

Серии научно-практических рецензируемых журналов



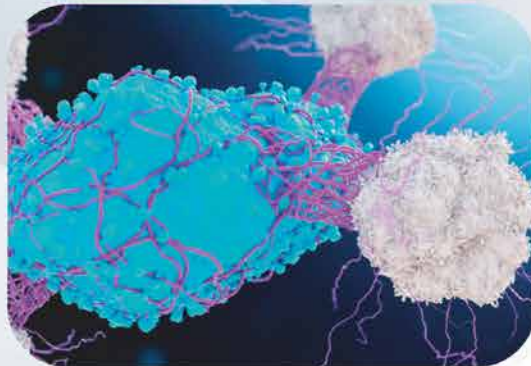
Медицинский АЛФАВИТ № 11 / 2025



**DIAGNOSTICS
& cancer therapy**

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (1)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты



Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфавед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции
Москва, ул. Академика Королева,
13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Диагностика и онкотерапия»
Николай Владимирович Кирюхин
medalfavit_1@list.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (К2).
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат
редакции журнала «Медицинский
alfavit». Любое воспроизведение
материалов и иллюстраций
допускается с письменного
разрешения издателя и указанием
ссылки на журнал.

К публикации принимаются статьи,
подготовленные в соответствии
с правилами редакции.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ №7711514 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail:podpiska.
ma@mail.ru, «Почта России»;
Индексы «Урал-Пресс»: 015670,
015671, 015672, 014355, 015673,
015674, 015675, 014400, 014160,
014824, 015676, 015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 24.04.2025

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2025

Содержание

- 7 Результаты международного двойного слепого
рандомизированного клинического исследования
фазы III по сравнительной оценке эффективности
и безопасности биоаналога пертузумаба (BCD-178)
с референсным пертузумабом у пациентов с HER2-
положительным раком молочной железы
Л.Г. Жукова, Е.В. Артамонова, С.А. Демидова, К.Д. Пеньков,
П.В. Криворотько, О.А. Гладков, Н.В. Коваленко,
Н.А. Фалалеева, Р.И. Кунафина, Л.Ю. Владимировая,
М.А. Лядова, А.С. Мочалова, Мунира Мусаджи, А.В. Зимица,
С.В. Огородникова, Д.В. Киртбая, Аднан Абдул Джаббар,
Н.В. Фадеева, И.С. Шумская, Т.Т. Агизев, И.А. Королева,
В.М. Моисеенко, Д.Л. Стройковский, С.В. Хохлова,
И.О. Белогорцев, Д.А. Танцырев, В.Н. Беляковский,
А.Ш. Пирмагомедов, В.В. Козлов, Н.Б. Ермаков,
А.Л. Обухов, С.В. Одинова, Н.В. Кислов, С.Ю. Слетина,
С.З. Сафина, Я.С. Чапко, Н.Э. Мусаева, В.М. Унгурян,
С.В. Орлов, И.А. Розжова, П.И. Скопин, Касим М. Буттар,
О.А. Гончарова, Э.Г. Топузов, В.С. Волков, Н.В. Иванова,
Д.П. Норик, М.Ю. Федянин, И.В. Карнаухов, А.В. Соболев,
Т.Т. Андабеков, Азхар Шафи, Н.Н. Лозовая, И.В. Сорокина,
Ю.Н. Лынькова, А.В. Зинкина-Орихан, В.С. Чистяков,
А.А. Луцкий, А.А. Порозова
- 17 Эффективность комбинации атезолизумаба и на-
пактитаксела в лечении больных метастатическим
тройным негативным раком молочной железы
в реальной клинической практике
И.П. Ганьшина, Е.В. Артамонова, Я.А. Жуликов,
М.В. Королева, Л.Г. Жукова, Д.А. Филоненко, М.В. Сухова,
Е.П. Анохина, И.Г. Асеева, С.В. Аверьянова, С.А. Болышакоева,
В.В. Высоцкая, А.Е. Васильев, М.В. Волконский, Д.В. Воронин,
Д.Л. Валкин, В.Е. Гольдберг, Е.А. Дудникова, Г.А. Дашян,
О.В. Жаркова, Р.А. Зуков, А.М. Иванов, Е.Е. Киселева,
Ю.В. Косталанова, О.И. Каганов, Д.Г. Лазарева,
О.А. Любимова, И.В. Мыслевцев, В.В. Михайлок,
Х.М. Межидова, М.Р. Мухитова, К.В. Меньшиков, А.Е. Орлов,
С.А. Орлова, Н.О. Попова, Е.В. Пегазова, А.П. Печеный,
Н.М. Рац, Е.Н. Симолкина, А.В. Султанбаев, Ю.Е. Стетурра,
М.В. Сухова, Т.Х. Темирсултанова, И.С. Усольцева,
О.Н. Широкова, В.А. Шаталова, М.В. Шайдаров
- 25 Хирургическое лечение больных мелкокллеточным
раком легкого
А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, С.М. Конейка,
А.Б. Волковский, И.А. Ивашенко, П.А. Григорьев, Е.В. Билан,
Н.В. Разгулина
- 33 Лучшее по материалам конференции IMIG2023.
Часть 2: мезотелиома брюшины
Т.Д. Барболина, С.Г. Базрова
- 41 Дистанционное наблюдение онкологических
пациентов с кожной токсичностью: непосредственные
и отдаленные результаты исследования
по оптимизации подхода к тактике ведения
Г.А. Габриелян, А.Ю. Кутина, Е.В. Орлова, М.И. Секачева,
Н.И. Брико
- 49 Ретроспективный анализ эффективности аналогов
соматостатина в лечении метастатической
феохромоцитомы/параганглиомы. Клиническое
наблюдение успешного назначения октреотида
продолжительного действия
Я.А. Жуликов, Е.И. Коваленко, К.Н. Галанова,
А.Н. Тяжюшкина, Е.В. Евдокимова, А.А. Маркович, В.Ю. Бахян,
М.М. Габрва, О.А. Мартынова, В.В. Делекторская,
В.А. Горбунова, Е.В. Артамонова
- 55 Поддерживающая терапия талазопаритом у пациентки
с метастатическим тройным негативным раком
молочной железы после полного клинического ответа
на 1-ю линию лекарственного лечения
Ю.Б. Карагодина, М.С. Рубан, Л.В. Болотина, В.В. Савчина,
А.Л. Корнищевская, А.А. Феденко
- 60 Клинический случай лечения пациента
с мелкокллеточным раком гортани
З.А.-Г. Раджабова, Т.Ю. Семизлазова, О.И. Пономарева,
М.А. Магарамова, А.С. Артемьева, В.А. Клозе, В.В. Клименко,
М.О. Кустов, Е.В. Ткаченко, М.М. Гиришвили, Д.А. Чуглова,
Е.В. Курило, А.С. Митрофанов, Е.В. Костромина, А.Л. Попова,
А.В. Клименко
- 65 Перспективы морфологического ультростадирувания
в онкогинекологии
Г.А. Хакимов, Г.Г. Хакимова, С.А. Сабирова,
Х.И. Мамаджанов, Ш.И. Эркинова
- 68 Особенности оценки экономической эффективности
внедрения искусственного интеллекта в систему
онкоматематического скрининга (по материалам Свердловской
области)
С.А. Шевченко Н.И. Розжова, Е.А. Качанова, А.В. Дорофеев
- 76 Региональный опыт применения комбинации
пембролизумаб и леватиниб у пациенток
с рецидивирующим раком эндометрия
Е.А. Толмачева, Е.Н. Пашикова
- 80 Основные результаты многоцентрового
неинтервенционного ретроспективного исследования
терапии иксатенином в рутинной клинической
практике у пациентов с метастатическим раком молочной железы при
неэффективности предшествующей терапии NIMA
Е.В. Артамонова, Е.П. Анохина, К.Г. Бабина, Н.П. Басова,
С.П. Демидова, Р.А. Зуков, Ф.Г. Иванова, М.Г. Леонов,
Д.М. Пономаренко, Е.С. Садакова, А.В. Султанбаев,
А.В. Хоринко, А.В. Шкрадюк, Д.Ю. Ожальчук, М.А. Яворская,
А.С. Шатохина, Ю.Ю. Макарычева, Т.Ю. Дергачева,
М.А. Егорова, А.В. Петкова, Е.В. Кондратьева,
М.Ю. Самсонов

Журнал «Медицинский алфавит» включен в пере-
чень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых
Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки
России для опубликования основных научных результа-
тов диссертаций на соискание ученых степеней кан-
дидата и доктора наук (II Кварталь) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицин-
ские науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (меди-
цинские науки),
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),

- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские
науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная ме-
дицина, лечебная физкультура, курортология
и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в меж-
дународном научном сообществе и расширением
его индексирования в наукометрических базах данных
Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим
оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец: Артамонова Е.В. Современные режимы
применения винорелбина при метастатическом раке
молочной железы: роль и место пероральной лекар-
ственной формы, метромолная терапия, комбинации
с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020;
(8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Journal's Website

www.med-alfabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitzka

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13 Academician
Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Diagnostics and oncotherapy'

Project Manager

Nikolay Kiryukhin
medalfavit1@list.ru

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (IIQ).

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Price: free.

Signed for press: 24 April 2025.

© 2025 Medical Alphabet

Contents

- 8 Results of an international, double-blind, randomized, phase III clinical trial to compare the efficacy and safety of a biosimilar pertuzumab (BCD-178) with reference pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer
L. G. Zhukova, E. V. Artamonova, S. A. Demidova, K. D. Penkov, P. V. Krivorotko, O. A. Gladkov, N. V. Kovalenko, N. A. Falaleeva, R. I. Kunafina, L. Yu. Vladimirova, M. A. Lyadova, A. S. Mochalova, Dr. Munira Moosajee, A. V. Zimina, S. V. Ogorodnikova, D. V. Kirtbaya, Dr. Adnan Abdul Jabbar, N. V. Fadeeva, I. S. Shumskaya, T. T. Agishev, I. A. Koroleva, V. M. Moiseenko, D. L. Stroyakovskiy, S. V. Khokhlova, I. O. Belogortsev, D. A. Tantsyrev, V. N. Belyakovskiy, A. Sh. Pirmagomedov, V. V. Kozlov, N. B. Ermakov, A. L. Obukhov, S. V. Odintsova, N. V. Kislov, S. Yu. Sletina, S. Z. Safina, Ya. S. Chapko, N. E. Musaeva, V. M. Unguryan, S. V. Orlov, I. A. Rozhkova, P. I. Skopin, Dr. Qasim M Buttari, O. A. Goncharova, E. G. Topuzov, V. S. Volkov, N. V. Ivanova, D. P. Norik, M. Yu. Fedyanin, I. V. Karnaukhov, A. V. Sobolev, T. T. Andabekov, Dr. Azhar Shafi, N. N. Lozovaya, I. V. Sorokina, Yu. N. Linkova, A. V. Zinkina-Orikhan, V. S. Chistyakov, A. A. Lutsky, A. A. Porozova
- 17 Atezolizumab and nab-paclitaxel for advanced triple-negative breast cancer in real-world practice
I. P. Ganshina, E. V. Artamonova, Ya. A. Zhulikov, M. V. Koroleva, L. G. Zhukova, D. A. Filonenko, M. V. Sukhova, E. P. Anokhina, I. G. Aseeva, S. V. Averyanova, S. A. Bolshakova, V. V. Iysotskaya, A. E. Vasiliev, M. V. Volkonsky, D. V. Voronin, D. L. Valkin, V. E. Goldberg, E. A. Dudnikova, G. A. Dashyan, O. V. Zharkova, R. A. Zukov, A. M. Ivanov, E. E. Kiseleva, Yu. V. Kostalanova, O. I. Kaganov, D. G. Lazareva, O. A. Lyubimova, I. V. Myslevtsev, V. V. Mikhalyuk, H. M. Mezhidova, M. R. Mukhitova, K. V. Menshikov, A. E. Orlov, S. A. Orlova, N. O. Popova, E. V. Peganova, A. P. Pecheny, N. M. Rats, E. I. Simolina, A. V. Sultanbaev, Yu. E. Stepura, M. V. Sukhova, T. H. Temirsultanova, I. S. Usoltseva, O. N. Shirokova, V. A. Shatalova, M. V. Shaidorov
- 25 Surgery in the treatment of small cell lung cancer
A. A. Aksarin, M. D. Ter-Ovanesov, S. M. Kopeyka, A. B. Volkivskiy, I. A. Ivakhnenko, P. A. Grigoriev, E. V. Bilan, N. V. Ragulina
- 33 Best of IMIG 2023. Part 2: Peritoneal Mesothelioma
T. D. Barbolina, S. G. Bagrova
- 41 Remote monitoring of oncological patients with skin toxicity: immediate and long-term research results on optimizing the approach to management tactics
G. A. Gabrielian, A. Yu. Kutina, E. V. Orlova, M. I. Sekacheva, N. I. Briko
- 49 Retrospective Analysis of the Effectiveness of Somatostatin Analogs in the Treatment of Metastatic Pheochromocytoma/Paraganglioma. A Clinical Case on the efficacy of long-acting release octreotide
Y. A. Zhulikov, E. I. Kovalenko, K. N. Galanova, A. N. Tyatyushkina, E. V. Evdokimova, A. A. Markovich, V. Yu. Bokhyan, M. M. Gabrava, O. A. Martynova, V. V. Delektorskaya, V. A. Gorbunova, E. V. Artamonova
- 55 Maintenance therapy with talazoparib in a patient with metastatic triple-negative breast cancer after complete clinical response to 1 line of drug therapy
Yu. B. Karagodina, M. S. Ruban, L. V. Bolotina, V. V. Savchina, A. L. Kornetskaya, A. A. Fedenko
- 60 Clinical case of small cell neuroendocrine laryngeal cancer
Z. A. -G. Radzhabova, T. Yu. Semiglazova, O. I. Ponomareva, M. A. Magaramova, A. S. Artemieva, V. A. Kluge, V. V. Klimenko, M. O. Kustov, E. V. Tkachenko, M. M. Girshovich, D. A. Chuglova, E. V. Kurilo, A. S. Mitrofanov, E. V. Kostromina, A. L. Popova, A. V. Klimenko
- 65 Prospects of morphological ultra-staging in gynecological oncology
G. A. Khakimov, G. G. Khakimova, S. A. Sabirova, H. I. Mamadjanov, S. I. Erkinova
- 68 Features of assessing the economic efficiency of introducing artificial intelligence into the oncology screening system (based on materials from the Sverdlovsk region)
S. A. Shevchenko, N. I. Rozkova, E. A. Kachanova, A. V. Dorofeev
- 76 Lenvatinib and pembrolizumab combination in recurrent endometrial cancer: regional experience
E. A. Tolmacheva, E. N. Pashkova
- 80 Key results of a multicenter, non-interventional, retrospective study of Ixabepilone therapy in routine clinical practice in patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of previous therapy NIRMA
E. V. Artamonova, E. P. Anokhina, K. G. Babina, N. P. Basova, S. P. Deminova, R. A. Zhukov, F. G. Ivanova, M. G. Leonov, D. M. Ponomarenko, E. S. Sadakova, A. V. Sultanbaev, A. V. Khorinko, A. V. Shkradyuk, D. Yu. Yukalchuk, M. A. Yavorskaya, A. S. Shatkhina, Yu. Yu. Makarycheva, T. Yu. Dergacheva, M. A. Egorova, A. V. Petkova, E. V. Kondrashova, M. Yu. Samsonov

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),

- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач России, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», гл. научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и преподав. внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Филатова Елена Глебовна («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (Москва), д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPOC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», в.н.с. отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Орлова Рашида Вахидовна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ФГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Валиев Тимур Теймуразович (Москва), д.м.н., заведующий отделением химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., зав. отделом лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» (г. Ростов-на-Дону)

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор медицинского онкологического центра ООО «ЭВИМЕД»; зав. отд. телемедицинских технологий ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Гуторов Сергей Львович (Москва), д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Колыдина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., проф., в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

Кукош Марина Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDН имени Патриса Лумумбы»

Лактионов Константин Константинович (Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (Санкт-Петербург), д.м.н., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»

Рожкова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «РUDN имени Патриса Лумумбы»

Семизгазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., врач-онколог, зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, проф. отдела ординатуры и аспирантуры, член диссертационного совета, член проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Ткачев Сергей Иванович (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», вице-президент РАТРО, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Черных Марина Васильевна (Москва), к.м.н., доцент, врач-радиотерапевт, зам. директора по радиологическим методам лечения НИИ КО, зав. отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Editor-in-Chief

Petrikov Sergei S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (*Rheumatology in General Medical Practice*), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Barbarash O. L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (*Emergency Medicine*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova I. S. (*Dermatology*), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N. V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov (Moscow, Russia)

Orlova S. V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritionology, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, chief researcher at Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology (Moscow, Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Padyukov L. N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V. A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Filatova E. G., (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), prof. at I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and Oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., DM Sci (habil.), professor, head of Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, member of working group for development of practical recommendations RUSSCO, member of RUSSCO, ASCO, ESMO, ROOM, OSORS, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M. D., DM Sci (habil.), professor, head of Oncology and Radiation Therapy Dept at Russian University of Medicine, leading researcher at Dept of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) at N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Orlova R. V., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of Faculty of Medicine in Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Scientific Editor

Polikarpova C. B., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Borsukov A. V., DM Sci (habil.), prof., head of Laboratory of Diagnostic Tests and Minimally Invasive Technologies of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Valiev T. T. (Moscow), DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy for Hemoblastosis No. 1 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, professor of Dept of Oncology, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov (Sechenov University), professor of Dept of Pediatric Oncology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Vladimirova L. Yu., DM Sci (habil.), prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Antitumor Drug Therapy Dept at National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O. A., DM Sci (habil.), honored physician of Russia, director of Medical Oncology Center 'Evimed', head of Dept of Telemedicine Technologies at Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine Chelyabinsk, Russia

Gutorov S. L., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Kolyadina I. V., DM Sci (habil.), prof., freelance researcher at Oncology and Palliative Medicine Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Kukosh M. Yu., PhD Med, associate prof. at Dept of Oncology and Hematology of Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Laktionov K. K., DM Sci (habil.), head of Clinical Biotechnology Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Radjabova Z. A.-G., DM Sci (habil.), head of Surgical Dept of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Rozhkova N. I., DM Sci (habil.), prof., honored scientist of Russia, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, president of the Russian Association of Radiologists, president of the Russian Association of Mammologists, prof. at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Faculty of Advanced Training of Medical Workers in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Semiglazova T. Yu., DM Sci (habil.), prof., oncologist, head of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, prof. at Dept of Residency and Postgraduate Studies, member of the dissertation council, member of the problem committee of Research Institute of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Tkachyov S. I., DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Radiation Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, vice-president of RATRO, member of ESTRO, laureate of the Russian Government Prize, Moscow, Russia

Chernykh M. V. (Moscow), PhD Med, associate professor, radiotherapist, deputy director for Radiological Treatment Methods, head of Dept of Radiotherapy of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin

Результаты международного двойного слепого рандомизированного клинического исследования фазы III по сравнительной оценке эффективности и безопасности биоаналога пертузумаба (BCD-178) с референсным пертузумабом у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы

А. Г. Жукова¹, Е. В. Артамонова², С. А. Демидова³, К. Д. Пеньков⁴, П. В. Криворотыко⁵, О. А. Гладков⁶, Н. В. Коваленко⁷, Н. А. Фалалеева⁸, Р. И. Кунафина⁹, Л. Ю. Владимирова¹⁰, М. А. Лядова¹¹, А. С. Мочалова¹², Мунира Мусаджи¹³, А. В. Зимина¹⁴, С. В. Огородникова¹⁵, Д. В. Киртбая¹⁶, Аднан Абдул Джаббар¹⁷, Н. В. Фадеева¹⁸, И. С. Шумская¹⁹, Т. Т. Агишев²⁰, И. А. Королева²¹, В. М. Моисеенко²², Д. Л. Строяковский²³, С. В. Хохлова²⁴, И. О. Белогорцев²⁵, Д. А. Танцыврев²⁶, В. Н. Беляковский²⁷, А. Ш. Пирмагомедов²⁸, В. В. Козлов²⁹, Н. Б. Ермаков³⁰, А. Л. Обухов³¹, С. В. Одинцова³², Н. В. Кислов³³, С. Ю. Слетина³⁴, С. З. Сафина³⁵, Я. С. Чапко³⁶, Н. Э. Мусаева³⁷, В. М. Унгурян³⁸, С. В. Орлов³⁹, И. А. Рожкова⁴⁰, П. И. Скопин⁴¹, Касим М. Буттар⁴², О. А. Гончарова⁴³, Э. Г. Топузов⁴⁴, В. С. Волков⁴⁵, Н. В. Иванова⁴⁶, Д. П. Норик⁴⁷, М. Ю. Федянин^{48,49}, И. В. Карнаухов⁵⁰, А. В. Соболев⁵¹, Т. Т. Андабеков⁵², Азхар Шафи⁵³, Н. Н. Лозовая⁵⁴, И. В. Сорокина⁵⁵, Ю. Н. Линькова⁵⁵, А. В. Зинкина-Орихан⁵⁵, В. С. Чистяков⁵⁵, А. А. Луцкий⁵⁵, А. А. Порозова⁵⁵

¹ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ³УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Республика Беларусь; ⁴ЧУ «Евромедсервис», Санкт-Петербург, Россия; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия; ⁷ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия; ⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия; ⁹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия; ¹⁰ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ¹¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ¹²АО «Группа компаний "Медси"», Красногорск, Россия; ¹³«Больница Университета Ага Хана», Карачи, Пакистан; ¹⁴БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия; ¹⁵АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁶ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия; ¹⁷«Больница доктора Зиауддина», Карачи, Пакистан; ¹⁸ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, Челябинск, Россия; ¹⁹ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия; ²⁰ФГБУЗ Санкт-Петербурга «Клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия; ²¹ЧУОО ВО «Клинический университет "Реавиз"», Самара, Россия; ²²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; ²³ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ²⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова», Москва, Россия; ²⁵ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер им. Л. Д. Романа», Санкт-Петербург, Россия; ²⁶КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия; ²⁷УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Республика Беларусь; ²⁸ООО «Новая линия», Нальчик, Россия; ²⁹ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», Новосибирск, Россия; ³⁰ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь; ³¹УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», Витебск, Республика Беларусь; ³²АО «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Россия; ³³ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; ³⁴ООО «Витамед», Москва, Россия; ³⁵ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М. З. Сигала», Казань, Россия; ³⁶ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия; ³⁷КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ³⁸ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия; ³⁹ООО «ЕвроСитиКлиник», Санкт-Петербург, Россия; ⁴⁰ГБУЗ Калужской области «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия; ⁴¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия; ⁴²«Медицинский университет Шахида Зильфари Али Бхутто», Исламабад, Пакистан; ⁴³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия; ⁴⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴⁵УЗ «Брестский областной онкологический диспансер», Брест, Республика Беларусь; ⁴⁶УЗ «Могилевский областной онкологический диспансер», Могилев, Республика Беларусь; ⁴⁷УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Республика Беларусь; ⁴⁸ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ⁴⁹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵⁰ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный

университет), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия; ⁵¹ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия; ⁵²ООО «АВ медикал групп», Санкт-Петербург, Россия; ⁵³«Международная больница Шифа», Исламабад, Пакистан; ⁵⁴ООО «Арс Медика центр», Калининград, Россия; ⁵⁵АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Растущая потребность в доступных методах лечения пациентов HER2-положительным раком молочной железы обуславливает необходимость разработки биоаналогов пертузумаба для расширения доступа к эффективному лечению. BCD-178 – это биоаналог пертузумаба, эквивалентный референсному пертузумабу (РП) по данным физико-химических исследований, доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*, клинического исследования фазы I. Международное многоцентровое клиническое исследование фазы III № BCD-178-2/PREFER было проведено с целью сравнительной оценки эффективности и безопасности BCD-178 и РП в составе режима ТСНР для неоадьювантной терапии пациентов с HER2(+) РМЖ.

