{ПСА} — 5,2 (95% ДИ: 2,7–7,7) мес., медиана ВБП_{PCWG3} — 5,7 (95% ДИ: 4,8–6,5) мес., медиана ОВ — 11,4 (95% ДИ: 6,2–16,6) мес. Медиана времени до клинического ухудшения — 5,8 (95% ДИ: 3,9–7,8) мес. (табл. 2, рис. 1 А–D).

В однофакторном анализе продемонстрировано достоверное снижение медианы рВБП у пациентов с исходным сдвигом лейкоцитарной формулы до нормобластов по сравнению с больными, имевшими сохранную костномозговую функцию (1,5 мес. против 6,7 мес., соответственно; $p < 0,0001$) (рис. 2). Других значимых факторов риска выживаемости не выявлено, однако обращает на себя внимание снижение медианы рВБП у пациентов со статусом ECOG 2–3 по сравнению с больными, имевшими статус ECOG 0–1 (3,0 против 6,7 мес., соответственно; $p = 0,191$), а также при использовании комбинированной системной радиотерапии (^{177}Lu -ПСМА + ^{153}Sm или ^{225}Ac -ПСМА) по сравнению с монотерапией ^{177}Lu -ПСМА (1,3 против 6,3 мес., соответственно; $p = 0,556$) и отсутствии ИАС в схеме лечения по сравнению с комбинацией РЛТ и антиандрогенов второго поколения (5,4 мес. против 8,7 мес., соответственно; $p = 0,477$).

Таблица 2. Эффективность ^{177}Lu -ПСМА-радиолигандной терапии

Table 2. Efficacy of ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy

Критерии оценки эффективности ^{177}Lu -ПСМА-радиолигандной терапии	Результаты
Любое снижение ПСА, n (%)	24 (58,5)
Снижение ПСА на $\geq 50\%$	19 (46,3)
Снижение ПСА на $\geq 90\%$	7 (17,1)
ВБП_{ПСА}¹	
Медиана (95% ДИ), мес.	5,2 (2,7–7,7)
10 месяцев, %	23,4
рВБП²	
Медиана (95% ДИ), мес.	6,2 (4,7–7,7)
10 месяцев, %	27,8
ВБП_{PCWG3}³	
Медиана (95% ДИ), мес.	5,7 (4,8–6,5)
10 месяцев, %	21,8
ОВ	
Медиана (95% ДИ), мес.	11,4 (6,2–16,6)
10 месяцев, %	55,0
Время до клинического ухудшения, медиана (95% ДИ), мес.	5,8 (3,9–7,8)

ПСМА — простатический специфический мембранный антиген; ПСА — простатический специфический антиген; ВБППСА — выживаемость без ПСА-прогрессирования; рВБП — выживаемость без радиологического прогрессирования; ВБП_{PCWG3} — выживаемость без прогрессирования по критериям Prostate Cancer Working Group 3; ОВ — общая выживаемость; ДИ — доверительный интервал.

¹ Рассчитана для 39 пациентов с оцененной динамикой сывороточного ПСА, 2 больных умерли до запланированной оценки динамики сывороточного ПСА.

² Рассчитана для 38 пациентов, которым проведена радиологическая оценка эффекта, 3 больных умерли до запланированной радиологической оценки эффекта.

³ Рассчитана для 39 пациентов, прошедших оценку ≥ 2 критериев из трех: наличие ПСА-прогрессирования, наличие радиологического прогрессирования, наличие клинического прогрессирования.

Медиана длительности РЛТ составила 3,3 (0,1–13,3) месяца. Полная оценка частоты и структуры НЯ по имеющейся медицинской документации невозможна. Серьезные НЯ, потребовавшие госпитализации, развились у 18 (43,9%) больных и во всех случаях были представлены гематологической токсичностью. Полных данных о редукции дозы и перерывах в лечении в связи с НЯ в имеющейся медицинской документации не представлено. Отмена РЛТ из-за НЯ потребовалась в 8 (19,5%) наблюдениях. Смерть из-за НЯ зарегистрирована в 3 (7,3%) случаях и была обусловлена осложнениями тяжелой длительной анемии в сочетании с тромбоцитопенией (кровотечение из язв желудочно-кишечного тракта — 1,

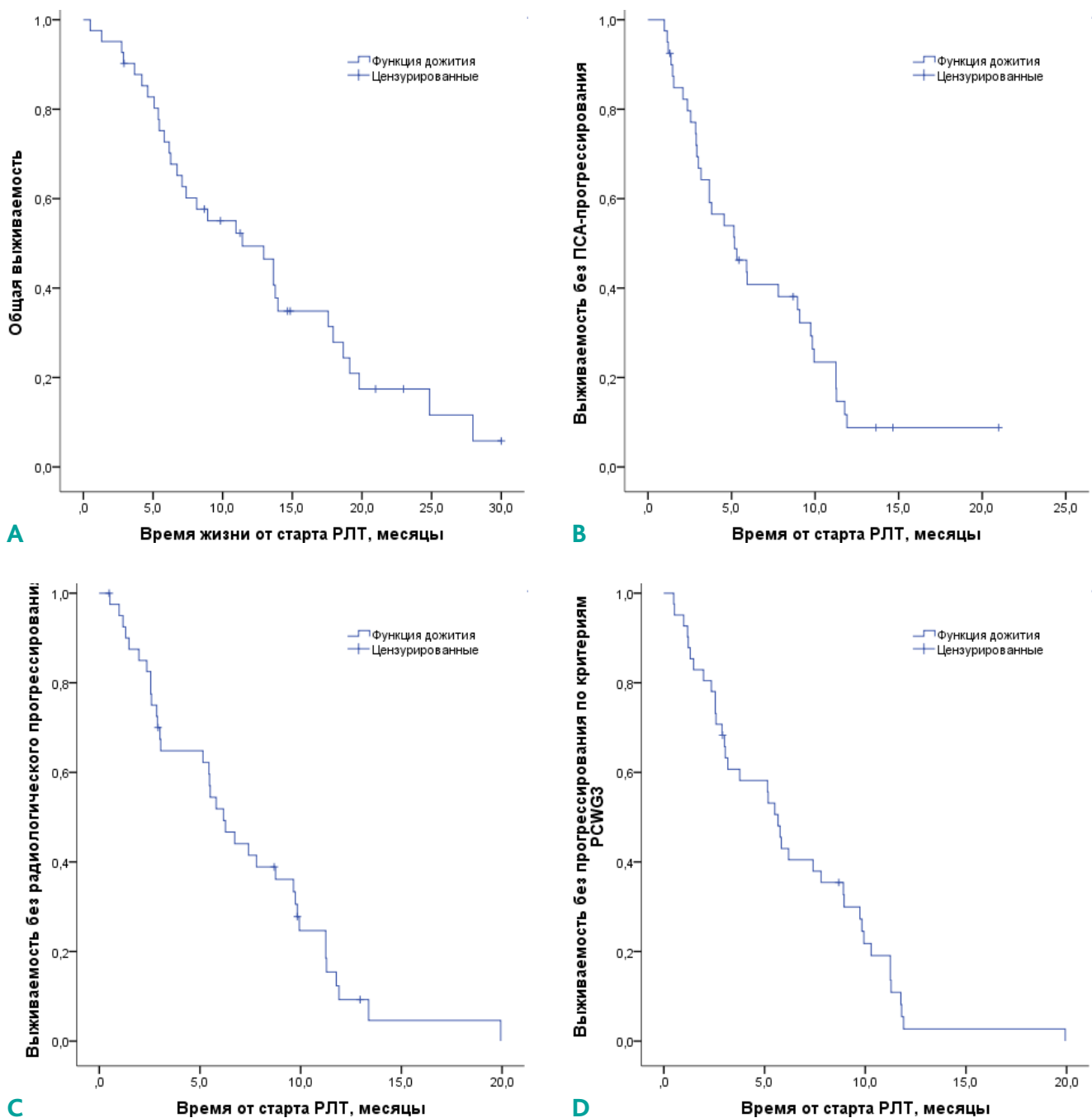


Рисунок 1. А — общая выживаемость; В — выживаемость без ПСА-прогрессирования; С — выживаемость без радиологического прогрессирования; Д — выживаемость без прогрессирования по критериям PCWG3 всех пациентов

Figure 1. A—overall survival; B—PSA progression-free survival; C—radiological progression-free survival; D—progression-free survival according to PCWG3 criteria for all patients

острое нарушение мозгового кровообращения — 1, геморрагический шок — 1).

В доступной медицинской документации указаний на проявления тяжелой негематологической токсичности нет. Анемия на фоне РЛТ зарегистрирована в 33 (80,5%) случаях, включая анемию 3–4 степени в 15 (36,6%) на-

блюдениях. Тромбоцитопения развилась у 19 (46,3%) больных и достигла 3–4 степени тяжести у 14 (34,1%) пациентов. Нейтропения отмечена в 17 (41,5%) случаях и имела 3–4 степень тяжести у 6 (14,6%) больных. Любая тяжелая гематологическая токсичность имела место в 18 (43,9%) случаях (табл. 3).

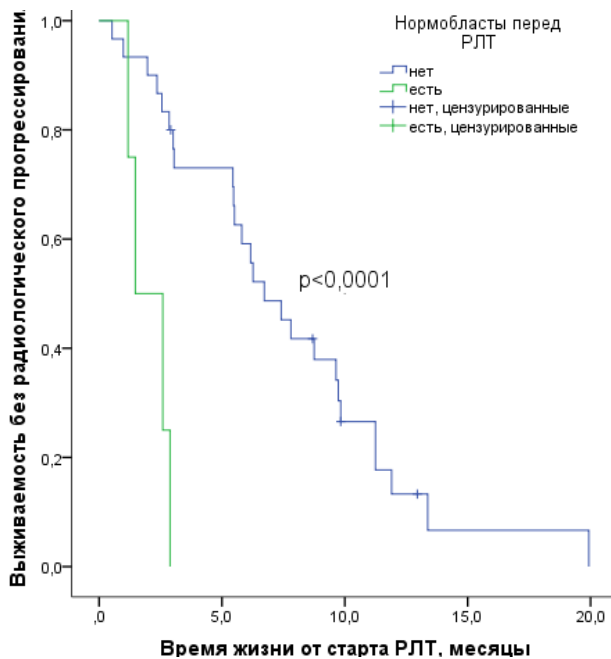


Рисунок 2. Выживаемость без радиологического прогрессирования в зависимости от наличия сдвига лейкоцитарной формулы до нормобластов перед стартом терапии ^{177}Lu -ПСМА

Figure 2. Survival without radiological progression depending on the presence of a shift in the leukocyte formula to normoblasts before the start of ^{177}Lu -PSMA therapy

Таблица 3. Безопасность и гематологическая токсичность ^{177}Lu -ПСМА-радиолигандной терапии

Table 3. Safety and hematological toxicity of ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy

Критерии оценки безопасности ^{177}Lu -ПСМА-радиолигандной терапии	Результаты
Длительность терапии, медиана (min-max), месяцы	3,3 (0,1–13,3)
Серьезные нежелательные явления	18 (43,9)
Отмена лечения из-за проявлений токсичности, n (%)	8 (19,5)
Смерть из-за проявлений токсичности, n (%)	3 (7,3)
Анемия	
Все степени	33 (80,5)
3–5 степени	15 (36,6)
Тромбоцитопения	
Все степени	19 (46,3)
3–5 степени	14 (34,1)
Нейтропения	
Все степени	17 (41,5)
3–5 степени	6 (14,6)

ПСМА — простатический специфический мембранный антиген.

У пациентов с тотальным метастатическим поражением костей скелета отмечена тенденция к увеличению частоты тяжелой анемии (с 25,9% до 53,8%, $p = 0,085$) и любой тяжелой гематологической токсичности (с 33,3% до 61,5%, $p = 0,089$). Других значимых взаимосвязей между характеристиками пациентов, распространенностью опухолевого процесса, тактикой лечения и профилем токсичности не выявлено.

Трансфузия эритроцитарной взвеси потребовалась 12 (29,3%) пациентам (медиана количества доз — 4 (1–6)), тромбоконцентрата — 9 (22,0%) больным (медиана количества доз — 6 (2–8)). Из 18 пациентов с тяжелой гематологической токсичностью восстановление показателей крови до 0–2 степени тяжести зарегистрировано в 5 (27,8%) наблюдениях при медиане времени до нормализации клеточного состава крови 136 (8–462) дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПСМА — мембранный гликопротеин, интернализирующийся в клетку при связывании с лигандом. После высвобождения ПСМА вновь направляется к клеточной мембране, в то время как лиганд накапливается в клетке. Для РПЖ свойственна мембранная гиперэкспрессия ПСМА, нарастающая по мере естественного развития опухолевого процесса и достигающая своего пика на этапе кастрационной резистентности. Клинической точкой приложения этих свойств ПСМА является возможность таргетной доставки радионуклидов в опухолевую клетку, что активно используется в ядерной медицине с целью улучшения точности диагностической визуализации, а также для проведения таргетной радионуклидной терапии. В настоящее время единственным лекарственным препаратом данной группы с эффективностью, доказанной в крупном РКИ при мКРРПЖ, является ^{177}Lu -ПСМА-617.

В РКИ III фазы VISION включались больные мКРРПЖ, которым ранее проводилась терапия ≥ 1 ИАС и ≥ 1 таксаном, с ≥ 1 ПСМА-позитивным метастазом, поглощающим ^{68}Ga -ПСМА-11 больше, чем печень, при отсутствии ПСМА-негативных метастазов в костях с мягкотканым компонентом ≥ 1 см, в лимфоузлах $\geq 2,5$ см и/или висцеральных метастазов ≥ 1 см. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 на ^{177}Lu -ПСМА-617 в комбинации со СТ, кроме химиотерапии, иммунотерапии, ^{223}Ra и экспериментальных препаратов ($n = 551$; 7,4 ГБк 1 раз в 6 недель, 4 ± 2 цикла), или на СТ ($n = 280$). В РКИ были достигнуты обе первичные конечные точки: терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 обеспечивала достоверное увеличение рВБП (отношение рисков, ОР 0,40; 99,2%; доверительный интервал, ДИ: 0,29–0,57) и ОВ (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,52–0,74) по сравнению со СТ. Помимо этого, РЛТ была ассоциирована с увеличением частоты ПСА₅₀ (46,0% против 7,1% соответственно). Любые НЯ развились у 98,1% пациентов в группе РЛТ, достигли 3–4 степени тяжести в 42,7% слу-

чаев, являлись серьезными в 31,9% наблюдений и привели к смерти 0,9% больных. НЯ послужили причиной отмены ^{177}Lu -ПСМА-617 в 11,9% наблюдений. Частота анемии 3–4 степени в группе ^{177}Lu -ПСМА-617 составила 12,9%, тромбоцитопении 3–4 степени — 7,9%, нейтропении 3–4 степени — 3,4% [2].

В РКИ использовался ^{177}Lu -ПСМА-617, получаемый путем централизованного промышленного изготовления. Мы провели исследование реальной практики, включившее 41 пациента, получавшего препараты ^{177}Lu -ПСМА-617 локального производства. Популяция больных, вошедших в нашу серию наблюдений, невыгодно отличалась от группы РЛТ РКИ VISION и была насыщена пациентами со сниженным соматическим статусом (22,0% против 0,0%), содержала большую долю больных с высоким грейдом ISUP 4–5 (68,3% против 60,7%) и имела более высокую медиану ПСА (121,7 нг/мл против 74,6 нг/мл). Не все пациенты, получавшие РЛТ в реальной практике, соответствовали критериям включения в РКИ, основанным на механизме действия ^{177}Lu -ПСМА-617: 14,6% больным не выполнялась ПСМА-ПЭТ-КТ до старта терапии, в 7,3% случаях имелись клинически значимые ПСМА-ПЭТ-КТ негативные очаги. Также 2,4% больных не достигли кастрационной резистентности, 29,3% пациентов ранее не получили таксаны и ИАС, а в 2,4% наблюдений РЛТ применялась без АДТ. Все перечисленные факторы потенциально были способны оказать неблагоприятное влияние на эффективность лечения. Возможное воздействие на профиль безопасности РЛТ в реальной практике могли оказать сочетанное применение двух препаратов для системной радиотерапии (7,3%), а также введение ^{177}Lu -ПСМА пациентам с тотальным метастатическим поражением костей (31,7%), выраженной дисфункцией костного мозга (9,8%) и тяжелой ХБП (2,4%).

В нашей серии наблюдений медиана рБПВ составила 6,2 месяца, медиана ВБП_{ПСА} — 5,2 месяца, медиана ВБП_{PCWG3} — 5,7 месяца, медиана ОВ — 11,4 месяца. Показатели рБПВ и ОВ у наших пациентов оказались ниже, чем в группе РЛТ исследования VISION (8,7 мес. и 15,3 мес., соответственно), в то время как частота ПСА₅₀, достигшая 46,3%, была сопоставима с результатами РКИ (46,0%). В нашей популяции медиана времени до клинического ухудшения составила 5,8 мес. Сходные результаты РЛТ продемонстрировала в РКИ VISION: медиана времени до окончательного ухудшения состояния по шкале FACT-P равнялась 5,7 мес. [2].

В других исследованиях реальной клинической практики, включивших от 50 до 940 пациентов с мультирезистентным мКРРПЖ, медиана рБПВ колебалась от 6 до 13,4 месяца, медиана ОВ — от 12 до 16,5 месяца, частота ПСА₅₀ от 16% до 68,5%, что сопоставимо с нашими данными [6–13]. Результаты по другим конечным точкам в нашей серии наблюдений также перекликаются с данными зарубежных авторов. Так, в исследовании раннего доступа (Early Access Program — EAP) к терапии ^{177}Lu -ПСМА в Австралии

($n = 191$) медиана ВБП_{ПСА} составила 4 месяца [13]. В другом EAP, включившем 945 пациентов из Франции, оценивалось время до клинического ухудшения на фоне РЛТ, достигшее 8,1 месяца [11].

Многофакторный анализ данных 551 пациента, вошедшего в группу РЛТ РКИ VISION продемонстрировал значимое влияние на ОВ таких факторов, как стандартизированное значение поглощения всем телом (SUV_{max}), время с момента постановки диагноза, применение опиоидных анальгетиков, уровни аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гемоглобина, лимфоцитов и нейтрофилов, ПСМА-позитивных метастазов в лимфатических узлах. Независимыми факторами прогноза рБПВ являлись SUV_{max} , время с момента постановки диагноза, применение опиоидных анальгетиков, количество лимфоцитов, наличие метастазов в печени, ЛДГ и ЩФ. Значимыми факторами прогноза ПСА₅₀ были SUV_{max} , количество лимфоцитов и ЩФ [14]. Помимо перечисленных факторов риска, в исследованиях реальной практики также отмечена корреляция показателей эффективности терапии ^{177}Lu -ПСМА с индексом массы тела, гемоглобином, альбумином и временем удвоения ПСА [15,16]. В нашей небольшой серии наблюдений удалось продемонстрировать достоверное снижение медианы рБПВ у пациентов с исходным сдвигом лейкоцитарной формулы до нормобластов ($p < 0,0001$); других значимых факторов риска выживаемости не выявлено. Снижение медианы рБПВ у наших пациентов с ECOG статусом 2–3, не достигшее статистической значимости, вызывает осторожность. Подобные пациенты не включались в РКИ, и, вероятно, имеют крайне низкий шанс получить клиническую пользу от РЛТ.

Антиандрогены способны индуцировать гиперэкспрессию ПСМА клетками мКРРПЖ, что делает введение ИАС в схему лечения кандидатов для терапии ^{177}Lu -ПСМА патогенетически обоснованным. Мы отметили недостоверное увеличение рБПВ у пациентов, получавших ^{177}Lu -ПСМА в сочетании с ИАС с 5,4 месяца до 8,7 месяца. В post-hoc анализе данных исследования VISION продемонстрировано, что комбинированная терапия по сравнению с только РЛТ значимо увеличивает ОВ (17,8 против 12,4 мес., соответственно; ОР 0,72; 95% ДИ: 0,58–0,89; $p = 0,001$) [17].

Постепенно накапливаются данные в отношении многообещающей эффективности и приемлемой безопасности комбинированной РЛТ, в основном, с использованием ^{225}Ac / ^{177}Lu -ПСМА [18], однако в нашей серии наблюдений комбинированная системная РЛТ продемонстрировала неудовлетворительные результаты (медиана рБПВ 1,3 месяца), что требует взвешенного подхода к отбору пациентов для участия в подобных клинических исследованиях.

Профиль безопасности ^{177}Lu -ПСМА в реальной практике был менее благоприятным по сравнению с РКИ VISION. Медиана длительности терапии ^{177}Lu -ПСМА в нашей серии наблюдений оказалась намного меньше (3,3 мес. против 6,9 мес., соответственно), а частота серьезных НЯ

(43,9% против 31,9%, соответственно), отмена РЛТ из-за проявлений токсичности (19,5% против 11,9%) и смерти от НЯ (7,3% против 0,9%) выше, чем в регистрационном исследовании [2]. Ограничения, обусловленные ретроспективным набором данных, не позволили нам провести более детальный анализ показателей безопасности РЛТ.

Для РЛТ ^{177}Lu -ПСМА характерен специфический профиль НЯ. Самыми частыми проявлениями токсичности данного вида лечения, по данным РКИ VISION, являются слабость (43,1%), ксеростомия (38,8%), тошнота (35,3%) и анемия (31,8%); тяжелая почечная токсичность отмечается редко, в 0,2% случаев. Наиболее частыми тяжелыми НЯ на фоне РЛТ являются анемия (12,9%) и тромбоцитопения (7,9%), представляющие потенциальную угрозу жизни [2]. В EAP и некоторых других исследованиях реальной практики частота тяжелых анемий колеблется от 12% до 21%, а тяжелых тромбоцитопений — от 13% до 33% [11,12]. В нашей серии наблюдений тяжелая анемия и тромбоцитопения регистрировались гораздо чаще, в 36,6% и 34,1% наблюдений. Более того, у 14,6% больных отмечена тяжелая нейтропения (против 3,4% в РКИ [2]). У наших пациентов выявлена низкая частота (27,8%), большая продолжительность (медиана — 136 дней) нормализации показателей клеточного состава крови, а также высокая частота показаний к госпитализации и длительной коррекции тяжелой гематологической токсичности.

Вероятнее всего, резкое повышение частоты тяжелой гематологической токсичности у пациентов из нашей серии наблюдений обусловлено особенностями селекции кандидатов для РЛТ (больные с тотальным метастатическим поражением костей скелета, исходной тяжелой дисфункцией костного мозга), а также применением комбинаций препаратов, обладающих синергичным негативным действием на костный мозг (комбинации ^{177}Lu -ПСМА с другими радиолигандными и радионуклидными препаратами). Мы выявили тенденцию к увеличению частоты тяжелой анемии и любой тяжелой гематологической токсичности у пациентов с тотальным метастатическим поражением костей скелета. Полученные результаты требуют более тщательного отбора кандидатов для РЛТ ^{177}Lu -ПСМА с учетом объема метастатического поражения костей и исходной костномозговой функции, а также отказа от использования гематологически токсичных комбинаций РЛТ, не имеющих доказанной эффективности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и соавт. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):242–269. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-10>
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., et al. Prostate cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant tumors 2024;14(3s2):242–269 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-10>
2. Sartor O., de Bono J., Chi K.N., et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(12):1091–1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>

Частота использования последующей терапии в нашей серии наблюдений сопоставима с группой больных, завершивших РЛТ в рамках РКИ (39,0% против 37,0%) [2]. Эффективность последующей терапии, включая химиотерапию и ИАС, у больных, получавших ^{177}Lu -ПСМА, не изучена. Обращает на себя внимание тот факт, что в 39,0% случаев в реальной практике последующая терапия не проводилась пациентам, не исчерпавшим стандартные опции терапии мКРРПЖ, в связи с некупируемыми осложнениями лечения и/или жизнеугрожающими проявлениями опухолевого процесса. При этом в 17,1% наблюдений РЛТ продолжалась после регистрации прогрессирования по критериям PCWG3, что привело к увеличению опухолевой нагрузки, кумуляции проявлений токсичности и дальнейшему ухудшению состояния пациентов, ограничивая возможность проведения последующей терапии.

К основным ограничениям нашего исследования следует отнести его ретроспективный дизайн, лимитирующий получение полной медицинской информации, включая данные о SUV_{max} , ряде лабораторных показателей и режимах РЛТ, а также небольшой размер выборки, обуславливающий низкую статистическую значимость полученных результатов. Тем не менее, наши данные подтверждают эффективность РЛТ ^{177}Lu -ПСМА у больных диссеминированным раком предстательной железы, получавших лечение в реальной практике. Профиль безопасности вызывает большую настороженность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты указывают на необходимость более взвешенного подхода к отбору кандидатов для РЛТ, тщательного мониторинга эффективности и токсичности лечения, а также своевременного принятия решений о необходимости остановки или прекращения терапии ^{177}Lu -ПСМА у больных с прогрессированием опухолевого процесса и/или развитием проявлений непереносимой токсичности. Подобная тактика, разработанная мультидисциплинарным консилиумом, позволит увеличить продолжительность жизни больных мКРРПЖ и сохранить ее качество за счет использования наибольшего количества линий противоопухолевой терапии с доказанным влиянием на выживаемость, включая РЛТ ^{177}Lu -ПСМА.