Цель. Сравнение эффективности и безопасности биоаналога пертузумаба BCD-178 и РП при применении в неоадьювантном режиме у пациентов с HER2(+) РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов женского пола в возрасте 18–75 лет включительно с гистологически верифицированным диагнозом инвазивного HER2(+) РМЖ с отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) и рандомизировали в соотношении 1:1 в группу BCD-178 или группу РП. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов, у которых достигнут полный патоморфологический ответ – *tpCR* (*ypT0/is, ypN0*) на основании заключения центрального независимого пересмотра после завершения этапа неоадьювантной терапии.

Результаты. Всего в исследование было рандомизировано 380 пациентов. Доли пациентов с достижением *tpCR* (95% ДИ) статистически не различались между группами терапии ($p=0,6521$, метод Кохрана–Мантеля–Хайнцеля). Разность рисков достижения *tpCR* (95% ДИ) между группами находилась в предопределенных границах эквивалентности, демонстрируя эквивалентную эффективность препарата BCD-178 и РП. Группы терапии были сопоставимы по профилю безопасности, включая частоту нежелательных реакций (НР). Наиболее частыми ($\geq 10\%$ пациентов) НР были диарея и анемия. Фармакокинетика и иммуногенность препаратов были сопоставимыми.

Выводы. В исследовании продемонстрирована сопоставимость BCD-178 и РП по параметрам эффективности, безопасности, фармакокинетики и иммуногенности при неоадьювантном лечении пациентов с HER2(+) ER/PR(–) РМЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HER2-положительный РМЖ, пертузумаб, биоаналог.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Отсутствие конфликта интересов декларируют: Жукова Л. Г., Артамонова Е.В., Демидова С.А., Пеньков К.Д., Криворотко П.В., Гладков О.А., Коваленко Н.В., Фалалеева Н.А., Кунафина Р.И., Владимирова Л.Ю., Лядова М.А., Мочалова А.С., Dr. Munira Moosajee, Зимина А.В., Огородникова С.В., Киртбая Д.В., Dr. Adnan Abdul Jabbar, Фадеева Н.В., Шумская И.С., Агисhev Т.Т., Королева И.А., Моисеенко В.М., Строяковский Д.Л., Хохлова С.В., Белогорцев И.О., Танцырев Д.А., Бежаловский В.Н., Пирмагомедов А.Ш., Козлов В.В., Ермаков Н.Б., Обухов А.А., Одинцова С.В., Кислов Н.В., Слетина С.Ю., Сафина С.З., Чапко Я.С., Мусаева Н.Э., Унгурян В.М., Орлов С.В., Рожкова И.А., Скопин П.И., Dr. Qasim M Buttar, Гончарова О.А., Топузов Э.Г., Волков В.С., Иванова Н.В., Норик Д.П., Федянин М.Ю., Карнаухов И.В., Соболев А.В., Андабеков Т.Т., Dr. Azhar Shafi, Лозовая Н.Н.

Сотрудниками АО «Биокад» являются: Сорокина И.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Чистяков В.С., Луцкий А.А., Порозова А.А.

Results of an international, double-blind, randomized, phase III clinical trial to compare the efficacy and safety of a biosimilar pertuzumab (BCD-178) with reference pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer

L.G. Zhukova¹, E.V. Artamonova², S.A. Demidova³, K.D. Penkov⁴, P.V. Krivorotko⁵, O.A. Gladkov⁶, N.V. Kovalenko⁷, N.A. Falaleeva⁸, R.I. Kunafina⁹, L. Yu. Vladimirova¹⁰, M.A. Lyadova¹¹, A.S. Mochalova¹², Dr. Munira Moosajee¹³, A.V. Zimina¹⁴, S.V. Ogorodnikova¹⁵, D.V. Kirtbaya¹⁶, Dr. Adnan Abdul Jabbar¹⁷, N.V. Fadeeva¹⁸, I.S. Shumskaya¹⁹, T.T. Agishev²⁰, I.A. Koroleva²¹, V.M. Moiseenko²², D.L. Stroyakovskiy²³, S.V. Khokhlova²⁴, I.O. Belogortsev²⁵, D.A. Tantsyrev²⁶, V.N. Belyakovskiy²⁷, A. Sh. Pirmagomedov²⁸, V.V. Kozlov²⁹, N.B. Ermakov³⁰, A.L. Obukhov³¹, S.V. Odintsova³², N.V. Kislov³³, S. Yu. Sletina³⁴, S.Z. Safina³⁵, Ya. S. Chapko³⁶, N.E. Musaeva³⁷, V.M. Unguryan³⁸, S.V. Orlov³⁹, I.A. Rozhkova⁴⁰, P.I. Skopin⁴¹, Dr. Qasim M Buttar⁴², O.A. Goncharova⁴³, E.G. Topuzov⁴⁴, V.S. Volkov⁴⁵, N.V. Ivanova⁴⁶, D.P. Norik⁴⁷, M. Yu. Fedyanin^{48, 49}, I.V. Karnaukhov⁵⁰, A.V. Sobolev⁵¹, T.T. Andabekov⁵², Dr. Azhar Shafi⁵³, N.N. Lozovaya⁵⁴, I.V. Sorokina⁵⁵, Yu.N. Linkova⁵⁵, A.V. Zinkina-Orikhan⁵⁵, V.S. Chistyakov⁵⁵, A.A. Lutsky⁵⁵, A.A. Porozova⁵⁵

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow Department of Health, Moscow, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia; ³Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk,

Republic of Belarus; ⁴Euromedservice, St. Petersburg, Russia; ⁵N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,

Saint Petersburg, Russia; ⁶LLC «EVIMED», Chelyabinsk, Russia; ⁷Vologod Regional Clinical Oncology Dispensary, Volograd,

Russia; ⁸National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia; ⁹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa,

Russia; ¹⁰National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia; ¹¹City Clinical Oncology Hospital No. 1 of

the Moscow City Health Department, Moscow, Russia; ¹²JSC Group of Companies «Meds», Krasnogorsk, Russia; ¹³Aga Khan

University Hospital, Karachi, Pakistan; ¹⁴Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia; ¹⁵JSC North-West Center for Evidence-

Based Medicine, St. Petersburg, Russia; ¹⁶Oncology Dispensary No. 2, Sochi, Russia; ¹⁷Dr. Ziauddin Hospital, Karachi, Pakistan;

¹⁸Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Oncology Dept of Antitumor Drug Therapy,

Chelyabinsk, Russia; ¹⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia; ²⁰Clinical Hospital

of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia; ²¹Reaviz Medical University, Samara, Russia; ²²Saint Petersburg

Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia; ²³Moscow

City Oncology Hospital No. 62, Moscow City Health Department, Moscow, Russia; ²⁴National Medical Research Center of

Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia; ²⁵Leningrad Regional Clinical

Oncology Dispensary named after L.D. Roman, St. Petersburg, Russia; ²⁶Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia;

²⁷Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Gomel, Republic of Belarus; ²⁸LLC «Novaya Liniya», Nalchik, Russia; ²⁹Novosibirsk

Regional Clinical Oncology Dispensary, Novosibirsk, Russia; ³⁰Republican Scientific and Practical Center of Oncology and

Medical Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Republic of Belarus; ³¹Vitebsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Vitebsk, Republic of Belarus; ³²JSC «Modern Medical Technologies», St. Petersburg, Russia; ³³Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia; ³⁴LLC «Vitamed», Moscow, Russia; ³⁵Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Professor M.Z. Sigala, Kazan, Russia; ³⁶Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russia; ³⁷Krasnoyarsk Regional Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia; ³⁸Kostroma Oncology Dispensary, Kostroma, Russia; ³⁹LLC «EuroCityClinic», St. Petersburg, Russia; ⁴⁰Kaluga Regional Clinical Oncology Dispensary, Kaluga, Russia; ⁴¹National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia; ⁴²Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University, Islamabad, Pakistan; ⁴³Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia; ⁴⁴I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia; ⁴⁵Brest Regional Oncology Dispensary, Brest, Republic of Belarus; ⁴⁶Mogilev Regional Oncology Dispensary, Mogilev, Republic of Belarus; ⁴⁷Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus; ⁴⁸Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia; ⁴⁹National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; ⁵⁰Saint Petersburg State University, Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, St. Petersburg, Russia; ⁵¹Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after M.S. Rappoport, Kemerovo, Russia; ⁵²LLC «AV Medical Group», St. Petersburg, Russia; ⁵³Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan; ⁵⁴LLC «Ars Medica Centem», Kaliningrad, Russia; ⁵⁵JSC «Biocad», St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction. The increasing need for affordable treatment options for patients with HER2-positive breast cancer necessitates the development of pertuzumab biosimilars to expand access to effective therapies. BCD-178 is a pertuzumab biosimilar that has demonstrated equivalence to reference pertuzumab (RP) based on physicochemical characterization, preclinical in vitro and in vivo and clinical phase I study. The international, multicenter, Phase III clinical trial BCD-178-2/PREFER was conducted to comparatively evaluate the efficacy and safety of BCD-178 and RP in combination with TCHP regimen for neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer.

Objective. To compare the efficacy and safety of the pertuzumab biosimilar BCD-178 and RP when used in a neoadjuvant setting for patients with HER2-positive breast cancer.

Methods. The study included female patients aged 18–75 years with histologically confirmed invasive HER2-positive breast cancer and the absence of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) expression. Patients were randomized 1:1 to receive either BCD-178 or RP. The primary endpoint was the proportion of patients achieving a total pathological complete response – tpCR (ypT0/is, ypN0) based on the conclusion of a central independent review after completion of the neoadjuvant therapy phase.

Results. A total of 380 patients were randomized into the study. The proportions of patients achieving tpCR (95% CI) were not statistically different between the treatment groups ($p=0.6521$, Cochran–Mantel–Haenszel method). The risk difference (95% CI) for achieving tpCR between the groups was within the pre-defined equivalence boundaries, demonstrating equivalent efficacy of BCD-178 and RP. The treatment groups were comparable in terms of safety profile, including the incidence of adverse reactions (ARs). The most common ($\geq 10\%$ of patients) ARs were diarrhea and anemia. The pharmacokinetics and immunogenicity of the drugs were comparable.

Conclusions. The study demonstrated comparability between BCD-178 and RP in terms of efficacy, safety, pharmacokinetics, and immunogenicity when used in the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive ER/PR-negative breast cancer.

KEYWORDS: HER2-positive breast cancer, pertuzumab, biosimilar.

CONFLICT OF INTEREST. No conflict of interest is declared by: Zhukova L.G., Artamonova E.V., Demidova S.A., Penkov K.D., Krivorotko P.V., Gladkov O.A., Kovalenko N.V., Falaleeva N.A., Kunafina R.I., Vladimirova L.Yu., Lyadova M.A., Mochalova A.S., Dr. Munira Moosajee, Zimina A.V., Ogorodnikova S.V., Kirtbaya D.V., Dr. Adnan Abdul Jabbar, Fadeeva N.V., Shumskaya I.S., Agishev T.T., Koroleva I.A., Moiseenko V.M., Stroyakovskiy D.L., Khokhlova S.V., Belogortsev I.O., Tantsyrev D.A., Belyakovskiy V.N., Pirmagomedov A.Sh., Kozlov V.V., Ermakov N.B., Obukhov A.L., Odintsova S.V., Kislov N.V., Sletina S.Yu., Safina S.Z., Chapko Ya.S., Musaeva N.E., Unguryan V.M., Orlov S.V., Rozhkova I.A., Skopin P.I., Dr. Qasim M Butfar, Goncharova O.A., Topuzov E.G., Volkov V.S., Ivanova N.V., Norik D.P., Fedyanin M. Yu., Karnaukhov I.V., Sobolev A.V., Andabaykov T.T., Dr. Azhar Shafi, Lozovaya N.N.

The employees of JSC Biocad are: Sorokina I.V., Linkova Yu.N., Zinkina-Orikhan A.V., Chistyakov V.S., Lutsky A.A., Porozova A.A.

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) – наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в мире. По данным GLOBOCAN, в 2022 г. среди женщин PMЖ является наиболее часто диагностируемым видом ЗНО с более чем 2,2 млн новых случаев и основной причиной смерти от рака (666 103 смертей в год) [1]. В 2023 г. в РФ было зарегистрировано 83 тыс. 151 новый случай, что составляет 22,5 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. В структуре смертности женского населения PMЖ также находится на первом месте, составляя 15,9 % [2]. Кроме того, исследования показали, что до 25 % случаев PMЖ имеют повышенную экспрессию HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека II типа) [3–5].

Примерно 1 из 5 случаев PMЖ характеризуется повышенной экспрессией HER2. HER2-положительный PMЖ (HER2(+) PMЖ) имеет тенденцию к более агрессивному течению по сравнению с другими типами рака молочной железы.

Появление HER2-направленной терапии в рутинной клинической практике полностью изменило прогноз исходно самой неблагоприятной группы больных PMЖ, сформировав суррогатный подтип: HER2(+) PMЖ.

Введение анти-HER2-терапии, в частности трастузумаба, в неoadъювантное назначение HER2(+) PMЖ позволило значимо увеличить частоту случаев достижения полного патоморфологического ответа (pCR, ypT0/is, N0). А добавление к трастузумабу пертузумаба в режиме ТЧНР увеличило данный показатель еще на 10–20 %, достигая в некоторых исследованиях 64–70 % [6–7]. При этом именно при HER2(+) PMЖ показана четкая корреляция между частотой достижения pCR и выживаемостью (общей и безрецидивной) [8]. Добавление пертузумаба к трастузумабу и доцетакселу в 1-й линии лечения метастатического HER2(+) PMЖ позволило увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) на 15,7 мес по сравнению с опцией терапии плацебо, трастузумабом и доцетакселом (56,5 мес по сравнению с 40,8 мес) [9], что позволило зарегистрировать пертузумаб в РФ.

Пертузумаб был зарегистрирован на территории РФ в марте 2013 г. для пациентов с метастатическим и неметастатическим HER2-позитивным раком молочной железы. На сегодняшний день пертузумаб [10] показан к применению у взрослых пациентов с:

- метастатическим раком молочной железы (РМЖ) в комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоперабельном РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 при отсутствии ранее проводимой HER2-специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания;
- неметастатическим РМЖ в комбинации с трастузумабом и химиотерапией:
 - в качестве неоадьювантной терапии при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем (первично-операбельном) РМЖ с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего РМЖ;
 - в качестве адьювантной терапии раннего (первично-операбельного) РМЖ с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива.

Основным барьером для широкого применения пертузумаба является его стоимость. Производство препарата происходит за пределами Российской Федерации, что создает дополнительные риски нарушения поставок по причине логистических трудностей. Следует констатировать, что большинство пациентов, нуждающихся в препарате, могут не получить его в настоящее время. Такая тенденция характерна для любого нового противоопухолевого препарата во всем мире. Единственным эффективным решением этой проблемы является разработка биоаналогов, позволяющих при тех же эффективности и безопасности снизить стоимость препарата и, таким образом, обеспечить к нему доступ широких слоев населения.

Таким образом, разработка биоаналога пертузумаба является обоснованной и удовлетворит клинические потребности населения в высокоэффективной опции противоопухолевой терапии.

До начала инициации клинического исследования (КИ) фазы III было проведено клиническое исследование фазы I BCD-178-1, целью которого являлась оценка фармакокинетики, безопасности и иммуногенности препарата BCD-178 в сравнении с референсным пертузумабом при однократной внутривенной инфузии здоровым добровольцам [11]. По результатам исследования была доказана эквивалентность BCD-178 и референсного пертузумаба по фармакокинетическим параметрам, а также показаны сопоставимая безопасность и иммуногенность препаратов.

BCD-178-2/PREFER – международное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование фазы III по оценке эффективности и безопасности биоаналога пертузумаба BCD-178 и референсного пертузумаба (Перьета®, F. Hoffmann-La Roche, Швейцария), которые применялись в составе неоадьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы

Дизайн клинического исследования

№ BCD-178-2/PREFER по своему дизайну представляет собой международное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование фазы III.

Исследование проводилось в 51 исследовательском центре на территории Российской Федерации (42 центра), Республики Беларусь (5 центров) и Пакистана (4 центра). До начала исследования все документы клинического исследования (КИ) были рассмотрены и одобрены Советом по этике и локальными этическими комитетами всех исследовательских центров.

КИ включало период скрининга (не более 28 дней), основной период (12 мес) и период последующего наблюдения. Основной период включал этап неоадьювантной терапии (6 циклов, 18 недель), хирургическое лечение с последующей оценкой патоморфологического ответа и этап адьювантной терапии (до 12 мес HER2-направленной терапии суммарно). Таким образом, общая продолжительность участия в исследовании каждого пациента составила около 1 года и 4 месяцев (483 дня по протоколу).

Основные критерии отбора в исследование

В исследование включали пациентов женского пола в возрасте 18–75 лет включительно с гистологически верифицированным диагнозом HER2-положительного инвазивного рака молочной железы (II–III стадий, размер опухоли >2 см) с отсутствием рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR); со стадиями заболевания cT2–cT4, cN0–cN3, cM0, установленным по классификации American Joint Committee on Cancer (AJCC, 8-е изд., 2017). Среди других основных критериев включения также были балл по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1; исходный уровень фракции выброса левого желудочка $\geq 55\%$. Двусторонний РМЖ, IV стадия (метастатическая) РМЖ, ранее проведенная системная терапия для лечения РМЖ были основными критериями невключения.

Рандомизация и заслепление

Пациенты, соответствовавшие критериям отбора, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу BCD-178 или группу референсного пертузумаба. Рандомизация проводилась с использованием централизованной интерактивной системы веб-ответа (IWRS, Interactive Web Response System). При рандомизации пациенты были стратифицированы по следующим признакам: стадия заболевания (II–IIIA vs IIIB–IIIC) и этническая принадлежность (отличное от монголоидного или монголоидное происхождение). Группа терапии была заслеплена для пациентов, исследователей и другого ответственного персонала исследовательских центров, а также для спонсора (за исключением ограниченной группы разослепленных специалистов, контролирующих использование исследуемых препаратов в исследовательских центрах). Препараты BCD-178/ПП предоставлялись в исследовательские центры в идентичной вторичной упаковке (картонных коробках), которые будут различаться только по уникальному номеру упаковки и сроку годности.

В связи с тем, что большая часть пациентов на момент анализа первичной конечной точки продолжала участвовать в исследовании, с целью минимизации систематических ошибок в дальнейшем и сохранения объективной оценки параметров безопасности и эффективности дан-

ный анализ был проведен без раскрытия кодов терапии (без разослепления). Таким образом, группы исследования в анализе были представлены в заслепленном виде: «Группа 1» и «Группа 2».

Исследуемая терапия

Этап неоадьювантной терапии предполагал применение комбинации доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб (режим ТСНР) до 6 циклов терапии 1 раз в 3 недели. В случае непереносимости доцетаксела допускалось применение паклитаксела. Этап адьювантной терапии предполагал применение терапии в комбинации трастузумаб + пертузумаб 1 раз в 3 недели, суммарно до 12 месяцев HER2-направленной терапии в рамках неоадьювантного и адьювантного этапов лечения.

Оцениваемые параметры и конечные точки

Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с достижением полного патоморфологического ответа в опухоли – tpCR (ypT0/is , ypN0 согласно системе стадирования AJCC 8.0) на основании заключения центрального независимого пересмотра (ЦНП) непосредственно после хирургического лечения (после завершения этапа неоадьювантной терапии).

В качестве основных вторичных конечных точек оценивали долю пациентов с достижением bpCR (ypT0/Tis согласно системе стадирования AJCC 8.0) на основании заключения ЦНП непосредственно после хирургического лечения и долю пациентов с выполнением органосохраняющей операции (BCS).

Оценка безопасности включала регистрацию нежелательных явлений (НЯ). Степень тяжести НЯ оценивалась в соответствии с классификацией CTCAE v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений). В качестве конечных точек безопасности оценивали долю пациентов с нежелательными реакциями (НР), тяжелыми НР (≥ 3 -й степени тяжести по CTCAE v.5.0), долю пациентов с серьезными нежелательными реакциями (СНР) и долю пациентов, досрочно прекративших неоадьювантную терапию по причине развития НР.

Параметры фармакокинетики включали определение концентрации пертузумаба в крови после введения препарата (C_{eoi}) и концентрации пертузумаба в крови перед введением препарата (C_{min}).

Для оценки иммуногенности определяли уровень связывающих антител (САТ) к пертузумабу и в случае положительного результата на САТ, также нейтрализующих антител (НАТ) к пертузумабу. В качестве конечных точек оценивали долю пациентов с САТ и НАТ.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием платформы SAS® 9.4.

Основной анализ выполнен в популяции всех рандомизированных пациентов (intention to treat, далее ИТТ) в рамках Эстиманда 1 (отмена терапии до завершения 6 циклов вследствие прогрессирования или непереноси-

мой токсичности анализировалась в рамках составной стратегии (composite strategy), при которой такие пациенты относились в категорию неответчиков; исключение пациентов из исследования по причине противоопухолевой терапии до операции, не предусмотренной протоколом, или наступление летального исхода также относилось в категорию неответчиков; отмена терапии и выбывание пациента из исследования по любым другим причинам анализировали в рамках стратегии «подхода к лечению» (treatment policy) с использованием множественного вменения (multiple imputation), при котором характер отсутствующих данных предполагался таким же, как и у остальных пациентов соответствующей группы терапии). Для тестирования основной статистической гипотезы не меньшей эффективности был рассчитан двусторонний 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) для разности пропорций с учетом фактора стратификации «стадия заболевания». Для подтверждения не меньшей эффективности исследуемого препарата BCD-178 было необходимо, чтобы нижняя граница двустороннего 95 % ДИ была выше 12 %.

В случае, если гипотеза не меньшей эффективности подтверждалась, было запланировано тестирование гипотезы эквивалентности с помощью процедуры TOST, которая заключается в одномоментном тестировании двух односторонних нулевых гипотез (иерархическое тестирование гипотез) [12]. Для подтверждения эквивалентности исследуемого препарата BCD-178 референсному препарату сравнения требовалось, чтобы 95 % ДИ для разности пропорций находились в границах эквивалентности $\pm 12\%$.

Дополнительно был проведен анализ по первичной конечной точке в подгруппах по факторам стратификации (стадия заболевания и этническая принадлежность) с использованием критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера (в случае, если хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности ожидаемые частоты были менее 5); 95 % ДИ для разности пропорций рассчитывался методом Wilson.

Для сравнения групп по вторичным конечным точкам использовали точный тест Фишера.

Расчет размера выборки

Оценка размера выборки была выполнена с использованием программного обеспечения PASS 2020 v20.0.9. С учетом возможного выбывания после рандомизации на уровне 8 % в анализ планировалось включить данные не менее 374 пациентов, чтобы достичь мощности не менее 80 % для оценки не меньшей эффективности препарата BCD-178 по сравнению с референсным пертузумабом в отношении tpCR после неоадьювантной терапии в предопределенном диапазоне. Допустимая вероятность ошибки I рода была 0,05 для двусторонней гипотезы (соответствует 0,025 для односторонней).

Результаты

В период с 13 сентября 2023 по 17 сентября 2024 г. всего 380 пациентов было включено и рандомизировано в Группу 1 ($n=189$) или Группу 2 ($n=191$). На момент анализа большинству пациентов выполнено хирургическое

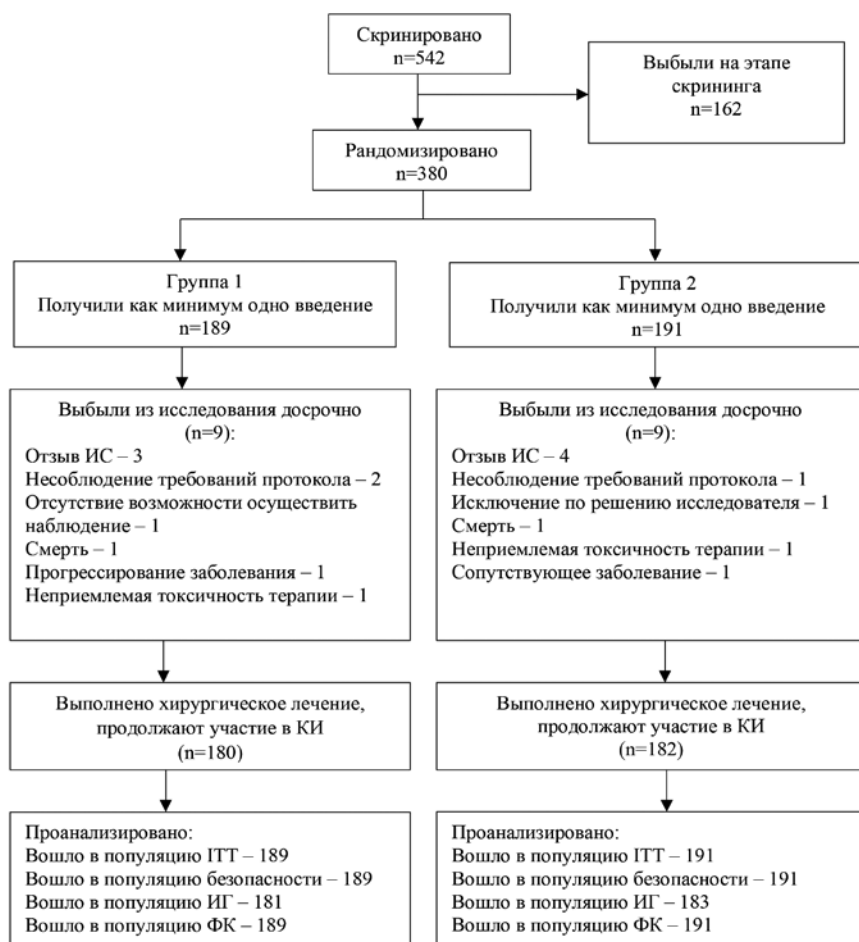


Рисунок 1. Распределение пациентов

лечение, и пациенты продолжали участие в исследовании (рис. 1). Самой частой причиной досрочного выбывания являлся отзыв информированного согласия (ИС).

Обе группы были сопоставимы по основным демографическим показателям, включая возраст, сохранную функцию яичников, этническую принадлежность и расу, рост, вес (массу тела), индекс массы тела, а также по основным характеристикам заболевания, которые включали длительность заболевания, распределение по стадиям заболевания и функциональному статусу ECOG (табл. 1). В Группе 1 несколько чаще встречались узловые и реже диффузные опухоли по сравнению с Группой 2. Учитывая, что общее количество пациентов с диффузным клиническим типом опухоли в обеих группах было невелико, ожидается, что данный фактор не оказал существенного влияния на оцениваемые параметры эффективности.

Оценка эффективности

Первичная конечная точка

Доля пациентов с достижением trCR (95 % ДИ) была сопоставима между группами и составила 72,8 % (66,2 %; 79,3 %) в Группе 1 и 74,8 % (68,6 %; 81,1 %) в Группе 2 ($p=0,6521$, метод Кокрана–Мантеля–Хайнцеля).

Разность рисков (95 % ДИ) между Группой 1 и 2 составила –2,0 (–11,0; 7,0) и между Группой 2 и 1 составила 2,0 (–7,0; 11,0). Учитывая, что нижняя и верхняя границы 95 % ДИ для разности долей находились в предопределенных границах эквивалентности $\pm 12\%$, была доказана эквивалентная эффективность препарата BCD-178 и референсного пертузумаба вне зависимости от того, какая из групп (1 или 2) получала препарат BCD-178, а какая получала референсный пертузумаб. Результаты анализа чувствительности, проведенного в рамках в популяции ИТТ, подтверждают результаты первичного анализа.

При оценке в подгруппах по факторам стратификации Группа 1 и Группа 2 были сопоставимы (значения $p>0,05$) по первичной конечной точке в подгруппах как по стадии заболевания, так и этнической принадлежности (табл. 2).

Вторичные конечные точки

Доли пациентов с достижением brCR (95 % ДИ) на основании заключения ЦНП составили 78,6 % (72,6 %; 84,7 %) и 78,5 % (72,6 %; 84,4 %) в Группе 1 и Группе 2 соответственно и были сопоставимыми ($p=0,1728$, тест Фишера).

Доля пациентов, которым была выполнена органосохраняющая операция в обеих группах (в Группе 1 и Группе 2), была сопоставимой и составляла 28,0 % (53/189) и 25,1 % (48/191) соответственно ($p=0,2811$, тест Фишера).

Оценка безопасности

В таблице 3 представлены основные результаты оценки нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в период неoadьювантной терапии.

Группы терапии были сопоставимы по профилю безопасности, включая частоту НЯ, связанных с терапией (нежелательных реакций, НР): у 40,7 % (77/189) и у 38,7 % (74/191) в группах 1 и 2 соответственно.

Большинство НЯ, связанных с применением референсного пертузумаба/BCD-178 (НР, нежелательные реакции), были легкой и средней степени тяжести. Тяжелые НР (≥ 3 -й степени тяжести по СТСАЕ v.5.0) наблюдались у 4,8 % (9/189) пациентов в Группе 1 и у 5,2 % (10/191) пациентов в Группе 2.

Наиболее частыми (у 10 % и более пациентов) НР были диарея и анемия. В ходе анализируемого периода серьезные нежелательные реакции (СНР) были зарегистрированы у 1,6 % (3/189) пациентов в Группе 1 и у 1,0 % (2/191) пациентов в Группе 2.

Всего было зарегистрировано 2 серьезных нежелательных явления (СНЯ), завершившихся летальным исходом: сахарный диабет у 1 пациента в Группе 2 (НЯ было расценено как не связанное с препаратом

Таблица 1
Демографические, антропометрические характеристики популяции и основные характеристики заболевания

Показатель	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)
Возраст (лет), среднее ± СО	53,4±10,85	52,9±11,46
Сохраненная функция яичников, n (%)	75 (39,7)	79 (41,4)
Раса, n (%)		
Европеоидная	178 (94,2)	179 (93,7)
Монголоидная	11 (5,8)	12 (6,3)
Рост (см), среднее ± СО	162,3±6,73	161,9±6,67
Вес (кг), среднее ± СО	73,6±15,56	73,6±14,93
Индекс массы тела (кг/м²), среднее ± СО	28,1±6,18	28,2±5,77
Длительность заболевания (мес), среднее ± СО	1,3±0,76	1,4±1,11
Стадия основного заболевания, n (%)		
IIA	51 (27,0)	49 (25,7)
IIB	56 (29,6)	61 (31,9)
IIIA	16 (8,5)	14 (7,3)
IIIB	34 (18,0)	27 (14,1)
IIIC	32 (16,9)	40 (20,9)
Клинический тип, n (%)		
Узловой	179 (94,7)	168 (88,0)
Диффузный	10 (5,3)	23 (12,0)
Область опухоли, n (%)		
Одна зона	170 (89,9)	177 (92,7)
Мультифокальный рак (в пределах одного квадранта)	13 (6,9)	7 (3,7)
Различные квадранты в пределах одной молочной железы	6 (3,2)	7 (3,7)
ECOG статус, n (%)		
0	163 (86,2)	170 (89,0)
1	26 (13,8)	21 (11,0)

Примечание. СО – стандартное отклонение.

BCD-178/референсный пертузумаб) и почечная недостаточность у 1 пациента в Группе 1 (также было расценено как не связанное с препаратом BCD-178/референсный пертузумаб).

В рамках анализируемого периода не было зарегистрировано ни одного выбывания из исследования по причине развития НР (связанных с применением препарата референсный пертузумаб/BCD-178). Однако по 1 пациенту из каждой группы выбыло вследствие неприемлемой токсичности других компонентов исследуемой терапии.

Фармакокинетика

По результатам оценки фармакокинетики было установлено, что между Группой 1 и Группой 2 статистические различия отсутствовали по всем изученным фармакокинетическим параметрам (C_{min} и C_{eoi}) ($p>0,05$, тест Манна – Уитни).

Статистический анализ включал в себя подтверждение гипотезы эквивалентности фармакокинетики препаратов BCD-178 и референсного пертузумаба после однократного внутривенного введения в дозе 420 мг по первичной конечной точке ($AUC_{0-\infty}$). По результатам статистического анализа получен параметрический двухсторонний 90 % доверительный интервал для отношений средних геометрических значений $AUC_{0-\infty}$ пертузумаба в исследуемых группах (BCD-178/референсный пертузумаб), который составил 85,33–101,66%, что свидетельствует об эквивалент-

Таблица 2
Доля пациентов с достижением $tpCR$. Анализ в подгруппах

Подгруппа Оценка	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)	Разность рисков (95% ДИ)	p-значение
Подгруппа стадия заболевания				
II–IIIA				
Число событий ($tpCR$) / Число пациентов (%)	91/123 (74,1)	92/124 (74,4)	-0,3	0,4898 ³
(95% ДИ)	(66,2; 82,0) ¹	(66,6; 82,1) ¹	(-11,3; 10,8) ²	
IIIB–IIIC				
Число событий ($tpCR$) / Число пациентов (%)	46/66 (70,3)	51/67 (75,7)	-5,4	0,3077 ³
(95% ДИ)	(59,0; 81,6) ¹	(65,3; 86,1) ¹	(-20,7; 10,0) ²	
Подгруппа этническая принадлежность				
Монголоидная				
Число событий ($tpCR$) / Число пациентов (%)	4/11 (33,6)	7/12 (57,1)	-23,4	0,3497 ⁴
(95% ДИ)	(4,5; 62,8) ¹	(28,5; 85,7) ¹	(-64,2; 17,3) ²	
Не монголоидная				
Число событий ($tpCR$) / Число пациентов (%)	134/178 (75,2)	136/179 (76,0)	-0,8	0,4795 ³
(95% ДИ)	(68,7; 81,7) ¹	(69,7; 82,4) ¹	(-9,8; 8,2) ²	

Примечание. ¹ – доверительный интервал по методу Клоппера–Пирсона; ² – двусторонний доверительный интервал по методу Wilson; ³ – тест Пирсона; ⁴ – тест Фишера; ДИ – доверительный интервал; $tpCR$ – полный патоморфологический ответ. Проверка гипотез проводилась с учетом импутированных данных.

Таблица 3
Оценка нежелательных явлений

Показатель	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)
Доля пациентов с любыми НЯ, n (%)	174 (92,1)	180 (94,2)
Тяжелые НЯ (≥ 3 -й степени тяжести по СТАЕ v.5.0), n (%)	42 (22,2)	44 (23,0)
СНЯ, n (%)	12 (6,3)	11 (5,8)
НЯ, зарегистрированные у 10% пациентов и более		
Анемия	117 (61,9)	105 (55,0)
Алоpecia	91 (48,1)	91 (47,6)
Диарея	76 (40,2)	73 (38,2)
Тошнота	56 (29,6)	65 (34,0)
Астения	57 (30,2)	61 (31,9)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	27 (14,3)	31 (16,2)
Стоматит	26 (13,8)	32 (16,8)
Снижение числа тромбоцитов	34 (18,0)	21 (11,0)
Рвота	18 (9,5)	26 (13,6)
Нейропатия периферическая	20 (10,6)	22 (11,5)
Доля пациентов с любыми НР, n (%)	77 (40,7)	74 (38,7)
Тяжелые НР (≥ 3 -й степени тяжести по СТАЕ v.5.0), n (%)	9 (4,8)	10 (5,2)
СНР, n (%)	3 (1,6)	2 (1,0)
НР, зарегистрированные у 10% пациентов и более		
Диарея	44 (23,3)	38 (19,9)
Анемия	22 (11,6)	14 (7,3)
Доля пациентов, досрочно прекративших неoadъювантную терапию по причине НР	0	0

Примечание. События представлены по предпочтительному термину в порядке убывания частоты.

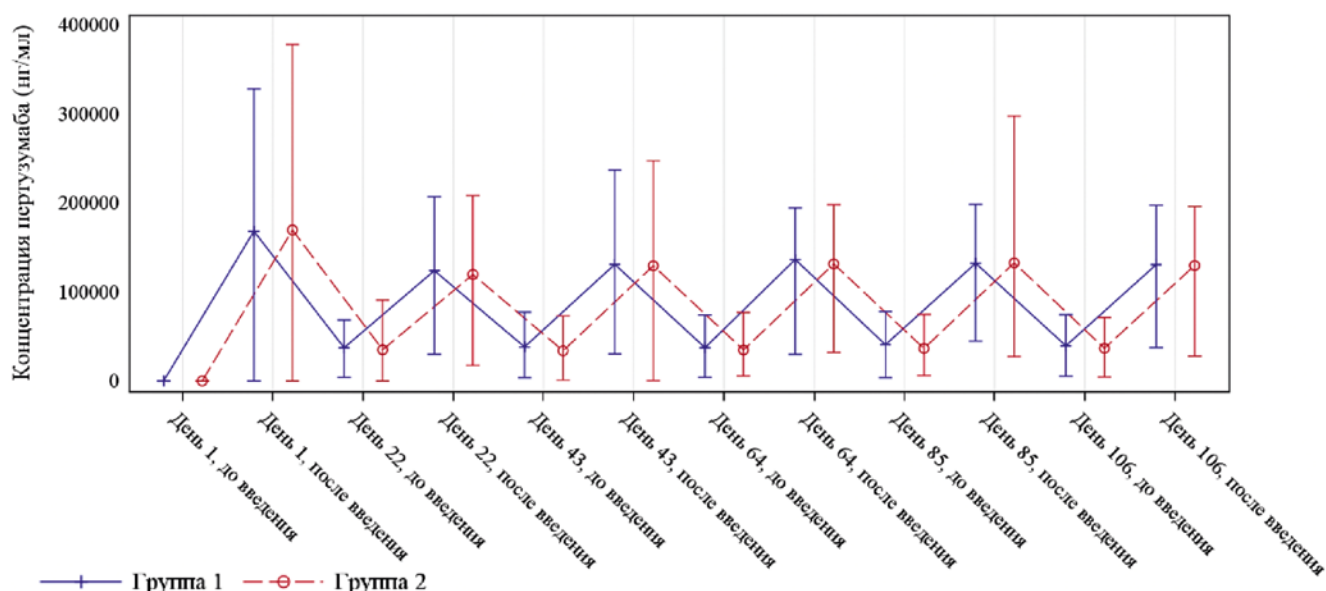


Рисунок 2. Наблюдаемые концентрации пертузумаба (нг/мл)

ности фармакокинетики сравниваемых препаратов, так как полученные значения находятся в допустимых пределах 80,00–125,00 % (в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС и руководством ЕМА/CHMP/BMWP/403543/2010).

Дополнительно проведена оценка 90 % доверительных интервалов для отношения средних геометрических значений $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} препаратов BCD-178 и референсного пертузумаба, которые составили 85,41–101,74 % и 89,04–104,36 % соответственно. Полученные результаты также находятся в допустимых пределах 80,00–125,00 % (в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС и руководством ЕМА/CHMP/BMWP/403543/2010). При анализе вторичных конечных точек фармакокинетики (T_{max} , $T_{1/2}$, K_{el} , V_d , Cl , MRT) также не было выявлено статистически значимых различий между группами.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наблюдаемые концентрации пертузумаба после многократных введений препарата BCD-178/референсный пертузумаб были сопоставимы в каждой оцениваемой точке.

Иммуногенность

При оценке иммуногенности в течение периода неоадьювантной терапии доля пациентов с наличием САТ, а также НАТ против пертузумаба (все выявленные САТ являлись НАТ) была одинаковой и составляла 1,1 % (2/181 и 2/183 в Группе 1 и 2 соответственно). Таким образом, оба исследуемых препарата BCD-178 и референсный пертузумаб обладали низкой и сопоставимой иммуногенностью.

Обсуждение и выводы

Современные рекомендации по неоадьювантной терапии HER2-положительного РМЖ предполагают применение пертузумаба в рамках комбинированной терапии в сочетании с трастузумабом и добавлением той или иной схемы химиотерапии. В ключевых исследованиях,

которые легли в основу применения пертузумаба в качестве неоадьювантной терапии, отмечалась существенная вариабельность по параметрам ответа в зависимости от характеристик опухоли, например, экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. В исследовании фазы II TRYPHAENA на фоне неоадьювантной терапии в режиме TCHP в подгруппе пациентов с экспрессией гормональных рецепторов (ER+ и/или PR+) показатель $bpCR$ ($ypT0/is$) составил 47,5 %, а в подгруппе пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов (ER- и PR-) $bpCR$ ($ypT0/is$) составил 81,1 %, то есть разница эффективности одной и той же терапии в зависимости от субпопуляции пациентов может составлять до 40 % от значения. Тот же тренд демонстрируют результаты исследования фазы III KRISTINE, где на фоне неоадьювантной терапии в режиме TCHP в подгруппе пациентов с экспрессией гормональных рецепторов (ER+ и/или PR+) показатель $tpCR$ ($ypT0/is$, NO) составил 43,8 %, а в подгруппе пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов (ER- и PR-) $tpCR$ ($ypT0/is$, NO) составил 73,2 %.

С целью снижения гетерогенности данных в рамках КИ PREFER, снижения влияния фактора наличия/отсутствия экспрессии гормональных рецепторов на параметры эффективности, для проведения наиболее точной валидной сравнительной оценки эффективности BCD-178 и оригинального пертузумаба в исследование была включена популяция пациенток HER2-положительного РМЖ с отрицательным статусом гормональных рецепторов. Выбранная популяция соответствует целям и задачам клинического исследования № BCD-178-2/PREFER, обладает достаточной чувствительностью для демонстрации биоаналогичности.

В качестве неоадьювантной терапии HER2-положительного РМЖ применяются многокомпонентные схемы химиотерапии, включающие двойную блокаду HER2, которые характеризуются достаточно выраженной вариабельностью в отношении параметров ответа (порядка 14 %).

В настоящее время в качестве стандартной неоадьювантной терапии HER2-положительного РМЖ одобрены следующие пертузумаб-содержащие режимы [13]:

- ТСНР (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб) 6 циклов [14];
- АС (доксорубин + циклофосфамид) 4 цикла → Т (доцетаксел/паклитаксел) + трастузумаб + пертузумаб 4 цикла [15].

Патоморфологический ответ является единственной суррогатной конечной точкой в рамках неоадьювантной терапии, обладающей доказанной корреляцией с долгосрочными параметрами выживаемости [13].

Выбранный в рамках данного исследования режим неоадьювантной терапии ТСНР характеризуется более высокой эффективностью среди прочих пертузумаб-содержащих режимов: частота tpCR в общей популяции пациентов по данным КИ KRISTINE составляет 56 %, а в подгруппе пациентов с отсутствием экспрессии гормональных рецепторов (ER- и PR-) tpCR – 73 % [14].

Оценка первичной конечной точки, частота достижения tpCR, КИ № BCD-178–2/PREFER в обеих группах была сопоставима (72,8 и 74,8 % для Группы 1 и Группы 2 соответственно) и соизмерима с ключевым исследованием режима терапии ТСНР КИ KRISTINE (73 %), несмотря на преобладание группы больных местно-распространенных стадий (34,9 % – для Группы 1, 35 % – для Группы 2 и 17 % – в КИ KRISTINE).

Профиль безопасности был сопоставим в обеих группах и соответствовал литературным данным по исследованию режима ТСНР [14, 16].

Результаты международного многоцентрового клинического исследования фазы III КИ № BCD-178–2/PREFER продемонстрировали терапевтическую эквивалентность по показателям эффективности, безопасности и фармакокинетическим профилям биоаналога пертузумаба BCD-178 и референсного препарата пертузумаб (Перьета®, F. Hoffmann-La Roche, Швейцария) при применении в составе

Таблица 4
Результаты достижения tpCR согласно системе стадирования AJCC по результатам центрального пересмотра: тестирование гипотезы не меньшей эффективности

Оценка	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)	Разность рисков (95% ДИ)	p-значение	Доказательство первичной гипотезы не меньшей эффективности
Доля пациентов с достижением tpCR (ypT0+ypTis+ypN0), Группа 1 – Группа 2	138 (72,8)	143 (74,8)	-2,0	0,6521 ³	Да
(95% ДИ)	(66,2; 79,3) ¹	(68,6; 81,1) ¹	(-11,0; 7,0) ²		
Доля пациентов с достижением tpCR (ypT0+ypTis+ypN0), Группа 2 – Группа 1	138 (72,8)	143 (74,8)	2,0	0,6521 ³	Да
(95% ДИ)	(66,2; 79,3) ¹	(68,6; 81,1) ¹	(-7,0; 11,0) ²		

Примечание. ¹ – ДИ по методу Клоппера–Пирсона; ² – двусторонний стратифицированный ДИ по методу Миеттина и Нурминен; ³ – стратифицированный тест Кохрана–Мантеля–Хайнцеля; ДИ – доверительный интервал; tpCR – полный патоморфологический ответ. Стратифицированный анализ проведен по фактору стратификации, применяемому при рандомизации: «стадия заболевания» (II–IIIA vs IIIB–IIIC). Проверка гипотез проводилась с учетом импутированных данных.