3. Seifert R., Gafita A., Telli T., et al. Standardized PSMA-PET Imaging of Advanced Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2024;54(1):60–68. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.07.005>
4. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M., et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1402–18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>
5. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0. National Cancer Institute 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
6. Ling S.W., de Lussanet de la Sablonière Q., Ananta M., et al. First real-world clinical experience with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-I&T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer beyond VISION and TheraP criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2025;52(6):2034–2040. <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07082-9>
7. Marra A., Liu, Y., Muzahir S., et al. Real world outcomes of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 PSMA in a racially diverse cohort of patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 43(5_suppl):97–97. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.97
8. Wenzel M., Koll F., Hoeh B., et al. Real-World Comparison of Cabazitaxel Versus ¹⁷⁷Lu-PSMA Radiopharmaceutical Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2025;66(1):61–66. <https://doi.org/10.2967/jnumed.124.268807>
9. Almuradova E., Seyyar M., Arak H., et al. The real-world outcomes of Lutetium-177 PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: Turkish Oncology Group multicenter study. *Int J Cancer* 2024;154(4):692–700. <https://doi.org/10.1002/ijc.34749>
10. Khan S., Pickett C., Ingram K., et al. Real-World Treatment Response of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 among the Veteran's Hospital System. *J Nucl Med* 2025;66(suppl_1):251081
11. Roubaud G., Somme F., Barthelemy P., et al. Real-life data on [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617: Descriptive analysis on the largest metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) cohort treated in France. *J Clin Oncol* 2024;42(4_suppl):129–129. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.129
12. Murthy V., Voter A.F., Nguyen K., et al. Efficacy and Toxicity of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results from the U.S. Expanded-Access Program and Comparisons with Phase 3 VISION Data. *J Nucl Med* 2024;65(11):1740–1744. <https://doi.org/10.2967/jnumed.124.267816>
13. Meyrick D., Gallyamov M., Sabarimurugan S., Falzone N., Lenzo N. Real-World Data Analysis of Efficacy and Survival After Lutetium-177 Labelled PSMA Ligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Target Oncol* 2021;16(3):369–380. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00801-w>
14. Herrmann Ken, Gafita A., de Bono J.S., et al. Multivariable models of outcomes with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617: analysis of the phase 3 VISION trial. *eClinicalMedicine* 2024;77:102862. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102862>
15. Peslier H., Seegers V., Dufour P.A. Study of predictive factors for response to ¹⁷⁷Lu-PSMA in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Front Med (Lausanne)* 2025;12:1538507. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1538507>
16. Manafi-Farid R., Harsini S., Saidi B., et al. Factors predicting biochemical response and survival benefits following radioligand therapy with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48(12):4028–4041. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05237-y>
17. Yazdanpanah O., Calais J., Chi K.N., et al. Efficacy of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 with or without ARPIs for the treatment of mCRPC: VISION secondary analysis. *J Clin Oncol* 2025;43(5_suppl). https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.121
18. Belabaci Z., Brignoli G., Zilli T., et al. Therapeutic outcomes of ²²⁵Ac/¹⁷⁷Lu-PSMA combination therapy in advanced metastatic Castration-Resistant prostate cancer: A systematic review and Meta-Analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2025. <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07627-y>

ВКЛАД АВТОРОВ

Волкова М.И.: сбор и обработка данных, концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание и редактирование текста статьи;

Покатаев И.А.: сбор и обработка данных, написание и редактирование текста статьи;

Стативко О.А.: сбор данных, написание и редактирование текста статьи;

AUTHORS' CONTRIBUTION

Volkova M.I.: data collection and processing, study concept and design, statistical analysis, writing and editing the article;

Pokataev I.A.: data collection and processing, writing and editing the article;

Stativko O.A.: data collection, writing and editing the article;

Романчук О.В., Маркова А.Ю., Мазур И.А., Синицына О.Р., Оскарев А.В., Гриднева Я.В.: сбор данных, написание 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

Мария Игоревна Волкова

<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Олеся Алексеевна Стативко

<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>

Ольга Викторовна Романчук

<https://orcid.org/0000-0003-3505-6736>

Огульшат Ремезановна Синицына

<https://orcid.org/0009-0003-7184-0410>

Альберт Валерьевич Оскарев

<https://orcid.org/0000-0003-0847-4449>

Яна Владимировна Гриднева

<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Илья Анатольевич Покатаев

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

Конфликт интересов. Покатаев И.А. 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.

Статья поступила в редакцию журнала 19.12.2025, прошла рецензирование 03.02.2026, принята к печати 09.02.2026

Romanchuk O. V., Markova A. Yu., Mazur I. A., Sinitsyna O. R., Oskarev A. V., Gridneva Ya. V.: data collection, writing 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

Maria Igorevna Volkova

<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Olesya Alekseevna Stativko

<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>

Olga Viktorovna Romanchuk

<https://orcid.org/0000-0003-3505-6736>

Ogulshat Remezanovna Sinitsyna

<https://orcid.org/0009-0003-7184-0410>

Albert Valerievich Oskarev

<https://orcid.org/0000-0003-0847-4449>

Yana Vladimirovna Gridneva

<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Ilya Anatolievich Pokataev

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

Conflict of interest. Pokataev I. A. has been a member of the editorial board of the journal “Malignant Tumors» since 2019, but has had no involvement 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.

Received 19 December 2025.

Reviewed 3 February 2026.

Accepted for publication 9 February 2026

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-069>

Стереотаксическая лучевая терапия раннего рака предстательной железы в условиях региональной онкологической службы: опыт одного учреждения

А. В. Шейко¹, А. В. Черниченко², А. Г. Зирин¹

¹ ГБУЗ Владимирской области «Областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 600020 Владимир, улица Каманина, 21;

² 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: Андрей Владимирович Шейко andreysheyko87@gmail.com

Резюме

Введение: Лучевая терапия (ЛТ) является стандартом радикального лечения раннего рака предстательной железы (РПЖ). Возможности стереотаксической ЛТ (СТЛТ) в лечении локализованного РПЖ в настоящее время изучаются. По мнению большинства исследователей, СТЛТ является высокоэффективным методом, не уступающим по онкологическим результатам классическим методикам облучения. Вопросы эффективности и безопасности СТЛТ без применения дополнительных методов визуализации (золотых маркеров) и анатомических протекторов (биodeградируемые периректальные спейсеры) остаются дискуссионными, поэтому разработка и апробация методики СТЛТ РПЖ на современном линейном ускорителе актуальна и имеет большое научно-практическое значение.

Цель исследования: улучшение результатов радикального лучевого лечения больных с локализованным раком предстательной железы за счет разработки методики СТЛТ без установки золотых маркеров и биodeградируемых периректальных спейсеров на линейном ускорителе в условиях регионального онкологического центра.

Материалы и методы: Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование применения СТЛТ у пациентов с локализованным РПЖ. В изучаемую группу включено 80 пациентов с гистологически подтвержденным РПЖ низкого или промежуточного риска, проходивших СТЛТ (СОД — 36,25 Гр за 5 фракций 3 раза в неделю) в Областном онкологическом диспансере г. Владимира с декабря 2021 года по март 2023 года.

Результаты: Двухлетняя выживаемость без биохимического рецидива (БРВ) составила 97,5%. Острой урогенитальной и ректальной токсичности 3 степени зарегистрировано не было. Острая урогенитальная токсичность 2 степени по CTCv5.0 — 6,2%. Поздняя урогенитальная токсичность ≥ 2 степени через 2 года — 15%. Острая ректальная токсичность 2 степени — 1,2%. Поздняя ректальная токсичность ≥ 2 степени через 2 года — 3,7%.

Заключение: Разработанную и апробированную на линейном ускорителе методику СТЛТ следует признать эффективным методом радикального лечения локализованного РПЖ. Высокий уровень биохимического контроля при удовлетворительном профиле безопасности получен без установки золотых маркеров и биodeградируемых периректальных спейсеров.

Ключевые слова: рак предстательной железы, стереотаксическая лучевая терапия, выживаемость без биохимического рецидива

Для цитирования: Шейко А.В., Черниченко А.В., Зирин А.Г. Стереотаксическая лучевая терапия раннего рака предстательной железы в условиях региональной онкологической службы: опыт одного учреждения. Злокачественные опухоли 2026;16(1):73–81. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-069>

Stereotactic body radiotherapy for early localized prostate cancer in a regional oncology care: a single-institution experience

A. V. Sheiko¹, A. V. Chernichenko², A. G. Zirin¹

¹ Regional Clinical Oncology Dispensary; 21 Kamanina St., Vladimir 600020, Russia;

² P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute—branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Andrei Vladimirovich Sheiko andreysheyko87@gmail.com

Abstract

Introduction: Radiation therapy (RT) is the standard of care for radical treatment of early prostate cancer (PCa). The use of stereotactic radiotherapy (SBRT) in the treatment of localized PCa is currently being studied. Most researchers believe that SBRT is a highly effective RT method, comparable in oncologic outcomes to conventional radiation techniques. The efficacy and safety of SBRT without the use of additional imaging techniques (gold fiducials) and anatomical protectors (biodegradable perirectal spacers) remain controversial. Therefore, the development and testing of SBRT for PCa using a modern “standard” linear accelerator is relevant and has significant scientific and practical significance.

The aim of the study: improving the results of radical radiation treatment for patients with localized prostate cancer by developing a method of SBRT without using of gold fiducials and biodegradable perirectal spacers on a linear accelerator in a regional oncology center.

Materials and methods: A single-center, prospective, non-randomized study of the use of SBRT in patients with localized PCa was conducted. The study group included 80 patients with histologically confirmed low or intermediate risk PCa who underwent SBRT (36.25 Gy/5 fractions, 3 times per week) at the Vladimir Regional Clinical Oncology Dispensary from December 2021 to March 2023.

Results: The two-year biochemical relapse-free survival was 97.5%. No grade 3 acute genitourinary or rectal toxicity was recorded. Grade 2 acute genitourinary toxicity according to CTCAE v5.0 was 6.2%. Late genitourinary toxicity of grade ≥ 2 at 2 years was 15%. Grade 2 acute rectal toxicity was 1.2%. Late rectal toxicity grade ≥ 2 at 2 years was 3.7%.

Conclusion: Developed and tested on a linear accelerator, SBRT should be recognized as an effective method for the radical treatment of localized PCa. A high level of biochemical control with a tolerable safety profile was achieved without the use of gold fiducials or biodegradable perirectal spacers.

Keywords: prostate cancer, stereotactic body radiotherapy, biochemical relapse-free survival

For citation: Sheiko A.V., Chernichenko A.V., Zirin A.G., et al. Stereotactic body radiotherapy for early localized prostate cancer in a regional oncology care: a single-institution experience. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2026;16(1):73–81 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-069>

АКТУАЛЬНОСТЬ

К 2022 году РПЖ занял второе место в мире по распространенности среди мужского населения и составил 14,2% в общей заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди мужчин с ежегодным приростом более 1400000 новых случаев [1]. В Российской Федерации распространенность РПЖ за последние десять лет увеличилась более чем в два раза (103,8 на 100 тыс. населения в 2013 году и 213,8 на 100 тыс. населения в 2023 году). В 65,2% случаев РПЖ выявляется на I–II стадии заболевания. Летальность в течение года с момента установления диагноза РПЖ в Российской Федерации остается достаточно низкой — 5,8% [2].

Стандарты радикального лечения локализованного РПЖ I–II стадии в группах низкого и промежуточного риска допускают как хирургическое лечение, например, радикальную простатэктомию (РПЭ), так и все возможные варианты лучевой терапии (ЛТ) с подведением радикальных доз в различных режимах фракционирования дистанционно или при внутритканевом введении источников излучения с высокой (HDR) или низкой мощностью дозы (LDR). При определенных клинических ситуациях возможна комбинация с неoadъювантной или адъювантной андрогендепривационной терапией (АДТ). Также

может быть рекомендована тактика активного наблюдения (АН) [3].

В тоже время при сравнении результатов АН, РПЭ и ЛТ на основании 15-летних наблюдений Hamdy и соавт. в своей работе показали, что при одинаково высокой специфической по РПЖ выживаемости частота локорегионарного прогрессирования и отдаленного метастазирования была выше в группе АН и составила 25,9%, 10,5%, 11,0% и 9,4%, 4,7%, 5,0% соответственно [4]. Полученные результаты показывают, что тактика АН возможно целесообразна при высоком риске развития осложнений после радикального лечения.

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) является одним из альтернативных вариантов радикального лечения раннего РПЖ. Возможности СТЛТ в лечении локализованного РПЖ в настоящее время изучаются и, по мнению большинства исследователей, СТЛТ является высокоэффективным методом ЛТ, не уступающим по онкологическим результатам классическим методикам облучения [5–9]. С 2021 года Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации регламентируют возможность реализации режимов гипофракционирования при раннем РПЖ в специализированных центрах, обладающих соответствующим уровнем технического оснащения, подготовленным персоналом и клиническим опытом

выполнения данной технологии [10]. Известные методики СТЛТ РПЖ разработаны для специального «радиохирургического» ускорителя кибер-нож. При этом технология контроля положения мишени в режиме on line предполагает обязательную инвазивную установку рентген-контрастных маркеров в предстательную железу [11–15]. Методики проведения СТЛТ РПЖ на других ускорительных комплексах, без установки рентген-контрастных меток требуют изучения. Поэтому разработка и апробация методики СТЛТ РПЖ на современном «стандартном» линейном ускорителе актуальна и имеет большое научно-практическое значение.

Цель исследования — улучшение результатов радикального лучевого лечения больных с локализованным раком предстательной железы за счет разработки методики СТЛТ без установки золотых маркеров и биodeградируемых периректальных спейсеров на линейном ускорителе в условиях регионального онкологического центра.

Задачи исследования: разработать и апробировать методику СТЛТ РПЖ групп низкого и промежуточного риска на линейном ускорителе электронов без установки золотых маркеров и биodeградируемых периректальных спейсеров; изучить частоту и степень выраженности острой урогенитальной и ректальной токсичности у пациентов после СТЛТ; изучить частоту и степень выраженности поздней урогенитальной и ректальной токсичности у пациентов после СТЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование являлись наличие гистологически верифицированного РПЖ групп низкого и промежуточного риска (подгрупп благоприятного и неблагоприятного прогнозов), удовлетворительный общесоматический статус, отсутствие клинически значимой инфравезикальной обструкции (максимальная скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии менее 12 мл/с, объем остаточной мочи более 50 мл), возможность выполнения МРТ, отсутствие имплантированных эндопротезов и металлоконструкций в анатомической зоне интереса; отсутствие в анамнезе предшествующего облучения органов малого таза или брахитерапии предстательной железы, а также срок проведенных хирургических вмешательств на предстательной железе (ТУР предстательной железы, аденомэктомия и др.) более 6 месяцев.

Из исследования были исключены пациенты, получавшие до или после СТЛТ гормональную терапию.

Всем пациентам проведена СТЛТ на ускорительных комплексах "Varian TrueBeam" и "Varian TrueBeam STX" по методике объемно-модулированной ротационной конформной ЛТ без сглаживающего фильтра (VMAT-FFF) в режиме гипофракционирования с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) 36,25 Гр за 5 фракций 3 раза в неделю через день на весь объем предстательной железы при РПЖ низкого риска и на весь объем предстательной железы с захватом



Рисунок 1А. Удовлетворительная подготовка перед КТ-топометрией

Figure 1A. Satisfactory preparation before CT simulation



Рисунок 1В. Неудовлетворительная подготовка перед КТ-топометрией (недостаточно наполненный мочевой пузырь)

Figure 1B. Inadequate preparation before CT simulation (insufficiently filled bladder)



Рисунок 1С. Неудовлетворительная подготовка перед КТ-топометрией (перераздутая газом ампула прямой кишки)

Figure 1C. Inadequate preparation before CT simulation (gas-inflated rectal ampulla)

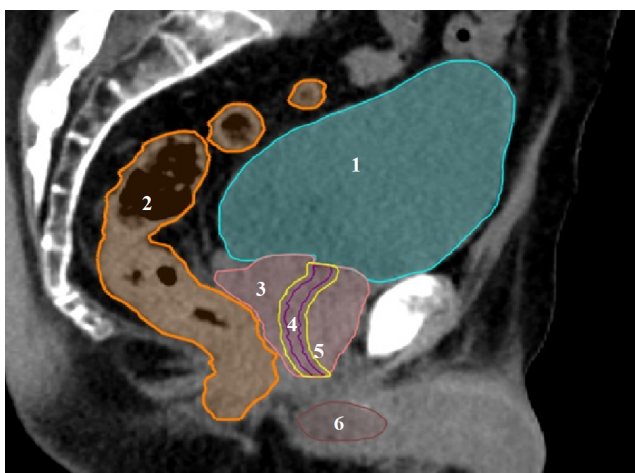


Рисунок 2. Оконтурирование органов риска при планировании СТЛТ РПЖ промежуточного риска (сагиттальная проекция) (1 — мочевой пузырь, 2 — прямая кишка, 3 — предстательная железа с проксимальным отделом семенных пузырьков, 4 — уретра, 5 — планируемый объем уретры, т. е. уретра + 2 миллиметра, 6 — луковица полового члена)

Figure 2. Contouring of organs at risk for SBRT of intermediate-risk prostate cancer (sagittal projection) (1—bladder, 2—rectum, 3—prostate gland with proximal seminal vesicles, 4—urethra, 5—planning volume of the urethra, i. e. urethra + 2 millimeters, 6—penile bulb)

проксимальных 10 мм семенных пузырьков при РПЖ промежуточного риска. При разработке методики СТЛТ особое внимание мы уделяли предлучевой подготовке, которую начинали за 7 дней до компьютерной томографической (КТ) топометрии. Для уменьшения метеоризма рекомендовали исключить из рациона питания способствующие газообразованию продукты и назначали прием пеногасителей (симетикон или аналоги) 3 раза в день после еды ежедневно до завершения лучевого лечения. Очистительные клизмы назначали накануне на ночь и утром в дни КТ-разметки и сеансов СТЛТ. За 45–60 минут перед КТ-разметкой и каждым сеансом СТЛТ пациенты выпивали по 300–400 мл воды.

КТ-топометрию (шаг сканирования — 1 мм) проводили в положении лежа на спине с использованием индивидуальных подголовников и упоров для фиксации нижних конечностей без внутривенного контрастирования и без предварительной установки рентген-контрастных маркеров и периректальных спейсеров. Подготовку к КТ-топометрии считали удовлетворительной в случае умеренно наполненного мочевого пузыря и пустой ампулы прямой кишки (рис. 1А). В случае неудовлетворительных результатов КТ-топометрии (рис. 1В, 1С) пациенту рекомендовали пройти подготовку повторно.

Оконтурирование клинического объема мишени (CTV) (весь объем предстательной железы при РПЖ низкого риска или весь объем предстательной железы с захватом проксимальных 10 мм семенных пузырьков при РПЖ промежуточного риска) и органов риска проводили после совмещения изображений КТ-разметочных снимков с данными диагностической МРТ и в некоторых клинических ситуациях с данными ПЭТ-КТ (рис 2, 3). Отступ от CTV до планируемого объема облучения (PTV) составлял 5 мм изотропно и 3 мм в сторону передней стенки прямой кишки.

Расчет дозиметрического плана проводили на планирующей системе Eclipse. Предписания к расчету доз на мишень и органы риска представлены в таблице 1.

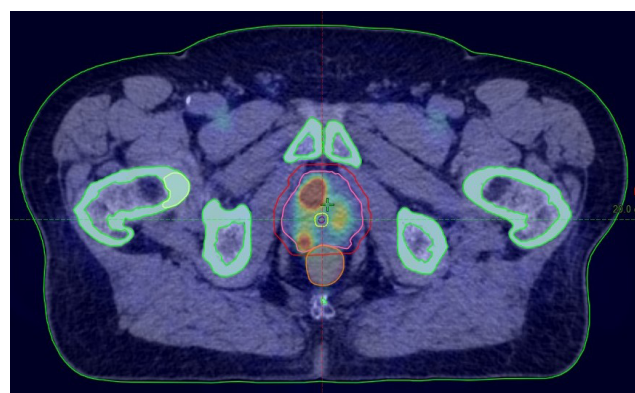


Рисунок 3. Оконтурирование CTV после совмещения топометрической КТ и диагностической ПЭТ-КТ

Figure 3. Contouring of CTV after registration of simulation CT and diagnostic PET-CT

Адекватным для проведения СТЛТ признавали дозиметрический план, не превышающий дозовые ограничения на вышеуказанные органы риска, а также удовлетворяющий следующим критериям: покрытие 100% дозы не менее 100% CTV, покрытие 98% дозы не менее 100% PTV, минимальная доза в PTV не менее 34,4 Гр (95%), максимальная — не более 38,78 Гр (107%), локализация «горячих» точек вне зоны PRV уретры.

Перед каждым сеансом СТЛТ проводили объемную верификацию положения мишени облучения.

Таблица 1. Дозовые предписания для расчета дозиметрического плана

Table 1. Dose prescriptions for calculating the dosimetric plan

Структура Structure	Дозо-объемные ограничения Dose-volume constraints
CTV (предстательная железа) CTV (prostate)	V100% = 100% (36,25 Гр/ Gy)
PTV	Dmin > 95% (34,4 Гр/ Gy) Dmax < 107% (38,78 Гр/ Gy)
Прямая кишка Rectum	D10% < 32,63 Гр/ Gy D20% < 29 Гр/ Gy D50% < 18,13 Гр/ Gy Dmax ≤ 38,06 Гр/ Gy D1 см ³ < 36 Гр/ D1 cc < 36 Gy D3 см ³ < 34,4 Гр/ D3 cc < 34.4 Gy
Мочевой пузырь Bladder	D5 см ³ < 37 Гр/ D5 cc < 37 Gy D50% < 18,12 Гр/ Gy Dmax ≤ 38,06 Гр/ Gy
Уретра с изотропным отступом 3 мм (PRV) Urethra_PRV 3 mm isotropic margin	Dmax < 38,78 Гр/ Gy
Петли кишечника Bowel	Dmax < 30 Гр/ Gy D5 см ³ < 18,1 Гр/ D5 cc < 18.1 Gy D25 см ³ < 20 Гр/ D25 cc < 20 Gy
Луковица полового члена Penile_Bulb	Dmax < 36,25 Гр/ Gy D3 см ³ < 19,9 Гр/ D3 cc < 19.9 Gy D50% < 29 Гр/ Gy
Головки бедренных костей Femoral_Heads	D1 см ³ < 19,9 Гр/ D1 cc < 19.9 Gy D10 см ³ < 15,6 Гр/ D10 cc < 15.6 Gy D5% < 14,5 Гр/ Gy
Кожа Skin	D1 см ³ < 15,6 Гр/ D1 cc < 15.6 Gy D10 см ³ < 10,9 Гр/ D10 cc < 10.9 Gy

CTV — клинический целевой объем; PTV — планируемый объем мишени; PRV — планируемый объем критического органа; V100% — стопроцентный объем структуры; Dmin — минимальная доза в структуре; Dmax — максимальная доза в структуре; DX% или DXсм³ — минимальная доза в наиболее «горячей» части объема структуры (в процентах или кубических сантиметрах).

CTV—clinical target volume; PTV—planning target volume; PRV—planning organ at risk volume; V100% — one hundred percent volume of the structure; Dmin—minimum dose in the structure; Dmax—maximum dose in the structure; DX% or DXcc—minimum dose in the “hottest” part of the structure’s volume (in percent or cubic centimeters).

Острую и позднюю токсичность ЛТ оценивали согласно критериям шкалы общих терминологических критериев нежелательных явлений (СТСАЕ) v. 5.0.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.8.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Областном клиническом онкологическом диспансере г. Владимира с декабря 2021 года по март 2023 года 80 пациентам с I–II стадией локализованного РПЖ без неoadъювантной АДТ в анамнезе была проведена СТЛТ. Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов

Table 2. Clinical characteristics of patients

Характеристика Characteristic	СТЛТ SBRT (n = 80)
Возраст (лет), Me Age (years), Me	71,0 [66,8; 73,2]
Стартовый ПСА перед началом ЛТ (нг/мл), Me Initial PSA before RT (ng/mL), Me	7,90 [6,07; 11,92]
Объем CTV (см ³), Me CTV volume (cc), Me	56,50 [43,00; 71,00]
Индекс Gleason, абс. (%) Gleason score, abs. (%)	Gleason 3 + 2 5 (6,2%) Gleason 3 + 3 51 (63,7%) Gleason 3 + 4 18 (22,5%) Gleason 4 + 3 6 (7,5%)
Стартовый ПСА перед началом ЛТ, абс. (%) Initial PSA before RT, abs. (%)	< 10 нг/мл < 10 ng/mL 51 (63,7%) > 10 нг/мл > 10 ng/mL 29 (36,2%)
T-индекс, абс. (%) T-stage, abs. (%)	T1b 1 (1,2%) T1c 2 (2,5%) T2a 12 (15,0%) T2b 32 (40,0%) T2c 33 (41,2%)
Группа риска, абс. (%) Risk group, abs. (%)	Низкий Low 12 (15,0%) Промежуточный благоприятный Intermediate favorable 31 (38,8%) Промежуточный неблагоприятный Intermediate unfavorable 37 (46,2%)

СТЛТ — стереотаксическая лучевая терапия; ПСА — простатический специфический антиген; ЛТ — лучевая терапия; CTV — клинический целевой объем.

SBRT—stereotactic body radiation therapy; PSA—prostate-specific antigen; RT—radiation therapy; CTV—clinical target volume.

Таблица 3. Частота и степень выраженности урогенитальной и ректальной токсичности

Table 3. Frequency and severity of genitourinary and rectal toxicity

Токсичность Toxicity	Степень по СТСАЕ v5.0 СТСАЕ v5.0 grade	Количество пациентов (%) Number of patients (%)
Острая урогенитальная токсичность Acute genitourinary toxicity	Степень 0 Grade 0	13 (16,2%)
	Степень 1 Grade 1	62 (77,5%)
	Степень 2 Grade 2	5 (6,2%)
Поздняя урогенитальная токсичность через 3–12 месяцев после ЛТ Late genitourinary toxicity 3–12 months after RT	Степень 0 Grade 0	28 (35,0%)
	Степень 1 Grade 1	34 (42,5%)
	Степень 2 Grade 2	17 (21,2%)
	Степень 3 Grade 3	1 (1,2%)
Поздняя урогенитальная токсичность через 24 месяца после ЛТ Late genitourinary toxicity 24 months after RT	Степень 0 Grade 0	45 (56,2%)
	Степень 1 Grade 1	23 (28,7%)
	Степень 2 Grade 2	8 (10,0%)
	Степень 3 Grade 3	4 (5,0%)
Острая ректальная токсичность Acute rectal toxicity	Степень 0 Grade 0	77 (96,2%)
	Степень 1 Grade 1	2 (2,5%)
	Степень 2 Grade 2	1 (1,2%)
Поздняя ректальная токсичность через 3–12 месяцев после ЛТ Late rectal toxicity 3–12 months after RT	Степень 0 Grade 0	69 (86,2%)
	Степень 1 Grade 1	4 (5,0%)
	Степень 2 Grade 2	4 (5,0%)
	Степень 3 Grade 3	3 (3,8%)
Поздняя ректальная токсичность через 24 месяца после ЛТ Late rectal toxicity 24 months after RT	Степень 0 Grade 0	73 (91,2%)
	Степень 1 Grade 1	4 (5,0%)
	Степень 2 Grade 2	1 (1,2%)
	Степень 3 Grade 3	2 (2,5%)

СТСАЕ — шкала общих терминологических критериев нежелательных явлений; ЛТ — лучевая терапия.

СТСАЕ—Common Terminology Criteria for Adverse Events; RT—radiation therapy.

Средний возраст пациентов составил 71 год (66,8–73,2); 85% больных относились к группе промежуточного риска. Медиана стартового ПСА перед началом ЛТ составила 7,9 нг/мл (6,07–11,92).

Медиана наблюдения составила 23 месяца (3,0–39,0).

Двухлетняя специфическая выживаемость составила 100%. Двухлетняя выживаемость без биохимического рецидива (БРВ) составила 97,5%.

Динамика снижения средних показателей ПСА представлены на рисунке 3.

Темп демпинга ПСА через 3 месяца после окончания СТЛТ оказался достаточно высоким со средним надиром через 24 месяца на уровне 0,2 нг/мл.