Таблица 5
Результаты достижения tpCR согласно системе стадирования AJCC по результатам центрального пересмотра: тестирование гипотезы эквивалентности

Оценка	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)	Разность рисков (95% ДИ)	Доказательство гипотезы эквивалентности
Доля пациентов с достижением tpCR (ypT0+ypTis+ypN0), Группа 1 – Группа 2	138 (72,8)	143 (74,8)	-2,0	Да
(95% ДИ)	(66,2; 79,3) ¹	(68,6; 81,1) ¹	(-11,0; 7,0) ²	
Доля пациентов с достижением tpCR (ypT0+ypTis+ypN0), Группа 2 – Группа 1	138 (72,8)	143 (74,8)	2,0	Да
(95% ДИ)	(66,2; 79,3) ¹	(68,6; 81,1) ¹	(-7,0; 11,0) ²	

Примечание. ¹ – ДИ по методу Клоппера–Пирсона; ² – процедура TOST на основе стратифицированного метода Миеттина и Нурминена; ДИ – доверительный интервал; TOST – two one-sided tests; tpCR – полный патоморфологический ответ. Стратифицированный анализ проведен по фактору стратификации, применяемому при рандомизации: «стадия заболевания» (II–IIIA vs IIIB–IIIC). Проверка гипотез проводилась с учетом импутированных данных.

Таблица 6
Результаты достижения bpCR согласно системе стадирования AJCC по результатам ЦНП

Оценка	Группа 1 (n=189) n (%)	Группа 2 (n=191) n (%)	Разность рисков (95% ДИ)	p-значение
Доля пациентов с достижением bpCR	149 (78,6)	150 (78,5)	0,1	0,1728 ³
(95% ДИ)	(72,6; 84,7) ¹	(72,6; 84,4) ¹	(-8,3; 8,5) ²	

неоадьювантного режима ТСНР у пациентов с HER2-положительным РМЖ. Полученные результаты позволяют исключить необходимость предоставления дополнительных данных для экстраполяции эффективности и безопасности BCD-178 по всем существующим показаниям референсного препарата пертузумаб.

В условиях нагрузки на здравоохранение и экономических условий общества стоимость высокоэффективных опций терапии ограничивает их доступность для пациентов. Вывод в рутинную клиническую практику биоаналога пертузумаба может позволить большему числу пациентов получить эффективные опции лечения, способные увеличить безрецидивную, беспрогрессивную и общую выживаемость. *Дополнительные материалы представлены в таблицах 4–6.*

Список литературы / References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2024 [Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/20-breast-fact-sheet.pdf>].
2. Шахзадова А. О., Старинский В. В., Лисичникова И. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22 (5): 5–13. Shakhzadova A. O., Starinsky V. V., Lisichnikova I. V. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Siberian journal of oncology. 2023; 22 (5): 5–13. (In Russ.).
3. Dean-Colomb W, Esteva FJ. Her2-positive breast cancer: herceptin and beyond. Eur J Cancer. 2008; 44 (18): 2806–12.
4. Schlam I, Swain SM. HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now. NPJ Breast Cancer. 2021; 7 (1): 56.
5. Callahan R, Hurvitz S. Human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer: Current management of early, advanced, and recurrent disease. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011; 23 (1): 37–43.
6. Zhu J, JiJSC D, Wang C, Lu Z, Chen X, Li L et al. Neoadjuvant Efficacy of Three Targeted Therapy Strategies for HER2-Positive Breast Cancer Based on the Same Chemotherapy Regimen. Cancers (Basel). 2022; 14 (18): 4508.
7. Ahn HK, Sim SH, Suh KJ, Kim MH, Jeong JH, Kim JY, et al. Response Rate and Safety of a Neoadjuvant Pertuzumab, Atezolizumab, Docetaxel, and Trastuzumab Regimen for Patients With ERBB2-Positive Stage II/III Breast Cancer: The Neo-PATH Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022; 8 (9): 1271–7.
8. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D. et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. Lancet Oncol. 2022; 23 (1): 149–60.
9. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372 (8): 724–34.
10. Общая характеристика лекарственного препарата Перьюта ЛП-№ (002584)-(ПГ-РУ). 20.12.2023.
11. Разрешение КИ № BCD-178–1.
12. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. J Pharmacokinet Biopharm. 1987; 15 (6): 657–80.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 3.2025. March 25, 2025.
14. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM. et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19 (1): 115–26.
15. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol. 2018; 29 (3): 646–53.
16. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAE). Ann Oncol. 2013; 24 (9): 2278–84.

Статья поступила / Received 30.03.2025
Получена после рецензирования / Revised 02.04.2025
Принята в печать / Accepted 05.04.2025

Сведения об авторах

Жукова Людмила Григорьевна (ORCID: 0000-0003-4848-6938); Артамонова Елена Владимировна (ORCID: 0000-0002-8936-3590); Демидова Светлана Анатольевна; Пеньков Константин Дмитриевич; Криворотко Петр Владимирович (ORCID: 0000-0002-4898-9159); Гладков Олег Александрович; Коваленко Надежда Витальевна; Фалалеева Наталья Александровна; Кунафина Регина Ириковна; Владимирова Любовь Юрьевна; Лядова Марина Александровна; Мочалова Анастасия Сергеевна (ORCID: 0000-0002-7681-5383); Мунира Мусаджи; Зиминая Анастасия Викторовна; Огородникова Светлана Викторовна; Киртбая Дмитрий Валикович; Аднан Абдул Джаббар; Фадеева Наталья Владимировна; Шумская Ирина Сергеевна (ORCID: 0000-0003-4295-1843); Агисhev Тимур Тохилович; Королева Ирина Альбертовна (ORCID: 0000-0002-1836-0851); Моисеенко Владимир Михайлович; Строяковский Даниил Львович (ORCID: 0000-0003-1973-10920); Хохлова Светлана Викторовна (ORCID: 0000-0002-4121-7278); Белогорцев Игорь Олегович (ORCID: 0009-0005-7328-8222); Танцырев Денис Анатольевич; Беляковский Василий Николаевич; Пирмагомедов Альберт Шихмагомедович (ORCID: 0009-0000-2867-6326); Козлов Вадим Викторович (ORCID: 0000-0003-3211-5139); Ермаков Николай Борисович; Обухов Алексей Леонидович; Одицова Светлана Валентиновна (ORCID: 0000-0001-5591-7746); Кислов Николай Викторович (ORCID: 0000-0002-0077-4909); Слетина Светлана Юрьевна; Сафина Суфия Зыявна (ORCID: 0000-0002-5309-8406); Чапко Яна Станиславовна; Мусаева Наталья Эдуардовна; Унгурян Владимир Михайлович; Орлов Сергей Владимирович; Рожкова Ирина Александровна; Скопин Павел Игоревич (ORCID: 0000-0001-6662-5052); Касим М. Буттар; Гончарова Олеся Алексеевна (ORCID: 0000-0002-6322-7144); Топузов Эскендер Гафурович; Волков Виталий Сергеевич; Иванова Наталья Витальевна; Норик Дмитрий Петрович; Федянин Михаил Юрьевич (ORCID: 0000-0001-5615-7806); Карнауков Иван Владимирович (ORCID: 0000-0002-4618-1711); Соболев Александр Валентинович; Андабеков Тимур Турдеевич (ORCID: 0000-0001-7110-6505); Азхар Шафи; Лозовая Наталья Николаевна; Сорокина Ирина Владимировна (ORCID: 0000-0003-4848-6938); Линькова Юлия Николаевна (ORCID: 0000-0003-3628-4626); Зинкина-Орихан Арина Валерьевна (ORCID: 0000-0002-8499-2232); Чистяков Владимир Сергеевич (ORCID: 0000-0003-2315-7791); Луцкий Антон Александрович (ORCID: 0000-0003-2884-1568); Порозова Анастасия Александровна (ORCID: 0000-0003-1816-401).

Автор для переписки: Сорокина Ирина Владимировна.
E-mail: sorokinaiv@biocad.ru

Для цитирования: Жукова Л.Г., Артамонова Е.В., Демидова С.А., Пеньков К.Д., Криворотко П.В., Гладков О.А., Коваленко Н.В., Фалалеева Н.А., Кунафина Р.И., Владимирова Л.Ю., Лядова М.А., Мочалова А.С., Мунира Мусаджи, Зиминая А.В., Огородникова С.В., Киртбая Д.В., Аднан Абдул Джаббар, Фадеева Н.В., Шумская И.С., Агисhev Т.Т., Королева И.А., Моисеенко В.М., Строяковский Д.Л., Хохлова С.В., Белогорцев И.О., Танцырев Д.А., Беляковский В.Н., Пирмагомедов А.Ш., Козлов В.В., Ермаков Н.Б., Обухов А.А., Одицова С.В., Кислов Н.В., Слетина С.Ю., Сафина С.З., Чапко Я.С., Мусаева Н.Э., Унгурян В.М., Орлов С.В., Рожкова И.А., Скопин П.И., Касим М. Буттар, Гончарова О.А., Топузов Э.Г., Волков В.С., Иванова Н.В., Норик Д.П., Федянин М.Ю., Карнауков И.В., Соболев А.В., Андабеков Т.Т., Азхар Шафи, Лозовая Н.Н., Сорокина И.В., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В., Чистяков В.С., Луцкий А.А., Порозова А.А. Результаты международного двойного слепого рандомизированного клинического исследования фазы III по сравнительной оценке эффективности и безопасности биоаналога пертузумаба (BCD 178) с референсным пертузумабом у пациентов с HER2-положительным раком молочной железы. Медицинский алфавит. 2025; (11): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-7-16>

About authors

Zhukova Lyudmila G. (ORCID: 0000-0003-4848-6938); Artamonova Elena V. (ORCID: 0000-0002-8936-3590); Demidova Svetlana A.; Penkov Konstantin D.; Krivorotko Petr V. (ORCID: 0000-0002-4898-9159); Gladkov Oleg A.; Kovaleenko Nadezhda V.; Falaleeva Natalia A.; Kunafina Regina I.; Vladimirova Lyubov Yu.; Lyadova Marina A.; Mochalova Anastasia S. (ORCID: 0000-0002-7681-5383); Dr. Munira Moosajee; Zimina Anastasia V.; Ogorodnikova Svetlana V.; Kirtbaya Dmitry V.; Dr. Adnan Abdul Jabbar; Fadeeva Natalia V.; Shumskaya Irina S. (ORCID: 0000-0003-4295-1843); Agishev Timur T.; Koroleva Irina A. (ORCID: 0000-0002-1836-0851); Moiseenko Vladimir M.; Stroyakovskiy Danil L. (ORCID: 0000-0003-1973-10920); Khokhlova Svetlana V. (ORCID: 0000-0002-4121-7278); Belogortsev Igor O. (ORCID: 0009-0005-7328-8222); Tantsyrev Denis A.; Belyakovskiy Vasily N.; Pirmagomedov Albert Sh. (ORCID: 0009-0000-2867-6326); Kozlov Vadim V. (ORCID: 0000-0003-3211-5139); Ermakov Nikolay B.; Obukhov Alexey L.; Odintsova Svetlana V. (ORCID: 0000-0001-5591-7746); Kislov Nikolay V. (ORCID: 0000-0002-0077-4909); Sletina Svetlana Y.; Safina Sufiya Z. (ORCID: 0000-0002-5309-8406); Chapko Yana S.; Mусаeva Natalya E.; Unguryan Vladimir M.; Orlov Sergey V.; Rozhkova Irina A.; Skopin Pavel I. (ORCID: 0000-0001-6662-5052); Dr. Qasim M Buttar; Goncharova Olesya A. (ORCID: 0000-0002-6322-7144); Topuzov Eskender G.; Volkov Vitaly S.; Ivanova Natalya V.; Norik Dmitry P.; Fedyanin Mikhail Yu. (ORCID: 0000-0001-5615-7806); Karnaukhov Ivan V. (ORCID: 0000-0002-4618-1711); Sobolev Alexander V.; Andabaykov Timur T. (ORCID: 0000-0001-7110-6505); Dr. Azhar Shafi; Lozovaya Natalia N.; Sorokina Irina V. (ORCID: 0000-0003-4848-6938); Linkova Yulia N. (ORCID: 0000-0003-3628-4626); Zinkina-Orihan Arina V. (ORCID: 0000-0002-8499-2232); Chistyakov Vladimir S. (ORCID: 0000-0003-2315-7791); Lutsky Anton A. (ORCID: 0000-0003-2884-1568); Porozova Anastasia A. (ORCID: 0000-0003-1816-401).

Corresponding author: Sorokina Irina V. E-mail: sorokinaiv@biocad.ru

For citation: Zhukova L.G., Artamonova E.V., Demidova S.A., Penkov K.D., Krivorotko P.V., Gladkov O.A., Kovaleenko N.V., Falaleeva N.A., Kunafina R.I., Vladimirova L. Yu., Lyadova M.A., Mochalova A.S., Dr. Munira Moosajee, Zimina A.V., Ogorodnikova S.V., Kirtbaya D.V., Dr. Adnan Abdul Jabbar, Fadeeva N.V., Shumskaya I.S., Agishev T.T., Koroleva I.A., Moiseenko V.M., Stroyakovskiy D.L., Khokhlova S.V., Belogortsev I.O., Tantsyrev D.A., Belyakovskiy V.N., Pirmagomedov A. Sh., Kozlov V.V., Ermakov N.B., Obukhov A.L., Odintsova S.V., Kislov N.V., Sletina S. Yu., Safina S.Z., Chapko Ya. S., Mусаeva N.E., Unguryan V.M., Orlov S.V., Rozhkova I.A., Skopin P.I., Dr. Qasim MButtar, Goncharova O.A., Topuzov E.G., Volkov V.S., Ivanova N.V., Norik D.P., Fedyanin M. Yu., Karnaukhov I.V., Sobolev A.V., Andabekov T.T., Dr. Azhar Shafi, Lozovaya N.N., Sorokina I.V., Linkova Yu. N., Zinkina-Orihan A. V., Chistyakov V.S., Lutsky A.A., Porozova A.A. Results of an international, double-blind, randomized, phase III clinical trial to compare the efficacy and safety of a biosimilar pertuzumab (BCD 178) with reference pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. Medical alphabet. 2025; (11): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-7-16>



Эффективность комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела в лечении больных метастатическим тройным негативным раком молочной железы в реальной клинической практике

И. П. Ганьшина¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Я. А. Жуликов¹, М. В. Королева², Л. Г. Жукова⁴, Д. А. Филоненко⁴, М. В. Сухова⁴, Е. П. Анохина⁵, И. Г. Асеева⁶, С. В. Аверьянова⁷, С. А. Большакова⁸, В. В. Высоцкая⁹, А. Е. Васильев¹⁰, М. В. Волконский¹¹, Д. В. Воронин⁶, Д. Л. Валкин¹², В. Е. Гольдберг⁹, Е. А. Дудникова⁹, Г. А. Дашян¹³, О. В. Жаркова¹⁴, Р. А. Зуков¹⁵, А. М. Иванов¹⁶, Е. Е. Киселева¹⁷, Ю. В. Косталанова¹⁸, О. И. Каганов¹⁸, Д. Г. Лазарева¹⁹, О. А. Любимова²⁰, И. В. Мыслевцев²¹, В. В. Михалюк²², Х. М. Межидова²³, М. Р. Мухитова²⁴, К. В. Меньшиков²⁵, А. Е. Орлов¹⁸, С. А. Орлова²⁶, Н. О. Попова⁹, Е. В. Пеганова²⁷, А. П. Печеный²⁸, Н. М. Рац²⁹, Е. И. Симолина⁹, А. В. Султанбаев²⁵, Ю. Е. Степура³⁰, М. В. Сухова⁴, Т. Х. Темирсултанова²³, И. С. Усольцева³¹, О. Н. Широкова³², В. А. Шаталова⁹, М. В. Шайдорov³³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия; ⁵ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия; ⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» МЗ КК, Краснодар, Россия; ⁷ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов, Россия; ⁸ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия; ⁹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия; ¹⁰ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия; ¹¹ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Москва, Россия; ¹²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия; ¹³Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁴ГБУЗ «Камчатский краевой онкологический диспансер», Петропавловск-Камчатский, Россия; ¹⁵ГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ¹⁶ООО «Центр иммунной и таргетной терапии», Москва, Россия; ¹⁷ГБУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия; ¹⁸ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия; ¹⁹ГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия; ²⁰ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия; ²¹ГБУЗ ММНЦ им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия; ²²БУ ХМАО – Югры «Нижевартовский онкологический диспансер», Нижневартовск, Россия; ²³ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Грозный, Россия; ²⁴ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М. З. Сигала», Казань, Россия; ²⁵ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», Уфа, Россия; ²⁶БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия; ²⁷ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; ²⁸ГБУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», Орел, Россия; ²⁹ГБУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия; ³⁰АО «Клиника К+31», Москва, Россия; ³¹ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия; ³²ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия; ³³ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 5», Тольятти, Россия; ³⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ³⁵ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия; ³⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Длительное время химиотерапия (ХТ) являлась основным методом лечения как раннего, так и метастатического ТНРМЖ, а разработка таргетной терапии существенно отставала от других подтипов РМЖ. Прогресс в молекулярной биологии и биотехнологии способствовал улучшению понимания биологии ТНРМЖ и позволил идентифицировать подгруппы пациентов, которые потенциально могут иметь преимущество от применения новых видов терапии.

Цель исследования. Оценка эффективности комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела у больных диссеминированным тройным негативным раком молочной железы в реальной клинической практике в РФ.

Методы. В ретроспективное многоцентровое исследование включено 65 пациенток с мТНРМЖ, получивших лечение по вышеуказанной схеме с октября 2019 по сентябрь 2023 г. в рутинной клинической практике.

Результаты. Медиана наблюдения составила 11,5 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в общей группе достигла 11,43 мес (95% ДИ 6,59–16,28 мес). Единственным фактором, ассоциированным с ухудшением ВБП, стал безрецидивный интервал ≤ 12 мес после завершения антрациклин/таксан-содержащей НАХТ/АХТ. Так, медианы ВБП составили 15,8 мес при первично-метастатическом или антрациклин/таксан-чувствительном раке против 6,4 мес в группе с коротким (≤ 12 мес) БРВ (ОР 0,52, 95% ДИ 0,54–0,97; $p=0,03$). Наблюдалась тенденция к улучшению ВБП в подгруппе с BRCA1/2 дикого типа. Медиана ВБП в группе BRCA1/2wt составила 13,9 мес против 5,6 мес в группе с BRCA1/2 mut ($p=0,14$). Достижение объективного ответа также было ассоциировано с тенденцией к улучшению ВБП: в группе пациенток с объективным ответом – медиана ВБП составила 21,9 мес против 13,9 мес в группе без объективного ответа ($p=0,63$).

Выводы. Проведенный нами анализ является первым многоцентровым исследованием, оценивающим эффективность комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела в реальной клинической практике в российской популяции больных. Комбинация атезолизумаба и наб-паклитаксела позволяет достичь частоты объективных ответов 20%, при этом ВБП 11,43 мес, в том числе у больных с ранним прогрессированием после НАХТ/АХТ и во 2-й линии лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, атезолизумаб, тройной негативный рак молочной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atezolizumab and nab-paclitaxel for advanced triple-negative breast cancer in real-world practice

I. P. Ganshina¹, E. V. Artamonova^{1, 2, 3}, Ya. A. Zhulikov¹, M. V. Koroleva², L. G. Zhukova⁴, D. A. Filonenko⁴, M. V. Sukhova⁴, E. P. Anokhina⁵, I. G. Aseeva⁶, S. V. Averyanova⁷, S. A. Bolshakova⁸, V. V. Vysotskaya⁹, A. E. Vasiliev¹⁰, M. V. Volkonsky¹¹, D. V. Voronin⁶, D. L. Valkin¹², V. E. Goldberg⁹, E. A. Dudnikova⁹, G. A. Dashyan¹³, O. V. Zharkova¹⁴, R. A. Zukov¹⁵, A. M. Ivanov¹⁶, E. E. Kiseleva¹⁷, Yu. V. Kostalanova¹⁸, O. I. Kaganov¹⁸, D. G. Lazareva¹⁹, O. A. Lyubimova²⁰, I. V. Myslevtsev²¹, V. V. Mikhalyuk²², H. M. Mezhidova²³, M. R. Mukhitova²⁴, K. V. Menshikov²⁵, A. E. Orlov¹⁸, S. A. Orlova²⁶, N. O. Popova⁹, E. V. Peganova²⁷, A. P. Pecheny²⁸, N. M. Rats²⁹, E. I. Simolina⁹, A. V. Sultanbaev²⁵, Yu. E. Stepura³⁰, M. V. Sukhova⁴, T. H. Temirsultanova²³, I. S. Usoltseva³¹, O. N. Shirokova³², V. A. Shatalova⁹, M. V. Shaidorov³³

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; ⁴A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia; ⁵Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia; ⁶Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia; ⁷Regional Clinical Oncology Dispensary, Saratov, Russia; ⁸Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Moscow, Russia; ⁹Research Institute of Oncology – Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ¹⁰Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russia; ¹¹Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia; ¹²Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia; ¹³N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; ¹⁴Kamchatka Regional Oncology Dispensary, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia; ¹⁵Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A. I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁶Center for Immune and Targeted Therapy, Moscow, Russia; ¹⁷Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁸Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia; ¹⁹Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia; ²⁰Perm Regional Oncology Dispensary, Perm, Russia; ²¹S. P. Botkin Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow, Russia; ²²Nizhnevartovsk Oncology Dispensary, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Nizhnevartovsk, Russia; ²³Republican Oncology Dispensary, Grozny, Russia; ²⁴Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M. Z. Sigal, Kazan, Russia; ²⁵Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia; ²⁶Republican Clinical Oncology Dispensary, Cheboksary, Russia; ²⁷Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia; ²⁸Orel Oncology Dispensary, Orel, Russia; ²⁹Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia; ³⁰JSC K+31 Clinic, Moscow, Russia; ³¹Sakhalin Regional Oncology Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia; ³²Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Yekaterinburg, Russia; ³³Tolyatti City Clinical Hospital No. 5, Tolyatti, Russia; ³⁴Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; ³⁵Altai State Medical University, Barnaul, Russia; ³⁶Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

SUMMARY

Introduction. Advances in molecular biology and biotechnology have enhanced the understanding of triple-negative breast cancer (TNBC) biology and facilitated the identification of patient subgroups that may potentially benefit from novel therapeutic approaches.

Objective. The aim of this study is to evaluate the efficacy of the combination of atezolizumab and nab-paclitaxel in patients with locally-advanced/metastatic TNBC in real-world clinical practice in the Russian Federation.

Methods. This retrospective multicenter study included 65 patients with metastatic TNBC who received the atezolizumab and nab-paclitaxel in the second line of treatment and patients with early progression following neoadjuvant/adjuvant chemotherapy (≤12 months, primary resistance population) from October 2019 to September 2023 in routine clinical practice.