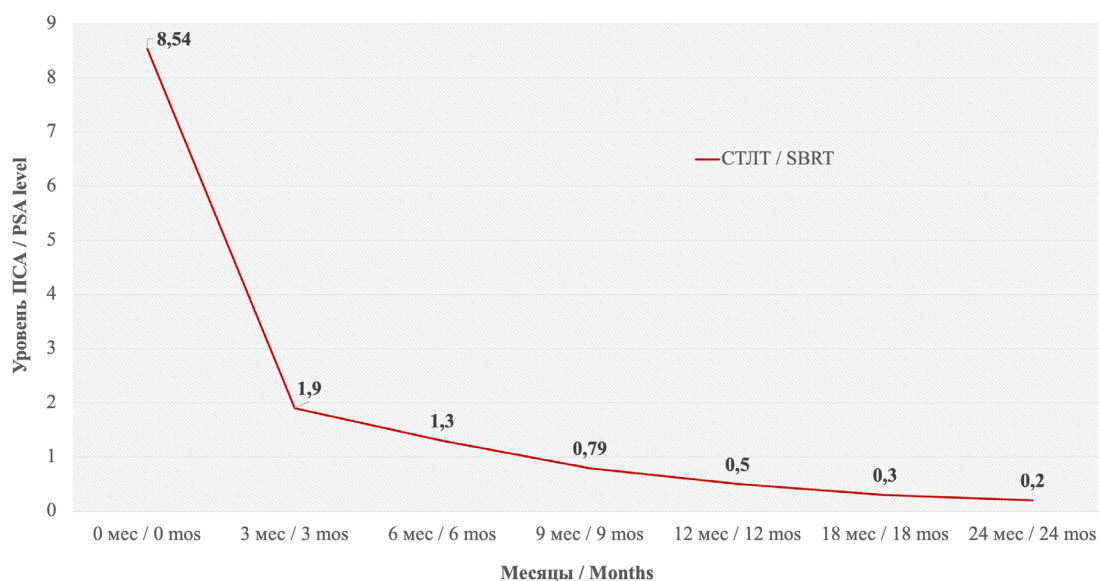
Частота и тяжесть лучевых реакций и осложнений при динамическом наблюдении представлены в таблице 3.

Острая урогенитальная токсичность 2 степени (умеренная поллакиурия, умеренная странгурия, ноктурия более двух раз, микрогематурия, переходящие умеренные тазовые боли, переходящая гемоспермия) отмечена у 5 (6,2%) больных. Проявлений острой урогенитальной токсичности 3–4 степени не было. Поздняя урогенитальная токсичность 2–3 степени (выраженная поллакиурия, выраженная странгурия, ноктурия более двух-четырёх раз, переходящие умеренные тазовые боли, макрогематурия, приводящая к клинически значимой анемии и необходимости консервативной терапии лучевого цистита в условиях стационара) через 2 года зарегистрирована у 12 (15%) пациентов.

Острая ректальная токсичность 2 степени (диарея до 4–6 раз в сутки, дискомфорт или периодические умеренные боли в проекции прямой кишки, редкие эпизоды примеси крови и слизи в кале) отмечена у 1 (1,2%) пациента. Острой ректальной токсичности 3 степени зарегистрировано не было. Поздняя ректальная токсичность 2–3 степени (диарея более 7 раз в сутки, выраженные боли в проекции прямой кишки, эпизоды каловой инконтиненции, требующие ежедневного использования гигиенических прокладок, выраженная обильная гематохезия, приводящая к клинически значимой анемии и необходимости консервативной терапии лучевого ректита в условиях стационара) через 2 года зарегистрирована у 3 (3,7%) больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами показатели БРВ (97,5%) показывают высокую эффективность разработанной методики СТЛТ. Они сопоставимы с результатами БРВ (95,8%) в группе СТЛТ в исследовании PACS-B [16]. Медиана надир ПСА в нашем исследовании (0,2 нг/мл) оказалась на необходимом целевом уровне (менее 0,5 нг/мл), что при дальнейшем динамическом наблюдении может стать значимым маркером благоприятного прогноза для данной группы пациентов. В обзоре Avkshtol и соавт. продемонстрированы сопоставимые онкологические результаты СТЛТ РПЖ на линейных ускорителях и кибер-ноже по критериям: 5-летней био-



СТЛТ — стереотаксическая лучевая терапия; ПСА — простатический специфический антиген.

SBRT—stereotactic body radiation therapy; PSA—prostate-specific antigen.

Рисунок 4. Динамика среднего уровня ПСА после СТЛТ

Figure 4. Dynamics of median PSA level after SBRT

химической БРВ > 90%; выраженности токсичности (< 6% пациентов с токсичностью 3–4 степени), а также показано хронологическое преимущество СТЛТ на линейном ускорителе (среднее время сеанса 15 минут против 45 минут на кибер-ноже) [17]. Wogowicz и соавт. и Serra и соавт. в своих работах показали, что с точки зрения физики и дозиметрии технология облучения VMAT-FFF на линейном ускорителе не имеет значимых отличий от технологии роботизированного кибер-ножа и может быть альтернативой [18,19]. В одном из крупнейших сравнительных исследований HURO-RT-PC, в группе СТЛТ (42,7 Гр за 7 фракций) отмечена более высокая частота острой урогенитальной и ректальной токсичности ≥ 2 степени по сравнению с группой конформной ЛТ (78 Гр за 39 фракций) (28% и 23% соответственно ($p = 0,0066$)) [6]. В исследовании PACe-V острая урогенитальная и ректальная токсичность оказались без статистически значимой разницы между группами [8]. По результатам нашего исследования выявлена достаточно низкая частота острой урогенитальной токсичности 2 степени (6,2%) и острой ректальной токсичности любой степени (1,2%). Сравнивая показатели двухлетней токсичности исследования PACe-V с результатами разработанной нами методики можно заключить, что частота и тяжесть поздней токсичности не имеет каких-либо значимых отличий. Так, мочеполовая токсичность ≥ 2 степени после СТЛТ на линейных ускорителях составила 17% и 15% соответственно. Ректальная токсичность ≥ 2 степени — 5% и 3,7% соответственно. При этом в исследовании PACe-V был

выявлен статистически значимый рост частоты поздней урогенитальной и ректальной токсичности в группе СТЛТ на линейных ускорителях по сравнению с группой СТЛТ на кибер-ноже: урогенитальная токсичность 2 и более выраженной степени по шкале CTCvE через 2 года составила 17% и 6% соответственно ($p = 0,002$), желудочно-кишечная токсичность 2 и более выраженной степени по шкале CTCvE через 2 года составила 5% и 1% соответственно ($p = 0,016$) [9,20]. Таким образом, разработанная нами методика СТЛТ по показателям эффективности и безопасности сопоставима с имеющимися данными литературы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная и апробированная на линейном ускорителе в условиях регионального онкологического центра методика СТЛТ — эффективный метод радикального лечения локализованного РПЖ. Высокий уровень биохимического контроля при удовлетворительном профиле безопасности получен без установки золотых маркеров и биодеградируемых периректальных спейсеров. Полученные результаты лечения локализованного РПЖ показывают перспективу целесообразности продолжения и расширения проведенного исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today 2024. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2024. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.
The state of oncological care for the population of Russia in 2023. 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, 2024. 262 p. (in Russ)
3. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):640–660. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660>.
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of prostate cancer. Practical recommendations RUSSCO, part 1. Malignant tumors 2023;13(3s2):640–660. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660> (In Russ.)
4. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A., et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(17):1547-1558. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214122>
5. Zaorsky N.G., Shaikh T., Murphy C.T., et al. Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;48:50-60. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.06.006>
6. Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L., et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10196):385-395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6)
7. Wolf F., Sedlmayer F., Aebbersold D., et al. Ultrahypofractionation of localized prostate cancer : Statement from the DEGRO working group prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2021;197(2):89-96. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01723-8>
8. Brand D.H., Tree A.C., Ostler P., et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1531-1543. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30569-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30569-8)
9. Tree A.C., Ostler P., van der Voet H., et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2023 May;24(5):e192. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00177-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00177-8)]. *Lancet Oncol* 2022;23(10):1308-1320. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00517-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00517-4)
10. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рак предстательной железы, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/12_3 (дата обращения: 30.08.2025).
Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prostate cancer, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/12_3 (accessed: 30.08.2025)
11. King C.R., Lehmann J., Adler J.R., Hai J. CyberKnife radiotherapy for localized prostate cancer: rationale and technical feasibility. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2(1):25-30. <https://doi.org/10.1177/153303460300200104>
12. Friedland J.L., Freeman D.E., Masterson-McGary M.E., Spellberg D.M. Stereotactic body radiotherapy: an emerging treatment approach for localized prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2009;8(5):387-392. <https://doi.org/10.1177/153303460900800509>
13. Lei S., Piel N., Oermann E.K., et al. Six-Dimensional Correction of Intra-Fractional Prostate Motion with CyberKnife Stereotactic Body Radiation Therapy. *Front Oncol* 2011;1:48. <https://doi.org/10.3389/fonc.2011.00048>
14. Oliai C., Lanciano R., Sprandio B., et al. Stereotactic body radiation therapy for the primary treatment of localized prostate cancer. *J Radiat Oncol* 2013;2(1):63-70. <https://doi.org/10.1007/s13566-012-0067-2>
15. Park Y., Park H.J., Jang W.I., et al. Long-term results and PSA kinetics after robotic SBRT for prostate cancer: multicenter retrospective study in Korea (Korean radiation oncology group study 15-01). *Radiat Oncol* 2018;13(1):230. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1182-z>
16. van As N., Griffin C., Tree A., et al. Phase 3 Trial of Stereotactic Body Radiotherapy in Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2024;391(15):1413-1425. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403365>
17. Avkshol V., Dong Y., Hayes S.B., et al. A comparison of robotic arm versus gantry linear accelerator stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Res Rep Urol* 2016;8:145-158. <https://doi.org/10.2147/RRU.S58262>

18. Borowicz D.M., Skrobala A., Kruszyna-Mochalska M., Malicki J. Does CyberKnife improve dose distribution versus IMRT and VMAT on a linear accelerator in low-risk prostate cancer? *Radiol Oncol* 2022;56(2):259-266. <https://doi.org/10.2478/raon-2022-0010>
19. Serra M., De Martino F., Savino F., et al. SBRT for Localized Prostate Cancer: CyberKnife vs. VMAT-FFF, a Dosi-metric Study. *Life (Basel)* 2022;12(5):711. <https://doi.org/10.3390/life12050711>
20. Ratnakumaran R., Hinder V., Brand D., et al. The Association between Acute and Late Genitourinary and Gastrointestinal Toxicities: An Analysis of the PACE B Study. *Cancers (Basel)* 2023;15(4):1288. <https://doi.org/10.3390/cancers15041288>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шейко А. В.: разработка концепции исследования, анализ данных, написание оригинального текста;

Черниченко А. В.: экспертный анализ, редактирование текста, консультации по научным аспектам работы;

Зирин А. Г.: экспертный анализ, консультации по научным аспектам работы.

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

Андрей Владимирович Шейко

<https://orcid.org/0000-0002-9914-8990>

Андрей Вадимович Черниченко

<https://orcid.org/0009-0007-7014-7496>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 25.11.2025, прошла рецензирование 29.01.2026, принята к печати 09.02.2026

AUTHORS' CONTRIBUTION

Sheiko A. V.: research concept development, data analysis, writing the original text;

Chernichenko A. V.: expert analysis, text editing, consultations on scientific aspects of the work;

Zirin A. G.: expert analysis, consultations on scientific aspects of the work.

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

Andrey Vladimirovich Sheiko

<https://orcid.org/0000-0002-9914-8990>

Andrey Vadimovich Chernichenko

<https://orcid.org/0009-0007-7014-7496>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 25 November 2025.

Reviewed 29 January 2026.

Accepted for publication 9 February 2026

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-067>

Механизмы регуляции клеточного цикла CDK4/6 и пути формирования устойчивости к их ингибиторам (литературный обзор)

Д. Н. Куцбко, Р. И. Глушаков

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Дарья Николаевна Куцбко heyiamdi@gmail.com

Резюме

Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK4/6i) вошли в стандарт лечения гормон-рецептор-положительного (HR+)/HER2-отрицательного (HER2-) рака молочной железы (PMЖ), однако их эффективность у большинства пациентов оказывается временной. Приобретенная резистентность — это не исключение, а правило, которое становится главным препятствием на пути к долгосрочному контролю над онкологическим заболеванием. Для анализа современных данных о механизмах резистентности был проведён поиск и анализ публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science за период 2015–2024 гг., включая основополагающие работы предыдущих лет.

В данном обзоре систематизированы актуальные данные о молекулярных механизмах лекарственной резистентности к CDK4/6i. Представлены данные по нарушению регуляции клеточного цикла, активации компенсаторных внутриклеточных сигнальных каскадов, позволяющих опухолевым клеткам нивелировать эффект действия противоопухолевого агента.

Основные варианты резистентности к CDK4/6i включают в себя изменение экспрессии самих циклинзависимых киназ (гиперэкспрессия CDK6 или снижение CDK4), потерю или снижение экспрессии рецептора к эстрогену (ER), нарушение функции белка ретинобластомы (Rb), а также утрату ко-активатора APC/C-FZR1, приводящую к дисфункции комплекса APC/C^{MR1} и гиперактивации CDK. Особый интерес представляет амплификация гена **CDKN2A**, являющегося супрессором опухолевого роста, при которой происходят изменения функциональных свойств кодируемого данным геном белка p16^{INK4a}, приобретающего неканонические онкогенные функции.

Существенный вклад в развитие резистентности вносят и альтернативные сигнальные пути: гиперактивация PI3K — АКТ — mTOR, активация FGFR, дисрегуляция сигнального пути протеинкиназы Hippo. Гиперактивация PI3K — АКТ — mTOR, часто коррелирующая с утратой белка-онкосупрессора PTEN, ассоциирована не только с устойчивостью к CDK4/6i, но и со снижением эффективности PI3K — ингибиторов. Активация FGFR стимулирует сигналинг MAPK- и PI3K-каскадов и обеспечивает лиганд-независимую активацию ER за счет протеинового фосфорилирования. Дисрегуляция пути Hippo ведёт к ядерной транслокации YAP/TAZ и усилению экспрессии генов пролиферации, включая CDK6.

Такое многообразие механизмов резистентности делает терапию своеобразной игрой в “*whack-a-mole*”: подавление одного механизма неизбежно сопровождается активацией альтернативных. Преодоление резистентности диктует необходимость разработки комбинированных стратегий, направленных на синергичное ингибирование как канонического пути пролиферации, так и критических компенсаторных каскадов. Подобный подход открывает перспективы для создания персонализированной терапии для пациентов с HR+/(HER2-) PMЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, резистентность к CDK4/6i, HR+/(HER2-) PMЖ, механизмы резистентности, CDK4, CDK6, белок ретинобластомы (Rb), сигнальный путь PI3K — АКТ — mTOR

Для цитирования: Куцбко Д.Н., Глушаков Р.И. Механизмы регуляции клеточного цикла CDK4/6 и пути формирования устойчивости к их ингибиторам (литературный обзор). Злокачественные опухоли 2026;16(1):82–97. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-067>

Mechanisms of cell cycle regulation by CDK4 / 6 and pathways for the formation of resistance to their inhibitors (literature review)

D. N. Kutsebko, R. I. Glushakov

Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 6, Akademika Lebedeva St., 194044 Saint Petersburg, Russia

Contacts: Daria Nikolaevna Kutsebko heyiamdi@gmail.com

Abstract

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (CDK4/6i) have become a standard component of therapy for hormone receptor — positive (HR+)/HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC). However, in most patients, their clinical benefit is only temporary. Acquired resistance is not the exception but the rule, representing a major barrier to achieving durable disease control. To summarize current knowledge on resistance mechanisms, we conducted a literature search and analysis in the PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases covering the period 2015–2024, supplemented by seminal publications from earlier years.

This review summarizes current evidence on the molecular mechanisms underlying resistance to CDK4/6 inhibitors. It highlights alterations in cell-cycle regulation and activation of compensatory intracellular signaling cascades that enable tumor cells to circumvent the effects of these agents.

The principal mechanisms of resistance to CDK4/6i include altered expression of the kinases themselves (CDK6 overexpression or CDK4 downregulation), loss or reduced expression of the estrogen receptor (ER), dysfunction of the retinoblastoma protein (Rb), and loss of the APC/C co-activator FZR1, leading to APC/C^{MR1} complex dysfunction and CDK hyperactivation. Of particular interest is amplification of the CDKN2A tumor-suppressor gene, which alters the functional properties of its product, p16^{INK4a}, endowing it with noncanonical oncogenic activity. Alternative signaling pathways also play key roles in resistance development, including hyperactivation of PI3K — AKT — mTOR, activation of FGFR, and dysregulation of the Hippo kinase pathway. PI3K — AKT — mTOR hyperactivation, often associated with loss of the tumor suppressor PTEN, correlates not only with resistance to CDK4/6i but also with reduced sensitivity to PI3K inhibitors. FGFR activation stimulates MAPK and PI3K signaling cascades and promotes ligand-independent ER activation through protein phosphorylation. Dysregulation of the Hippo pathway drives nuclear translocation of YAP/TAZ and enhances expression of proliferation-related genes, including CDK6. The diversity of these resistance mechanisms turns therapy into a “whack-a-mole” scenario: inhibition of one pathway inevitably triggers activation of another. Overcoming resistance therefore requires the development of rational combination strategies that synergistically target both the canonical proliferation pathway and critical compensatory cascades. Such an approach holds promise for the development of truly personalized therapies for patients with HR+/(HER2-) breast cancer.

Key words: breast cancer, CDK4/6i resistance, HR+/(HER2-) breast cancer, drug resistance mechanisms, CDK4, CDK6, Rb protein, PI3K — AKT — mTOR signaling

For citation: Kutsebko D.N., Glushakov R.I. Mechanisms of cell cycle regulation by CDK4/6 and pathways for the formation of resistance to their inhibitors (literature review). *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2026;16(1):82–97 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-067>

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ на 2024 год, рак молочной железы (PMЖ) остаётся наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием (ЗНО) у женщин во всём мире и продолжает занимать одно из ведущих мест среди причин онкологической смертности [1]. Примерно 70% всех случаев относятся к гормон-рецептор-положительному (HR+)/HER2-отрицательному (HER2-) подтипу PMЖ [2]. Внутри этой группы выделяются люминальные опухоли, которые, несмотря на общую гормональную чувствительность, существенно различаются по биологическому поведению.

Люминальные А и В подтипы характеризуются разной экспрессией гормональных рецепторов и уровнем пролиферативной активности. Опухоли люминального В подтипа имеют более высокие значения экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и/или низкую экспрессию рецепторов к прогестерону (PR), при этом данный фенотип опухоли отличается более высокой агрессивностью [3]. Отличия в уровнях экспрессии биологических маркеров объясняют

необходимость применения различных терапевтических подходов [4].

Изучение регуляции клеточного цикла стало одним из поворотных моментов в расширении возможностей современной противоопухолевой терапии HR+ PMЖ. Центральную роль здесь играют циклинзависимые киназы CDK4 и CDK6, обеспечивающие переход клеточного цикла из фазы G1 в фазу S [5]. Избыточная активность этих киназ тесно связана с гормональной стимуляцией опухолевого роста, в том числе через индукцию сверхэкспрессии циклина D1 под влиянием активированных сигнальных путей [4,6]. Это послужило основанием для разработки и внедрения в клиническую практику ингибиторов CDK4/6 (CDK4/6i) — палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба. В сочетании с эндокринной терапией они изменили парадигму лечения пациенток с распространённым HR+/HER2- раком, увеличив показатели выживаемости [7].

Тем не менее, даже при использовании современных комбинированных схем лечения у большинства пациенток с PMЖ со временем развивается резистентность к тера-

пии [8]. Это связано с множеством факторов: от активации обходных сигнальных путей до изменения уровней экспрессии белков, регулирующих клеточный цикл [9]. Поэтому поиск способов преодоления такой устойчивости и более точный подбор терапии остаются одними из главных задач современной онкологии.

Понимание молекулярных механизмов и путей, участвующих в развитии резистентности к CDK4/6i, необходимо для разработки эффективных стратегий лечения и для выделения подгруппы пациенток, которые могут получить максимальную пользу от данной терапии. Ответом на эту клиническую проблему стали как уже завершённые исследования, предоставившие доказанные методы преодоления резистентности (табл. 1), так и текущие клинические исследования, изучающие новые таргетные подходы (табл. 2). В настоящем обзоре мы подробно рассматриваем ключевые механизмы, влияющие на чувствительность опухолевых клеток к CDK4/6i, с особым акцентом на внутриклеточные процессы, способствующие развитию резистентности.

РОЛЬ CDK4/6 В КОНТРОЛЕ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

Клеточное деление поддерживается строго координированной системой. Её ключевая функция заключается в обеспечении пролиферации там, где это необходимо (например, для регенерации), при одновременном подавлении избыточного роста [10]. Нарушение этой регуляции лежит в основе злокачественного перерождения [11]. Центральную роль в координации прогрессии клеточного цикла играют циклинзависимые киназы (CDK). CDK1–6 регулируют непосредственно фазы цикла, в то время как CDK7–9 выступают в качестве транскрипционных регуляторов. Активность CDK контролируется циклинами, которые действуют как регуляторные субъединицы. Объединяясь, эти комплексы иницируют сигналы, позволяющие клетке проходить через фазы G1, S, G2 и митоз [12].

Ключевую роль в контроле перехода из G1 в S фазу играют несколько CDK: CDK4 и CDK6, специфичные к циклину D, и CDK2, специфичная к циклину E, которые последовательно фосфорилируют белок ретинобластомы (Rb; от англ. retinoblastoma protein) [13]. Семейство циклинов D представлено тремя изоформами (D1, D2 и D3), универсальная функция которых — активация CDK4/6. Однако в патогенезе HR+ РМЖ гиперэкспрессия и амплификация гена *CCND1* делают комплекс циклин D1 — CDK4/6 основным драйвером этого процесса [14]. Поэтому последующие этапы, иницируемые фосфорилированием Rb, в данном контексте справедливо связывать прежде всего с активностью этой конкретной изоформы.

В своей физиологической роли Rb действует как супрессор опухолевого роста, останавливая прогрессию кле-

точного цикла на фазе S, при этом потеря Rb ассоциируется с опухолевой прогрессией [14]. После фосфорилирования комплексом циклин D1 — CDK4/6 фосфорилированный Rb высвобождает множество транскрипционных факторов, необходимых для перехода от G1 к S фазе, включая транскрипционные факторы семейства E2 (E2F) [15]. E2F связывается с ДНК, активируя транскрипцию E2F-зависимых генов, включая циклин E, который, в свою очередь, способствует клеточному делению посредством регуляции ассоциированных с клеточным циклом событий [15]. После накопления клеточной массы при переходе от G1 к S фазе действие комплекса циклин E-CDK2 стимулирует репликацию ДНК, после чего CDK1 отвечает за инициацию митоза [16].

Важнейшими негативными регуляторами перехода от G1 к S фазе являются супрессоры опухолевого роста из семейства белков INK4 (p16, p15, p18 и p19), которые специфично ингибируют CDK4 и CDK6, конкурируя с циклинами D за связывание и предотвращая формирование активных киназных комплексов [17]. С другой стороны, белки-ингибиторы циклинов (CIPs) или белки-ингибиторы киназ (KIPs), включая p21 и p27, связываются со всеми CDK в различной степени и проявляют двунаправленную регуляторную активность, определяемую уровнем их экспрессии и посттрансляционными модификациями [18].

РОЛЬ CDK4/6 В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Как в случае РМЖ, так и при ЗНО других топических локализаций, нарушения в работе сигнального каскада циклин D1 — CDK4/6 — Rb, будь то сбой во всём пути или его отдельных компонентов, приводят к утрате клеткой нормального контроля над делением [19]. Такая дисрегуляция каждого из звеньев каскада способствует непрерывной пролиферации, что лежит в основе опухолевого роста [4].

Циклин D1 является центральным звеном в опухолевой трансформации клеток молочной железы, опосредованной онкогенами *ras* и *neu*. Известно, что *ras* активирует транскрипцию гена циклина D1 (*CCND1*) через сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), а *neu*, находящийся выше в этом каскаде, действует аналогично [14]. Модели на мышах с полным удалением *CCND1* продемонстрировали, что в его отсутствие оба онкогена теряют способность запускать злокачественные изменения в тканях молочной железы [19]. При этом в эпителиальных клетках активация *ras* или *neu* сопровождается ростом уровня мРНК только циклина D1, тогда как экспрессия циклинов D2 и D3 не изменяется. Эти данные указывают на исключительную зависимость сигнальных путей *ras* и *neu* от циклина D1 в контроле клеточного цикла, что объясняет его центральную роль в процессе канцерогенеза.

Таблица 1. Результаты завершённых исследований III фазы, направленных на преодоление резистентности к терапии HR+/HER2– РМЖ

Table 1. Results of completed phase III studies aimed at overcoming resistance to therapy in HR+/HER2– breast cancer

Название исследования/идентификатор NCT	Дизайн	Исследуемая терапия/мишень (лекарственный режим)	Фаза исследования	Ключевые критерии включения	Первичные конечные точки	Статус набора	Главные результаты
A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer (MONARCH 2)/ NCT02107703	РДСПК ¹	абемациклиб + фульвестрант vs. фульвестрант Мишень: CDK4/6	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– мРМЖ Прогрессирование на фоне нестероидной ЭТ (ИА) Исключение: предшествующая терапия любым CDK4/6i или фульвестрантом <p>Важно: Исследование проводилось до эры применения CDK4/6i в первой линии</p>	PFS	Завершено (n = 669)	<ul style="list-style-type: none"> Значимое улучшение PFS: медиана 16,4 vs 9,3 месяцев (HR = 0,553) Улучшение общей выживаемости (OS): медиана 46,7 vs 37,3 месяцев (HR = 0,757) <p>Статус: положительное. Стандарт терапии 2-й линии для HR+/HER2– мРМЖ</p>
Study of Efficacy of Ribociclib After Progression on CDK4/6 Inhibition in Patients With HR+ HER2– Advanced Breast Cancer (MAINTAIN)/ NCT02632045	РДСПК ¹	рибоциклиб + фульвестрант vs. плацебо/ фульвестрант Мишень: CDK4/6 (продолжение/смена CDK4/6i после прогрессирования на терапии другим препаратом этого класса)	II	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– мРМЖ Прогрессирование на любом CDK4/6i в комбинации с ЭТ ≤ 1 химиотерапии в метастатической стадии. <p>Концепция: оценка эффективности смены CDK4/6i (на рибоциклиб) в комбинации с фульвестрантом после прогрессирования на терапии другим препаратом этого класса</p>	PFS	Завершено (n = 119)	<ul style="list-style-type: none"> PFS: HR = 0,57 (43% снижение риска) Медиана PFS: 5,3 мес vs 2,8 мес 12-месячная PFS: 24,6% vs 7,4% <p>Заключение: первое РКИ, доказавшее эффективность смены CDK4/6i после прогрессирования</p>
Abemaciclib (LY2835219) Plus Fulvestrant Compared to Placebo Plus Fulvestrant in Previously Treated Breast Cancer (postMONARCH)/ NCT05169567	РДСПК ¹	абемациклиб + фульвестрант vs. плацебо + фульвестрант Мишень: CDK4/6 (стратегия продолжения класса CDK4/6i)	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– мРМЖ Прогрессирование после предшествующей терапии CDK4/6i 1–2 линии предыдущей системной терапии в метастатической стадии 	PFS	Завершено (n = 348)	<p>PFS: 5,6 мес. vs 3,9 мес. (HR = 0,67).</p> <p>Заключение: подтверждение эффективности стратегии смены CDK4/6i в крупном исследовании III фазы</p>
Phase 3 Trial of Elacestrant Versus Standard of Care for the Treatment of ER+/HER2– Advanced Breast Cancer (EMERALD))/ NCT03778931	РОАК ²	элацестрант vs. стандартная ЭТ Мишень: ESR1 (селективный антагонист и деградер рецептора эстрогена)	III	<ul style="list-style-type: none"> ER+/HER2– мРМЖ 1–2 линии предшествующей терапии, включая обязательное лечение CDK4/6i Стратификация по наличию мутаций ESR1 и предшествующей терапии фульвестрантом. <p>Концепция: оценка эффективности селективного деградера рецептора эстрогена (SERD) у пациентов с резистентностью к предыдущей ЭТ, включая CDK4/6i</p>	PFS	Завершено (n = 477)	<ul style="list-style-type: none"> PFS в подгруппе ESR1m: HR = 0,55 (45% снижение риска) PFS в общей популяции: HR = 0,70 (30% снижение риска). <p>Заключение: первый пероральный SERD, показавший эффективность у пациентов с резистентностью к CDK4/6i, особенно при мутациях ESR1</p>

Название исследования/идентификатор NCT	Дизайн	Исследуемая терапия/мишень (лекарственный режим)	Фаза исследования	Ключевые критерии включения	Первичные конечные точки	Статус набора	Главные результаты
Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPitello-291)/NCT04305496	РДСПК ¹	капивасертиб + фульвестрант vs. плацебо/фульвестрант Мишень: АКТ	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2- местнораспространенный/мРМЖ Рецидив/прогрессирование во время или после терапии ИА Допускалось предшествующее лечение CDK4/6i 	PFS в общей популяции и в подгруппе с альтерациями в пути АКТ/PIK3CA/PTEN	Активно, набор завершен (n = 708)	<ul style="list-style-type: none"> PFS в общей популяции: HR = 0,60 (40% снижение риска) PFS в подгруппе с альтерациями АКТ-пути: HR = 0,50 (50% снижение риска). Заключение: первый ингибитор АКТ, показавший эффективность у пациентов с резистентностью к ЭТ, включая предлеченных CDK4/6i
Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant or Letrozole, Based on Prior Endocrine Therapy, in Patients With PIK3CA Mutant, HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Who Have Progressed on or After Prior Treatments (BYLieve)/NCT03056755	МОН ³	<ul style="list-style-type: none"> Когорта А (после CDK4/6i + ИА): алпелисиб + фульвестрант Когорта В (после CDK4/6i + фульвестрант): алпелисиб + летрозол Когорта С (после ИА, последняя линия — ХТ или ЭТ) Мишень: PI3Kα	II	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2-, PIK3CA-мутантный мРМЖ Обязательное прогрессирование после терапии CDK4/6i + ЭТ Когорта С (только после ЭТ) исключена из данного анализа как нерелевантная 	6-месячная (ORR)	Завершено (n = 127)	Достигнута первичная конечная точка: 53,8% пациентов без прогрессирования через 6 месяцев. Заключение: подтверждена эффективность алпелисиба у пациентов с PIK3CA-мутацией и резистентностью к CDK4/6i

¹ РДСПК — рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование;

² РОАК — рандомизированное, открытое, активно-контролируемое исследование;

³ МОН — многоцентровое, открытое, несравнительное исследование.