Results. At the median follow-up of 11.5 months the median progression-free survival (mPFS) was 11.43 months (95% CI, 6.59–16.28) in the ITT population. There was only factor associated with worsened mPFS – recurrence-free interval of ≤12 months following anthracycline/taxane-based neoadjuvant/adjuvant chemotherapy. mPFS was 15.8 months for primary metastatic or anthracycline/taxane-sensitive TNBC vs. 6.4 months for primary resistance population (OR 0.52, 95% CI 0.54–0.97; $p=0.03$). A trend towards improved PFS was observed in the BRCA1/2 wt subgroup and patients with objective response. The mPFS for BRCA1/2 wt patients was 13.9 months vs. 5.6 months for BRCA1/2 mut patients ($p=0.14$). mPFS in patients with an objective response was 21.9 months vs 13.9 months in those without an objective response ($p=0.63$).

Conclusions. This analysis represents the first multicenter study evaluating the efficacy of the combination of atezolizumab and nab-paclitaxel in real-world clinical practice in Russian population. The combination allows for an objective response rate of 20% and mPFS of 11.43 months for patients as in the second line of treatment as with primary resistance.

KEYWORDS: immunotherapy, atezolizumab, triple-negative breast cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) определяется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER-2 на поверхности опухолевых клеток и составляет примерно 15–20% всех случаев рака молочной железы (РМЖ) [1].

ТНРМЖ является наиболее агрессивным подтипом рака молочной железы и характеризуется дебютом в более молодом возрасте, агрессивным клиническим течением и крайне неблагоприятным прогнозом [2].

На молекулярно-генетическом уровне этот подтип является гетерогенным заболеванием, что в значительной степени затрудняет выбор оптимальной стратегии лечения. Длительное время химиотерапия (ХТ) являлась основным

методом лечения как раннего, так и метастатического ТНРМЖ, а разработка таргетной терапии существенно отставала от других подтипов РМЖ. Прогресс в молекулярной биологии и биотехнологии способствовал улучшению понимания биологии ТНРМЖ и позволил идентифицировать подгруппы пациентов, которые потенциально могут иметь преимущество от применения новых видов терапии.

Пациенты с ТНРМЖ получили наибольшую пользу от иммунотерапии по сравнению с другими подтипами, что обусловлено более высокой мутационной нагрузкой опухоли (ТМВ), более частой экспрессией PD-L1 [3] и высоким уровнем лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ТИЛ) [4, 5].

Первым иммунологическим препаратом, продемонстрировавшим свою эффективность в лечении метаста-

тического ТНРМЖ, стал атезолизумаб (анти-PD-L1) [6, 7]. Рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы IMpassion130 сравнило эффективность наб-паклитаксела в комбинации с атезолизумабом/платцебо в I линии терапии метастатического ТНРМЖ [8–10]. В это исследование включались все пациентки, независимо от экспрессии PD-L1, который был фактором стратификации (положительными считались опухоли с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, и только тестом Ventana SP142).

Атезолизумаб достоверно увеличил показатели выживаемости в подгруппе пациентов с PD-L1-положительными опухолями: медиана ВБП составила 7,5 и 5,0 мес соответственно ($p < 0,001$), медиана ОВ достигла 25,4 мес в группе атезолизумаба и 17,9 мес – в группе платцебо, ОР 0,67 (95% ДИ 0,53–0,86). Добавление атезолизумаба к наб-паклитакселу позволило увеличить показатель 3-летней ОВ в подгруппе с положительной экспрессией PD-L1 с 22,2 до 35,8%, что в очередной раз демонстрирует долгосрочный выигрыш от назначения иммунотерапии у части больных.

Результаты исследования IMpassion130 привели к изменению клинической практики, и комбинация атезолизумаба с наб-паклитакселом стала стандартом I линии лечения больных метастатическим ТНРМЖ с PD-L1 положительным статусом.

Негативные результаты иммунотерапии были получены в исследовании III фазы IMpassion131, доложенном на ESMO 2020 [11]. В схожей когорте больных изучалась роль атезолизумаба/платцебо в комбинации с обычным паклитакселом. Преимуществ как в ВБП, так и в ОВ не получено [12]. Несмотря на отсутствие улучшения медианы ВБП и ОВ, назначение атезолизумаба в комбинации с классическим паклитакселом достоверно увеличивало длительность ответа в PD-L1 позитивной группе от 6,4 до 7,2 мес, что позволяет надеяться на получение долгосрочного выигрыша у части пациентов.

Это привело к отзыву компанией-производителем одобрения использования атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом в США, несмотря на результаты IMpassion130. В Европе и России данные события не привели к регуляторным последствиям, и в рекомендациях ESMO остается возможность применения комбинации атезолизумаба с наб-паклитакселом.

Цель исследования

Оценка эффективности комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела у больных диссеминированным тройным негативным раком молочной железы в реальной клинической практике в РФ.

Материалы и методы

В ретроспективное многоцентровое исследование включались пациентки с метастатическим тройным негативным раком молочной железы старше 18 лет, получавшие терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом в 32 онкологических клиниках на территории РФ с октября 2019 по сентябрь 2023 г. в рутинной клинической практике.

Все включенные больные имели гистологическую верификацию, подтверждающую тройной негативный фенотип опухоли. PD-L1 статус определялся иммуногистохимическим методом с использованием антител Ventana SP142. Обследование больных проводилось в соответствии с локальной клинической практикой.

Статистические расчеты проводились с помощью программы Microsoft Excel v.16.16.27 и IBM SPSS Statistics v.26.0.0.0.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование включено 65 пациенток. Средний возраст больных составил 49 лет (25–80), у большинства пациентов состояние оценивалось как ECOG 1 (70%, $n=46$). Характеристика больных и особенности опухолевого процесса представлены в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика больных

Характеристики	Количество больных	%
Пол		
Женский	65	100
Возраст		
≤50	42	65
>50	23	35
Средний возраст	48,8 года (25–80)	
ECOG		
0	19	30
1	46	70
Стадия		
I–III	48	74
IV	17	26
Фенотип опухоли		
Люминальный B ER-low HER2-	3	5
Тройной негативный	62	95
Гистологический вариант		
NST	60	92
Медулярный	2	3
Метапластический	1	2
Микропапиллярный	2	3
Степень дифференцировки (Grade)		
G2	25	38
G3	37	57
Нет данных	3	5
HER2-статус		
0	47	72
HER2-low	18	28
Индекс пролиферации Ki-67		
≤50%	13	20
>50%	47	72
Нет данных	5	8
Среднее значение (разброс)	70,7 (7–100)	
PD-L1-статус (ИК, SP142)		
1–10%	51	78
>10%	13	20
Неизвестный	1	2
BRCA1/2-статус		
Дикий тип	37	57
Мутация	12	18
Нет данных	16	25
Количество зон метастазирования		
1	25	39
2	23	35
≥3	17	26
Метастазы в печени		
Да	10	15
Нет	55	85
Метастазы в легких		
Да	26	40
Нет	39	60

Продолжение таблицы 1

Метастазы в костях		
Да	12	18
Нет	53	82
Метастазы в головном мозге		
Да	9	14
Нет	56	86
Линия терапии		
1	51	78
2	9	14
3–5	5	8
Интервал от завершения НАХТ/АХТ до прогрессирования*		
<6 мес	8	12
6–12 мес	15	23
>12 мес.	25	38
Среднее значение (разброс), мес	18,06 (1–82)	

Примечание. * – интервал от завершения НАХТ/АХТ считался без учета постнеoadъювантной терапии капецитабином.

Таблица 2

Эффективность комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела при метастатическом ТНRMЖ

Параметр	Количество больных	%
Полный ответ	2	3
Частичный ответ	11	17
ЧОО	13	20
Стабилизация	36	55
Стабилизация >6 мес	17	26
Контроль роста опухоли	49	75
Прогрессирование	16	25

На момент установления диагноза 74 % (n=48) больных имели I–III стадии заболевания, 26 % (n=17) – первично-диссеминированный РМЖ. Только 26 % (n=17) пациенток имели более 3 зон метастазирования, метастазы в печени выявлялись у 15 % (n=10) больных, в легких – у 40 % (n=26). У 14 % (n=9) больных диагностированы метастазы в головном мозге.

Преобладающим гистологическим вариантом был инвазивный протоковый рак неспецифицированный (92 %, n=60), в 57 % случаев (n=37) III степени злокачественности. Большинство опухолей (72 %, n=47) имели

высокий уровень Ki-67 ($\geq 50\%$). Следует отметить, что у 5 % (n=3) больных уровень рецепторов эстрогена соответствовал менее 10 %, что относится к подтипу ER-low. У 12 пациенток (18 %) выявлены герминальные мутации генов BRCA1/2.

В 78 % случаев (n=51) пациентки получали комбинацию атезолизумаб + наб-паклитаксел в 1-й линии, 9 пациенток (14 %) во 2-й линии и 5 (8 %) в 3-й и последующих линиях терапии.

Анализ эффективности

Эффективность лечения была оценена у всех больных, включенных в исследование. Полная регрессия достигнута у 2 больных (3 %), частичная – у 11 (17 %), стабилизация болезни – у 36 (55 %), среди них у 17 (26 %) наблюдалась стабилизация заболевания ≥ 6 мес, прогрессирование болезни зарегистрировано у 16 (25 %). ЧОО составила 20 % во всей группе больных, контроль роста опухоли – 75 % (табл. 2). У 7 пациентов (10,7 %) сохранился длительный контроль болезни ≥ 24 мес.

Медиана наблюдения за пациентками на момент проведения анализа составила 11,5 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в общей группе достигла 11,43 мес (95 % ДИ 6,59–16,28 мес) (рис. 1). У 7 пациентов (10,7 %) сохранился длительный контроль болезни ≥ 24 мес.

Медиана ОВ не достигнута (НД-НД) (рис. 2).

При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса (табл. 3) единственным фактором, ассоциированным с ухудшением ВБП, стал безрецидивный интервал ≤ 12 мес после завершения антрациклин/таксан-содержащей НАХТ/АХТ. Так, медианы ВБП составили 15,8 мес при первично-метастатическом или антрациклин/таксан-чувствительном раке против 6,4 мес в группе с коротким (≤ 12 мес) БРВ (ОР 0,52, 95 % ДИ 0,54–0,97; $p=0,03$) (рис. 3). В связи с отсутствием других значимых факторов многофакторный анализ не проводился.

Необходимо отметить, что у 3 из 23 (13 %) пациентов с безрецидивным интервалом ≤ 12 мес после завершения антрациклин/таксан-содержащей НАХТ/АХТ при при-

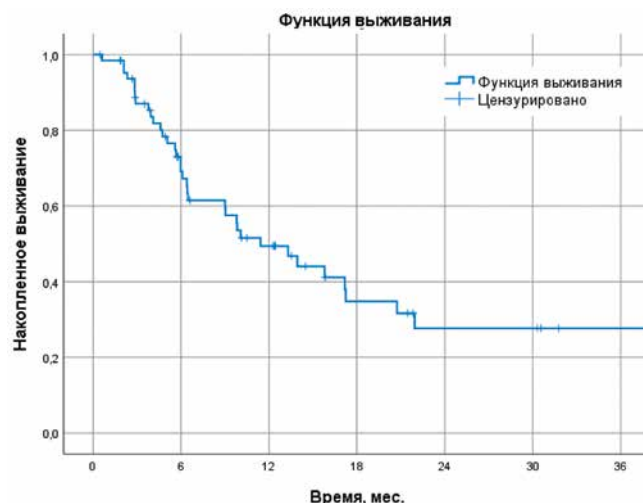


Рисунок 1. Выводимость без прогрессирования в общей группе больных

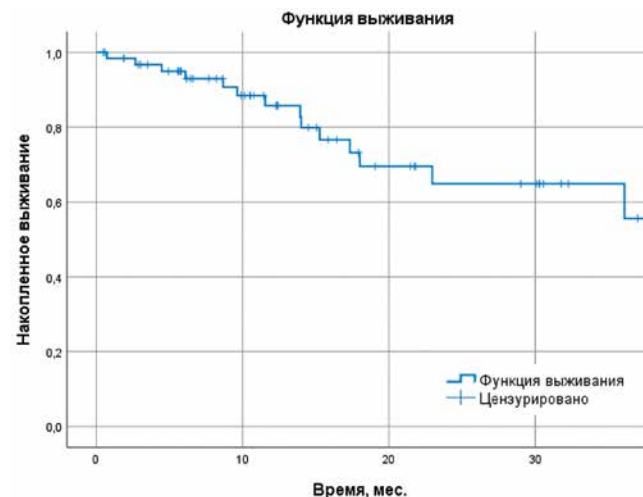


Рисунок 2. Общая выживаемость в общей группе больных
Примечание. * – медиана ОВ не достигнута.

Таблица 3
Однофакторный регрессионный анализ выживаемости
без прогрессирования

Характеристики	Количество больных	Медиана ВБП	ОР	95% ДИ	p
Возраст ≤50 >50	42 23	9,8 13,9	1,37 1	0,68–2,77	0,38
HER2-low 0 HER2-low	47 18	11,2 12,7	1,25 1	0,62–2,53	0,52
Grade 2 3	25 37	9 15,8	1 0,79	0,47–1,35	0,39
Ki-67 ≤50 >50	13 47	10,1 11,4	1,03 1	0,44–2,41	0,94
BRCA1/2-статус Дикий тип Мутация	37 12	13,9 5,6	1 1,82	0,82–4,1	0,14
Интервал от за- вершения НАХТ/АХТ до прогресси- рования <12 мес ≥12 мес или первич- но-метастатический	23 42	6,4 15,8	1 0,72	0,54–0,97	0,03
Экспрессия PD-L1 <10% ≥10%	52 13	11,4 НД	1 0,52	0,2–1,35	0,18
ECOG-статус 0 1	19 46	НД 10,1	0,73 1	0,48–1,1	0,14
Метастазы в печени Да Нет	10 55	9 15,8	1,96 1	0,88–4,36	0,1
Метастазы в легких Да Нет	26 39	10,1 11,4	1,01 1	0,51–2,01	0,98
Метастазы в головном мозге Да Нет	9 56	9 13,3	1,52 1	0,59–3,92	0,39
Количество зон мтс <3 ≥3	48 17	13,3 11,4	0,9 1	0,6–1,36	0,62
Линия терапии 1 >1	51 14	11,4 13,3	1 0,81	0,37–1,79	0,6

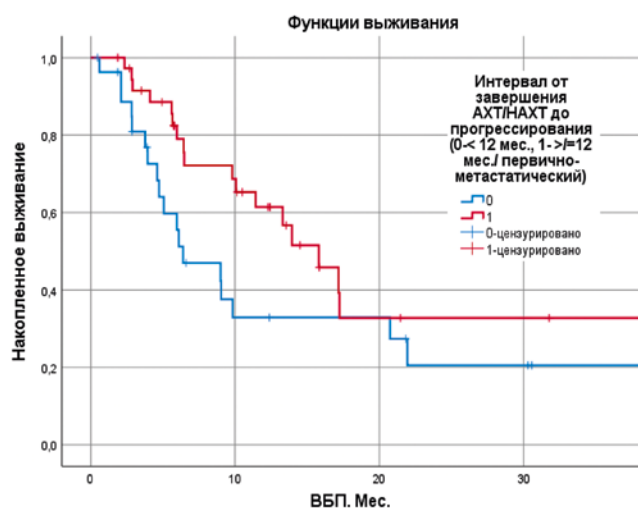


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от интервала от завершения АХТ/НАХТ до прогрессирования

менении комбинации атезолизумаба с наб-паклитакселом был достигнут контроль болезни ≥12 мес, в том числе 1 пациентка не имеет признаков прогрессирования при наблюдении более двух лет. Все эти пациенты не имели висцеральных метастазов.

Наблюдалась тенденция к улучшению ВБП в подгруппе с BRCA1/2 дикого типа (wt). Медиана ВБП в группе BRCA1/2 дикого типа составила 13,9 мес против 5,6 мес в группе с BRCA1/2 mut (рис. 4) ($p=0,14$). Достижение объективного ответа также было ассоциировано с тенденцией к улучшению ВБП: в группе пациенток с объективным ответом медиана ВБП составила 21,9 мес против 13,9 мес в группе без объективного ответа ($p=0,63$) (рис. 5).

При проведении однофакторного регрессионного анализа статистически значимых факторов, оказывающих влияние на ОВ, не выявлено (табл. 4).

Обсуждение

Проведенный нами анализ является первым многоцентровым исследованием, оценивающим эффективность комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела в реальной клинической практике в российской популяции больных.

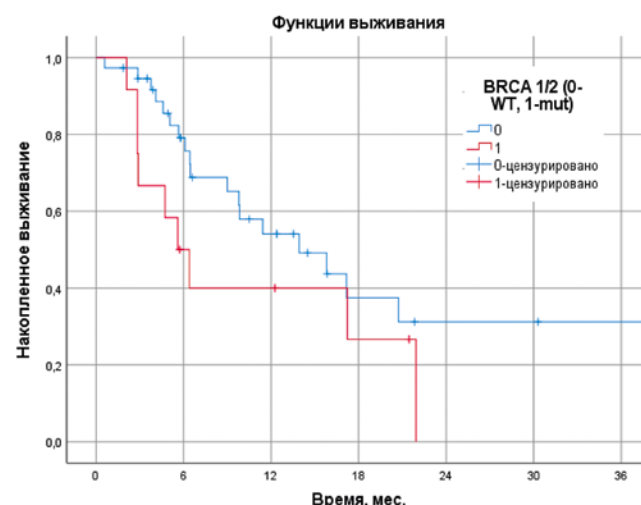


Рисунок 4. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от BRCA1/2-статуса

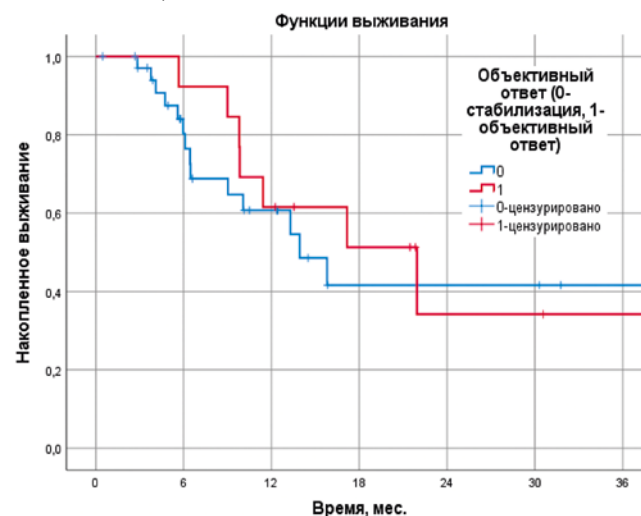


Рисунок 5. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от объективного ответа

Таблица 4
Однофакторный регрессионный анализ общей выживаемости

Характеристики	Количество больных	ОР	95% ДИ	p
Возраст ≤50 >50	42 23	0,89 1	0,3–2,64	0,37
HER2-low 0 HER2-low	47 18	0,98 1	0,3–3,16	0,97
Grade 2 3	25 37	1 0,44	0,19–1,07	0,07
Ki-67 ≤50 >50	13 47	3,15 1	0,4–24,14	0,28
BRCA1/2-статус Дикий тип Мутация	37 12	1 2,01	0,57–7,18	0,28
Интервал от завершения НАХТ/ АХТ до прогрессирования <12 мес ≥12 мес или первично- метастатический	23 42	1 0,94	0,58–1,69	0,98
Экспрессия PD-L1 <10% ≥10%	52 13	1 0,59	0,13–2,72	0,5
ECOG-статус 0 1	19 46	0,88 1	0,46–1,68	0,71
Метастазы в печени Да Нет	10 55	2,91 1	0,97–8,7	0,07
Метастазы в легких Да Нет	26 39	1,23 1	0,43–3,56	0,7
Метастазы в головном мозге Да Нет	9 56	1,73 1	0,23–13,33	0,6
Количество зон мтс <3 ≥3	48 17	0,75 1	0,40–1,41	0,37
Линия терапии 1 >1	51 14	1 0,77	0,17–3,46	0,73

Средний возраст наших пациенток составил 49 лет, что в целом отражает дебют ТНРМЖ в более молодом возрасте, и эти данные согласуются с исследованием IMpassion130 [8].

В исследовании IMpassion130 частота объективных ответов составила 58,9%, а медиана ВБП – 7,5 мес при применении атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом в качестве первой линии терапии пациентов с PD-L1-позитивным метастатическим ТНРМЖ.

В нашем исследовании частота объективных ответов была значительно ниже и составила только 20% при существенно более продолжительной медиане ВБП – 11,43 мес (и это несмотря на то, что наша популяция была значительно менее благоприятной: у 35%, или у каждой третьей пациентки, прогрессирование отмечено в срок до 12 мес от окончания НАХТ/АХТ; 22%, или каждая пятая пациентка, получали иммунотерапию во 2-й и более поздних линиях лечения). Полученные нами данные могут быть объяснены различиями в характеристиках включенных больных в условиях реальной клинической практики. В рутинной практике, в отличие от клинических исследований, для назначения того или иного вида лекарственной терапии используются менее жесткие

критерии, и популяция пациентов, представленная в данном анализе, отличается по ряду параметров от когорты больных, включенных в международные клинические исследования.

С одной стороны, наши больные имели меньшую частоту метастатического поражения висцеральных органов и только 26% (n=17) имели более трех зон метастазирования. С другой стороны, в данный анализ включались пациентки в том числе с антрациклин/таксан-резистентным ТНРМЖ – 23 (35,4%), также 14 пациенток (21,5%), получивших лечение во 2-й и последующих линиях.

Резистентность к антрациклинам/таксанам стала единственным значимым неблагоприятным фактором прогноза и была достоверно ассоциирована с ухудшением ВБП, что подтверждает большую выгоду от назначения иммунотерапии в ранних линиях лечения или при длительном безрецидивном интервале ≥12 мес.

Необходимо отметить, что в рандомизированном клиническом исследовании атезолизумаба короткий безрецидивный интервал (≤12 мес) был критерием исключения, поэтому информация об эффективности или неэффективности иммунотерапии в этой группе отсутствовала [8–10]. Как мы видим, в реальной клинической практике 23 таким пациенткам была назначена иммунотерапия в 1-й линии лечения. При этом у 3 из 23 (13%) пациенток с безрецидивным интервалом ≤12 мес после завершения антрациклин/таксан-содержащей НАХТ/АХТ был достигнут контроль болезни ≥12 мес, в том числе 1 пациентка не имеет признаков прогрессирования при наблюдении более двух лет. Все эти пациентки не имели висцеральных метастазов. Эти данные нуждаются в дополнительном осмыслении, так как демонстрируют возможность получения клинической пользы от назначения иммунотерапии в такой очень сложной и прогностически неблагоприятной когорте пациенток.

В целом у 7 пациенток (10,7%) сохранялся длительный контроль болезни ≥24 мес, в этом результаты нашей работы схожи с результатами исследования IMpassion130, в котором этот показатель составил ≈15%. Одна из этих пациенток получила атезолизумаб во 2-й линии, а одна имела короткий безрецидивный интервал <12 мес от завершения НАХТ/АХТ, что свидетельствует в ряде случаев о возможности назначения химиоиммунотерапии во 2-й и последующих линиях или при раннем рецидиве у больных с небольшой распространенностью заболевания.

В нашем исследовании наблюдалась тенденция к ухудшению показателей выживаемости в подгруппе с герминальными мутациями в генах BRCA1/2 (медиана ВБП в группе BRCA1/2 дикого типа составила 13,9 мес против 5,6 мес в группе с BRCA1/2 mut). Следует отметить, в данную подгруппу было включено всего 12 пациенток, которые ранее не получали терапию PARP-ингибиторами. Полученные нами результаты в очередной раз подчеркивают необходимость проведения исследований и пересмотра существующей последовательности применения PARP-ингибиторов и комбинированной химио- и иммунотерапии у пациенток с наличием BRCA1/2 mut и PD-L1 +.

Сбор данных из большого количества медицинских учреждений, ретроспективный характер исследования и небольшой

размер выборки накладывают ряд ограничений на интерпретацию полученных нами результатов. Ценность нашего исследования заключается в том, что оно дает представление об эффективности комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела у больных диссеминированным ТРМЖ с положительным PD-L1 статусом в реальной клинической практике.

Согласно нашим данным, во всей группе, включающей в том числе пациенток, не представленных в РКИ III фазы (раннее прогрессирование, 2-я и более поздние линии терапии), медиана ВБП при назначении комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел при диссеминированном ТРМЖ была тем не менее больше и составила 11,4 мес. При назначении комбинации атезолизумаб + наб-паклитаксел пациенткам с первично-диссеминированным РМЖ или с периодом без прогрессирования >12 мес медиана ВБП была еще больше и достигла 15,8 мес для метастатического ТРМЖ. Цифра более чем впечатляющая! Возможно, в реальной клинической практике для получения максимальной клинической пользы нужно более строго придерживаться регистрационных показаний и характеристик пациентов. С другой стороны, возможность достижения длительного контроля опухоли у больных с ранним прогрессированием или во 2+ линиях терапии (а одна из таких пациенток не прогрессирует более 2 лет) требует поиска других факторов, ассоциированных с высокой эффективностью иммунотерапии и возможностью достижения стойкого и длительного контроля роста опухоли. В завершение нашего обсуждения необходимо сказать, что иммунотерапия сыграла ключевую роль в изменении подходов к лечению как раннего, так и диссеминированного ТРМЖ, предоставив новые надежды для пациенток с этим агрессивным подтипом заболевания. Дальнейшие исследования должны быть направлены на улучшение понимания механизмов действия иммуноонкологических препаратов и разработку новых эффективных персонализированных стратегий лечения, что позволит обеспечить более благоприятные исходы для пациенток в будущем.

Сведения об авторах

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., в.н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии No 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: ganshinainna77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0105-9376; **Артамонова Елена Владимировна**, д.м.н., проф., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии No 1 отдела лекарственного лечения¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590; **Жуликов Ярослав Андреевич**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии No 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439X; **Королева Мария Владимировна**, студентка 6-го курса⁴. E-mail: mmanciss@mail.ru. ORCID: 0009-0002-0759-9848; **Жукова Людмила Григорьевна**, чл.-кор. РАН, д.м.н., зам. директора по онкологии⁵. E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4848-6938; **Филоненко Дарья Александровна**, к.м.н., зав. дневным стационаром по онкологическому профилю⁵. E-mail: shubina_d@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7224-3111; **Сухова Маргарита Витальевна**, врач-онколог⁴. E-mail: m.sukhova@nknsc.ru. ORCID: 0009-0004-7119-0160; **Анохина Екатерина Павловна**, врач-онколог химиотерапевтического дневного стационара⁵. E-mail: katy_shis94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8121-4654; **Асеева Ирина Игоревна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии No 16. ORCID: 0009-0001-5145-6863; **Аверьянова Светлана Владимировна**, к.м.н., зам. главного врача по медицинской части⁷. ORCID: 0009-0008-3023-4023; **Большакова Светлана Алексеевна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний⁸. ORCID: 0000-0002-2066-1557; **Высоцкая Виталина Васильевна**, врач-онколог, научный сотрудник отделения химиотерапии⁹. E-mail: vitad@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3800-6988; **Васильев Алексей Евгеньевич**, главный химиотерапевт Оренбургской области, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии¹⁰. ORCID: 0000-0003-0385-6798; **Волконский Михаил Викторович**, зав. дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии¹¹. E-mail: tmx19@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4060-5015; **Воронин Дмитрий Вячеславович**, врач-онколог дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии и химиотерапии⁹. ORCID: 0009-0000-7177-5311; **Валкин Дмитрий Львович**, зав. онкологическим отделением No 2¹². ORCID: 0009-0009-1089-3344; **Гольдберг Виктор**

Список литературы / References

- Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I., Hanna W.M., Kahn H.K., Sawka C.A., Lickley L.A., Rawlinson E., Sun P., Narod S.A. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin. Cancer Res.* 2007; 3: 4429-4434. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>
- Lin N.U. et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer.* 2012; 118 (22): 5463-5472.
- Sabatier R. et al. Prognostic and predictive value of PD-L1 expression in breast cancer. *Oncotarget.* 2015; 6 (7): 5449.
- Хорошилов М.В., Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Заботина Т.Н., Стилиди И.С., Жуликов Я.А. Субпопуляционный состав опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов при раннем и местнораспространенном тройном негативном раке молочной железы и его влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии. *Злокачественные опухоли.* 2023; 13 (4): 28-36.
- Khoroshilov M. V., Kovalenko E. I., Artamonova E. V., Zabolotina T. N., Stilidi I. S., Zhulikov Ya. A. Subpopulation composition of tumor-infiltrating lymphocytes in early and locally advanced triple-negative breast cancer and its impact on the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy. *Malignant tumors.* 2023; 13 (4): 28-36. (In Russ.).
- Mittendorf E. A., Philips A. V., Meric-Bernstam F., Qiao N., Wu Y., Harrington S., Su X., Wang Y., Gonzalez-Angulo A.M., Akcakanat A. et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol. Res.* 2014; 2: 361-370. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0127
- Schmid P. et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018; 379 (22): 2108-2121.
- Schmid P., Cruz C., Briteh FS, Eder JP, Tolane S, Kuter I, Nanda R, Chung C, Cassier P, Delord JP, Gordon M, Li Y, Liu B, O'Hear C, Fasso M, Molinero L, Emens LA. Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. *AACR Annual Meeting* 2017.
- Schmid P. et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet oncology.* 2020; 21 (1): 44-59.
- Emens L. A., Adams S., Barrios C. H., Diéras V., Iwata H., Loi S., Schmid P. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Annals of Oncology.* 2021; 32 (8): 983-993. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.355
- Badve S. S. et al. Determining PD-L1 status in patients with triple-negative breast cancer: lessons learned from IMpassion130. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2022; 114 (5): 664-675.
- Franzoi M. A., de Azambuja E. Atezolizumab in metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 and 131 trials-how to explain different results? *ESMO open.* 2020; 5 (6): e001112. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001112>
- Miles DW, Gligorov J, André F. et al. Primary results from IMpassion 131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC)± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol.* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142-215.J.

Статья поступила / Received 14.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 03.04.2025
Принята в печать / Accepted 04.04.2025

Евгеньевич, руководитель отделения химиотерапии⁹. E-mail: goldbergve@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4753-5283; **Дудникова Екатерина Александровна**, врач-онколог, научный сотрудник отделения химиотерапии⁹. E-mail: ekaterina.dudnikova@list.ru. ORCID: 0000-0002-82188515; **Дашин Гарик Альбертович**, д.м.н., доцент, зав. онкологическим отделением No 1¹³. ORCID: 0000-0001-6183-9764; **Жаркова Ольга Викторовна**, к.м.н., зам. главного врача¹⁴; **Зуков Руслан Александрович**, д.м.н., главный врач¹⁵, проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии¹⁶. ORCID: 0000-0002-7210-3020; **Иванов Алексей Михайлович**, зав. отделением химиотерапии¹⁶. E-mail: docsenf@bk.ru. ORCID: 0000-0001-6836-4028; **Киселева Елена Евгеньевна**, врач-онколог 4-го онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии (дневной стационар)¹⁷. ORCID: 0000-0001-9321-6350; **Косталанова Юлия Владимировна**, к.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением No 2¹⁸. ORCID: 0000-0001-7395-013; **Каганов Олег Игоревич**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии¹⁸; **Лазарева Дарья Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом дополнительного профессионального образования¹⁵, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии No 1¹⁹. E-mail: dglazareva@bk.ru. ORCID: 0009-0006-8261-6416; **Любимова Ольга Александровна**, врач-онколог, зав. отделением опухолей молочной железы и кожи²⁰; **Мыслевцев Игорь Вячеславович**, зав. химиотерапевтическим отделением²¹. ORCID: 0000-0002-6821-1432; **Михалюк Виктория Викторовна**, врач-онколог, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии²². E-mail: viktoriya-vm@yandex.ru; **Межидова Хаимат Майрбековна**, врач-онколог отделения химиотерапии²³. E-mail: megidova92@mail.ru; **Мухитова Милаяша Расиховна**, зав. дневным стационаром²⁴. E-mail: m.mukhitova@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-0741-624X; **Меньшиков Константин Викторович**, к.м.н., доцент кафедры онкологии и клинической морфологии³⁰, врач-онколог отделения химиотерапии²⁵. ORCID: 0000-0003-3734-2779; **Орлов Андрей Евгеньевич**, д.м.н., профессор, главный врач¹⁸; **Орлова Светлана Александровна**, зав. отделением химиотерапии²⁶; **Попова Наталья Олеговна**, врач-онколог, старший научный сотрудник отделения химиотерапии⁹. E-mail: popova75tomsk@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5294-778X; **Пеганова Екатерина Вячеславовна**, зав. отделением дневного стационара²⁷. ORCID: 0009-0009-1644-5278; **Печеный Александр Петрович**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии²⁸. ORCID: 0000-0002-9003-5957; **Рац Наталья Михайловна**,

врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии)²⁹. E-mail: rac81@mail.ru; **Симолина Елена Ивановна**, врач-онколог, научный сотрудник отделения химиотерапии⁷. E-mail: simolina1969@sbmail.com. ORCID: 0009-0007-6580-149X; **Султанбаев Александр Валерьевич**, к.м.н., руководитель отдела противоопухолевой лекарственной терапии²⁵. ORCID: 0000-0003-0996-5995; **Степура Юлия Евгеньевна**, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии³⁰; **Сухова Маргарита Витальевна**, врач-онколог отделения химиотерапии⁴. E-mail: m.sukhova@mknc.ru. ORCID: 0009-0004-7119-0160; **Темирсултанова Тоита Хасановна**, зав. отделением химиотерапии²³; **Усольцева Инесса Станиславовна**, врач-онколог дневного стационара отделения противоопухолевой лекарственной терапии, ассистент кафедры дополнительного профессионального образования³¹. ORCID: 0009-0003-8857-3275; **Широкова Оксана Николаевна**, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1³². E-mail: ons80@list.ru; **Шаталова Василиса Андреевна**, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии⁹; **Шайдаров Михаил Владимирович**, к.м.н., зав. отделением химиотерапии³³.

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.И. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логина» ДЗМ, Москва, Россия; ⁵ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия; ⁶ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» МЗ КК, Краснодар, Россия; ⁷ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов, Россия; ⁸ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия; ⁹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия; ¹⁰ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия; ¹¹ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Москва, Россия; ¹²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Колумнарка» ДЗМ», Москва, Россия; ¹³Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; ¹⁴ГБУЗ «Камчатский краевой онкологический диспансер», Петропавловск-Камчатский, Россия; ¹⁵ГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ¹⁶ООО «Центр иммунной и таргетной терапии», Москва, Россия; ¹⁷ГБУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия; ¹⁸ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия; ¹⁹ГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия; ²⁰ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия; ²¹ГБУЗ ММНЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия; ²²ГБУЗ ХМАО – Югры «Нижегородский онкологический диспансер», Нижневартовск, Россия; ²³ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Грозный, Россия; ²⁴ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», Казань, Россия; ²⁵ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Башкортостан», Уфа, Россия; ²⁶ГБУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия; ²⁷ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; ²⁸ГБУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», Орел, Россия; ²⁹ГБУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия; ³⁰АО «Клиника К+31», Москва, Россия; ³¹ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия; ³²ГБУЗ Россия; ³³Россия; ³⁴ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ³⁵ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия; ³⁶ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Автор для переписки: Ганшина Инна Петровна. E-mail: ganshinainna77@mail.ru

About authors

Ganshina Inna P., PhD Med, leading researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: ganshinainna77@mail.ru ORCID: 0000-0002-0105-9376; **Artamonova Elena V.**, DM Sci (habil.), head of Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1)¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. Email: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590; **Zhulikov Yaroslav A.**, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1, Dept of Drug Treatment¹. Email: yarikzhulikov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4108-439X; **Koroleva Maria V.**, 6th year student⁴. E-mail: mman-ciss@mail.ru. ORCID: 0009-0002-0759-9848; **Zhukova Lyudmila G.**, DM Sci (habil.), corr. memb. RAS, deputy director for Oncology⁵. E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4848-6938; **Filonenko Daria A.**, PhD Med, head of Outpatient Chemotherapy Dept⁶. E-mail: shubina_d@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7224-3111; **Sukhova Margarita V.**, oncologist⁴. Email: m.sukhova@mknc.ru. ORCID: 0009-0004-7119-0160; **Anokhina Ekaterina P.**, oncologist at Day Hospital Chemotherapy⁵. E-mail: koly_shts94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8121-4654; **Aseeva Irina I.**, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1⁶. ORCID: 0009-0001-5145-6863; **Averyanova Svetlana V.**, PhD Med, deputy Chief Physician for Medical Affairs⁷. ORCID: 0009-0008-3023-4023; **Bolshevikova Svetlana A.**, PhD Med, senior researcher at Laboratory of Radiation Therapy and Integrated

Methods of Treatment of Oncological Disease⁸. ORCID: 0000-0002-2066-1557; **Visotskaya Vitalina V.**, oncologist, researcher at Chemotherapy Dept⁹. E-mail: vitalad@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3800-6988; **Vasiliev Alexey E.**, chief chemotherapist of Orenburg Region, head of Dept of Antitumor Drug Therapy¹⁰. ORCID: 0000-0003-0385-6798; **Volkonskiy Mikhail V.**, head of Dept of Antitumor Drug Therapy¹¹. E-mail: mux19@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4060-5015; **Voronin Dmitry V.**, oncologist at Day Hospital for Antitumor Drug Therapy and Chemotherapy⁶. ORCID: 0009-0000-7177-5311; **Valkin Dmitry L.**, head of Oncology Dept No. 2¹². ORCID: 0009-0009-1089-3344; **Goldberg Viktor E.**, head of the Chemotherapy Dept⁹. E-mail: goldbergve@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4753-5283; **Dudnikova Ekaterina A.**, oncologist, researcher at Chemotherapy Dept⁹. E-mail: ekaterina.dudnikova@list.ru. ORCID: 0000-0002-82188515; **Dashyan Garik A.**, DM Sci (habil.), associate professor, head of Oncology Dept No. 1¹³. ORCID: 0000-0001-6183-9764; **Zharkova Olga V.**, PhD Med, deputy chief physician¹⁴; **Zukov Ruslan A.**, DM Sci (habil.), head physician¹⁵, professor, head of Dept of Oncology and Radiotherapy³⁴. ORCID: 0000-0002-7210-3020; **Ivanov Alexey M.**, head of Chemotherapy Dept¹⁶. E-mail: docsent@bk.ru. ORCID: 0000-0001-6836-4028; **Kiseleva Elena E.**, oncologist, 4th Oncology Dept of Antitumor Drug Therapy (Day Hospital)¹⁷. ORCID: 0000-0001-9321-6350; **Kostalanova Yulia V.**, PhD Med, head of h Dept of Chemotherapy No. 2¹⁸. ORCID: 0000-0001-7395-013; **Kaganov Oleg I.**, DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology¹⁸; **Lazareva Darya G.**, PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy with a Course in Additional Professional Education³⁵, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹⁹. E-mail: dgkazareva@bk.ru. ORCID: 0009-0006-8261-6416; **Lyubimova Olga A.**, oncologist, head of Dept of Breast and Skin Cancer²⁰; **Myslevtsev Igor V.**, head of Dept of Chemotherapy²¹. ORCID: 0000-0002-6821-1432; **Mikhalyuk Victoria V.**, oncologist, head of Dept of Antitumor Drug Therapy²². E-mail: viktoriya-vm@yandex.ru; **Mezhidova Khalimat M.**, oncologist at Dept of Chemotherapy²³. E-mail: megidova92@mail.ru; **Mukhitova Milyausha R.**, head of Dept of Day Hospital²⁴. E-mail: m.mukhitova@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-0741-624X; **Menshikov Konstantin V.**, PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Clinical Morphology²⁶, oncologist at Chemotherapy Dept²⁵. ORCID: 0000-0003-3734-2779; **Orlov Andrey E.**, DM Sci (habil.), professor, chief physician¹⁸; **Orlova Svetlana A.**, head of Dept of Chemotherapy²⁶; **Popova Natalia O.**, oncologist, senior researcher at Chemotherapy Dept⁹. E-mail: popova75tomsk@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5294-778X; **Peganova Ekaterina V.**, head of Dept of Day Hospital²⁷. ORCID: 0009-0009-1644-5278; **Petchoniya Alexander P.**, PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy²⁸. ORCID: 0000-0002-9003-5957; **Rats Natalia M.**, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy (Chemotherapy)²⁹. E-mail: rac81@mail.ru; **Simolina Elena I.**, oncologist, researcher at Chemotherapy Dept⁹. E-mail: simolina1969@sbmail.com. ORCID: 0009-0007-6580-149X; **Sultanbaev Alexander V.**, PhD Med, head of Dept of Antitumor Drug Therapy²⁵. ORCID: 0000-0003-0996-5995; **Stepura Yulia E.**, head of Dept of Antitumor Drug Therapy³⁰; **Sukhova Margarita V.**, oncologist at Chemotherapy Dept⁴. E-mail: m.sukhova@mknc.ru. ORCID: 0009-0004-7119-0160; **Temirsultanova Toita H.**, head of Dept of Chemotherapy²³; **Usoltseva Inessa S.**, oncologist at Day Hospital of the Antitumor Drug Therapy Dept, assistant at Dept of Continuing Professional Education³¹. ORCID: 0009-0003-8857-3275; **Shirokova Oksana N.**, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1³². E-mail: ons80@list.ru; **Shatalova Vasilisa A.**, PhD Med, oncologist at Dept of Chemotherapy⁹; **Shaydarov Mikhail V.**, PhD Med, head of Dept of Chemotherapy³³.

¹N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; ⁴A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia; ⁵Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia; ⁶Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia; ⁷Regional Clinical Oncology Dispensary, Saratov, Russia; ⁸Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Moscow, Russia; ⁹Research Institute of Oncology – Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ¹⁰Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russia; ¹¹Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia; ¹²Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarok», Moscow, Russia; ¹³N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; ¹⁴Kamchatka Regional Oncology Dispensary, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia; ¹⁵Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A. I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁶Center for Immune and Targeted Therapy, Moscow, Russia; ¹⁷Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁸Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia; ¹⁹Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul, Russia; ²⁰Perm Regional Oncology Dispensary, Perm, Russia; ²¹S. P. Botkin Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow, Russia; ²²Nizhnevartovsk Oncology Dispensary, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Nizhnevartovsk, Russia; ²³Republican Oncology Dispensary, Grozny, Russia; ²⁴Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M. Z. Sigal, Kazan, Russia; ²⁵Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia; ²⁶Republican Clinical Oncology Dispensary, Cheboksary, Russia; ²⁷Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia; ²⁸Orel Oncology Dispensary, Orel, Russia; ²⁹Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia; ³⁰JSC K+31 Clinic, Moscow, Russia; ³¹Sakhlin Regional Oncology Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia; ³²Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Yekaterinburg, Russia; ³³Tolyatti City Clinical Hospital No. 5, Tolyatti, Russia; ³⁴Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; ³⁵Altai State Medical University, Barnaul, Russia; ³⁶Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author: Ganshina Inna P. E-mail: ganshinainna77@mail.ru

Для цитирования: Ганшина И.П., Артамонова Е.В., Жуликов Я.А., Королева М.В., Жукова Л.Г., Филоненко Д.А., Сухова М.В., Анوخина Е.П., Асеева И.Г., Аверьянова С.В., Болшевикова С.А., Высотская В.В., Васильев А.Е., Волконский М.В., Воронин Д.В., Валкин Д.А., Гольдберг В.Е., Дудникова Е.А., Дашян Г.А., Жаркова О.В., Зук Р.А., Иванов А.М., Киселева Е.Е., Косталанова Ю.В., Кaganov O.И., Лазарева Д.Г., Любимова О.А., Мыслевцев И.В., Михалюк В.В., Межидова Х.М., Мухитова М.Р., Меньшиков К.В., Орлов А.Е., Орлова С.А., Попова Н.О., Пеганова Е.В., Печеный А.П., Рац Н.М., Симолина Е.И., Султанбаев А.В., Степура Ю.Е., Сухова М.В., Темирсултанова Т.Х., Усольцева И.С., Широкова О.Н., Шаталова В.А., Шайдаров М.В. Эффективность комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела в лечении больных метастатическим тройным негативным раком молочной железы в реальной клинической практике. Медицинский алфавит. 2025; (11): 17–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-17-24>

For citation: Ganshina I. P., Artamonova E. V., Zhulikov Ya. A., Koroleva M. V., Zhukova L. G., Filonenko D. A., Sukhova M. V., Anokhina E. P., Aseeva I. G., Averyanova S. V., Bolshevikova S. A., Vysotskaya V. V., A. E. Vasiliev, Volkonskiy M. V., Voronin D. V., Valkin D. L., Goldberg V. E., Dudnikova E. A., Dashyan G. A., Zharkova O. V., Zukov R. A., Ivanov A. M., Kiseleva E. E., Kostalanova Yu. V., Kaganov O. I., Lazareva D. G., Lyubimova O. A., Myslevtsev I. V., Mikhalyuk V. V., Mezhidova H. M., Mukhitova M. R., Menshikov K. V., Orlov A. E., Orlova S. A., Popova N. O., Peganova E. V., Pecheny A. P., Rats N. A., Simolina E. I., Sultanbaev A. V., Stepura Yu. E., Sukhova M. V., Temirsultanova T. H., Usoltseva I. S., Shirokova O. N., Shatalova V. A., Shaidorov M. V. Atezolizumab and nab-paclitaxel for advanced triple-negative breast cancer in real-world practice. Medical alphabet. 2025; (11): 17–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-17-24>



Хирургическое лечение больных мелкоклеточным раком легкого

А. А. Аксарин^{1,2}, М. Д. Тер-Ованесов³, С. М. Копейка², А. Б. Волкинский², И. А. Ивахненко⁴,
П. А. Григорьев⁵, Е. В. Билан⁵, Н. В. Рагулина⁶

¹БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

²БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴БУ «Нижевартовский онкологический диспансер», Нижневартовск, Россия

⁵БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

⁶БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) является одной из самых агрессивных форм опухолей. В настоящее время продолжаются дискуссии о роли хирургии в лечении больных МРЛ.