Исследования на мышиных моделях показали, что CDK4, в отличие от циклина D1, не является необходимым для нормального развития эпителия молочной железы. Однако его функция становится критически важной при развитии опухолей, индуцированных онкогеном *ErbB-2*. При полном отсутствии CDK4 опухоли и предопухолевые гиперпластические изменения не формировались, что полностью повторяет фенотип мышей с удалённым циклином D1. Параллельные эксперименты с линией мышей, у которых нормальный ген циклина D1 был заменён на киназно-неактивный вариант, способный связывать CDK4, дали тот же результат — полную устойчивость к опухолям. Эти данные убедительно демонстрируют, что именно киназная активность комплекса циклин D1 — CDK4 является обязательным условием для реализации онкогенного потенциала *ErbB-2* в ткани молочной железы [20].

Путь циклин D1 — CDK4/6 часто гиперактивирован при HR+ РМЖ. В нормальной эпителии молочной железы эстроген, связываясь с рецептором ERα, активирует транскрипцию *CCND1*, который является ключевым медиатором митогенного сигнала ER [21]. Повышенная экспрессия циклина D1 приводит к избыточной активации CDK4/6, что нарушает контроль перехода клетки от фазы G1 к S и усиливает пролиферативный ответ на гормональную стимуляцию, способствуя росту и прогрессированию опухоли. Именно

поэтому высокая активность каскада циклин D1 — CDK4/6 — Rb особенно характерна для ER+ фенотипа РМЖ, где эстроген-зависимая пролиферация играет ключевую роль [22,23]. В трансформированных клетках эстроген действует как митоген, стимулируя накопление клеточной массы и обеспечивая критический переход из фазы G1 в S [24,25]. При этом на регуляцию экспрессии циклина D1 влияют не только ER-сигналы, но и активация определённых сигнальных путей факторов роста, в первую очередь PI3K — АКТ — mTOR, а также RAS — MEK — ERK, что обеспечивает интеграцию различных митогенных стимулов, которые сходятся на активации оси циклин D1 — CDK4/6 [26]. Кроме того, циклин D1 способен взаимодействовать с α-изоформой ER посредством белково-белковых взаимодействий (PPI; от англ. *protein — protein interactions*), активируя транскрипцию эстроген-зависимых генов даже в отсутствие специфического лиганда [21]. Этот CDK4/6-независимый механизм может способствовать развитию резистентности к эндокринной терапии. Данное предположение подтверждается исследованиями *in vitro* на тамоксифен-резистентных клеточных линиях РМЖ, где подавление экспрессии циклина D1 с помощью малых интерферирующих РНК восстанавливает чувствительность к тамоксифену [27].

Важнейшим фактором, определяющим ответ на терапию CDK4/6i, является статус Rb. Клеточные линии РМЖ,

Таблица 2. Активные клинические исследования, направленные на преодоление резистентности к терапии HR+/HER2– мРМЖ

Table 2. Active clinical trials aimed at overcoming resistance to therapy in HR+/HER2– metastatic breast cancer

Название исследования/идентификатор NCT	Дизайн	Исследуемая терапия/мишень (лекарственный режим)	Фаза исследования	Ключевые критерии включения	Первичные конечные точки	Предварительные результаты
Phase III Study to Assess Camizestrant (AZD9833+) CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2– MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6)/ NCT04964934	РДСПК1	камизестрант + CDK4/6i Мишень: ESR1 (для пациентов с активирующими мутациями ESR1)	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– мРМЖ, получающие 1-ю линию терапии ИА + CDK4/6i Выявление мутации ESR1 в жКДНК после начала лечения, но до прогрессирования Концепция: оценка проактивного перехода с ИА на SERD (камизестрант) при раннем выявлении резистентности	PFS	Оцениваются возможности проактивного перехода на камизестрант при выявлении мутации ESR1 в процессе лечения
A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib Plus Fulvestrant Compared With Alpelisib Plus Fulvestrant in Participants With HR-Positive, HER2-Negative, PIK3CA Mutated, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Post CDK4/6i and Endocrine Combination Therapy (INAVO121)/NCT05646862	MPO2	инаволисиб + фулвезтрант vs. алпелисиб + фулвезтрант Мишень: PI3Kα (инаволисиб — селективный ингибитор; алпелисиб — α-селективный ингибитор)	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– местно-распространенный/ мРМЖ Мутация PIK3CA Прогрессирование во время/после терапии CDK4/6i Концепция: прямое сравнение эффективности и безопасности двух ингибиторов PI3Kα (инаволисиб vs. алпелисиб) в комбинации с фулвезтрантом у пациентов с резистентностью к CDK4/6i	PFS, OS	Ожидаются результаты исследования
Gedatolisib Plus Fulvestrant With or Without Palbociclib vs Standard-of-Care for the Treatment of Patients With Advanced or Metastatic HR+/HER2– Breast Cancer (VIKTORIA-1)/ NCT05501886	PO-3Г	гетатолисиб + фульвезтрант ± палбоциклиб Мишень: PI3K/mTOR (гетатолисиб)	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– местно-распространенный/ мРМЖ Прогрессирование после терапии CDK4/6i Стратификация по статусу мутаций PIK3CA и ESR1 	PFS	Исследование продолжается
Fulvestrant, Palbociclib and Erdafitinib in ER+/HER2–/FGFR-amplified Metastatic Breast Cancer/ NCT03238196	OOP4	эрдафитиниб + фульвезтрант + палбоциклиб Мишень: FGFR	Ib	<ul style="list-style-type: none"> ER+/HER2–, FGFR-амплифицированный мРМЖ Прогрессирование после терапии ИА 	CBR	Ожидаются результаты исследования

¹ РДСПК — рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование;

² MPO — многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование;

³ PO-3Г — рандомизированное, открытое, 3-групповое исследование;

⁴ OOP — одностороннее, открытое исследование.

позитивные по ER+ и HER2+, как правило, демонстрируют фосфорилированный, то есть активный, Rb [28]. С другой стороны, опухоли базального типа ассоциированы с потерей экспрессии и/или активности Rb, при этом клеточная пролиферация при данном фенотипе зависит от активации других сигнальных путей [29]. Например, циклин E,

гиперэкспрессия которого часто наблюдается в базальных опухолях, ассоциируется с менее благоприятным прогнозом [22]. По всей видимости, циклин E может играть роль альтернативного драйвера фосфорилирования Rb, позволяя клеткам переходить в фазу S, даже когда комплекс циклин D1 — CDK4/6 заблокирован [22]. Потеря или инактивация Rb,

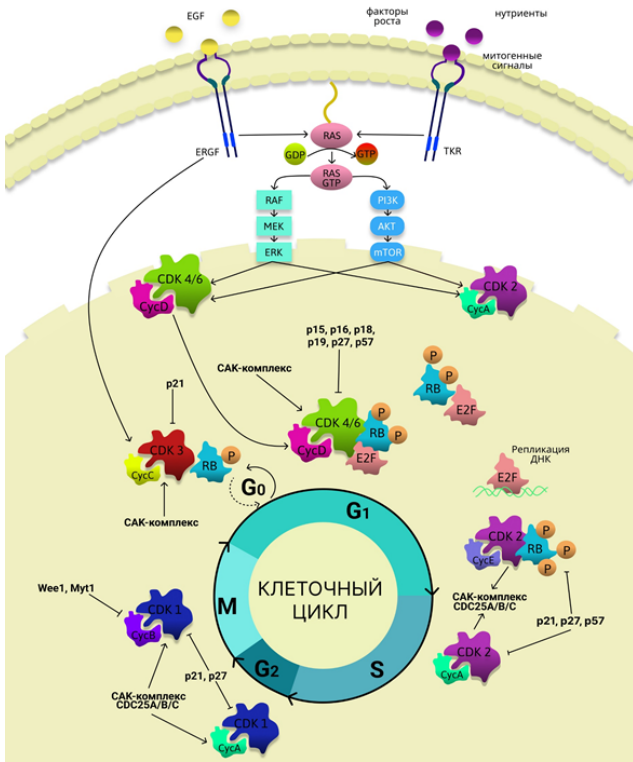


Рисунок 1. Регуляция клеточного цикла при РМЖ

Figure 1. Cell cycle regulation in breast cancer

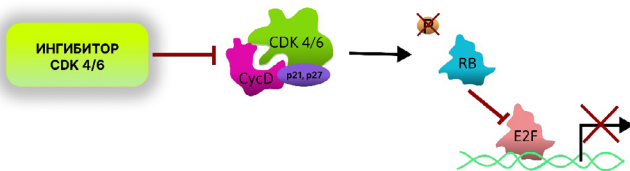


Рисунок 2. Классический механизм действия ингибиторов CDK4/6

Figure 2. Classic mechanism of action of CDK4/6 inhibitors

которая способствует прогрессии клеточного цикла, редко встречается в ER+ опухолях, чаще характерна для базального фенотипа и связана с резистентностью к эндокринной терапии (тамоксифену и фулвестранту) [30].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ CDK4/6

Остановка клеточного цикла и состояние «подобное старению»

CDK4/6i обладают высокой селективностью и подавляют активность своих мишеней, связываясь с их АТФ-связывающими доменами [31]. Это приводит к остановке клеточного цикла на стадии G1, что было продемонстрировано в культуре Rb-положительных люминальных клеток РМЖ (рис. 1). Помимо антипролиферативного эффекта, данные препараты могут индуцировать ряд внутриклеточных изменений, характерных для фенотипа старения: увеличение размеров, морфологические перестройки и повышение активности β-галактозидазы [32]. Формирование «подобного старению» состояния (от англ. *senescence-like state*), как правило, зависит от активности белка Rb, однако

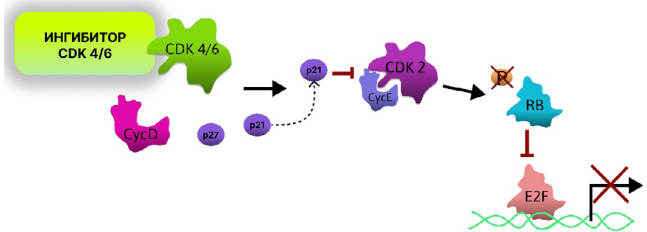


Рисунок 3. Механизм действия ингибиторов CDK4/6: «непрямое воздействие» на CDK2

Figure 3. Mechanism of action of CDK4/6 inhibitors: “indirect action” on CDK2

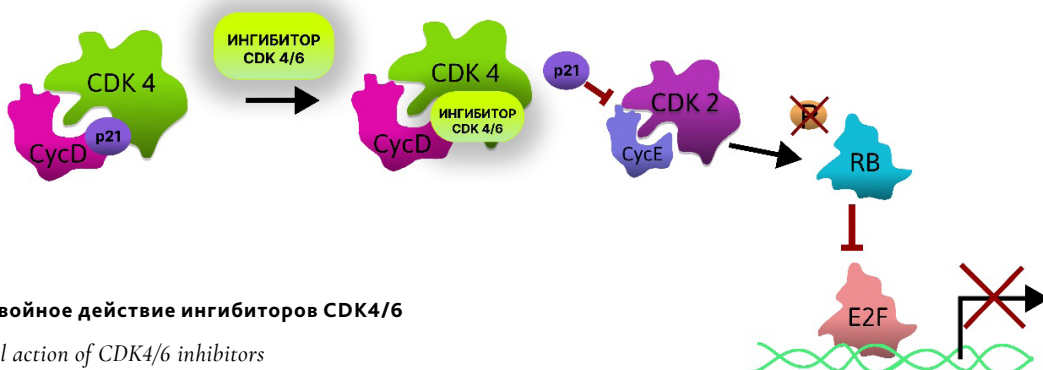


Рисунок 4. Двойное действие ингибиторов CDK4/6

Figure 4. Dual action of CDK4/6 inhibitors

также может быть связано с угнетением фосфорилирования других мишеней, включая транскрипционный фактор FOXM1 и ДНК-метилтрансферазу DNMT1 [33,34].

Механизм действия CDK4/6i может различаться в зависимости от конкретного соединения. Так, абемациклиб в более высоких концентрациях способен не только блокировать клеточный цикл на стадии G1, но также вызывать задержку в G2-фазе и индукцию апоптоза [35]. Эти эффекты, вероятно, связаны с его дополнительным влиянием на ряд киназ, включая семейство серин/треонин-специфичных протеинкиназ PIM (от англ. *proviral integration site for Moloney murine leukemia virus*), а также, предположительно, на CDK9 и CDK2 [36,37]. Несмотря на различия в спектре фармакологического действия, все три ингибитора демонстрируют наибольшую эффективность при наличии функционального белка Rb [38].

Несмотря на значительный прогресс в изучении механизмов действия CDK4/6i, особенности их фармакологического действия продолжают уточняться. Так, в работе Guiley было обнаружено, что остановка клеточного цикла под действием этих препаратов может происходить не напрямую, но и опосредованно — через не прямое подавление CDK2 (рис. 3) [39]. Авторы предложили модель, согласно которой CDK4/6i связываются преимущественно с неактивными мономерными формами этих киназ, тем самым стабилизируя их неактивную конформацию и предотвращая образование активных гетеродимерных комплексов с циклином D. Это, в свою очередь, препятствует секвестрации ингибиторов p21 и p27 в эти комплексы. Высвобожденный p21 эффективно ингибирует активность CDK2, что и является ключевым событием, приводящим к остановке клеточного цикла.

Дальнейшие исследования, проведенные Pask, демонстрируют, что CDK4/6i реализуют своё действие через два взаимодополняющих механизма: быстрое снижение уровня фосфорилированного Rb за счёт прямого ингибирования CDK4/6, а также дестабилизацию комплекса CDK4 — циклин D — p21. В результате этого высвобождается p21, который, в свою очередь, ингибирует CDK2. При этом сам p21 действует некаталитически, выступая в роли стехиометрического ингибитора (рис. 3) [40]. Указанный эффект оказался специфичным именно для CDK4 и p21, но не наблюдался для CDK6 и p27.

Эпигенетическая перестройка

В фибробластах старение — как естественное, так и вызванное онкогенами — сопровождается перестройкой хроматина: формируются SAHF-очаги и активируются энхансеры, влияющие на экспрессию генов [41]. Поскольку CDK4/6i индуцируют клеточное старение в чувствительных опухолевых клетках, они вызывают схожие изменения в люминальных клетках РМЖ — как *in vitro*, так и в опухолевых клетках пациентов. Эти препараты перепрограммируют ландшафт активных энхансеров в зависимости от Rb [42].

Во время как промоторы генов клеточного цикла подавляются, некоторые межгенные и интронные участки становятся активными, приобретая маркировку H3K27ac. Эти области связаны с дифференцировкой, устойчивостью к апоптозу и иммуногенностью опухоли. За их активацию отвечают транскрипционные факторы AP-1, уровень и активность которых растут после терапии. Похожая роль AP-1 отмечена и в стареющих нормальных клетках. Остаётся открытым вопрос: насколько в этот процесс вовлечены рецепторы эстрогенов и как комбинированная терапия с эндокринными препаратами влияет на эпигенетический профиль.

Антиапоптотические эффекты

Хотя CDK4/6i могут вызывать состояние, похожее на клеточное старение, однако данные внутриклеточные эффекты не всегда приводят к гибели клеток РМЖ. Напротив, имеются данные, что такие препараты подавляют апоптоз, что связано с активацией антиапоптотических генов, например, Bcl-Xl [42]. Ингибиторы Bcl-xL или Bcl-2 могут восстановить чувствительность опухоли к апоптозу, особенно если их комбинировать с ингибиторами CDK4/6 и гормональной терапией [43]. Тем не менее, некоторые исследования демонстрируют способность CDK4/6i реализовывать гибель ER-позитивных клеток РМЖ [9].

Аутофагия

Комплекс циклин D1 — CDK4/6 подавляет аутофагию как в нормальных эпителиальных клетках молочной железы, так и в их трансформированных формах [44]. При ингибировании CDK4/6, как показали исследования, возрастает активность аутофагических процессов [45]. В эксперименте *in vitro* сочетание ингибитора аутофагии гидроксихлорохина (HCQ) с низкой дозой палбоциклиба оказалось значительно эффективнее монотерапии палбоциклибом. Данная комбинация вызывала стойкое торможение роста опухоли, необратимую остановку клеточного цикла в фазе G1, повышение уровня активных форм кислорода (ROS) и усиление клеточного старения, при этом совокупность этих изменений не приводила к активации апоптоза. Полученные данные указывают на выраженный синергетический эффект совместного ингибирования CDK4/6 и аутофагии.

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНГИБИТОРАМ CDK4/6

Повышенная экспрессия CDK4/6

В ходе экспериментов с использованием ингибитора CDK4/6 LY5219 на ER-позитивных клетках РМЖ была идентифицирована значительная амплификация гена CDK6,

наблюдавшаяся после воздействия субстанции [46]. Это привело к сверхэкспрессии CDK6, что, в свою очередь, потребовало чувствительности клеток РМЖ к ингибированию CDK4/6 и эскалации дозы LY5219 для эффективного подавления клеточной пролиферации. При снижении уровня CDK6 в чувствительность к LY5219 восстанавливалась, что подчеркивает важность данного протеина в развитии лекарственной устойчивости. Экспериментально индуцированная сверхэкспрессия CDK6 подтвердила его ключевую роль в формировании резистентности к терапии, открывая новые перспективы для понимания механизмов адаптации клеток к CDK4/6-ингибиторам.

Сверхэкспрессия CDK6 не только способствует резистентности к ингибиторам CDK4/6, но также приводит к снижению экспрессии ER и рецепторов к прогестерону (PR). Исследования демонстрируют, что эффективность CDK4/6i в клетках РМЖ находится в зависимости от уровня экспрессии ER [47].

Снижение экспрессии ER и PR после развития резистентности также наблюдалось в биопсийных образцах опухолей пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами CDK4/6 [48]. Важно отметить, что в данном исследовании устойчивость к фулвестранту (антагонисту ER, не обладающему агонистической активностью) коррелировала с амплификацией CDK6. Это указывает на то, что CDK6-опосредованные механизмы могут нарушать работу не только CDK4/6i, но и других классов препаратов, нацеленных на эстроген-рецепторные сигнальные пути.

Точные молекулярные механизмы, посредством которых сверхэкспрессия CDK6 способствует устойчивости к ингибиторам CDK4/6, остаются предметом дальнейших исследований. Известно, что CDK6 может выполнять киназонезависимые функции, такие как регуляция транскрипции и клеточной дифференцировки. Однако наблюдаемая дозозависимая связь между инактивацией Rb и подавлением пролиферации указывает, что именно каталитическая активность CDK6 критична для преодоления терапевтического воздействия.

Важно отметить, что сверхэкспрессия CDK4 на моделях клеточных культур РМЖ не наблюдалась. Более того, амплификация гена *Cdk4*, не приводила к формированию устойчивости к ингибитору [47], напротив, в устойчивых клетках отмечалось снижение экспрессии CDK4. Это предполагает, что на чувствительность к терапии могут влиять партнерские циклины или другие компоненты комплекса. Например, CDK6 может преимущественно связываться с циклином D3, и такой комплекс оказывается более устойчивым к терапии, чем комплекс CDK4 — циклин D1. Кроме того, активация CDK4 зависит от фосфорилирования p27, который функционирует как молекулярный регулятор включения/выключения активности комплекса.

В исследовании *Priyank Patel* было показано, что усиление фосфорилирования p27 способно ингибировать CDK4 и модулировать активность комплекса циклин D —

CDK4 — p27, что может способствовать повышенной устойчивости клеток РМЖ к палбоциклибу [49].

Таким образом, даже при ингибировании CDK4/6 формирование резистентности в клетках опухоли происходит за счет следующих механизмов: сверхэкспрессии CDK6, снижения уровня экспрессии CDK4 и перестройки сигнальных комплексов.

Потеря экспрессии ER

Опухолевая прогрессия ER+ РМЖ во многом зависит стимулирующего влияния эстрадиола и его метаболитов на ER. Блокада ER приводит к снижению жизнеспособности трансформированных клеток и остановке клеточного цикла в фазе G1 [50]. Как уже отмечалось, стимуляция ER способствует пролиферации эстрогензависимых генов, повышению уровня циклина D1 и активации множества сигнальных путей, в конечном итоге приводя к увеличению активности CDK4/6, как было описано ранее [51]. В связи с этим эндокринная терапия, включающая в себя необратимые антагонисты ER (фулвестрант), модуляторы ER (тамоксифен) и ингибиторы ароматазы (AI), назначается в комбинации с ингибиторами CDK4/6, что широко используется в лечении прогрессирующего ER+ РМЖ [52].

Потеря или снижение экспрессии ER сопровождается уменьшением экспрессии циклина D1, что способствует развитию резистентности к ингибиторам CDK4/6 [53]. Например, резистентность к абемациклибу наблюдалась в доклинических испытаниях и была связана со снижением экспрессии ER, PR и циклина D1.

Также было установлено, что люминальные опухоли с активирующей мутацией в гене *Esr1* устойчивы к эндокринной терапии. Однако CDK4/6i эффективны независимо от наличия такой мутации [54]. Тем не менее, со временем опухоли находят способы обхода терапии, становясь резистентными даже к ингибиторам CDK4/6.

Путь циклин D1 — CDK4/6 — Rb

Потеря функции Rb, вызванная различными генетическими аномалиями, рассматривается как врожденный или приобретенный механизм резистентности, что было продемонстрировано в доклинических исследованиях и клинических наблюдениях [55,56]. В опухолевых клетках, ставших устойчивыми к палбоциклибу, было обнаружено, что причиной резистентности является потеря экспрессии Rb, при этом воссоздание экспрессии Rb приводило к восстановлению чувствительности к CDK4/6i [57]. Более широкий анализ пути Rb-E2F в клетках РМЖ показал, что резистентность к палбоциклибу может быть опосредована и другими компонентами этого пути. Исследования *Luca Malorni* продемонстрировали, что повышенная экспрессия как E2F1, так и E2F2 может вызывать потерю Rb, что может быть предиктивным маркером чув-

ствительности клеточных линий к палбоциклибу при терапии люминального РМЖ [9]. В клинических условиях исследователи секвенировали соматические геномные мутации трех образцов HR+ РМЖ до и после развития лекарственной устойчивости к CDK4/6i. В результате было установлено, что мутации Rb, преимущественно по типу аллельной замены или делеции экзона, были идентифицированы только в опухолевых образцах после возникновения лекарственной устойчивости к палбоциклибу [58]. Несколько исследований продемонстрировали, что потеря Rb может сопровождаться активацией альтернативного внутриклеточного пути — циклин D1 — CDK4/6, что приводит к развитию приобретенной резистентности действию CDK4/6i [59]. Эти наблюдения предполагают, что несмотря на потерю Rb, прогрессирование клеточной пролиферации продолжается за счет активации обходных механизмов регуляции, а возможное ингибирование этих альтернативных осей в сочетании с ингибиторами CDK4/6 может быть эффективной стратегией преодоления резистентности.

Потеря экспрессии FZR1

Развитие резистентности к ингибиторам CDK4/6 может быть опосредовано не только прямой потерей Rb, но тесно связанного с ним комплекса APC/C (от англ. *Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome*) [55]. Активация убиквитинлигазы APC/C на переходе из G1 в S-фазу клеточного цикла критически зависит от ко-активатора FZR1. Функционально этот активный комплекс (APC/C^{M^R1}) работает в одной сети с Rb, опосредуя деградацию ключевых онкогенных белков, таких как SKP2, и тем самым поддерживая остановку клеточного цикла. Однако потеря FZR1 приводит к нарушению функции всего комплекса APC/C [60]. Это нарушение, в свою очередь, вызывает накопление белка SKP2, который опосредует деградацию p27, что приводит к гиперактивации CDK. В результате данная гиперактивация вызывает гиперфосфорилирование и инактивацию оставшегося интактного Rb, что в конечном итоге и обуславливает развитие устойчивости к терапии. Таким образом, утрата FZR1 представляет собой альтернативный механизм резистентности, который опосредованно, через дестабилизацию системы протеолитической деградации, приводит к функциональному выключению пути Rb.

Амплификация p16

Белок p16 (p16INK4a) является ключевым регулятором клеточного цикла и естественным ингибитором комплексов CDK4/6 — циклин D1, выполняя функцию опухолевого супрессора [61]. Однако в клинической практике высокий уровень экспрессии p16 рассматривается как маркер высокой биологической агрессивности опухоли и неблагоприятного прогноза [62]. В ходе выполнения клиниче-

ского исследования II фазы по изучению эффективности монотерапии палбоциклибом люминального РМЖ (n = 37) было выявлено, что сверхэкспрессия p16 у пациенток с потерей Rb ассоциировалась с развитием резистентности к ингибиторам CDK4/6. При этом низкий уровень экспрессии p16 не приводил к улучшению клинических исходов у пациенток с положительным статусом Rb [63,64]. Предполагаемый механизм заключается в том, что сверхэкспрессия p16 подавляет активность CDK4 и экспрессию циклина D1, что снижает или полностью устраняет эффект терапии. В настоящее время остаётся неясным, существует ли функциональная связь между амплификацией гена *CDKN2A*, кодирующего p16, и потерей экспрессии Rb при развитии резистентности к ингибиторам CDK4/6. Дальнейшие исследования, направленные на выявление механистической связи между p16 и Rb, могут способствовать преодолению приобретённой резистентности к этой группе препаратов.

Активация PI3K — АКТ — mTOR

Сигнальный путь PI3K — АКТ — mTOR является ключевую роль в передаче сигнала внутри клетки и регулирует её рост, выживание и обмен веществ. Генетические альтерации, ведущие к гиперактивации этого каскада, являются одними из наиболее распространенных при злокачественных новообразованиях, включая РМЖ, где они встречаются примерно в 60% случаев [65]. При люминальном фенотипе РМЖ транскрипционная активность ER может быть усилена активацией каскада PI3K — АКТ — mTOR, который способствует возникновению резистентности к эндокринной терапии. Кроме того, активация PI3K — АКТ — mTOR может повышать стабильность комплекса CDK4/6, тем самым снижая эффективность его ингибирования.

Важным негативным регулятором пути PI3K — АКТ является белок PTEN, кодируемый геном-супрессором опухолевого роста. Потеря экспрессии или инактивирующей мутации часто встречается при солидных опухолях различных локализаций. Основная функция белка PTEN — подавлять онкогенный сигнальный путь PI3K/АКТ. Когда PTEN активен, он блокирует этот путь, что приводит к остановке клеточного цикла и прекращению деления клетки [66]. Снижение экспрессии PTEN представляет собой ключевой механизм резистентности к таргетной терапии. При анализе биоптатов у больных РМЖ, получавших комбинацию рибоциклиба и летрозолола было установлено, что потеря экспрессии PTEN, ассоциированная с увеличением активности АКТ, снижением экспрессии p27 и гиперэкспрессией CDK4 и CDK2, повышает устойчивость к ингибированию CDK4/6 [67]. Аналогичным образом, инактивация гена *PTEN* также придавала устойчивость к воздействию алпелисиба в клеточных моделях РМЖ [68]. Следовательно, потеря функции PTEN может вызвать двойную резистентность к CDK4/6i и ингибиторам PI3K [69].

Таблица 3. Механизмы резистентности к ингибиторам CDK4/6 при HR+/HER2- РМЖ

Table 3. Mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- breast cancer

Механизм резистентности	Тип резистентности	Молекулярная основа	Клинические корреляты/Биомаркеры	Потенциальные стратегии преодоления
Повышенная экспрессия CDK6 и альтерации в системе CDK/циклин	Приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> Амплификация гена CDK6 Снижение экспрессии CDK4 Усиление фосфорилирования p27 	<ul style="list-style-type: none"> Снижение экспрессии ER и PR в биопсийных образцах после терапии Устойчивость к фулвестранту коррелировала с амплификацией CDK6 	<ul style="list-style-type: none"> Таргетинг CDK6 (селективные ингибиторы) Ингибирование нижестоящих мишеней (CDK2)
Потеря экспрессии ER	Приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> Снижение/потеря экспрессии ER Снижение экспрессии циклина D1 Наличие активирующих мутаций в гене ESR1 (резистентность к ЭТ) 	<ul style="list-style-type: none"> Резистентность к ЭТ (фулвестрант, ИА) Развитие резистентности к CDK4/6i вторично и обусловлено потерей мишени 	<ul style="list-style-type: none"> Переход на химиотерапию Таргетная терапия, не зависящая от ER-статуса (ингибиторы PI3K, AKT) Новые классы SERD
Потеря функции белка Rb и активация пути E2F	Врожденная/приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> Мутации гена RB1 (делеции, аллельные замены) Потеря экспрессии белка Rb Повышенная экспрессия E2F1/E2F2 Активация альтернативных путей пролиферации 	<ul style="list-style-type: none"> Мутации RB1, выявленные при секвенировании после развития резистентности Восстановление экспрессии Rb приводило к восстановлению чувствительности 	<ul style="list-style-type: none"> Ингибирование нижестоящих мишеней (ингибиторы CDK2, E2F) Комбинация с химиотерапией
Потеря экспрессии FZR1 и нарушение работы комплекса APC/C	Приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> Снижение/потеря экспрессии FZR1 Нарушение активации комплекса APC/C Накопление SKP2 Деградация p27 и гипер-активация CDK 	<ul style="list-style-type: none"> Функциональная инактивация пути Rb несмотря на нормальную экспрессию белка 	<ul style="list-style-type: none"> Ингибирование накопленного SKP2 Стабилизация p27
Амплификация p16 (CDKN2A)	Приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> Сверхэкспрессия белка p16 Амплификация гена CDKN2A Подавление активности CDK4 и экспрессии циклина D1 	<ul style="list-style-type: none"> Сверхэкспрессия p16 ассоциирована с резистентностью специфически у пациентов с потерей Rb Маркер биологической агрессивности опухоли 	<ul style="list-style-type: none"> Таргетная терапия, не зависящая от пути CDK4/6-Rb (ингибиторы PI3K, AKT, CDK2)
Активация пути PI3K — AKT — mTOR и потеря PTEN	Врожденная и приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> Активирующие мутации PIK3CA Потеря/инактивация PTEN Гиперактивация AKT/mTOR Следствие: повышение стабильности CDK4/6, снижение p27, гиперэкспрессия CDK2 	<ul style="list-style-type: none"> Может повышать стабильность комплекса CDK4/6, снижая эффективность ингибирования Двойная резистентность к CDK4/6i и ингибиторам PI3K (при потере PTEN) 	<ul style="list-style-type: none"> Комбинация с ингибиторами AKT (капивасертиб) Комбинация с ингибиторами PI3K (алпелисиб) и CDK4/6 (рибоциклиб) Таргетинг нижестоящих мишеней (CDK2)
Гиперактивация FGFR-сигналинга	Врожденная и приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> Амплификация FGFR1 Активирующие мутации FGFR2 (N550K, M538I) Активация путей PI3K — AKT — mTOR и RAS — MEK — ERK Повышение уровня циклина D1 и CDK4/6 Ядерное взаимодействие FGFR1-ERα 	<ul style="list-style-type: none"> Резистентность к ЭТ (фулвестрант) и комбинации фулвестрант/палбоциклиб Агрессивный фенотип опухоли с повышенными миграционными свойствами 	<ul style="list-style-type: none"> Комбинация с ингибиторами FGFR (эрдафитиниб, лутцитаниб) Тройная комбинация: ингибитор FGFR (эрдафитиниб) + фулвестрант + палбоциклиб, вызывающая регрессию опухолей на доклинических моделях
Дисрегуляция пути Hippo и активация эффекторов YAP/TAZ	Приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> Инактивация FAT1 Дисрегуляция пути Hippo Накопление и активация транскрипционных ко-активаторов YAP/TAZ Прямая активация транскрипции гена CDK6 YAP/TAZ 	<ul style="list-style-type: none"> Выявлена в геномном анализе опухолей после развития резистентности к CDK4/6i Ассоциирована со значительным увеличением экспрессии CDK6 	<ul style="list-style-type: none"> Ингибирование CDK6 как ключевого эффектора активации YAP/TAZ

Гиперактивация FGFR

Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR; от англ. Fibroblast Growth Factor Receptor) представляют собой трансмембранные белки, которые активируются при связывании лигандов фактора роста фибробластов (FGF; от англ. Fibroblast Growth Factor). Они регулируют ключевые клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка и выживание, за счет активации внутриклеточных сигнальных путей [70]. Активирующие мутации или амплификация гена *FGFR* ассоциированы с повышением ответа на стимуляцию FGF, что нарушает нормальные регуляторные механизмы. Это происходит за счет повышения уровня циклина D1 и CDK4/6, что способствует опухолевой прогрессии при РМЖ [71]. Ключевым следствием гиперактивации FGFR является стимуляция промитогенных сигнальных путей. Так, в клеточных линиях РМЖ с избыточной экспрессией FGFR1 наблюдалась гиперактивация PI3K — AKT — mTOR и RAS — MEK — ERK, приводящая к усилению пролиферации и повышению миграционных свойств опухолевых клеток [72]. Важную роль амплификация FGFR1 играет в поддержании пролиферации ER+ опухолей при эндокринной терапии. В условиях отсутствия эстрогена FGFR1 связывается с ER α в ядре и регулирует ER-зависимую транскрипцию. Доклинические исследования подтверждают, что комбинированное применение фулвестранта и ингибитора FGFR (луцитаниба) сильнее ингибирует рост клеток и PDX-моделей ER+/FGFR1-амплифицированного РМЖ, чем каждый препарат по отдельности [73]. Более того, в экспериментах *in vitro* показано, что амплификация FGFR1 способствует формированию устойчивости к эстрогеновой депривации, фулвестранту и комбинации фулвестрант/палбоциклиб, что связано с активацией сигнальных путей клеточного цикла. Этот эффект удается преодолеть комбинированной терапией: в доклинических PDX-моделях ER+/FGFR1-амплифицированного РМЖ у мышей добавление ингибитора FGFR (эрдафитиниб) к терапии фулвестрант/палбоциклиб вызывало выраженные регрессии опухолей. Помимо амплификации FGFR1 в резистентных формах ER+ метастатического РМЖ выявлены активирующие мутации FGFR2 (N550K и M538I). Они индуцировали устойчивость клеток к фулвестранту, палбоциклибу и их комбинации за счёт гиперактивации сигнальных каскадов. Мутация M538I снижала чувствительность к FGFR-ингибиторам, однако при высоких дозах терапия FGFR-ингибиторами позволяла преодолеть резистентность, восстанавливая чувствительность к анти-ER терапии и ингибиторам CDK4/6 [74].

Путь Хиппо

Сигнальный путь Hippo является ключевым регулятором пролиферации, дифференцировки и апоптоза, что особенно актуально в контексте онкогенеза различных ЗНО. В норме этот путь активируется в ответ на различные

стимулы, включая механическое напряжение, высокую клеточную плотность и сигналы из микроокружения [75]. Впоследствии это приводит к фосфорилированию и инактивации ключевых белков, таких как YAP (от англ. Yes-associated protein) и TAZ (от англ. transcriptional co-activator with PDZ-binding motif). В результате этого YAP и TAZ не могут транскрипционно активировать гены, способствующие клеточной пролиферации и выживанию, что в свою очередь подавляет рост опухолей [76]. Однако при ER+ РМЖ путь Hippo часто дисрегулирован, что ассоциировано с резистентностью к терапии. Подтверждение этому было получено в исследовании Zhiqiang Li, где был проведён геномный анализ 348 образцов ER+ РМЖ после лечения CDK4/6i. Полученные данные демонстрируют то, что инактивация FAT1 (от англ. FAT atypical cadherin 1) через сигнальный путь Hippo сопровождалась значительным увеличением экспрессии CDK6. Это, в свою очередь, приводило к накоплению транскрипционных факторов YAP и TAZ на промоторе CDK6, что способствовало неконтролируемой пролиферации клеток и прогрессии опухоли [77]. Таким образом, поскольку активированные YAP и TAZ участвуют в регуляции генов, обеспечивающих выживание клеток, данное нарушение представляет собой новый путь обхода терапевтического действия CDK4/6i и формирование резистентности к терапии при ER+ РМЖ.

Таким образом, резистентность к данному классу препаратов формируется как за счет нарушений в системе регуляции клеточного цикла, так и за счет активации компенсаторных сигнальных путей, формируя в совокупности многоуровневую систему преодоления терапевтического воздействия (ключевые механизмы систематизированы в табл. 3).

ВЫВОД

Регуляция клеточного цикла играет ключевую роль в патогенезе РМЖ, а CDK4/6i демонстрируют значительный потенциал в терапии за счёт воздействия на основные механизмы пролиферации трансформированных клеток. Тем не менее, изучение резистентности к данной группе противоопухолевых лекарственных средств выявило многообразие молекулярных механизмов, лежащих в основе лекарственной устойчивости. Таким образом, преодоление резистентности требует перехода к комбинированной терапии, основанной на рациональном дизайне. Наиболее перспективной представляется стратегия “block and tackle”, направленная на синергичное подавление как канонического пути циклин D1 — CDK4/6 — Rb («блокировать»), так и компенсаторных механизмов («добивать»), описанных в данном обзоре.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Breast cancer. World Health Organization (WHO). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Female Breast Cancer Subtypes. SEER Cancer Stat Facts. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
3. Sotiropoulos C., Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009;360(8):790–800. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0801289>
4. Ignatiadis M., Sotiropoulos C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(9):494–506. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.123>
5. Choi Y.J., Li Y., Hydbring P., et al. The Requirement for cyclin D function in tumor maintenance. *Cancer Cell* 2012;22(4):438–451. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.09.015>
6. Filmus J., Robles A.I., Shi W., et al. Induction of cyclin D1 overexpression by activated ras. *Oncogene* 1994;9(12):3627–3633
7. Ribnikar D., Volovat S.R., Cardoso F. Targeting CDK4/6 pathways and beyond in breast cancer. *Breast* 2019;43:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.10.001>
8. Konecny G.E., Winterhoff B., Kolarova T., et al. Expression of p16 and retinoblastoma determines response to CDK4/6 inhibition in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(6):1591–1602. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2307>
9. Herrera-Abreu M.T., Palafox M., Asghar U., et al. Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Cancer Res* 2016;76(8):2301–2313. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0728>
10. Malumbres M., Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer* 2009;9(3):153–166. <https://doi.org/10.1038/nrc2602>
11. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
12. Nurse P. Regulation of the eukaryotic cell cycle. *Eur J Cancer* 1997;33(7):1002–1004. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00067-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00067-2)
13. Besson A., Dowdy S.F., Roberts J.M. CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond. *Dev Cell* 2008;14(2):159–169. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.01.013>
14. Lee R.J., Albanese C., Fu M., et al. Cyclin D1 is required for transformation by activated neu and is induced through an E2F-dependent signaling pathway. *Mol Cell Biol* 2000;20(2):672–683. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.2.672-683.2000>
15. Hatakeyama M., Weinberg R.A. The role of RB in cell cycle control. *Prog Cell Cycle Res* 1995;1:9–19. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1809-9_2
16. Bertoli C., Skotheim J.M., de Bruin R.A.M. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14(8):518–528. <https://doi.org/10.1038/nrm3629>
17. Medema R.H., Herrera R.E., Lam F., Weinberg R.A. Growth suppression by p16ink4 requires functional retinoblastoma protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(14):6289–6293. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.14.6289>
18. Nakayama K., Nakayama K. Cip/Kip cyclin-dependent kinase inhibitors: brakes of the cell cycle engine during development. *BioEssays* 1998;20(12):1020–1029. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(199812\)20:12<1020::AID-BIES8>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(199812)20:12<1020::AID-BIES8>3.0.CO;2-D)
19. Yu Q., Geng Y., Sicinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. *Nature*. 2001;411(6841):1017–1021. <https://doi.org/10.1038/35082500>
20. Yu Q., Sicinska E., Geng Y., et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell* 2006;9(1):23–32. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.12.012>
21. Zwijssen R.M., Wientjens E., Klompaker R., et al. CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell* 1997;88(3):405–415. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81879-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81879-6)
22. Wu S., Xu J., Ma Y., et al. Advances in the mechanism of CDK4/6 inhibitor resistance in HR+/HER2– breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2024;16:17588359241282499. <https://doi.org/10.1177/17588359241282499>
23. Al-Shami K., Awadi S., Khamees A., et al. Estrogens and the risk of breast cancer: A narrative review of literature. *Heliyon* 2023;9(9):e20224. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20224>
24. Prall O.W., Rogan E.M., Sutherland R.L. Estrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;65(1–6):169–174. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(98\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(98)00021-1)
25. Renoir J.M., Marsaud V., Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol* 2013;85(4):449–465. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.10.018>

26. Muise-Helmericks R.C., Grimes H.L., Bellacosa A., et al. Cyclin D Expression is controlled post-transcriptionally via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *J Biol Chem* 1998;273(45):29864–29872. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.45.29864>
27. Viedma-Rodríguez R., Baiza-Gutman L., Salamanca-Gómez F., et al. Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer (Review). *Oncology Reports*. 2014;32(1):3–15. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3190>
28. Koirala N., Dey N., Aske J., De P. Targeting cell cycle progression in HER2+ breast cancer: an emerging treatment opportunity. *Int J Mol Sci* 2022;23(12):6547. <https://doi.org/10.3892/or.2014.319010.3390/ijms23126547>
29. Hu Y., Gao J., Wang M., Li M. Potential prospect of CDK4/6 inhibitors in triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res* 2021;13:5223–5237. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S310649>
30. Bosco E.E., Knudsen E.S. RB in breast cancer: at the crossroads of tumorigenesis and treatment. *Cell Cycle* 2007;6(6):667–671. <https://doi.org/10.4161/cc.6.6.3988>
31. Gelbert L.M., Cai S., Lin X., et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs* 2014;32(5):825–837. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0120-7>
32. Wagner V., Gil J. Senescence as a therapeutically relevant response to CDK4/6 inhibitors. *Oncogene* 2020;39(29):5165–5176. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1354-9>
33. Anders L., Ke N., Hydbring P., et al. A systematic screen for CDK4/6 substrates links FOXM1 phosphorylation to senescence suppression in cancer cells. *Cancer Cell* 2011;20(5):620–634. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.10.001>
34. Acevedo M., Vernier M., Mignacca L., et al. A CDK4/6-dependent epigenetic mechanism protects cancer cells from PML-induced senescence. *Cancer Res* 2016;76(11):3252–3264. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2347>
35. Torres-Guzmán R., Calsina B., Hermoso A., et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* 2017;8(41):69493–69507. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17778>
36. Litchfield L.M., Boehnke K., Brahmachary M., et al. Combined inhibition of PIM and CDK4/6 suppresses both mTOR signaling and Rb phosphorylation and potentiates PI3K inhibition in cancer cells. *Oncotarget* 2020;11(17):1478–1492. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27539>
37. Hafner M., Mills C.E., Subramanian K., et al. Multiomics profiling establishes the polypharmacology of FDA-approved CDK4/6 inhibitors and the potential for differential clinical activity. *Cell Chem Biol* 2019;26(8):1067–1080.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.05.005>
38. Portman D. Ю, Palmieri A., Anders C.K., et al. CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;203(1):1–12. PMID: 37889338. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4901-0>
39. Guiley K.Z., Stevenson J.W., Lou K., et al. p27 allosterically activates cyclin-dependent kinase 4 and antagonizes palbociclib inhibition. *Science* 2019;366(6471):eaaw2106. <https://doi.org/10.1126/science.aaw2106>
40. Pack L.R., Daigh L.H., Chung M., Meyer T. Clinical CDK4/6 inhibitors induce selective and immediate dissociation of p21 from cyclin D-CDK4 to inhibit CDK2. *Nat Commun* 2021;12(1):3356. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23612-z>
41. Guan Y., Zhang L., Lyu G., et al. Senescence-activated enhancer landscape orchestrates the senescence-associated secretory phenotype in murine fibroblasts. *Nucleic Acids Res* 2020;48(19):10909–10923. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa858>
42. Watt A.C., Cejas P., DeCristo M.J., et al. CDK4/6 inhibition reprograms the breast cancer enhancer landscape by stimulating AP-1 transcriptional activity. *Nat Cancer* 2021;2(1):34–48. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00135-y>
43. Whittle J.R., Vaillant F., Surgenor E., et al. Dual targeting of CDK4/6 and BCL2 pathways augments tumor response in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):4120–4134. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1872>
44. Brown N.E., Jeselsohn R., Bihani T., et al. Cyclin D1 activity regulates autophagy and senescence in the mammary epithelium. *Cancer Res* 2012;72(24):6477–6489. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-4139>
45. Vijayaraghavan S., Karakas C., Doostan I., et al. CDK4/6 and autophagy inhibitors synergistically induce senescence in Rb positive cytoplasmic cyclin E negative cancers. *Nat Commun* 2017;8:15916. <https://doi.org/10.1038/ncomms15916>
46. Yang C., Li Z., Bhatt T., et al. Acquired CDK6 amplification promotes breast cancer resistance to CDK4/6 inhibitors and loss of ER signaling and dependence. *Oncogene* 2017;36(16):2255–2264. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.379>
47. Kollmann K., Heller G., Schneckenleithner C., et al. A kinase-independent function of CDK6 links the cell cycle to tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2013;24(2):167–181. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.07.012>
48. Yang C., Li Z., Bhatt T., et al. Real-world clinical multi-omics analyses reveal bifurcation of ER-independent and ER-dependent drug resistance to CDK4/6 inhibitors. *Nat Commun*. 2025;16:55914. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-55914-x>
49. Patel P., Asbach B., Shteyn E., et al. Brk/Protein tyrosine kinase 6 phosphorylates p27KIP1, regulating the activity of cyclin D-cyclin-dependent kinase 4. *Mol Cell Biol* 2015;35(9):1506–1522. <https://doi.org/10.1128/MCB.01206-14>

50. Sutherland R.L., Green M.D., Hall R.E., et al. Tamoxifen induces accumulation of MCF 7 human mammary carcinoma cells in the G0/G1 phase of the cell cycle. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19(5):615–621. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(83\)90177-3](https://doi.org/10.1016/0277-5379(83)90177-3)
51. Foster J.S., Henley D.C., Bukovsky A., et al. Multifaceted regulation of cell cycle progression by estrogen: regulation of Cdk inhibitors and Cdc25A independent of cyclin D1-Cdk4 function. *Mol Cell Biol* 2001;21(3):794–810. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.3.794-810.2001>
52. Du C., Li Z., Wang S., et al. Tongshu capsule down-regulates the expression of estrogen receptor α and suppresses human breast cancer cell proliferation. *PLoS One* 2014;9(8):e104261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104261>
53. Gong X., Litchfield L.M., Webster Y., et al. Genomic aberrations that activate D-type cyclins are associated with enhanced sensitivity to the CDK4 and CDK6 inhibitor abemaciclib. *Cancer Cell* 2017;32(6):761–776.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.11.006>
54. Fribbens C., O’Leary B., Kilburn L., et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2961–2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3061>
55. Condorelli R., Spring L., O’Shaughnessy J., et al. Polyclonal RB1 mutations and acquired resistance to CDK4/6 inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(3):640–645. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx784>
56. Dean J.L., Thangavel C., McClendon A.K., et al. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene* 2010;29(28):4018–4032. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.154>
57. Malorni L., Piazza S., Ciani Y., et al. A gene expression signature of retinoblastoma loss-of-function is a predictive biomarker of resistance to palbociclib in breast cancer cell lines and is prognostic in patients with ER positive early breast cancer. *Oncotarget* 2016;7(42):68012–68022. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12010>
58. Xi J., Ma C.X. Sequencing endocrine therapy for metastatic breast cancer: what do we do after disease progression on a CDK4/6 inhibitor? *Curr Oncol Rep* 2020;22(6):57. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00917-8>
59. Ramanujan A., Tiwari S. APC/C and retinoblastoma interaction: cross-talk of retinoblastoma protein with the ubiquitin proteasome pathway. *Biosci Rep* 2016;36(5):e00377. <https://doi.org/10.1042/BSR20160152>
60. The I., Ruijtenberg S., Bouchet B.P. Rb and FZR1/Cdh1 determine CDK4/6-cyclin D requirement in *C. elegans* and human cancer cells. *Nat Commun* 2015;6:5906. <https://doi.org/10.1038/ncomms6906>
61. Serrano M., Hannon G.J., Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993;366(6456):704–707. <https://doi.org/10.1038/366704a0>
62. Dean J.L., McClendon A.K., Hickey T.E., et al. Therapeutic response to CDK4/6 inhibition in breast cancer defined by ex vivo analyses of human tumors. *Cell Cycle* 2012;11(14):2756–2761. <https://doi.org/10.4161/cc.21195>
63. DeMichele A., Clark A.S., Tan K.S., et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):995–1001. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2258>
64. Witkiewicz A.K., Knudsen K.E., Dicker A.P., Knudsen E.S. The meaning of p16(ink4a) expression in tumors: functional significance, clinical associations and future developments. *Cell Cycle* 2011;10(15):2497–2503. <https://doi.org/10.4161/cc.10.15.16776>
65. Miller T.W., Rexer B.N., Garrett J.T., Arteaga C.L. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):224. <https://doi.org/10.1186/bcr3039>
66. Dosil M.A., Mirantes C., Eritja N., et al. Palbociclib has antitumour effects on Pten-deficient endometrial neoplasias. *J Pathol* 2017;242(2):152–164. <https://doi.org/10.1002/path.4896>
67. Costa C., Wang Y., Ly A., et al. PTEN loss mediates clinical cross-resistance to CDK4/6 and PI3K α inhibitors in breast cancer. *Cancer Discov* 2020;10(1):72–85. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0830>
68. André F., Ciruelos E., Rubovszky G., et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
69. Razavi P., Chang M.T., Xu G., et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. *Cancer Cell* 2018;34(3):427–438.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.008>
70. Brewer J.R., Mazot P., Soriano P. Genetic insights into the mechanisms of Fgf signaling. *Genes Dev* 2016;30(7):751–771. <https://doi.org/10.1101/gad.277137.115>
71. Guerrero-Zotano A., Mayer I.A., Arteaga C.L. PI3K/AKT/mTOR: role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35(4):515–524. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9637-x>
72. Turner N., Pearson A., Sharpe R., et al. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(5):2085–2094. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3746>

73. Formisano L., Stauffer K.M., Young C.D., et al. Association of FGFR1 with ER α maintains ligand-independent ER transcription and mediates resistance to estrogen deprivation in ER+ breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(20):6138–6150. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1232>
74. Mao P., Cohen O., Kowalski K.J., et al. Acquired FGFR and FGF alterations confer resistance to estrogen receptor (ER) targeted therapy in ER+ metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(22):5974–5989. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3958>
75. Shi P., Feng J., Chen C. Hippo pathway in mammary gland development and breast cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2015;47(1):53–59. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmu114>
76. Gujral T.S., Kirschner M.W. Hippo pathway mediates resistance to cytotoxic drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(18):E3729–E3738. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703096114>
77. Li Z., Razavi P., Li Q., et al. Loss of the FAT1 tumor suppressor promotes resistance to CDK4/6 inhibitors via the hippo pathway. *Cancer Cell* 2018;34(6):893–905.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.11.006>

ВКЛАД АВТОРОВ

Куцебко Д. Н.: сбор и анализ литературных данных, написание текста, дизайн иллюстраций;
Глушаков Р. И.: критический анализ, 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

Дарья Николаевна Куцебко
<https://orcid.org/0009-0009-5838-6202>
Руслан Иванович Глушаков
<https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 17.10.2025, прошла рецензирование 25.10.2025, принята к печати 22.01.2026

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kutsebko D. N.: collection and analysis of literary data, writing of text, design of illustrations;
Glushakov R. I.: critical analysis, 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

Daria Nikolaevna Kutsebko
<https://orcid.org/0009-0009-5838-6202>
Ruslan Ivanovich Glushakov
<https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 17 October 2025.
 Reviewed 25 October 2025.
 Accepted for publication 22 January 2026

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-075>

Возможность применения тактики “watch and wait” в терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (обзорная статья)

Е. Х. Сейнароева

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

Контакты: Ева Хасановна Сейнароева seynaroeva_e_kh@student.sechenov.ru

Резюме

Цель: Анализ мировых научных публикаций, посвященных методу “watch and wait” и перспективе его применения в группе пациентов с местнораспространенной формой НМРЛ.