Цель. Оценить прогностическое влияние хирургии на отдаленные результаты лечения больных мелкоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 7549 больных раком легкого, диагностированных в Югре с 2002 по 2022 г. В исследование включен 71 пациент с МРЛ, перенесший радикальное хирургическое лечение. Лобэктомия была выполнена у 49 пациентов, пневмонэктомия – у 22. Систематическая лимфодиссекция (СЛД) выполнена 59 пациентам (83,1 %).

Результаты. В I стадию десятилетняя выживаемость составила 65,8 %, во II стадию – 33,2 %, в III стадию – 14,4 %. Отдаленные результаты хирургического лечения МРЛ имели существенную зависимость от состояния региональных лимфоузлов: при N₀ 10-я ОВ была 53,1 %, при N₁ 10-я ОВ – 30,6 %, при N₂ – 15,1 %. Десятилетняя выживаемость при СЛД значительно превосходила другие вмешательства на лимфатическом коллекторе и составила 42,0 %, в то время как при селективной лимфодиссекции 10-я ОВ была только 20,0 %.

Выводы. Удовлетворительные отдаленные результаты у больных с I и II стадией МРЛ указывают на необходимость включения в лечебный арсенал радикального хирургического компонента в комплексное лечение больных МРЛ. Оптимальным объемом хирургического лечения является лобэктомия с систематической лимфодиссекцией. Хирургическое лечение может быть проведено у больных с IIIA и IIIB стадией МРЛ при регрессе опухоли после индукционной лекарственной терапии или химиолучевой терапии, а также в случае развития жизнеугрожающих осложнений. Для определения показаний к хирургическому лечению в данной когорте больных требуется проведение проспективных исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелкоклеточный рак легкого, хирургическое лечение, лобэктомия, пневмонэктомия, систематическая лимфодиссекция, селективная лимфодиссекция, общая выживаемость.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surgery in the treatment of small cell lung cancer

A. A. Aksarin^{1,2}, M. D. Ter-Ovanesov³, S. M. Kopeyka², A. B. Volkivskiy², I. A. Ivakhnenko⁴,
P. A. Grigoriev⁵, E. V. Bilan⁵, N. V. Ragulina⁶

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴ Nizhnevartovsk Oncology Dispensary, Nizhnevartovsk, Russia

⁵ District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

⁶ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

SUMMARY

Background. Small cell lung cancer (SCLC) is one of the most aggressive forms of lung tumors. Currently, there are ongoing discussions about the role of surgery in the treatment of patients with SCLC.

The purpose of the study: does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung cancer (SCLC)?

Methods. The material for the study was 7549 patients with lung cancer diagnosed in Ugra from 2002 to 2022. 71 SCLC with stage I to III undergoing surgical resection were enrolled. Lobectomy was performed in 49 patients, pneumonectomy in 22. Systematic nodal dissection (SND) was performed in 59 patients (83.1 %).

Results. In stage I, the ten-year overall survival rate was 65.8 %, in stage II – 33.2 %, in stage III – 14.4 % (p=0,001). Remote results of surgical treatment of SCLC had a significant dependence on the state of regional lymph nodes: with N₀, the 10-year OS was 53.1 %, with N₁ the 10-year OS was 30.6 %, with N₂ – 15.1 % (p=0,003). Ten-year OS with SND was significantly exceeded other dissections on the lymphatic collector to 42.0 %, while with sampling nodal dissection the 10-year OS was only 20.0 % (p=0,028).

Conclusion. Good remote results in patients with stage I and II SCLC indicate the need to include surgery in the complex treatment of patients with SCLC. The optimal volume of surgery is lobectomy with systematic nodal dissection. Surgery can be performed in patients with stage IIIA and IIIB SCLC in case of tumor regression after induction chemo- or chemoradiotherapy, as well as in case of life-threatening complications. Prospective studies are required to determine the indications for surgery in this cohort of patients.

KEYWORDS: small cell lung cancer, surgery, lobectomy, pneumonectomy, systematic nodal dissection, sampling nodal dissection, overall survival.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) относится к нейроэндокринным опухолям легкого и составляет 10–15% от всех новых случаев рака легкого [1–6]. Особенности МРЛ являются быстрое развитие заболевания, раннее лимфогенное метастазирование, частое диагностирование в распространенной стадии [2, 5, 7]. Из-за высокой чувствительности опухоли к цитостатическим препаратам основными методами лечения являются лекарственная и лучевая терапия. Данные рекомендации о консервативном лечении основаны на старых исследованиях [1]. Применение только консервативного противоопухолевого лечения позволяет достичь скромных отдаленных результатов – около 5,0% 5-летняя общая выживаемость [1–3, 8].

Ранее хирургическое лечение МРЛ практически не рассматривалось как опция лечения [9]. По данным исследования Medical Research Council 1969 г., пациенты, перенесшие лучевую терапию, достигали пятилетней выживаемости, в то время как больные после хирургического лечения не переживали пятилетний рубеж [1]. При этом из группы хирургического лечения радикальная операция была выполнена только 48% больных, 34% выполнена эксплоративная торакотомия, а 18% вообще не были оперированы. Хирургическое вмешательство стало рассматриваться как возможная опция лечения у больных МРЛ в ряде научных работ в I–II стадии [4–6, 8, 10–17].

Согласно третьей версии NCCN Guidelines Small Cell Lung Cancer, хирургическое лечение возможно у больных T1–2N0M0 стадии МРЛ. После комплексного хирургического этапа всем пациентам показана системная лекарственная терапия. Пациентам с поражением лимфоузлов показано проведение лучевой терапии [3, 4, 6].

В исследовании W. Eberhardt и соавт. больные с IB–IIA стадией получали четыре курса ЕР с последующим хирургическим лечением, а пациенты с IIB–IIIA стадией получали три курса ЕР с курсом лучевой терапии и хирургическое лечение. Медиана выживаемости и пятилетняя ОВ у всех пациентов составили 36 месяцев и 46%. При достижении R0 резекции пятилетняя ОВ составила 63%, а медиана 68 месяцев [18].

В исследовании Lim и соавт. у 59 прооперированных пациентов в I–III стадии МРЛ 1-летняя и пятилетняя ОВ достигла 76 и 52% соответственно [19].

Большинство авторов указывают, что хороших отдаленных результатов в хирургическом лечении больных МРЛ удалось достичь только при pN0 [12, 20–22].

Многие исследователи сообщают о хорошей пятилетней ОВ (33,0–52,6%), полученной при выполнении лобэктомии по сравнению с меньшим или большим объемом резекции легкого (сегментэктомия и пневмонэктомия) (13,0–31,8%) [13, 23–25].

В 2015 г. Т. Takenaka и соавт. опубликовали свой эксперимент с участием 277 пациентов с МРЛ. Пятилетняя выживаемость наблюдалась у 44 прооперированных пациентов I стадии по сравнению с неоперированными пациентами (62% против 25%) ($p < 0,01$) [8].

В двух РКИ и 13 ретроспективных исследованиях (41 483 пациента) хирургическая резекция значительно

улучшила ОВ по сравнению с нехирургическим лечением в ретроспективных исследованиях, но не в РКИ. При анализе подгрупп лобэктомия была связана с улучшением ОВ при I, II и III стадии [26].

В ретроспективном исследовании J. Yuequan и соавт. у больных МРЛ во II стадии лучшие результаты получены при выполнении пневмонэктомии по сравнению с лобэктомией: пятилетняя ОВ – 31,6% в группе пневмонэктомии и 16,7% в группе лобэктомии [27]. Однако в III стадии отдаленные результаты после лобэктомии и пневмонэктомии уже не отличались. Возможно, такая разница зависела от объема лимфодиссекции, информация об объеме которой не приведена.

N. Motas и соавт. приводят хорошие отдаленные результаты спасительной хирургии при МРЛ IA–IIIC стадиях – 5-летняя ОВ достигла 66% [28].

По данным L. Yu и соавт., хирургическое лечение в сочетании с адъювантной терапией может улучшить результаты лечения пациентов с pN1 и стать новым методом лечения МРЛ [29].

В ретроспективном исследовании из 342 оперированных больных лобэктомия улучшила ОВ у пациентов с T3–4N0M0/T1–4N1–2M0 МРЛ, в то время как пневмонэктомия продемонстрировала тенденцию к улучшению ОВ без статистической значимости, а сублобарная резекция не оказала влияния на выживаемость [30].

Таким образом, показания к хирургическому вмешательству при мелкоклеточном раке легкого до сих пор остаются дискуссионными и представляют широкую палитру от полного отказа в хирургическом лечении до обширных хирургических вмешательств вплоть до ПИВ стадии. И если при I стадии заболевания многие авторы допускают хирургическое лечение, то отношение к оперативному лечению при II и III стадии диаметрально противоположное [3–5, 11, 12, 31, 32].

Цель

Оценить прогностическое влияние хирургии на отдаленные результаты лечения больных мелкоклеточным раком легкого.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили 7549 больных раком легкого, впервые диагностированные в ХМАО – Югре в период с 2002 по 2022 г. Стадирование опухолей осуществлялось по классификации TNM 8-го издания UICC. Морфологическая верификация была у 6310 пациентов (83,6%).

Среди всех гистологически верифицированных опухолей мелкоклеточный рак диагностирован в 10,8±0,4% случаев. Преобладающими формами были плоскоклеточный рак, аденокарцинома и крупноклеточный рак: 56,2±0,7, 26,6±0,6 и 3,2±0,2% соответственно.

За период наблюдения только в 2011 г. доля МРЛ достигала 14,6%, затем вновь снизилась до 10,8%. В целом МРЛ в Югре встречается реже, чем в мире.

Из всех больных МРЛ радикальное хирургическое лечение было выполнено 71 больному, которые и легли

в основу исследования. Пациенты были оперированы в период с 1.01.2002 по 31.12.2022 в онкологических учреждениях Югры: БУ «Сургутская окружная клиническая больница», БУ «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска, БУ «Нижневартовский онкологический диспансер». Отдаленные результаты были прослежены до 1.01.2024. Чаще МРЛ болели мужчины – 58 (81,7%). Женщин было в 4,5 раза меньше – 13 (18,3%).

Средний возраст оперированных больных составил $55,0 \pm 7,4$ года. Вне зависимости от гендерной принадлежности пациенты оперированы в трудоспособном возрасте с 41 до 60 лет – 53 (74,6%) (табл. 1). Возрастной диапазон составил 42–68 лет.

Среди пациентов преобладали IB, IIB и IIIA стадии: 16,9, 23,9 и 29,6% соответственно. Более половины больных составили пациенты с местно-распространенным опухолевым процессом.

По стороне поражения преобладало правое легкое – 40 (56,3%) (табл. 2). Пациенты с опухолью в левом легком оперированы в 31 (43,7%) случае. Расположение опухоли в верхней доле (49,3%) преобладало над другими локализациями: нижняя доля – 33,8%, средняя доля – 22,5%. Поражение главного бронха справа было в одном случае, слева – в двух случаях.

В основном диагностирована периферическая форма рака – 60,6%, центральная – 39,4% (табл. 3). Центральная клиничко-анатомическая форма диагностирована в правом легком в 57,1% (16), а слева – в 42,9% (12). В верхней и нижней доле было по 11 случаев, по три случая – в средней доле и главном бронхе. При периферической клиничко-анатомической форме в 55,8% (24) опухоль была в верхней доле, в 30,2% (13) – в нижней доле и в 14,0% (6) – в средней доле.

Вне зависимости от стороны поражения больные чаще всего оперировались в IIIA стадию (табл. 4).

При локализации опухоли в правом легком на втором месте были пациенты с IIB стадией (25,0%), на третьем месте – с IA и IIB стадией (15,0%). При локализации опухоли в левом легком по убыванию больные оперированы в стадии IB, IIB, IA, IIB и IIA (22,6, 22,6, 12,9, 9,7, 3,2 соответственно).

Объем и характер оперативного лечения больных МРЛ

Всем пациентам выполнены анатомические резекции – от лобэктомии до пневмонэктомии. Лобэктомий выполнено 43 (60,6%), билобэктомий – 6 (8,4%), пневмонэктомий – 22 (31,0%) (табл. 5).

Объем операций на легочной ткани зависел от клиничко-анатомической формы. При периферическом раке в 90,7% случаев выполнены лобэктомии и билобэктомии. При центральном раке чаще выполнялись пневмонэктомии – 64,3% (табл. 6).

Систематическая лимфодиссекция выполнена большинству пациентов – 59 (83,1%), селективная лимфодиссекция выполнена пятерым (7,0%), семерым (9,9%) выполнялась только биопсия лимфоузлов при подозрении на метастатическое поражение.

Комплексное лечение применено у 56 больных (78,9%) (табл. 7).

Таблица 1
Характеристики оперированных пациентов

Стадии	Число наблюдений	Из них в возрастных группах	
		41–60 лет	61–70 лет
Стадия IA	10 (14,1%)	4	6
Стадия IB	12 (16,9%)	9	3
Стадия IIA	2 (2,8%)	2	0
Стадия IIB	17 (23,9%)	17	0
Стадия IIIA	21 (29,6%)	16	5
Стадия IIIB	9 (12,7%)	5	4
Всего	71	53 (74,6%)	18 (25,4%)

Таблица 2
Локализация опухоли

Локализация	В правом легком	В левом легком	Всего
Верхняя доля	17 (42,5%)	18 (58,1%)	35 (49,3%)
Средняя доля	9 (22,5%)	–	9 (12,7%)
Нижняя доля	13 (32,5%)	11 (35,5%)	24 (33,8%)
Главный бронх	1 (2,5%)	2 (6,4%)	4 (4,2%)
Всего	40 (56,3%)	31 (43,7%)	71

Таблица 3
Характеристика больных с учетом клиничко-анатомической формы

Локализация	Число наблюдений	Процент
Центральный	28	39,4
Периферический	43	60,6
Итого	71	100

Таблица 4
Соотношение стадии заболевания от стороны поражения при МРЛ

Стадия	Правое легкое		Левое легкое	
	Частота	%	Частота	%
Стадия IA	6	15,0	4	12,9
Стадия IB	5	12,5	7	22,6
Стадия IIA	1	2,5	1	3,2
Стадия IIB	10	25,0	7	22,6
Стадия IIIA	12	30,0	9	29,0
Стадия IIIB	6	15,0	3	9,7
Итого	40		31	

Таблица 5
Объем операций на легком при МРЛ

Объем операций	Число наблюдений	Процент
Лобэктомия	43	60,6
Билобэктомия	6	8,4
Пневмонэктомия	22	31,0
ВСЕГО	71	100

Таблица 6
Объем операций в зависимости от клиничко-анатомической формы МРЛ

Объем операций	Центральный рак	Периферический рак
Лобэктомия, билобэктомия	10 (35,7%)	39 (90,7%)
Пневмонэктомия	18 (64,3%)	4 (9,3%)
ВСЕГО	28	43

Таблица 7
Методы лечения больных МРЛ

Метод	Частота	Процент
Хирургический	15	21,1
Хирургия + АПХТ	38	53,5
Хирургия + АПХТ + ЛТ	18	25,4
Итого	71	100

Таблица 8
Зависимость метода лечения от стадии МРЛ

Стадия	Метод лечения		
	Хирургия	Хирургия + АПХТ	Хирургия + АПХТ + ЛТ
Стадия IA	3	5	2
Стадия IB	6	5	1
Стадия IIA	–	1	1
Стадия IIB	2	11	4
Стадия IIIA	2	13	6
Стадия IIIB	2	3	4
Итого	15	38	18

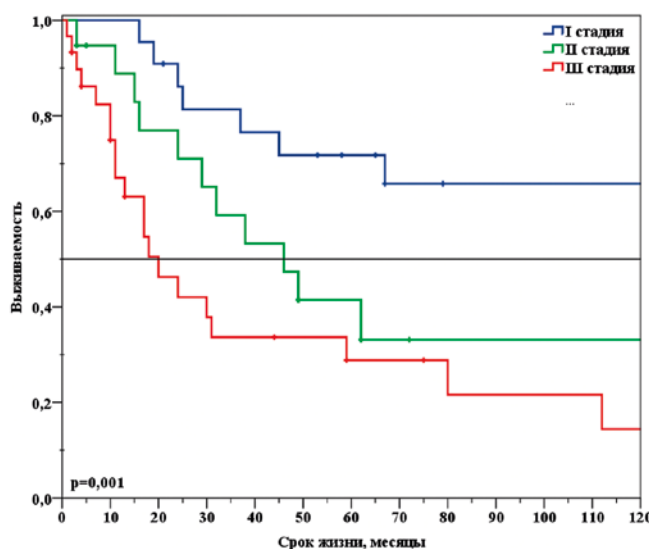


Рисунок 1. Общая выживаемость больных МРЛ

Всем им выполнена адъювантная полихимиотерапия (АПХТ). Также у 18 пациентов проведена послеоперационная лучевая терапия. В 15 случаях проведено только хирургическое лечение (21,1 %).

В 70 % случаев у больных с IA стадией проведено комплексное лечение, у двух с лучевой терапией. Двое пациентов отказались от ПХТ (табл. 8). У половины пациентов с IB стадией выполнено только хирургическое лечение, у второй половины – комплексное лечение.

При IIA стадии всем пациентам проведено комплексное лечение. Во IIB стадию 15 пациентов (88,2 %) получили комплексное лечение. Один пациент отказался от лекарственной терапии. Один пациент не получил комплексное лечение из-за развившегося послеоперационного осложнения – несостоятельность швов бронха (НШБ) и эмпиемы плевры.

В IIIA стадию комплексное лечение проведено практически всем пациентам (19), за исключением двоих. Один отказался от лекарственной терапии, у второго из-за послеоперационных осложнений – НШБ и эмпиемы плевры.

В IIIB стадию комплексное лечение проведено всем пациентам (7), кроме двух. У одного – из-за развития осложнений и послеоперационного летального исхода, а второй отказался от продолжения специализированного лечения.

Части больным (8–11,3 %) при их согласии проведено профилактическое облучение головного мозга в СОД 24 Гр.

Послеоперационный период протекал с развитием осложнений у 10 больных (14,1 %). Всего было пять «хирургических» и шесть «терапевтических» осложнений (у одного больного сочетание осложнений). У четырех больных развилась несостоятельность швов бронха. В одном случае нагноение послеоперационной раны. Среди терапевтических преобладали пневмонии (3), дыхательная недостаточность (2) и нарушение ритма сердца – 1. В одном случае развитие НШБ, эмпиемы и пневмонии привело к летальному исходу (1,4 %).

Наблюдение за всеми пациентами было осуществлено до 01.01.2024. Всего из наблюдения выбыло 4 пациента (5,6 %) по причине выезда на постоянное место жительства в другие регионы России.

Весь статистический анализ был проведен с помощью IBM SPSS 25.

Основным критерием считалась общая и безрецидивная десятилетняя выживаемость. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Мейера с логарифмическим ранговым тестом с целью оценки значимых различий.

С целью контроля статистической значимости полученных результатов использовали критерии Breslow и Tarone-Ware.

Результаты

В I стадию (n=22) общая пятилетняя выживаемость достигла 71,8±9,8 %, десятилетняя – 65,8±10,6 % (log rank, p=0,001) (рис. 1). Тринадцать пациентов с I стадией получили комплексное лечение (59,1 %).

Во II стадию (n=19) общая пятилетняя выживаемость составила 41,4±12,0 %, десятилетняя – 33,2±12,1 %. Комплексное лечение было проведено семнадцати больным со II стадией.

В III стадию (n=30) пятилетняя ОВ достигла 28,8±9,3 %, а десятилетняя – 14,4±8,6 %. Двадцати пяти из них было проведено комплексное лечение.

Медиана ОВ при I стадии не была достигнута, при II стадии составила 46,0±11,6 мес, при III стадии – 20,0±5,2 мес.

При I стадии безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 59,1±10,5 %, десятилетняя – 51,7±11,5 % (рис. 2). При II стадии пятилетняя БРВ составила 29,8±11,1 %, десятилетняя БРВ не изменилась. При III стадии пятилетняя БРВ достигла 22,4±8,6 %, а десятилетняя – 14,9±8,3 %. Медиана безрецидивной выживаемости при I стадии не была достигнута, при II стадии составила 23,0±10,8 мес, при III стадии – 12,0±1,0 мес. Полученные результаты были статистически значимыми (log rank, p=0,002).

При анализе зависимости общей выживаемости от размеров первичной опухоли полученные различия были статистически незначимыми (log rank, p=0,069) (рис. 3).

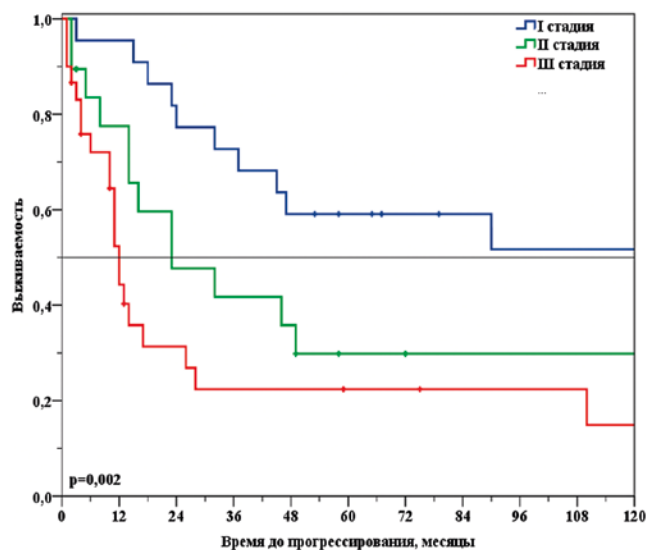


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных МРЛ

Общая пятилетняя выживаемость при pT_1 , pT_2 , pT_3 и pT_4 составила $57,8 \pm 13,2$, $50,5 \pm 9,1$, $30,0 \pm 16,0$ и $25,0 \pm 15,3$ % соответственно. Общая десятилетняя выживаемость при pT_1 , pT_2 составила $49,5 \pm 13,6$ и $41,9 \pm 9,4$ % соответственно. У больных с первичной опухолью с pT_3 максимальный срок наблюдения был 75 мес, а с pT_4 – 80 мес. Медиана ОВ при pT_1 была $62,0 \pm 53,5$, при pT_2 – $67,0 \pm 52,4$, pT_3 – $49,0 \pm 15,2$, pT_4 – $18,0 \pm 9,2$ мес.