Материал и методы: Произведен поиск литературы с использованием медицинских баз данных: PubMed, Web of Science, РИНЦ, Scopus. Включение публикаций осуществлялось исходя из следующих критериев: рандомизированные и когортные исследования, систематические обзоры и мета-анализы.

Выводы: Тактика “watch and wait” является перспективной опцией в терапии пациентов с НМРЛ и требует более глубокого изучения. Необходимо проведение проспективных исследований для определения ключевых параметров (критерии отбора пациентов, режимы наблюдения). Кроме того, требуется разработка эффективных методов оценки патоморфологического ответа.

Ключевые слова: рак легкого, “watch and wait”, «наблюдение и ожидание», безоперационная стратегия, неoadъювантная терапия, патоморфологический ответ

Для цитирования: Е. Х. Сейнароева. Возможность применения тактики “watch and wait” в терапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (обзорная статья). Злокачественные опухоли 2026;16(1):98–107. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-075>

The possibility of using “watch and wait” approach in the treatment of patients with non-small cell lung cancer (literature review)

Е. Н. Seynaroeva

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

Contacts: Eva Hasanovna Seynaroeva seynaroeva_e_kh@student.sechenov.ru

Abstract

Aim: to analyze global scientific publications dedicated to the “watch and wait” strategy and the prospects for its application in a group of patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Material and Methods: a literature search was conducted using medical databases: PubMed, Web of Science, RSCI (Russian Science Citation Index), and Scopus. Publications were selected based on the following criteria: randomized and cohort studies, systematic reviews, and meta-analyses.

Conclusion: the “watch and wait” strategy is a promising option in the therapy of patients with NSCLC and requires more in-depth study. The conduct of prospective studies is necessary to determine key parameters (patient selection criteria, follow-up regimens). Furthermore, the development of effective methods for assessing the degree of pathological response is required.

Keywords: lung cancer, “watch and wait”, wait-and-see strategy, non-surgical strategy, neoadjuvant therapy, pathological response

For citation: E. N. Seynaroeva. The possibility of using “watch and wait” approach in the treatment of patients with non-small cell lung cancer (literature review). Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2026;16(1):98–107 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-075>

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого — наиболее распространенная злокачественная опухоль, занимающая лидирующие позиции в смертности от онкологических заболеваний в мире [1]. В связи с особенностями клинического течения, рак легкого диагностируется преимущественно на местнораспространенной и диссеминированной стадиях. В настоящей работе акцентируется внимание на плоскоклеточном НМРЛ, характеризующимся большей агрессивностью и тенденцией к центральному росту и, как следствие, необходимостью проведения расширенных объемов хирургического вмешательства.

Бурное развитие лекарственной терапии открыло новые горизонты в лечении НМРЛ. Клинические испытания (NADIM, CheckMate 816 и Keynote-671), посвященные неоадьювантной химиоиммунотерапии НМРЛ, продемонстрировали эффективность данной комбинации, увеличив ключевые показатели: выживаемость без прогрессирования (PFS), общую выживаемость (OS), большой (mPR) и полный (pCR) патоморфологические ответы [2–4].

Несмотря на успехи лекарственной терапии, хирургия не теряет своей актуальности, оставаясь ключевым этапом в лечении больных с местнораспространенными формами НМРЛ. Хотя существует общая тенденция к минимизации объема хирургических вмешательств, пневмонэктомия остается методом выбора в определенных клинических ситуациях (распространение опухолевой инфильтрации на междолевую борозду или структуры корня легкого, а также при невозможности выполнения бронхо- и ангиопластического этапа) [5]. Внедрение в хирургическую практику малоинвазивных технологий несомненно улучшило

реабилитацию таких пациентов, однако пневмонэктомии все еще сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений и снижением качества жизни [6]. При этом причина смерти данной категории пациентов в большей степени обусловлена неонкологическими осложнениями, а не прогрессированием опухолевого процесса [7].

Исходя из вышеизложенного, внимание научного сообщества направлено на поиск эффективных комбинаций лекарственного лечения, позволяющих выполнить органосохраняющую операцию, а в некоторых случаях и вовсе избежать оперативного вмешательства. Одной из подобных стратегий выступает концепция «наблюдение и ожидание» (watch and wait).

Стратегия “watch and wait” была впервые предложена доктором Habr-Gama и ее командой в 2004 году [8]. Они использовали выжидательную тактику при местнораспространенном раке прямой кишки у пациентов, достигших полного клинического ответа (cCR), определяемого как отсутствие клинически обнаруживаемой остаточной опухоли после неоадьювантной химиолучевой терапии. Результаты исследований, проведенных этой группой [8,9], показали, что выживаемость без прогрессирования (DFS) в группе пациентов, достигших полного клинического ответа (cCR) и проходящих регулярное наблюдение после неоадьювантного лечения, сопоставима с аналогичным показателем прооперированных пациентов (рис. 1).

Метод активной выжидательной тактики включен в протоколы лечения рака ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки. Возможность применения данной тактики изучается у пациентов с НМРЛ в тех случаях, когда стандарт лечения предполагает выполнение травматичного вмешательства в объеме пневмонэктомии.

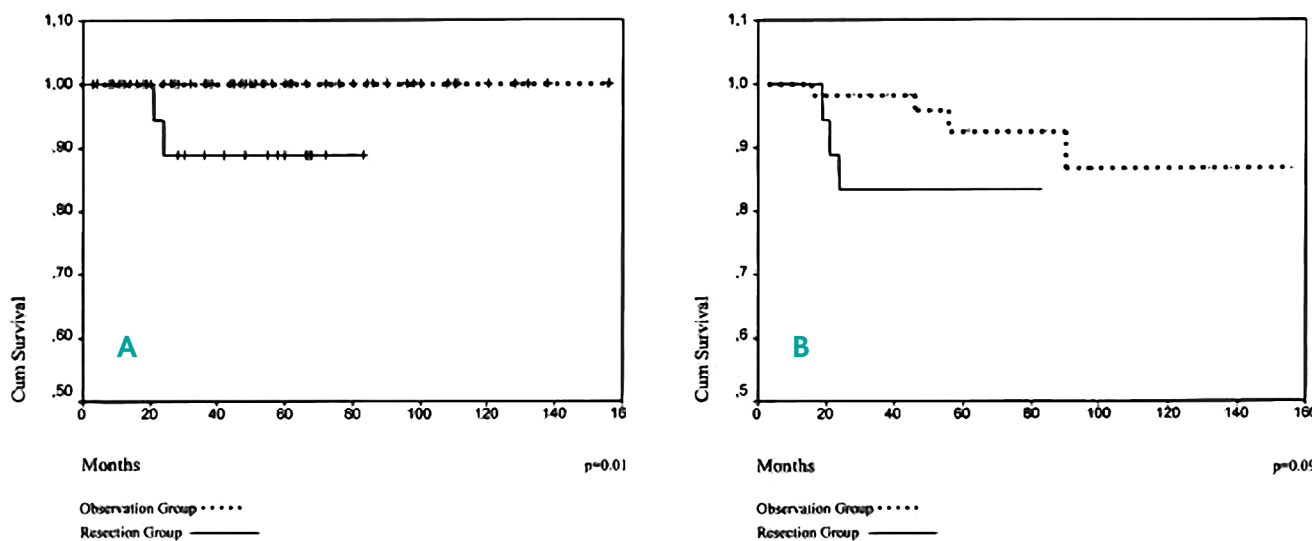


Рисунок 1. А — общая выживаемость. В — выживаемость без прогрессирования.

Пунктирная линия — группа наблюдения. Сплошная линия — группа хирургии.

Figure 1. A—Overall survival. B—Disease-free survival.

The dotted line is the observation group. The solid line is the surgery group.

ПРОБЛЕМА ПРИМЕНЕНИЯ СТРАТЕГИИ "WATCH AND WAIT" В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С НМРЛ

Дефицит доказательной базы по стратегии "watch and wait" при НМРЛ остается основным препятствием для разработки алгоритмов ведения пациентов. Таким образом, имеется потребность в расширении теоретической и практической базы данного метода. Однако отсутствие стратегии в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по лечению НМРЛ создает этические препятствия для проведения проспективных исследований. Вероятно, на данный момент исследования возможны лишь в рамках клинических испытаний или ретроспективных работ.

Необходимо разработать критерии отбора пациентов для тактики «наблюдения и ожидания», определить методы регистрации патоморфологического ответа, а также установить оптимальные сроки регресса опухоли и режимы последующего наблюдения. Систематизация вышперечисленных данных позволит создать безопасную основу для интеграции метода "watch and wait" в клиническую практику.

ДЛЯ КОГО АКТУАЛЕН МЕТОД "WATCH AND WAIT"?

Достижение большого патоморфологического ответа ($\leq 10\%$ жизнеспособных опухолевых клеток) (mPR) и pCR после неoadъювантной терапии является суррогатным маркером общей (OS) и безрецидивной (RFS) выживаемости [10], а также влияет на выбор постнеoadъювантного этапа лечения.

В исследовании PRADO [11] анализировали роль хирургического вмешательства у пациентов с меланомой III стадии после неoadъювантной ИТ в зависимости от патоморфологического ответа. Так, пациенты со значительным патологическим ответом (mPR) после неoadъювантной комбинации ниволумаба и ипилимумаба не проходили операцию и адъювантную терапию, а пациенты с частичным патологическим ответом (pPR) или его отсутствием (pNR), подвергались хирургии и адъювантной системной терапии. Авторы продемонстрировали, что хирургическое вмешательство не повлияло на результаты выживаемости пациентов с mPR, перенесших операцию, по сравнению с не оперированными пациентами, при этом показатели безрецидивной выживаемости (RFS) составили 96% и 93% соответственно, а выживаемости без отдаленных метастазов (DMFS) — 98% в обеих группах (рис. 2). Таким образом, достижение полного или выраженного патоморфоза в ряде случаев позволяет деэскалировать лечение без увеличения риска рецидива.

Применение иммунотерапии в разы увеличило шансы на достижение полного и большого патоморфоза опухоли. Так, в исследовании Checkmate 816 [12] частота pCR в группе ИХТ составила 30,5% (43/141) против 3,2% (4/126)

в группе ХТ. Частота mPR также была выше в исследовательской группе и составила 36,9% (66/179) в сравнении с 8,9% (16/179) в группе ХТ.

Согласно международным рекомендациям, PD-L1 экспрессия является ключевым биомаркером, роль которого учитывается при назначении иммунотерапии. Высокая экспрессия лиганда коррелирует с увеличением частоты pCR и mPR после химиоиммунотерпии. Так, в мета-анализе Zhang Z и соавт. [13] оценивалась эффективность иммунотерапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 ($< 1\%$, $1-49\%$, $\geq 50\%$) среди пациентов с НМРЛ. Было продемонстрировано увеличение pCR, mPR и EFS во всех подгруппах с наилучшими результатами в подгруппе PD-L1 $\geq 50\%$. В другом мета-анализе Meng Y и соавт. [14] описали дополнительные предикторы достижения mPR и pCR. Помимо положительной экспрессии PD-L1, к важным факторам относились плоскоклеточный НМРЛ, длительный стаж курения, возраст < 65 лет и мужской пол.

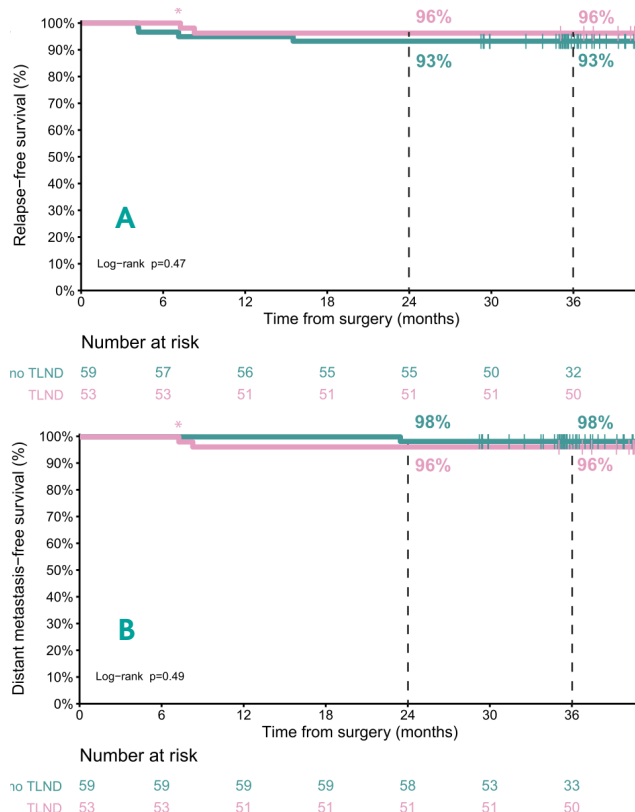


Рисунок 2. Анализ выживаемости по Каплану-Мейеру пациентов с МПР, перенесших или не перенесших ТЛНД.

А — безрецидивная выживаемость (БРВ); В — выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ) пациентов с МПР, перенесших последующую ТЛНД (n = 53, розовая линия) или не перенесших ее (n = 59, бирюзовая линия)

Figure 2. Kaplan-Meier survival analyses of patients with MPR undergoing TLND or not.

A—RFS; B—DMFS of patients with MPR who underwent subsequent TLND (n = 53, pink line) or not (n = 59, turquoise line)

Важно отметить, что иммунотерапия менее эффективна для пациентов с EGFR-мутацией и ALK транслокацией [15].

Резюмируя вышеизложенное, можно составить портрет пациента-претендента на стратегию "watch and wait": мужской пол, местнораспространенный плоскоклеточный рак легкого с высокой экспрессией PD-L1 (TPS \geq 50%) и длительным стажем курения, с полным или выраженным патоморфозом, а также отсутствием EGFR-мутации и ALK транслокации [16].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПАТОМОРФОЗА ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Оценка степени патоморфоза занимает ключевое место в тактике "watch and wait". Повышение точности методов оценки степени патоморфоза позволит скорректировать дальнейший план лечения, при необходимости дополнив его операцией, а при достижении полного ответа выделить группу больных для «наблюдения и ожидания».

Оценка ответа опухоли на лекарственное лечение традиционно проводится путем патологоанатомического исследования операционного материала, что, по понятным причинам, не соответствует «безоперационной» стратегии. В связи с этим внимание уделяется неинвазивным и малоинвазивным процедурам, обладающим наибольшей информативностью и способным в комбинации увеличить диагностическую ценность.

Для оценки патоморфоза первичного очага используется комплекс методов, включающих лучевую диагностику (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ) и различные инвазивные методы (трансбронхиальную, трансторакальную и криобиопсию). Перспективным направлением также является жидкостная биопсия, основанная на выявлении циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в кровотоке.

Компьютерная томография (КТ)

Общепризнано, что рентгенографическая оценка эффекта иммунотерапии на основе критериев RECIST [17] не является точной. Патоморфологический полный ответ (pCR) после неоадъювантной иммунотерапии часто не коррелирует с данными визуализации, поскольку агенты, нацеленные на ось PD-1/PD-L1, имеют специфические модели ответа по сравнению с обычной химиотерапией: задержка клинического эффекта [18], псевдопрогрессия [19] и гиперпрогрессирование [20], что, безусловно, затрудняет интерпретацию результатов. Учитывая перечисленные особенности действия ингибиторов контрольных точек иммунитета, роль данных КТ как предикторов клинического ответа представляется недостаточно информативной.

Указанные трудности побудили научное сообщество к созданию специальных критериев оценки ответа (iRECIST), адаптированных для оценки эффективности

иммунотерапии. В публикации Nelles C и соавт. [21] провели сравнение эффективности критериев RECIST и iRECIST у пациентов с НМРЛ и меланомой, получавших иммунотерапию. Обращает на себя внимание тот факт, что 33,6% пациентов (48/143), расцененных по RECIST 1.1 как имеющие прогрессирование, не подтвердили прогрессирование по критериям iRECIST. Статья подтверждает, что iRECIST более точен в оценке ответа на терапию ИКТ, так как учитывает специфические паттерны ответа, характерные для иммунотерапии.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ)

Оценка ответа на лечение может осуществляться с помощью ПЭТ-КТ и соответствующих критериев PERCIST. Изменение метаболической активности опухолевых клеток выражается динамикой SUV (стандартизованная единица уровня поглощения РФП) и предшествует уменьшению размера опухоли в ответ на проводимое лечение.

Установлена взаимосвязь SUV с экспрессией PD-L1 и CD8-инфильтрирующими опухоль лимфоцитами [22]. В связи с этим, ПЭТ-КТ может отразить некоторые характеристики иммунной микросреды опухоли и предсказать ответ на иммунотерапию.

Chen ZY и соавт. в ретроспективном исследовании [23] оценивали предиктивную роль ПЭТ-КТ в оценке mPR. Анализ показал, что снижение SUVmax более чем на 60% коррелирует с достижением mPR после неоадъювантной иммунотерапии.

В мета-анализе [24], включающем 414 пациентов с НМРЛ, было установлено, что критерии PERCIST превосходят критерии RECIST по чувствительности и точности при оценке ответа на неоадъювантную химиоиммунотерапию.

С другой стороны, ограниченная доступность и высокая стоимость метода сдерживают его применение для оценки патоморфологического ответа в рутинной практике. Кроме того, противоопухолевая активность иммунотерапии связана с активацией Т-клеток, нейтрофилов и макрофагов, поэтому вторичные воспалительные изменения могут стать причиной ложноположительных данных, что затрудняет объективную интерпретацию полученных результатов [25].

Трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ)

Трансбронхиальная биопсия легкого является методом выбора для биопсии центрально расположенных опухолей легкого. Недостатком данного метода является ограниченная диагностическая эффективность (43–86%), что зачастую связано с небольшим размером образца (2–5 мм²) и артефактами раздавливания [26]. По сравнению с традиционной трансбронхиальной биопсией криобиопсия легкого позволяет получить больший объем материала при уменьшении искусственных повреждений [27].

Трансторакальная пункционная биопсия легкого (ТТПБ)

Трансторакальная биопсия является высокочувствительным диагностическим методом [28]. В то же время осложнения при ТТПБ встречаются чаще, чем при бронхоскопии [29].

Идентификация степени патоморфоза подразумевает взятие материала из разных участков опухоли для большей достоверности, а следовательно, инвазивные методы (трансбронхиальная и трансторакальная биопсии) сопряжены с высоким риском осложнений (кровотечение, пневмоторакс).

Таким образом, рутинное применение ТББЛ или ТТПБ в качестве методов оценки патоморфологического ответа не представляется возможным ввиду потенциальных осложнений. Вместе с тем, при доступной локализации опухоли и надлежащей квалификации врача-диагноста может достигаться оптимальный профиль безопасности процедуры.

Исследование циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК)

Выявление циркулирующей опухолевой ДНК после радикального лечения пациентов с НМРЛ является актуальным и активно изучаемым направлением в онкологии. В ряде крупных исследований было показано, что наличие цоДНК в плазме крови пациентов после операции является негативным прогностическим фактором и ассоциировалось с повышенным риском рецидива [30,31]. Значения цоДНК способны изменяться в ответ на проводимое лечение и в перспективе могут использоваться для прогнозирования риска рецидива после радикального лечения и персонализировать тактику лечения.

Особое внимание следует уделить корреляции клиренса цоДНК и полного патоморфологического ответа (pCR). Анализы CheckMate 816 и CheckMate 77T показали, что, хотя клиренс цоДНК коррелировал с более высокой частотой pCR, до 50% пациентов с клиренсом цоДНК не достигли pCR [32,33]. Подобные результаты обусловлены влиянием ряда клинико-морфологических параметров на уровень цоДНК: распространенность опухолевого процесса, морфологический тип опухоли, индекс пролиферации ki-67, наличие лимфоваскулярной инвазии и др. [34,35]. Следовательно, метод исследования опухолевой ДНК информативен в отношении определенной группы больных и не является универсальным [36], вместе с тем, жидкостная биопсия представляет собой удобный способ диагностики с минимальным риском осложнений.

На сегодняшний день отсутствуют рекомендации по ведению пациентов с положительным результатом цоДНК при отсутствии рентгенологических признаков рецидива, равно как и не определены оптимальные сроки проведения анализа. Вследствие этого, применение цоДНК для рутин-

ной оценки патоморфологического регресса опухоли на данный момент остается дискуссионным.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПАТОМОРФОЗА В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

Для определения статуса лимфатических узлов используется широкий спектр методов. Применяются как инвазивные (EBUS-TBNA, EUS-B-FNA, медиастиноскопия, видеоторакоскопия), так и неинвазивные манипуляции (КТ, ПЭТ-КТ).

Последние данные подтверждают эффективность и безопасность эндобронхиального УЗ-исследования с трансбронхиальной биопсией (EBUS-TBNA) и эндоскопического УЗ-исследования (EUS) с тонкоигольной биопсией (FNA) при оценке статуса лимфатических узлов легких [37,38]. Согласно последним данным, эффективность и безопасность трансбронхиальной (EBUS-TBNA) и транспищеводной (EUS-FNA) биопсий под ультразвуковым контролем подтверждены при оценке состояния лимфатических узлов легких. EUS-B-FNA обеспечивает доступ к нижним медиастинальным и параэзофагеальным лимфатическим узлам, которые недоступны для EBUS-TBNA [39]. Благодаря взаимодополняющим возможностям методов EBUS и EUS, их можно комбинировать в рамках одной процедуры, что увеличивает эффективность диагностики [40].

КТ и ПЭТ-КТ

Сравнивая эффективность методов визуализации, установлено, что ПЭТ-КТ превосходит по чувствительности и специфичности КТ при оценке статуса лимфатических узлов [41].

Kremer R и др. в своем исследовании [42] изучали роль ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в оценке реакции на индукционную терапию средостенных лимфатических узлов. Было проанализировано 45 пациентов с НМРЛ и статусом поражения лимфоузлов N2. Авторы обнаружили, что медиана SUVmax в медиастинальных лимфоузлах после лечения была статистически значимо ниже у пациентов с терапевтическим ответом, чем у не реагирующих на терапию. Это позволило им предположить возможность отказа от инвазивной верификации лимфоузлов при отрицательных результатах по данным ПЭТ-КТ. Тем не менее, инвазивная диагностика по-прежнему рекомендуется для подтверждения поражения медиастинальных лимфатических узлов.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПАТОМОРФОЗА

Применительно к тактике W&W при раке прямой кишки, оценка патоморфоза после неoadъювантной химиолучевой терапии проводится с помощью трансанальной много-

точной полнслойной пункционной биопсии (ТМФР) [43]. Этот метод позволяет получить относительно точную оценку эффекта от неoadъювантного лечения и отличается доступностью большого количества исследуемого материала без выполнения полноценной резекции органа. Данный диагностический подход может быть адаптирован для оценки опухолей легкого. В частности, целесообразно рассмотреть применение многоточечного забора биоматериала при проведении трансбронхиальной или трансторакальной биопсий. Однако такие процедуры сопряжены с высоким риском осложнений и не подходят для рутинного применения.

Необходимость принятия клинически важных решений требует с особой ответственностью подходить к интерпретации результатов диагностики. Таким образом, прогнозирование степени патоморфоза при НМРЛ, несмотря на обилие доступных методов, остается главным вопросом W&W стратегии. Целесообразно персонализировать подходы, комбинируя инвазивные и неинвазивные методы, учитывая локализацию новообразования и особенности конкретного пациента.

СРОКИ ОЦЕНКИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА

Не менее важным вопросом "watch and wait" стратегии является определение интервала между завершением неoadъювантного лечения и оценкой патоморфологического ответа. При этом важно сохранить баланс между реализацией максимального эффекта иммунотерапии и риском прогрессирования.

В исследовании Gu и соавторов [44] ретроспективно оценивалось влияние интервала между неoadъювантным лечением и операцией ("TTS" — time to surgery) на достижение mPR и pCR. Пациенты были разделены на 2 группы по временным интервалам (≤ 30 дней и > 30 дней соответственно). Авторы продемонстрировали, что промежуток времени между завершением неoadъювантной терапии и операцией статистически не влияет на достижение mPR и pCR. Кривая безрецидивной выживаемости была лучше в подгруппе с более коротким интервалом (≤ 30 дней), медиана DFS составила 952 дня и 590 дней соответственно. При этом, статистически значимой разницы в кривых OS между двумя группами ($p = 0,66$) выявлено не было.

В другом ретроспективном исследовании [45] пациенты были разделены на три группы: группа «ранней» хирургии (TTS ≤ 28 дней), группа «стандартной» хирургии (TTS 29–42 дня) и группа «отсроченной» хирургии (TTS ≥ 43 дней). Процент пациентов, достигших pCR, составил 27%, 31% и 42% соответственно, а mPR 58%, 50% и 47%. Так, несколько большая доля пациентов достигла pCR в группе отсроченной хирургии. Частота объективного ответа (ORR) статистически не различалась между тремя группами (56%, 69% и 51%).

Несмотря на статистически незначимую разницу, тенденция к достижению pCR отмечается в группе с интервалом ≥ 43 дней. Следовательно, оценивать степень патоморфоза следует начиная с 6 недели после завершения последнего курса химиоиммунотерапии.

ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ НАБЛЮДЕНИЯ

Частота и длительность наблюдения должны соответствовать максимальному риску рецидива. Частота рецидивов у пациентов с pCR по данным различных источников варьирует в диапазоне 21,1–51,6% [46,47]. При этом вероятность развития рецидива НМРЛ наиболее высока в течение первых 2 лет после завершения лечения. В связи с этим, пациенты, достигшие pCR, требуют наблюдения в целях своевременного выявления рецидива. С другой стороны, в ряде исследований [48,49] авторы установили, что «интенсивное» наблюдение не повлияло на результаты общей выживаемости. Согласно руководству Американского общества клинической онкологии (ASCO) [50], пациентам следует проводить контрольные исследования для выявления рецидива каждые 6 месяцев в течение 2 лет, в последующем — ежегодно.

Согласно клиническим рекомендациям RUSSCO, при раке прямой кишки в рамках стратегии "watch and wait" контрольные обследования проводятся не реже 4 раз в год в течение не менее 3 лет после завершения ХЛТ [51].

Таким образом, в настоящее время не разработаны режимы наблюдения после химиоиммунотерапии, а также остается неясным, способствует ли раннее выявление рецидива улучшению отдаленных результатов.

ОПЦИИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ

Комплексная оценка эффективности тактики "watch and wait" требует анализа результатов в группе пациентов, ограниченных только неoadъювантным этапом. Учет данных этой группы позволяет избежать необоснованного оптимизма в оценке долгосрочных прогнозов и понимания рисков, сопряженных с отказом от операции. На ASCO 2025 [52] были представлены данные о пациентах, не дошедших до операции после неoadъювантной химиоиммунотерапии. Так, из 330 пациентов с НМРЛ около 13% выбыли из протокола радикального лечения из-за токсичности терапии или перехода болезни в неоперабельную форму. Годовая выживаемость в этой группе составила 73,7%. При этом наиболее неудовлетворительные результаты наблюдались при прогрессировании заболевания в процессе неoadъювантной терапии, что подчеркивает критическую значимость мониторинга на «входном» этапе и необходимость учета рисков прогрессирования при выборе выжидательной тактики.

Достижение pCR является благоприятным фактором прогноза, однако это не исключает прогрессирования опухолевого процесса. Так, в ряде исследований было показано, что риск рецидива среди пациентов с НМРЛ, достигших pCR после неoadъювантного лечения и операции, составляет 21,1–51,6% [53,54].

Опции терапии при системном прогрессировании НМРЛ, в отличие от локального, более стандартизованы и включают химиотерапию, иммунотерапию или их комбинации. Выбор локального метода лечения (операция, стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) или ХЛТ) при местном рецидиве более неоднозначный и требует персонализированного подхода.

Проспективное когортное исследование 2022 года [55] оценивало эффект SBRT в комбинации с ИКТ у пациентов с олигопрогрессированием. Результаты исследования продемонстрировали улучшение местного контроля и выживаемости без прогрессирования (PFS), особенно у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и более длительной продолжительностью иммунотерапии. Также была увеличена частота абскопальных эффектов.

Немногочисленные исследования, посвященные «спасательным» резекциям при рецидиве НМРЛ, показали эффек-

тивность оперативного вмешательства в отношении пациентов после лучевой терапии, улучшив локальный контроль и общую выживаемость. При грамотном отборе пациентов «спасательные» резекции легких могут быть выполнены с приемлемыми онкологическими результатами [56].

Таким образом, тактика лечения при прогрессировании определяется индивидуально, учитывая состояние пациента, характер прогрессирования и эффект от проведенного ранее лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия "watch and wait" является перспективной опцией в лечении пациентов с НМРЛ, позволяет достичь контроля над онкологическим заболеванием, сохранив дыхательные резервы и оптимальное качество жизни больных. Совершенствование неoadъювантной терапии и методов диагностики клинического и патоморфологического ответов позволит интегрировать данный подход в клиническую практику. Для валидации эффективности и безопасности стратегии активного наблюдения требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Forde P.M., Spicer J., Lu S., et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386(21):1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
3. Provencio M., Nadal E., Insa A., et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1413–1422. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30453-8)
4. Wakelee H., Liberman M., Kato T., et al. KEYNOTE-671 investigators. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023 Aug 10;389(6):491–503. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983>
5. Кононец П.В. Торакоскопическая пневмонэктомия при раке. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б. В. Петровского* 2017;2:6–12.
Kononets P.V. Thoracoscopic pneumonectomy for lung cancer. *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J*. 2017;2:6–12 (In Russ.)
6. Пикин О.В., Рябов А.Б., Трахтенберг А.Х., и др. Анализ послеоперационных осложнений по системе ТММ у больных немелкоклеточным раком легкого после пневмонэктомии за 5-летний период. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2016;1:23–27. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161223-27>
Pikin O.V., Ryabov A.B., Trakhtenberg A.Kh., et al. Analysis of postoperative interventions using the TMM system in patients with non-small cell lung cancer after pneumonectomy over a 5-year period. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(1):23–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20161223-27>
7. Jones G.D., Caso R., Tan K.S., et al. Propensity-matched analysis demonstrates long-term risk of respiratory and cardiac mortality after pneumonectomy compared with lobectomy for lung cancer. *Ann Surg* 2022;275(4):793–799. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004065>
8. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–7; discussion 717–8. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32>
9. Habr-Gama A., de Souza P.M., Ribeiro U.Jr., et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998;41(9):1087–96. <https://doi.org/10.1007/BF02239429>

10. Marinelli D., Nuccio A., Di Federico A., et al. Improved event-free survival after complete or major pathologic response in patients with resectable nscLc treated with neoadjuvant chemoimmunotherapy regardless of adjuvant treatment: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2025;20(3):285–295. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.09.1443>
11. Reijers I.L.M., Menzies A.M., Lopez-Yurda M., et al. Impact of personalized response-directed surgery and adjuvant therapy on survival after neoadjuvant immunotherapy in stage III melanoma: Comparison of 3-year data from PRADO and OpACIN-neo. *Eur J Cancer* 2025;214:115141. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.115141>
12. Forde P.M., Spicer J., Lu S., et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386(21):1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
13. Zhang Z., Lin Y., Chen S. Efficacy of neoadjuvant, adjuvant, and perioperative immunotherapy in non-small cell lung cancer across different PD-L1 expression levels: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2025;16:1569864. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1569864>
14. Meng Y., Han H., Zhu S., et al. Identifying patients who benefit more from perioperative immunotherapy combinations for resectable non-small cell lung cancer based on clinical and molecular characteristics: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Transl Oncol* 2025;27(4):1516–1528. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03712-0>
15. Calles A., Riess J.W., Brahmer J.R. Checkpoint blockade in lung cancer with driver mutation: choose the road wisely. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020;40:372–384. https://doi.org/10.1200/EDBK_280795
16. Bylicki O., Paleiron N., Margery J., et al. Targeting the PD-1/PD-L1 immune checkpoint in EGFR-mutated or ALK-translocated non-small-cell lung cancer. *Target Oncol* 2017;12(5):563–569. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0510-9>
17. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
18. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541(7637):321–330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
19. Chiou V.L., Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3541–3. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870>
20. Ferrara R., Mezquita L., Texier M., et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018;4(11):1543–1552. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3676>
21. Nelles C., Gräf M., Bernard P., et al. Real-world response assessment of immune checkpoint inhibition: comparing iRECIST and RECIST 1.1 in melanoma and non-small cell lung cancer patients. *Eur Radiol* 2025;35(4):2084–2093. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-11060-4>
22. Lopci E., Toschi L., Grizzi F., et al. Correlation of metabolic information on FDG-PET with tissue expression of immune markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates for upfront surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(11):1954–61. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3425-2>
23. Chen Z.Y., Fu R., Tan X.Y., et al. Dynamic 18 F-FDG PET/CT can predict the major pathological response to neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2022;13(17):2524–2531. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14562>
24. Zhang C., Liu J., Tong J., et al. 18F-FDG-PET evaluation of pathological tumour response to neoadjuvant therapy in patients with NSCLC. *Nucl Med Commun* 2013;34(1):71–7. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283599999>
25. Castello A., Rossi S., Lopci E. 18F-FDG PET/CT in restaging and evaluation of response to therapy in lung cancer: state of the art. *Curr Radiopharm* 2020;13(3):228–237. <https://doi.org/10.2174/1874471013666191230144821>
26. Orr L., Krochmal R., Sonti R., et al. Comparison of the GenCut core biopsy system to transbronchial biopsy forceps for flexible bronchoscopic lung biopsy. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2022;29(2):140–145. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000803>
27. Sethi J., Ali M.S., Mohananeey D., et al. Are transbronchial cryobiopsies ready for prime time?: a systematic review and meta-analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019;26(1):22–32. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000519>
28. Sano M., Oki M. Transthoracic lung biopsy: diagnostic accuracy and complications. *Transl Cancer Res* 2023;12(2):233–235. <https://doi.org/10.21037/tcr-22-2703>
29. Sasani M.R., Paknahad M. Complications of CT-guided percutaneous lung biopsy: a 1-year single-center experience in Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2025;39:102. <https://doi.org/10.47176/mjiri.39.102>
30. Bartolomucci A., Nobrega M., Ferrier T., et al. Circulating tumor DNA to monitor treatment response in solid tumors and advance precision oncology. *NPJ Precis Oncol* 2025;9(1):84. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00876-y>
31. Pellini B., Chaudhuri A.A. Circulating tumor DNA minimal residual disease detection of non-small-cell lung cancer treated with curative intent. *J Clin Oncol* 2022;40(6):567–575. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01929>

32. Cascone T., Awad M.M., Spicer J.D., et al. CheckMate 77T investigators. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2024;390(19):1756–1769. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311926>
33. Forde P.M., Spicer J., Lu S. Provencio, M., et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386(21):1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
34. Chen K., Zhao H., Shi Y., et al. Perioperative dynamic changes in circulating tumor DNA in patients with lung cancer (DYNAMIC). *Clin Cancer Res* 2019;25(23):7058–7067. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1213>
35. Abbosh C., Frankell A., Garnett A., et al. Phylogenetic tracking and minimal residual disease detection using ctDNA in early-stage NSCLC: A lung TRACERx study. *AACR Annual Meeting 2020*;80 (16_Supplement):CT023-CT023. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2020-CT023>
36. Reck M., Gale D., Harpole D, et al. LBA59 Associations of ctDNA clearance and pathological response with neoadjuvant treatment in patients with resectable NSCLC from the phase III AEGEAN trial. *Ann Oncol* 2023;34:S1300. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.055>
37. Liu T., Zhang W., Liu C., et al. Efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Curr Med Imaging* 2024;20. <https://doi.org/10.2174/1573405620666230428121243>
38. Chrysikos S., Karampitsakos T., Zervas E., et al. Thoracic endosonography (EBUS/EUS-b) in the diagnosis of different intrathoracic diseases: A 4-year experience at a single-centre in Greece. *Int J Clin Pract* 2021;75(3):e13684. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13684>
39. Hong G., Oki M. Transesophageal endoscopic ultrasound with bronchoscope-guided fine-needle aspiration for diagnostic and staging purposes: a narrative review. *J Thorac Dis* 2023;15(9):5088–5098. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-681>
40. Vilmann P., Clementsen P.F., Colella S., et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* 2015;47(6):545–59. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392040>. Erratum in: *Endoscopy* 2015;47(6):c1. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392453>
41. Erasmus L.T., Strange T.A., Agrawal R., et al. Lung cancer staging: imaging and potential pitfalls. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(21):3359. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13213359>
42. Kremer R., Peysakhovich Y., Dan L.F., et al. FDG PET/CT for assessing the resectability of NSCLC patients with N2 disease after neoadjuvant therapy. *Ann Nucl Med* 2016;30(2):114–21. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-1038-7>
43. Liu X., Duan B., Liu R., et al. Enhancing clinical complete response assessment in rectal cancer: integrating transanal multipoint full-layer puncture biopsy criteria: a systematic review. *Front Oncol* 2024;14:1428583. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1428583>
44. Gu C., Teng X., Sun X., et al. Impact of treatment interval between neoadjuvant immunochemotherapy and surgery in lung squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2024;24(1):585. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12333-3>
45. Chen J., Deng H., He J., et al. Impact of the interval between neoadjuvant immunochemotherapy and surgery on surgical-pathological outcomes in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2022;12:909726. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.909726>
46. Lococo F., Sassorossi C., Nachira D., et al. Prognostic factors and long-term survival in locally advanced NSCLC with pathological complete response after surgical resection following neoadjuvant therapy. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3572. <https://doi.org/10.3390/cancers12123572>
47. İşgörücü Ö., Citak N. Survival analysis of pathological complete response of locally advanced lung cancer after neoadjuvant treatment. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69(7):1086–1095. <https://doi.org/10.1007/s11748-020-01584-z>
48. McMurry T.L., Stukenborg G.J., Kessler L.G., et al. More frequent surveillance following lung cancer resection is not associated with improved survival: a nationally representative cohort study. *Ann Surg* 2018;268(4):632–639. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002955>
49. Bodor J.N., Feliciano J.L., Edelman M.J. Outcomes of patients with disease recurrence after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer detected by routine follow-up CT scans versus a symptom driven evaluation. *Lung Cancer* 2019;135:16–20. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.07.009>. Erratum in: *Lung Cancer* 2019;136:157. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.015>
50. Schneider B.J., Ismaila N., Aerts J., et al. Lung cancer surveillance after definitive curative-intent therapy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(7):753–766. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02748>
51. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и соавт. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):310–372. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-14>.

- Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Klinicheskiye rekomendatsii RUSSCO, chast' 1.1. Zlokachestvennyye opukholi = Clinical guidelines RUSSCO, part 1.1. Malignant tumors* 2025;15(3s2):310–372 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-14>
52. Bar J., Maiocco G.D., Parikh K., et al. Real world characteristics of stages II-III NSCLC patients (pts) who initiate neoadjuvant chemo-immunotherapy (NACT-I) and do not undergo surgical resection. *Clin Oncol* 2025;43(8019):16_suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8019
53. Lococo F., Sassorossi C., Nachira D., et al. Prognostic factors and long-term survival in locally advanced NSCLC with pathological complete response after surgical resection following neoadjuvant therapy. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3572. <https://doi.org/10.3390/cancers12123572>
54. Kayawake H., Okumura N., Yamanashi K., et al. Non-small cell lung cancer with pathological complete response: predictive factors and surgical outcomes. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019;67(9):773–781. <https://doi.org/10.1007/s11748-019-01076-9>
55. Chicas-Sett R., Zafra J., Rodriguez-Abreu D., et al. Combination of SABR with Anti-PD-1 in oligoprogressive non-small cell lung cancer and melanoma: results of a prospective multicenter observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;114(4):655–665. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.05.013>
56. Schreiner W., Dudek W., Lettmaier S., et al. Should salvage surgery be considered for local recurrence after definitive chemoradiation in locally advanced non-small cell lung cancer? *J Cardiothorac Surg* 2016;11:9. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0396-0>

ВКЛАД АВТОРА

Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ORCID АВТОРА

Ева Хасановна Сейнароева

<https://orcid.org/0009-0008-6581-6541>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 17.02.2026, прошла рецензирование 26.02.2026, принята к печати 20.03.2026

AUTHORS CONTRIBUTION

The author approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible 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 AN AUTHOR

Eva Hasanovna Seynaroeva

<https://orcid.org/0009-0008-6581-6541>

Conflict of interest. The author declares that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 17 February 2026.

Reviewed 26 February 2026.

Accepted for publication 20 March 2026

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-068>

Лечение пациентов RAS-мутированным колоректальным раком с метастатическим поражением легких

К. И. Мурзаханова^{1,2}, О. А. Кузнецова¹, Г. Г. Макиев¹, Д. О. Липатов¹, Ю. В. Ерошин¹, Д. Х. Худоеров¹, А. А. Трякин¹

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Карина Ильгизовна Мурзаханова karina.murzaxanova@mail.ru

Резюме

Цель: представить и проанализировать клинические результаты лечения пациентов с RAS-мутированным метастатическим колоректальным раком на основе двух наблюдений, оценив эффективность проведенных схем системной терапии, а также продемонстрировать факторы, влияющие на тактику лечения и ответ опухоли. Представленные случаи продемонстрировали необходимость в поиске новых маркеров и в персонализированном подходе к терапии у пациентов с колоректальным раком. Полученные наблюдения были сопоставлены с актуальными данными литературы, что позволяет продемонстрировать практическую значимость индивидуализированного подхода к лечению пациентов с RAS-мутированным метастатическим колоректальным раком.

Ключевые слова: KRAS-мутации, метастатический колоректальный рак, анти-VEGF терапия

Для цитирования: Мурзаханова К.И., Кузнецова О.А., Макиев Г.Г. и соавт. Лечение пациентов RAS-мутированным колоректальным раком с метастатическим поражением легких. Злокачественные опухоли 2026;16(1):108–117. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-068>

Treatment of patients with RAS-mutated colorectal cancer with lung metastases

K. I. Murzakhanova^{1,2}, O. A. Kuznetsova¹, G. G. Makiev¹, D. O. Lipatov¹, Yu. V. Eroshin¹, D. H. Khudoerov¹, A. A. Tryakin¹

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

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Karina Ilgizovna Murzakhanova karina.murzaxanova@mail.ru

Abstract

Objective: to present and analyze the clinical treatment outcomes of patients with RAS-mutated metastatic colorectal cancer based on two case reports, assessing the efficacy of systemic therapy regimens, and demonstrating factors influencing treatment strategy and tumor response. These cases demonstrate the need for new markers and a personalized approach to therapy in patients with colorectal cancer. These observations were compared with current literature data, demonstrating the practical value of an individualized approach to treating patients with RAS-mutated metastatic colorectal cancer.

Keywords: KRAS mutations, metastatic colorectal cancer, anti-VEGF therapy

For citation: Murzakhanova K.I., Kuznetsova O.A., Makiev G.G., et al. Treatment of patients with RAS-mutated colorectal cancer with lung metastases. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2026;16(1):108–117 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-068>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно актуальным данным GLOBOCAN, колоректальный рак (КРР) занимает третье место среди наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире, составляя 10% от всех случаев, и является второй по частоте причиной смертности от злокачественных опухолей (9,4%) [1]. Различные факторы, такие как возраст и наличие хронических заболеваний, способствуют увеличению риска развития этой патологии [2]. Согласно эпидемиологическим данным, на момент диагностики у 21% пациентов имеется генерализованный процесс с пятилетней выживаемостью на уровне 14% [3].

Терапевтические достижения в области метастатического КРР за последние 20 лет значительно увеличили общую выживаемость (ОВ) с 10 до более чем 20 месяцев. Увеличение показателей ОВ обусловлено применением таргетной терапии, которая применяется в сочетании с современными цитотоксическими средствами (включая оксалиплатин, иринотекан, капецитабин) [4]. Оптимизация подходов к системному лечению КРР обусловлена пониманием молекулярно-генетических особенностей опухоли. Так, обязательное тестирование перед началом первой линии терапии включает в себя определение статуса мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, фенотипа MSI. Однако в настоящее время накоплено достаточное количество данных для определения гиперэкспрессии HER2 и амплификации *ERBB2*, мутаций *POLE/POLD1*, слияний *NTRK1/2/3* и некоторых других таргетируемых альтераций для применения специфической терапии на последующих линиях лечения.

Согласно данным TCGA, наиболее частым онкогенным событием при колоректальных карциномах является наличие мутаций генов семейства *RAS* (около 45% случаев) [5]. Основными членами этого семейства являются гены *KRAS* и *NRAS*. В распространенном КРР мутации *KRAS* выявляются примерно в 40% случаев особенно в экзоне 2, кодонах 12 (70–80%) и 13 (15–20%). Мутации *NRAS* встречаются у 3–5% пациентов. Опухоли с мутациями *KRAS* и *NRAS* демонстрируют схожие паттерны метастазирования, а именно то, что их распространение часто бывает гематогенным (преимущественно с метастазированием в печень и легкие) и имплантационным (с распространением по брюшине). Кроме того, наличие мутаций в генах *RAS* в КРР коррелирует с худшей ОВ по сравнению с диким типом в генах *RAS*, *BRAF* (14 месяца против 23,5 месяцев соответственно). Различий в выживаемости пациентов с *NRAS* и *KRAS* мутациями не отмечается [6].

Известно, что мутационный статус опухоли влияет и на клиническое течение заболевания. Например, наличие у пациента мутации V600E в гене *BRAF* несет более высокий риск обнаружения метастазов по брюшине, а также обуславливает наименее благоприятный прогноз пациентов. Наличие гиперэкспрессии/амплификации *ERBB2* ассоциировано с более высокой вероятностью вторичного поражения головного мозга (в 4 раза выше по сравнению

с отсутствием альтераций *ERBB2*). Для *RAS*-мутированного КРР также есть клинические особенности. Например, в исследовании Pereira et al., в которое было включено 494 пациента, было продемонстрировано, что у пациентов с *KRAS* мутированным КРР чаще развиваются легочные, нежели печеночные метастазы. Также при наличии мутации в гене *KRAS* риск развития легочных метастазов повышается в 1,9 раза по сравнению с диким типом гена *KRAS*. Среди всех пациентов с *RAS* мутированным КРР метастазы в легких встречаются в 16% случаев, без мутации *RAS* этот показатель равен 9% [7].

Прямое ингибирование онкогенных мутантов *KRAS* стало возможным благодаря аллель-специфичным малым молекулам. В частности, разработаны ковалентные ингибиторы *KRAS*G12C (соторасиб, адаграсиб), которые необратимо связываются с цистеином, появляющимся при мутации G12C и стабилизируют активное состояние онкопротеина. В клинических исследованиях II фазы у ранее леченных пациентов с мКРР эти препараты продемонстрировали ограниченную моноактивность: объективный ответ наблюдался лишь у ~10–20% больных. Основной причиной умеренной эффективности является реактивация сигнального пути *RAS*/MAPK через обратную связь с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR). Поэтому ныне реализуются комбинированные подходы «вертикального» торможения пути *RAS*-MAPK: добавление к ингибитору *KRAS* G12C анти-EGFR антитела значительно повышает эффективность терапии [8].

Кроме того, разрабатываются препараты для других частых вариантов гена *KRAS*. Мутации G12D и G12V составляют до половины всех *KRAS*-мутаций при КРР, поэтому ведутся поиски ингибиторов, способных напрямую блокировать и эти онкопротеины. Например, нековалентный ингибитор MRTX1133 (*KRAS* G12D) обладает пикомолярной аффинностью к мутантному белку и высокоселективно (> 700 x) распознаёт его активные и неактивные конформации, подавляя рост *KRAS* G12D леточных линий *in vitro* и вызывает регрессию опухолей в доклинических моделях. Помимо малых молекул исследуются и другие методики направленного воздействия на *KRAS*-мутанты — от ингибирования вспомогательных мишеней сигнального каскада (SHP2, SOS1 и др.) до иммунотерапевтических подходов (вакцины, TCR-T-клетки), нацеленных на неоантигены *KRAS* G12D/V. Совокупность этих достижений формирует новую парадигму персонализированной терапии при *RAS*-мутированном КРР [9].

Так же можно упомянуть рандомизированное исследование III фазы LEAP-017, где комбинация ленватиниб + пембролизумаб была оценена у ранее леченных больных со статусом MSS мКРР. В поданализе было обнаружено, что отсутствие метастазов в печени ассоциировалось с тенденцией к повышению эффективности ленватиниба + пембролизумаба (улучшение медианы ОВ и ВБП), тогда как при наличии метастазов в печени существенного эффекта не отмечено [10].

В ряде работ было продемонстрировано, что пациенты с КРР и изолированным поражением легких — наиболее благоприятная группа пациентов. В отличие от других отдаленных метастазов (печень, брюшина и т. д.), метастазы в легких растут относительно медленно и имеют самый благоприятный прогноз [11]. Кроме того, в случае олигометастатического процесса пациентам может быть предложено их локальное лечение (хирургия, стереотаксическая лучевая терапия). NCCN рекомендуют резекцию метастазов в легких у пациентов, перенесших радикальную (R0) резекцию первичной опухоли, имеющих достаточный кардиопульмональный резерв, технически резектабельное состояние и не имеющих экстраторакальных метастазов [12]. Хотя хирургическая резекция изолированных метастазов в легких является единственным радикальным вариантом лечения для отдельных пациентов, нет данных клинических исследований, которые могли бы служить руководством для практики. Системная лекарственная терапия при распространенном процессе остается основным методом лечения [13].

В данной статье мы описываем результаты лечения в НМИЦ онкологии имени Блохина двух пациентов с RAS-мутированным КРР с метастатическим поражением легких.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациентка А., 46 лет. В марте 2023 г. отметила жалобы на боль в пояснице и в области прямой кишки. Было проведено обследование по месту жительства (Республика Дагестан, город Махачкала). При колоноскопии было выявлено опухолевое образование на 9 см от анального края, просвет кишки щелевидно сужен до 4 мм. Выполнена биопсия, по данным гистологического исследования — аденокарцинома кишечного типа. МРТ органов малого таза (ОМТ) от 21.04.2023: МР-картина опухоли средне- и верхнеампулярного отдела прямой кишки (стадия T4a, N2b, Mx, EMVI+, CRM+). По данным КТ органов грудной клетки (ОГК) и брюшной полости (ОБП) (05.05.2023) в легких были выявлены множественные разнокалиберные метастатические очаги, наиболее крупные в S9 справа размерами 1,3 × 1,2 см, в S7 слева размерами 1,1 × 1,0 см (рис. 1А).

Очаги были признаны нерезектабельными, в связи с чем с мая по август 2023 года пациентке было проведено 8 курсов химиотерапии первой линии по схеме FOLFOXIRI. По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена мутация гена KRAS G12A, MSS), в связи с чем на 4-м курсе к химиотерапии был добавлен препарат бевацизумаб. После 4-го курса определялся

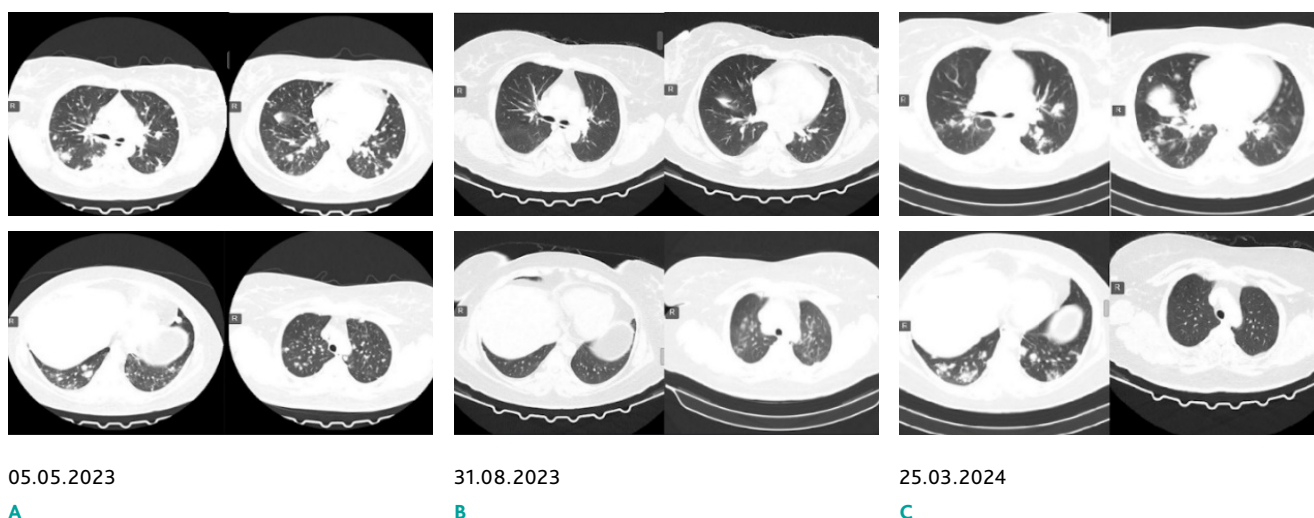


Рисунок 1. А. КТ ОГК от 05.05.2023: множественные разнокалиберные метастатические очаги, наиболее крупные в S9 справа размерами 1,3 × 1,2 см, в S7 слева размерами 1,1 × 1,0 см. В. КТ ОГК от 31.08.2023: полный регресс ранее определявшихся метастатических очагов в легких после 8 циклов химиотерапии. С. КТ ОГК от 25.03.2024: бурное прогрессирование очагов в легких: рост ранее определявшихся и появление новых.

Figure 1. A. Computed tomography of the chest dated 05.05.2023: multiple metastatic foci of various sizes, the largest in S9 on the right measuring 1.3 × 1.2 cm, in S7 on the left measuring 1.1 × 1.0 cm. B. Computed tomography of the chest dated 08/31/2023: complete regression of previously identified metastatic foci in the lungs after 8 cycles of chemotherapy. C. Computer tomography tomography of the chest dated 03/25/2024: rapid progression of foci in the lungs: the growth of previously identified and the appearance of new ones.

частичный регресс опухолевых проявлений: размеры и количество всех ранее определяемых множественных метастатических очагов в паренхиме обоих легких уменьшилось, при этом большая часть очагов перестали четко визуализироваться (рис. 1B).

По окончании 8 курсов (31.08.2023) в легких опухолевые очаги достоверно не определялись. Первичная опухоль по данным МРТ была представлена объемным образованием с нарастанием фиброзных изменений и уменьшением размеров лимфатических узлов (МРТ стадия T4a, N2b, Mx, EMVI+, CRM+, TRG3).

В связи с тем, что единственным проявлением болезни осталась первичная опухоль прямой кишки, было принято решение о проведении лучевой терапии (ДЛТ СД 25 Гр) с продолжением поддерживающей терапии капецитабин + бевацизумаб с дальнейшим решением вопроса о необходимости хирургического лечения.

С 13.12.2023 по 19.12.2023 гг. проведен курс дистанционной лучевой терапии на область первичной опухоли

прямой кишки (СД 25 Гр за 5 фракций). Поддерживающая терапия капецитабин + бевацизумаб продолжалась до февраля 2024 года.

При контрольном обследовании от 22.03.2024 г. по данным МРТ первичная опухоль сохранялась прежних размеров с нарастанием фиброзного компонента. Предполагалось, что у пациентки единственным остаточным проявлением процесса является первичная опухоль, в связи с чем было предложено хирургическое лечение. Однако при дальнейшем обследовании (при отсутствии клинических проявлений) по данным КТ ОГК, ОБП от 25.03.2024 было выявлено бурное прогрессирование процесса в виде появления новых множественных метастазов в обоих легких, увеличения размеров медиастинальных лимфоузлов и лимфоузлов в корнях легких, а также отмечалось увеличение размеров забрюшинных лимфоузлов и лимфоузлов по ходу общих подвздошных сосудов (рис. 1С).

Было запланировано проведение химиотерапии второй линии по схеме FOLFIRI + бевацизумаб, однако еще

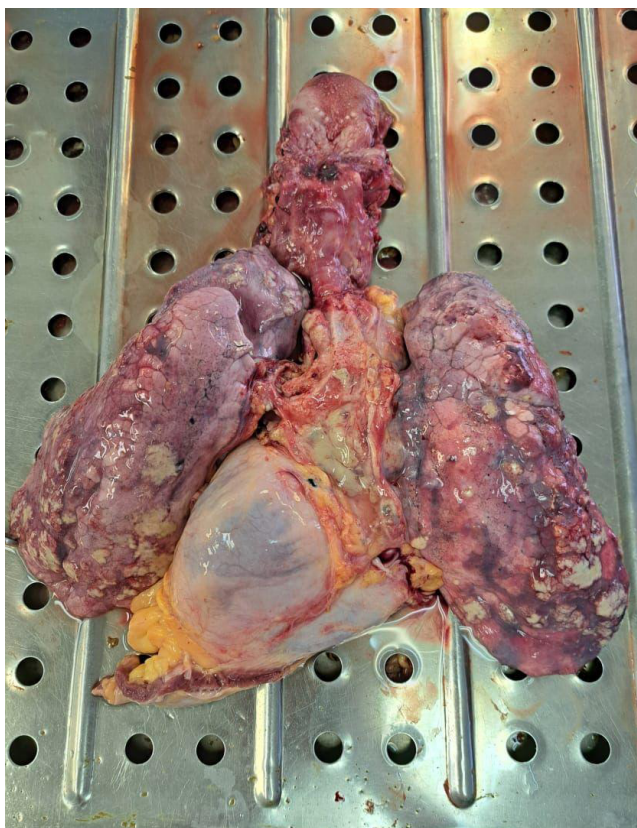


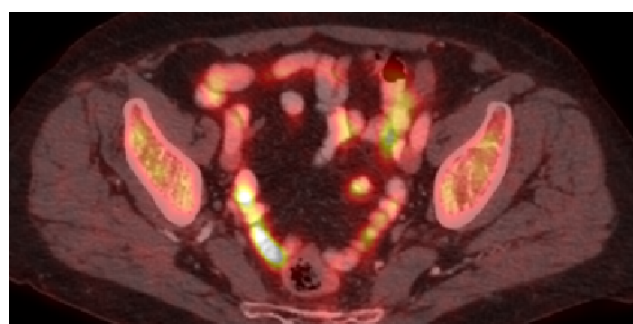
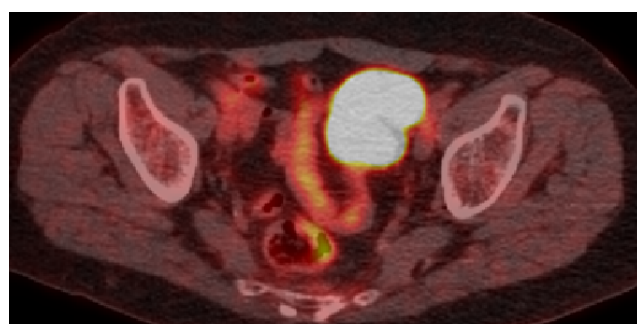
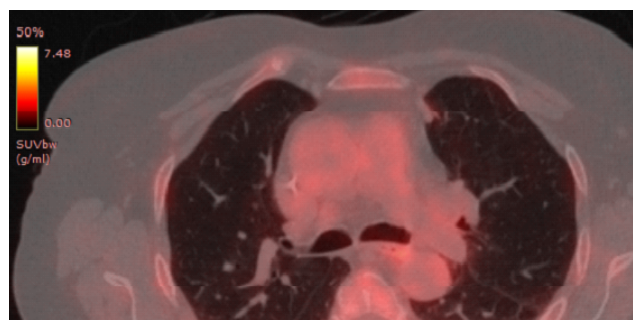
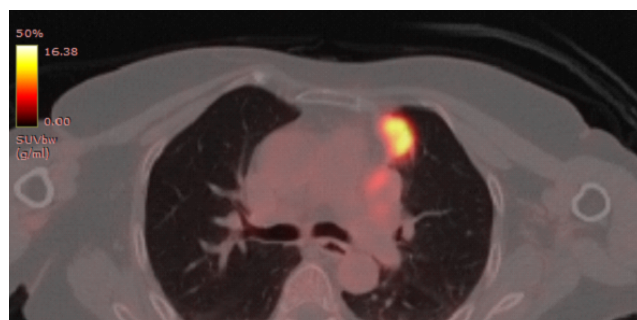
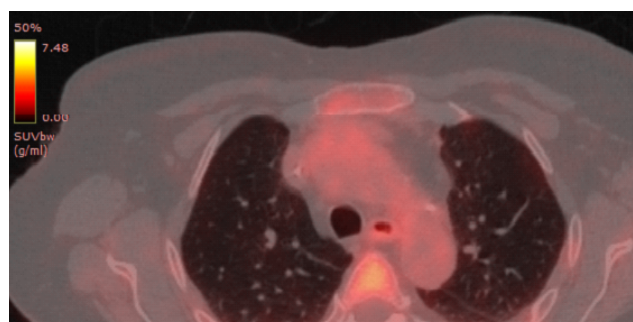
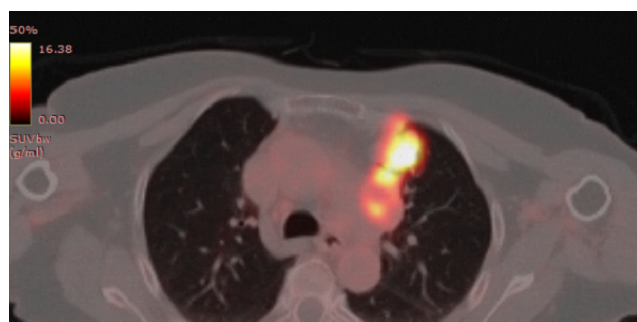
Рисунок 2. Органы дыхания при патологоанатомическом вскрытии: на разрезах под легочной плеврой и в толще ткани всех долей обоих легких имеются многочисленные (несколько десятков) округлые очаги роста белесовато-серой однородной ткани диаметром до 2,5 см, относительно четко отграниченные от окружающей ткани легких. В наиболее крупных из указанных очагов имеются участки размягчения и полости, заполненные вязкой мутной серо-желтой жидкостью.

Figure 2. Respiratory organs during pathoanatomic autopsy: on the incisions under the pulmonary pleura and in the tissue thickness of all lobes of both lungs, there are numerous (several dozen) rounded foci of whitish-gray homogeneous tissue with a diameter of up to 2.5 cm, relatively clearly delimited from the surrounding lung tissue. In the largest of these foci, there are areas of softening and cavities filled with a viscous cloudy gray-yellow liquid.

до начала терапии 28.03.2024 пациентка скончалась. При патологоанатомическом исследовании были выявлены метастазы аденокарциномы кишечного типа в легких и лимфатических узлах средостения, наблюдался некроз наиболее крупных метастазов в клетчатке средостения (рис. 2). Установленная причина смерти: бурное прогрессирование рака прямой кишки, распад множественных метастазов в легких и лимфатических узлах средосте-

ния, развитие медиастинита и спонтанного (первичного) перитонита, обусловленных прогрессированием заболевания.

Таким образом, после 8 циклов FOLFOXIRI + бевацизумаб был достигнут полный клинический ответ в легких, но спустя 7 месяцев поддерживающей терапии произошло бурное прогрессирование в виде роста и распада очагов в легких, что привело к смерти пациентки.



22.12.2023

02.06.2024

A

B

Рисунок 3. А. ПЭТ-КТ с от 22.12.2023-опухоль сигмовидной кишки, метастатическое поражение лимфоузлов средостения и левого легкого. В. ПЭТ-КТ с от 02.06.2024-полный метаболический ответ опухоли сигмовидной кишки и частичный регресс метастатического поражения.

Figure 3. A. PET-CT scan from 12/22/2023-tumor of the sigmoid colon, metastatic lesion of the lymph nodes of the mediastinum and the left lung. B. PET-CT scan from 06/02/2024 showed a complete metabolic response of the sigmoid colon tumor and partial regression of the metastatic lesion.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациентка Б., 73 года. В октябре 2023 года отметила возникновение одышки и немотивированной слабости. Самостоятельно обратилась за медицинской помощью и выполнению КТ ОГК по месту жительства (г. Кострома). Была выявлена опухоль верхней доли левого легкого, после чего была направлена в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина.

В декабре 2023 года была выполнена трансторакальная биопсия опухоли. Иммуноцитохимическое исследование от 12.01.2024: аденокарцинома, метастаз колоректального рака. При проведении ПЭТ-КТ с 18-ФДГ от 22.12.2023 были обнаружены увеличенные сливающиеся лимфатические узлы средостения до 33х32 мм (рис. 3А). По данным колоноскопии от 12.01.2024 определена стенозирующая опухоль сигмовидной кишки. Выполнена биопсия опухоли, при гистологическом исследовании — аденокарцинома кишечного типа G2.

Было проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация гена *NRAS* Q61X в третьем экзоне, MSS.

С января по май 2024 было проведено 8 курсов химиотерапии по программе FOLFOXIRI + бевацизумаб, и при контрольном обследовании определялась полная регрессия первичной опухоли в сигмовидной кишке и частичная регрессия метастатических очагов в левом легком и лимфоузлах средостения (ПЭТ-КТ с ФДГ от 02.06.2024, рис. 3Б).

Учитывая резектабельность процесса, 10.07.2024 была выполнена торакоскопическая атипичная резекция верхней доли левого легкого и медиастинальная лимфодиссекция. Гистологическое исследование операционного материала (ткань легкого и один лимфоузел): морфологическая картина наиболее соответствует полному лечебному патоморфозу (TRG-1).

Пациентке была назначена поддерживающая терапия в режиме de Gramont + бевацизумаб, который она получила с июля по сентябрь 2024. Учитывая отсутствие прогрессирования заболевания, было принято решение об удалении первичной опухоли. 22.10.2024 г. пациентке была выполнена лапароскопическая резекция сигмовидной кишки с расширенной лимфаденэктомией. Гистологическое исследование от 22.10.2024: аденокарцинома сигмовидной кишки с признаками полного морфологического регресса после проведенной неoadъювантной полихимиотерапии (Mandard TRG-1). В 7 исследованных лимфатических узлах метастатический рост не обнаружен. Края резекции без элементов опухоли (урT0урN0 (0/7), R0). Учитывая отсутствие проявлений опухолевого процесса после оперативного вмешательства, пациентке было предложено динамическое наблюдение.

Однако при контрольном обследовании от 02.2025 (спустя полгода от окончания химиотерапии) было выявлено метастатическое поражение головного мозга (в черве мозжечка размерами до 2,2 × 1,9 см, в передних отделах

правой лобной доли размерами до 0,8 × 0,5 см, на границе нижней лобной извилины и верхней височной извилины справа размерами до 1,4 × 0,9 см) и правого надпочечника (размерами до 42 × 26 мм). В марте 2025 года пациентке провели курс стереотаксический конформной дистанционной лучевой терапии на ускорителе электронов Varian True Beam STx (СД 21 Гр). В апреле 2025 года проведен онкологический консилиум, где было принято решение о проведении 1-го курса 2-й линии химио-таргетной терапии в режиме FOLFIRI + бевацизумаб, учитывая распространенность опухолевого процесса, далее в мае 2025 года пациентке был проведен курс стереотаксической дистанционной лучевой терапии на метастатические очаги в правой лобной доле (СД 21 Гр), и на метастатический очаг в области червя мозжечка (СД 18 Гр). Учитывая общее состояние пациентки, положительную динамику по клинко-лабораторным данным, было рекомендовано проведение 2-го курса 2-й линии химио-таргетной терапии. В настоящий момент пациентка получает лечение по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с RAS мутированным мКРР отсутствует возможность применения анти-EGFR-терапии, поэтому интенсификация химиотерапии рассматривается как способ улучшить исходы. Тройная схема FOLFOXIRI (5-ФУ, лейковорин, оксалиплатин и иринотекан) в комбинации с бевацизумабом продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с двойными режимами химиотерапии у таких больных. В частности, в исследовании TRIBE применение комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом в первой линии достоверно увеличивало медиану ВБП (около 12,2 месяца против 9,9 месяцев) и ОВ (28,9 месяца против 24,5 месяцев) по сравнению со стандартным двойным режимом с бевацизумабом. При этом подгрупповой анализ показал, что преимущество тройной терапии сохраняется и у пациентов с мутацией RAS — влияние лечения на исходы не зависело от статуса RAS [14].

Эти результаты подтверждены и в исследовании TRIBE2, где превосходство стратегии с начальным применением FOLFOXIRI с бевацизумабом (с последующей реиндукцией) над поэтапным использованием двойных схем также было продемонстрировано, независимо от молекулярного профиля опухоли [15].

Также обсуждается роль поддерживающей терапии при RAS-мутированном мКРР. После индукционной химиотерапии стандартной тактикой считается поддерживающая терапия фторпиримидинами с бевацизумабом для продления контроля над болезнью. Однако при мутации RAS вклад поддерживающего лечения в общую выживаемость остается неопределенным. Согласно мета-анализу 14 рандомизированных исследований, поддерживающие стратегии не приводят к улучшению ни ОВ, ни ВБП у пациентов с опухолями, несущими мутацию RAS.

Отмечается, что эффект поддерживающей терапии в большей степени выражен у пациентов с RAS-диким типом (например, в исследовании CAIRO3 комбинация капецитабина с бевацизумабом улучшила ОВ только в подгруппе RAS WT), тогда как при мутации RAS эффекта нет. Эти данные ставят под вопрос целесообразность поддерживающей терапии у RAS-мутированной подгруппы. Можно сказать, что наблюдение (период без лечения) может быть допустимым подходом без ухудшения исходов и с лучшим качеством жизни для пациентов [16].

Таким образом, метастатический КРП с мутациями RAS представляет собой наиболее распространённый клинический сценарий. При этом изолированное метастатическое поражение лёгких, в отличие от вторичного вовлечения печени или других органов, ассоциируется с более благоприятным прогнозом.

Оба клинических случая демонстрируют чувствительность опухолей к стандартной схеме химио-таргетной терапии (FOLFOXIRI + бевацизумаб). В первом наблюдении у пациентки был достигнут полный клинический ответ в лёгочных очагах при сохранении резидуальной первичной опухоли (TRG3 по данным МРТ после терапии и короткого курса ДЛТ). Во втором случае, напротив, зафиксирован полный регресс первичного очага с сохранением визуализируемых метастазов в лёгких, последующее хирургическое вмешательство подтвердило полный патоморфологический ответ как в первичной опухоли, так и в метастазах (TRG1). Примечательно, что, несмотря на выраженный ответ по критериям RECIST и гистологическим данным, у обеих пациенток впоследствии развилось прогрессирование: через 6 месяцев после завершения терапии FOLFOXIRI + бевацизумаб (на фоне поддерживающего лечения) в первом случае и через 9 месяцев — во втором. Эти наблюдения подчёркивают, что даже при изолированном лёгочном метастазировании и достижении полного клинико-морфологического ответа, традиционно считающихся благоприятными факторами, прогноз остаётся непредсказуемым. Данный клинический парадокс свидетельствует об отсутствии универсальных критериев, позволяющих достоверно оценивать исход у конкретного пациента.

Достижение полного клинического ответа метастатических очагов при системном лечении ставит перед клиницистами два важных вопроса: целесообразность хирургического удаления первичной опухоли и определение оптимальной стратегии дальнейшей лекарственной терапии. В стандартной клинической практике при изначально нерезектабельном процессе принято придерживаться следующего алгоритма. На первом этапе проводится интенсивная первая линия химиотерапии, которая может включать как двойные, так и тройные схемы в комбинации с таргетными препаратами. После 16–18 недель лечения осуществляется переход на поддерживающую терапию, которая продолжается до момента прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

В случае же конверсии опухолевого процесса в резектабельную форму стратегия претерпевает изменения. После выполнения радикального хирургического вмешательства пациенту показана послеоперационная химиотерапия, носящая условно-адъювантный характер. Согласно современным рекомендациям, продолжительность системной терапии в таком случае суммарно не должна превышать шести месяцев. При выборе режимов условно-адъювантной терапии предпочтение отдается комбинациям фторпиримидинов с оксалиплатином или монотерапии фторпиримидинами, в зависимости от индивидуальных особенностей клинического случая.

Второй клинический случай — это пример попытки проведения радикального лечения (сначала по поводу метастатического поражения, а далее — по поводу первичной опухоли) после проведения индукционной химиотерапии. Такая тактика обоснована, исходя из результатов рандомизированных работ и нерандомизированных исследований [17–19], что нашло отражение в зарубежных и отечественных консенсусных рекомендациях [20,21]. Проведение хирургического вмешательства с достижением R0-резекции позволяет повысить медиану общей выживаемости таких пациентов в 2–3 раза по сравнению с проведением лишь системной лекарственной терапии.

Первый описанный случай демонстрирует сложную клиническую ситуацию, когда выполнение метастазэктомии не планировалось ввиду исходно множественного характера поражения. Учитывая наличие убедительного количества данных об отсутствии необходимости проведения резекции первичной опухоли в случае неосложненного течения (риск непроходимости, кровотечение) [22,23], этой пациентке лечение опухоли в прямой кишке изначально не предполагалось. Однако, учитывая полный клинический ответ по очагам в легких и остаточную опухоль прямой кишки (CRM+), пациентке была проведена лучевая терапия с целью локального контроля. В рамках лечебной стратегии мы также рассматривали возможность хирургического удаления первичной опухоли при условии отсутствия признаков прогрессирования легочных метастазов. Следует отметить, что вопрос о необходимости удаления первичного очага у пациентов с метастатическим колоректальным раком, достигших полного регресса отдаленных метастазов на фоне системной терапии, остается дискуссионным в современной онкологии. Хотя радикальное удаление всех опухолевых очагов, включая первичный, теоретически является желательным, доказательная база для таких клинических сценариев остается ограниченной. В подобных случаях, когда достигается состояние, условно определяемое как резектабельное, хирургическое вмешательство может быть рассмотрено в качестве опции. Однако важно подчеркнуть, что в такой ситуации необходимо продолжение системной химиотерапии, поскольку локальное воздействие на метастатические очаги не проводилось, и мы не можем быть полностью уверены в отсутствии персистирующего заболевания. Возможно,

более обоснованным подходом было бы рассмотрение хирургического вмешательства только после продолжительного периода наблюдения (не менее 12 месяцев) и при наличии убедительных доказательств отсутствия метастатического процесса или продолжение поддерживающей химиотерапии фторпиримидинами после радикального удаления всех видимых проявлений заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ двух случаев метастатического КРР с мутациями *RAS* выявил ключевые клинические дилеммы. Несмотря на более благоприятный прогноз при изолиро-

ванном поражении легких и достижение полного ответа на терапию FOLFOXIRI + бевацизумаб, у обеих пациенток развилось раннее прогрессирование. Это подчеркивает необходимость поиска новых прогностических маркеров. Особую сложность представляет решение об удалении первичной опухоли при полном регрессе метастазов, требующее индивидуальной оценки рисков и продолжительности ответа. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейших исследований для оптимизации алгоритмов лечения, включая разработку критериев отбора пациентов для хирургического вмешательства и внедрение методов мониторинга минимальной остаточной болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Cañellas-Socias A., Sancho E., Batlle E. Mechanisms of metastatic colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2024;21(9):609–625. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-00934-z>
3. American Cancer Society: About Colorectal Cancer (2022). [cited 4 November 2022]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about.html/>
4. Colon and Rectum SEER 5-Year Relative Survival Rates, 2011–2017. In: SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=20&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&series=9&sex=1&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on#tableWrap
5. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
6. Feng J., Hu Z., Xia X., et al. Feedback activation of EGFR/wild-type RAS signaling axis limits KRASG12D inhibitor efficacy in KRASG12D-mutated colorectal cancer. *Oncogene* 2023;42(20), 1620–1633. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02676-9>
7. Pereira A.A., Rego J.F., Morris V., et al. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112(3):424–428. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.619>
8. Yaeger R., Weiss J., Pelster M.S., et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med* 2023;388(1):44–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212419>
9. Pellatt A.J., Bhamidipati D., Subbiah V. Ready, Set, Go: Setting Off on the Mission to Target KRAS in Colorectal Cancer. *JCO Oncol Pract* 2024;20(10):1289–1292. <https://doi.org/10.1200/OP.24.00295>
10. Kawazoe A., Xu R.H., García-Alfonso P., et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer: final analysis of the randomized, open-label, phase III LEAP-017 Study. *J Clin Oncol* 2024;42(24):2918–2927. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02736>
11. Margalit O., Shacham-Shmueli E., Lawrence Y.R., et al. Lung metastasis predicts better prognosis in metastatic colorectal cancer with mutated KRAS. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18(3):e300–e307. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.06.001>
12. NCCN Clinical Practice Guideline for Colon Cancer. Version 3.2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
13. Petrella F., Danuzzo F., Sibilio M.C., et al. Colorectal Cancer Pulmonary Metastasectomy: When, Why and How. *Cancers (Basel)* 2024;16(7):1408. <https://doi.org/10.3390/cancers16071408>
14. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C., et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306–1315. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00122-9)

15. Rossini D., Lonardi S., Antoniotti C., et al. Treatments after progression to first-line FOLFOXIRI and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies by GONO. *Br J Cancer* 2021;124(1):183–190. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01089-9>
16. Stahler A., Heinemann V., Ricard I., et al. Current treatment options in RAS mutant metastatic colorectal cancer patients: a meta-analysis of 14 randomized phase III trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(8):2077–2087. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03290-y>
17. Osterlund P., Salminen T., Soveri L.M., et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;3(6):100049. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100049>
18. Primrose J., Falk S., Finch-Jones M., et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2014;15(7):e253]. *Lancet Oncol* 2014;15(6):601–611. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70105-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70105-6)
19. Федянин М., Полянская Е., Покатаев И., и соавт. Применение комбинации FOLFOXIRi у больных раком толстой кишки с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы. *Хирургия и онкология* 2019;9(4):21–31. <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2019-9-4-21-31>.
Fedyanin M., Polyanskaya E., Pokataev I., et al. Use of the FOLFOXIRi combination in patients with colon cancer and isolated unresectable liver metastases: a prospective, non-randomized, single-center phase II study. *Surgery and oncology* 2019;9(4):21–31. (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2019-9-4-21-31>
20. Cervantes A., Adam R., Roselló S., et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10–32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>
21. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., и соавт. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2-1):263–322. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>.
Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant tumors* 2024;14(3s2-1):263–322. (in Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-14>
22. Scheer M.G., Sloots C.E., van der Wilt G.J., Ruers T.J. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008;19(11):1829–1835. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn398>
23. Cirocchi R., Trastulli S., Abraha I., et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(8):CD008997. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008997.pub2>

ВКЛАД АВТОРОВ

Мурзаханова К. И., Кузнецова О. А.: написание первоначального проекта, сбор и обработка материалов, написание текста, редактирование текста статьи;

Макиев Г. Г.: написание первоначального проекта, сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;

Ерошин Ю. В.: сбор и обработка материалов;

Худоеров Д. Х.: сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;

Липатов Д. О.: написание текста;

Трякин А. А.: редактирование 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.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Murzakhanova K. I., Kuznetsova O. A.: writing the initial draft, collection and processing of materials, writing the text, editing the article;

Makiev G. G.: writing the initial draft, collection and processing of materials, editing the article;

Yu. V. Eroshin: collection and processing of materials;

D. Kh. Khudoerov: collection and processing of materials, editing the article;

Lipatov D. O.: writing the text;

Tryakin A. A.: editing 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

Карина Ильгизовна Мурзаханова
<https://orcid.org/0000-0002-8649-7438>

Олеся Алексеевна Кузнецова
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>

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

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

Юрий Владимирович Ерошин
<https://orcid.org/0000-0002-6557-3868>

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

Конфликт интересов. Конфликт интересов: Трякин А. А. является членом редакционного совета 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.

Статья поступила в редакцию журнала 03.10.2025, прошла рецензирование 05.11.2025, принята к печати 19.01.2026

ORCID OF AUTHORS

Karina Ilgizovna Murzakhanova
<https://orcid.org/0000-0002-8649-7438>

Olesya Alekseevna Kuznetsova
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>

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

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

Yuri Vladimirovich Eroshin
<https://orcid.org/0000-0002-6557-3868>

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

Conflict of interest. Tryakin A. A. 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 peer-review process. The authors declared no other conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 3 October 2025.

Reviewed 5 November 2025.

Accepted for publication 19 January 2026

A large grid of dots for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of small, evenly spaced dots.

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.

malignanttumors.org