В отличие от общей выживаемости, безрецидивная выживаемость при pT_1 и pT_2 была статистически значимо лучше, чем при pT_3 и pT_4 (log rank, $p=0,021$) (рис. 4). БРВ пятилетняя при pT_1 , pT_2 и pT_3 составила $47,2 \pm 12,9$, $44,1 \pm 9,1$ и $19,0 \pm 12,0$ %. При pT_4 максимальный срок наблюдения был 59 мес, и БРВ в этот срок составила $12,5 \pm 11,7$ %.

БРВ десятилетняя при pT_1 и pT_2 составила $47,2 \pm 12,9$ и $34,7 \pm 9,3$ % соответственно. Десятилетняя БРВ при pT_3 не достигнута. Медиана БРВ при pT_1 , pT_2 , pT_3 и pT_4 составила 49,0; 37,0; 13,0 и 12,0 мес соответственно.

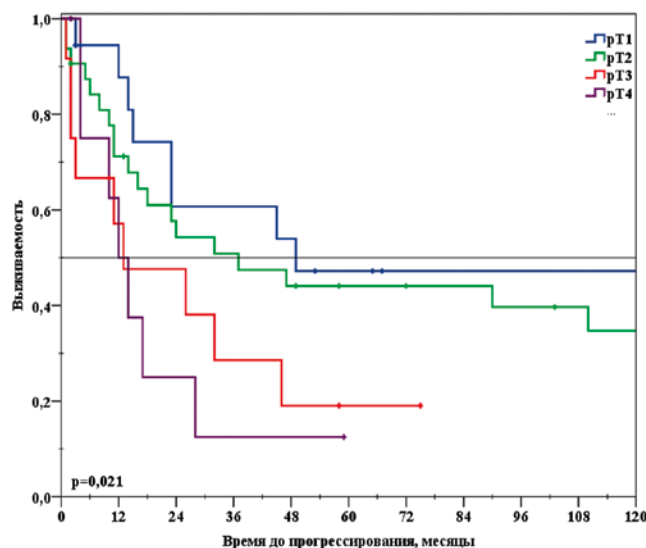


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость при хирургическом лечении больных МРЛ в зависимости от размеров первичной опухоли (pT)

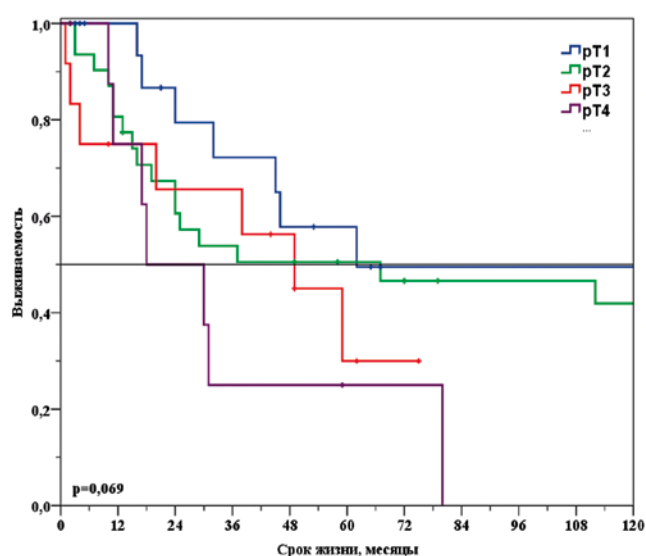


Рисунок 3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от размера первичной опухоли (pT)

Общая выживаемость пациентов с различными патологическими N стадиями статистически значимо отличалась (log rank, $p=0,003$) (рис. 5). Общая пятилетняя выживаемость при pN_0 составила $57,6 \pm 9,3$ %, при pN_1 – $45,9 \pm 12,7$ %, pN_2 – $22,7 \pm 9,9$ %. ОВ десятилетняя при pN_0 , pN_1 , pN_2 составила $53,1 \pm 9,6$, $30,6 \pm 15,1$ и $15,1 \pm 9,1$ % соответственно (Lohinai Z. et al., 2019).

Медиана выживаемости при pN_0 не была достигнута, при pN_1 составила $59,0 \pm 20,5$ мес, а при pN_2 – $17,0 \pm 4,0$ мес.

БРВ в зависимости от наличия и уровня поражения регионарных лимфоузлов была также статистически значимая (log rank, $p=0,021$) (рис. 6). Медиана БРВ у пациентов с отсутствием регионарных метастазов (pN_0) составила $46,0 \pm 8,9$ мес, при поражении лимфоузлов pN_1 – $14,0 \pm 5,8$ мес, при метастазировании в средостенные лимфоузлы – $11,0 \pm 1,4$ мес. Пятилетняя БРВ при pN_0 , pN_1 , pN_2 достигла $44,9 \pm 9,2$, $37,3 \pm 11,8$ и $23,01 \pm 10,0$ соответственно. Десятилетняя БРВ при отсутствии регионарных метастазов (pN_0) была $39,9 \pm 9,5$ %, при pN_1 – $37,3 \pm 11,8$ %, при pN_2 – $15,3 \pm 9,2$ %.

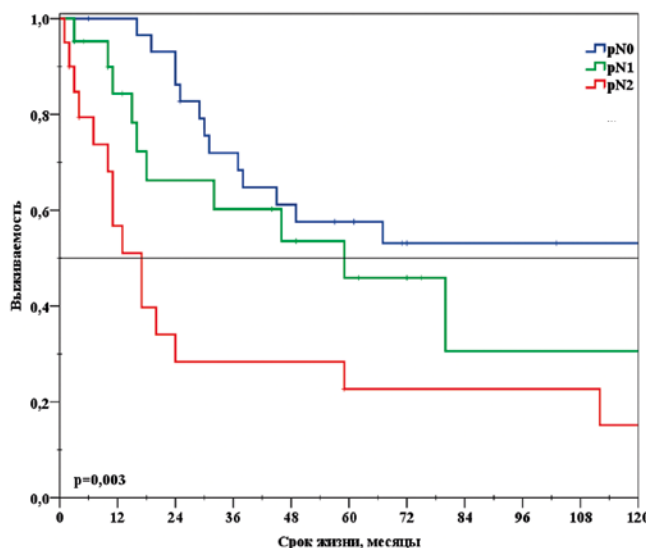


Рисунок 5. Отдаленные результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от состояния внутригрудных лимфоузлов

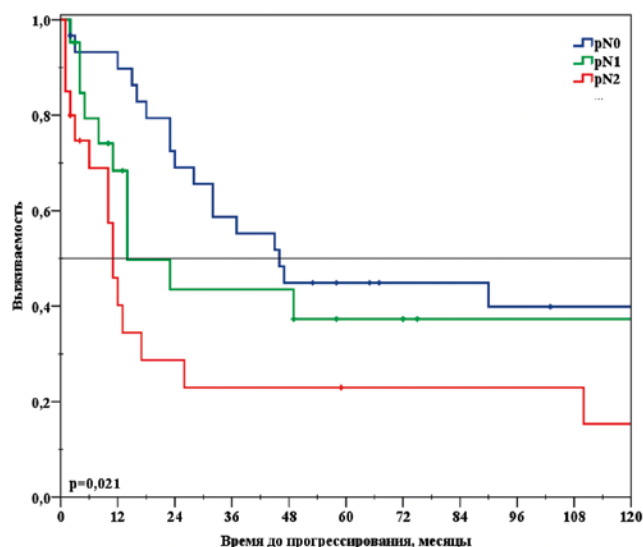


Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость при хирургическом лечении больных МРЛ в зависимости от состояния внутригрудных лимфоузлов

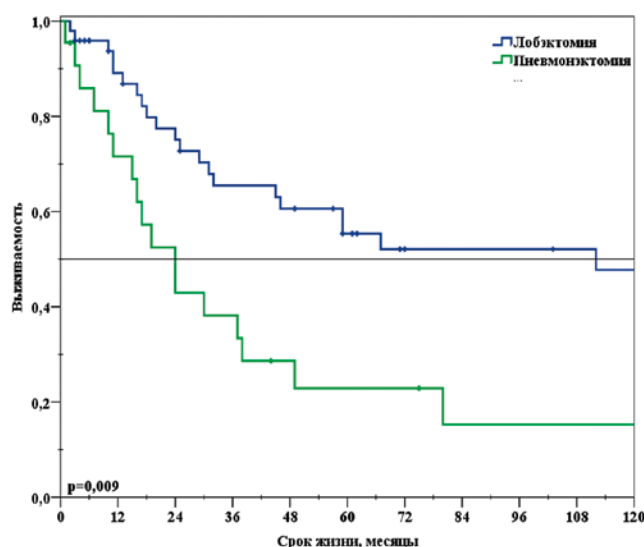


Рисунок 7. Отдаленные результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от объема хирургического вмешательства на легком

Отдаленные результаты были статистически значимо лучше при выполнении лобэктомии, чем после органосохраняющих операций (log rank, $p=0,009$) (рис. 7). Пятилетняя ОВ после лобэктомии достигла $55,4 \pm 7,7\%$, в то время как после пневмонэктомии – $22,9 \pm 9,4\%$. Десятилетняя общая выживаемость после органосохраняющих операций в три раза превышала ОВ после пневмонэктомии: $47,8 \pm 8,4$ и $15,3 \pm 8,8\%$. Медиана выживаемости после органосохраняющих операций (лобэктомия) была в 4,5 раза дольше, чем после пневмонэктомии: $112,0 \pm 47,6$ и $24,0 \pm 5,2$ мес. соответственно.

Лучшие отдаленные результаты были получены у больных, которым выполнили систематическую лимфодиссекцию по сравнению с селективной лимфодиссекцией (log rank, $p=0,028$) (рис. 8).

Общая пятилетняя выживаемость больных после выполнения СЛД составила $51,5 \pm 7,0\%$, в то время как после селективной лимфодиссекции была $40,0 \pm 17,9\%$. Наблюдение

за больными, которым не была выполнена лимфодиссекция, составило 49 мес, и ОВ составила $14,3 \pm 13,2\%$. Особенно преимущество систематической лимфодиссекции перед селективной лимфодиссекцией проявилось на рубеже десятилетней общей выживаемости: $42,0 \pm 7,6$ и $20,0 \pm 17,9\%$ соответственно. Медиана выживаемости при систематической лимфодиссекции достигла $62,0 \pm 38,0$ мес., при селективной лимфодиссекции – $46,0 \pm 23,0$ мес., а в отсутствие лимфодиссекции – $19,0 \pm 15,7$ мес.

Также статистически значимые преимущества в БРВ были получены у больных при выполнении СЛД (log rank, $p=0,05$) (рис. 9).

Пятилетняя БРВ при выполнении СЛД и селективной лимфодиссекции составила $41,4 \pm 6,8$ и $20,0 \pm 17,9\%$ соответственно. Наблюдение за больными, которым не была выполнена лимфодиссекция, составило 49 мес (БРВ – $14,3 \pm 13,2\%$). Только у больных с СЛД была достигнута десятилетняя БРВ – $37,9 \pm 7,1\%$. У больных с селективной

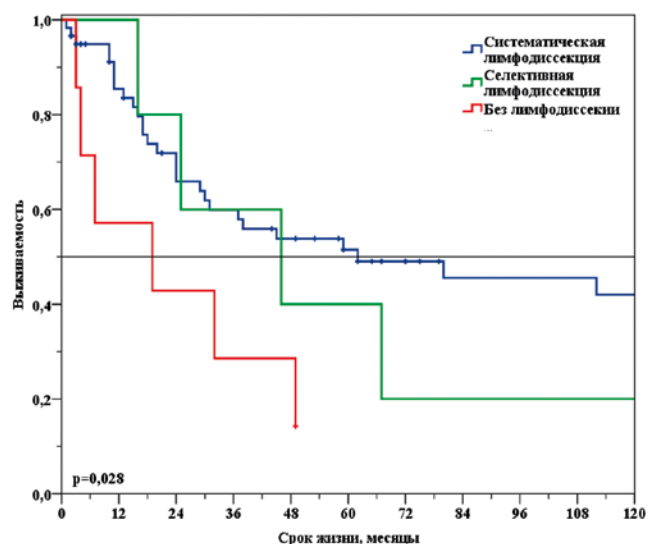


Рисунок 8. Отдаленные результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от объема лимфодиссекции

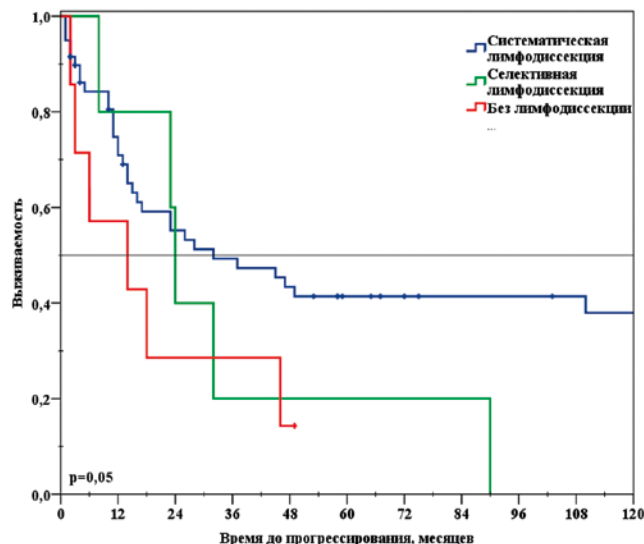


Рисунок 9. Безрецидивная выживаемость хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от объема лимфодиссекции

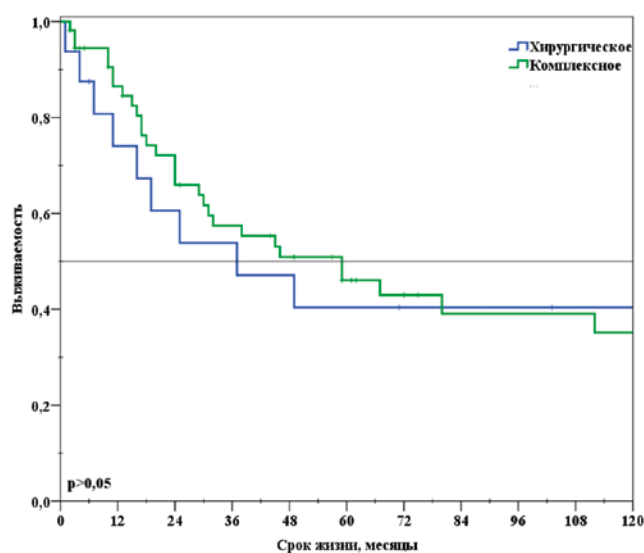


Рисунок 10. Отдаленные результаты комплексного и хирургического лечения больных МРЛ

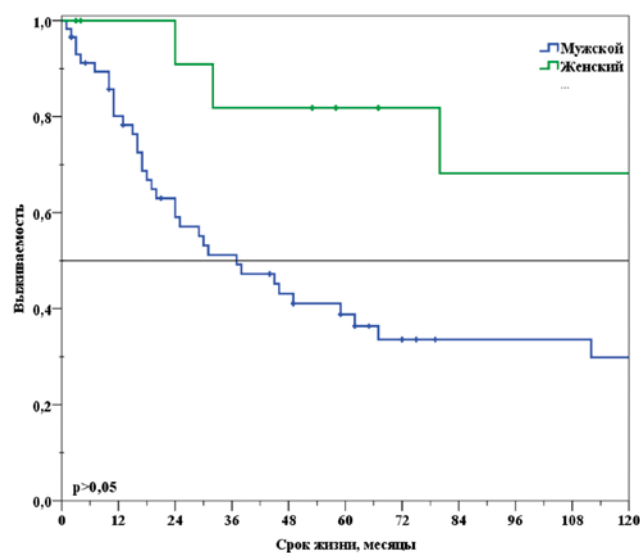


Рисунок 11. Отдаленные результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от пола

лимфодиссекцией свыше 90 мес БРВ не было. Медиана выживаемости при СЛД, селективной лимфодиссекции и в отсутствие лимфодиссекции составила $32,0 \pm 14,0$, $24,0 \pm 1,1$ и $14,0 \pm 10,4$ мес соответственно.

Комплексное лечение больных МРЛ первые пять лет показало преимущества в отдаленных результатах по сравнению с пациентами, которым выполнили только хирургическое лечение (рис. 10). Однако результаты были статистически незначимыми (log rank, $p > 0,05$).

Комплексное лечение проведено 56 (78,9%) пациентам. 18 (25,4%) больных также получили лучевую терапию. У 15 больных (21,1%) было проведено только хирургическое лечение либо из-за отказа больных от дальнейшего лечения, либо из-за послеоперационных осложнений. Пятилетняя ОВ у больных с комплексным лечением была $46,0 \pm 7,3\%$, а при хирургическом лечении – $40,4 \pm 12,7\%$. Десятилетняя ОВ у больных с комплексным лечением была $35,2 \pm 7,9\%$, а при хирургическом лечении – $40,4 \pm 12,7\%$. Медиана выживаемости у больных с комплексным лечением и хирургическим лечением составила $59,0 \pm 17,1$ и $37,0 \pm 19,1$ мес соответственно.

Выявлены значительные отличия отдаленных результатов лечения в зависимости от гендерной принадлежности пациентов, однако статистически значимого различия не было (log rank, $p > 0,05$) (рис. 11). Пятилетняя общая выживаемость у женщин была $81,8 \pm 11,6\%$, а у мужчин – $38,8 \pm 6,9\%$. Десятилетняя ОВ у женщин в два раза превышала таковую у мужчин: $68,2 \pm 15,8$ и $29,8 \pm 7,0\%$. Полученные гендерные различия были обусловлены преобладанием I стадии среди женщин, чем у мужчин: 53,8 и 25,9% соответственно. Медиана выживаемости у женщин не была достигнута, а у мужчин составила $37,0 \pm 9,8$ мес.

Сторона поражения не оказала влияния на отдаленные результаты (log rank, $p > 0,05$). При опухоли левого и правого легкого пятилетняя ОВ составила $48,9 \pm 9,6$ и $41,8 \pm 8,4\%$, десятилетняя – $33,9 \pm 9,9$ и $41,8 \pm 8,4\%$ соответственно. Медиана выживаемости была 46 и 49 мес.

Частота возникновения локорегиональных рецидивов – 14,1% (10) – имела существенную зависимость от объема лимфодиссекции. У пяти из них лимфодиссекция не выполнялась, у трех выполнена селективная лимфодиссекция, у двух СЛД. Прогрессирование в виде метастазов в отдаленные органы произошло у 35 пациентов (49,3%). Чаще всего поражался головной мозг (18). Далее, по убывающей, метастазирование происходило в легкие (9), печень (7), отдаленные лимфоузлы (7), кости (4), плевру (1) и грудную стенку (1). У девяти пациентов были множественные метастазы в различные органы. Метастазирование в головной мозг наблюдалось у пациентов, не получивших профилактическое облучение головного мозга. Внутригрудные рецидивы и метастазирование происходило в подавляющем количестве случаев в ближайшие два года после оперативного лечения.

Заключение

Мелкоклеточный рак легкого действительно является весьма агрессивной формой злокачественного новообразования по сравнению с немелкоклеточным раком легкого. Удовлетворительные отдаленные результаты у больных с I и II стадией МРЛ указывают на необходимость включения в лечебный арсенал радикального хирургического компонента в комплексное лечение больных МРЛ. Десятилетняя общая выживаемость в I стадию достигла 65,8%, во II стадию – 41,4%, в III стадию – 14,4% ($p = 0,001$). Медиана ОВ при I стадии не была достигнута, при II составила $46,0 \pm 11,6$ мес, при III – $20,0 \pm 5,2$ мес. Оптимальным объемом хирургического лечения является лобэктомия с систематической лимфодиссекцией. В исключительных случаях возможно выполнение пневмонэктомии. У пациентов с отсутствием поражения регионарных лимфоузлов прогноз благоприятный: при N_0 10-я ОВ была 53,1%, при N_1 10-я ОВ – 30,6%, при N_2 – 15,1% ($p = 0,003$). Полученные нами отдаленные результаты в I стадию МРЛ подтверждаются международными исследованиями [8, 14, 17, 20, 21, 32, 33].

У части больных МРЛ с ПА и ПВ стадиями получены обнадеживающие результаты лечения. Хирургическое лечение может быть проведено у больных с ПА и ПВ стадиями МРЛ при регрессе опухоли после индукционной лекарственной терапии или химиолучевой терапии, а также в случае развития жизнеугрожающих осложнений. Для определения показаний к хирургическому лечению в данной когорте больных требуется проведение проспективных исследований.

Список литературы / References

1. Miller AB, Fox W, Tall R. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-cell or oat-cell carcinoma of the bronchus. *Lancet*. 1969 Sep 6; 2 (7619): 501–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(69)90212-8. PMID: 4184834.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
3. Trachtenberg A.H., Chissov V.I. Lung cancer: a guide, atlas. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 656 p.
4. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P et al. National Comprehensive Cancer Network. Small cell lung cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013 Jan 1; 11 (1): 78–98. DOI: 10.6004/jnccn.2013.0011
5. Yang CJ, Chan DY, Speicher PJ et al. Surgery Versus Optimal Medical Management for N1 Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2017 Jun; 103(6):1767–1772. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2017.01.043
6. Lei Y, Feng H, Qiang H, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of surgically resected combined small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer.* 2020 Aug; 146: 244–251. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.06.021
7. Yang H, Mei T. The prognostic value of lymph node ratio in patients with surgically resected stage I–III small-cell lung cancer: a propensity score matching analysis of the SEER database. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2021 Nov 2; 60 (5): 1212–1220. DOI: 10.1093/ejcts/ezab287
8. Rudin CM, Ismaili N, Hann CL et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2015 Dec 1; 33 (34): 4106–11. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7918
9. Takenaka T, Takenoyama M, Inamasu E, et al. Role of surgical resection for patients with limited disease-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015 Apr; 88 (1): 52–6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.010
10. Fong AJ, Reich H, Mirocha J, et al. Disparities and Underutilization of Surgery for Early Stage Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2024 Jun; 117 (6): 1095–1102. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2024.01.012
11. Lucchi M, Mussi A, Fontanini G, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): the angiogenic phenomenon. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2002 Jun; 21 (6): 1105–10. DOI: 10.1016/S1010-7940 (02) 00112-4
12. Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д. Роль хирургического метода в лечении мелкоклеточного рака легкого. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15 (2): 63–68.
13. Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D. Role of surgery in the treatment of small cell lung carcinoma. *Siberian journal of oncology.* 2016; 15 (2): 63–68. <https://doi.org/10.2129/41814-4861-2016-15-2-63-68>
14. Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Копейка С.М. Мелкоклеточный рак легкого: возможности хирургического метода в лечении. *Медицинская наука и образование Урала.* 2019; 20 (1): 6–12.
15. Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Kopeyka S.M. Small cell lung cancer: potential of surgery in the treatment. 2019; 20 (1): 6–12.
16. Martucci N, Morabito A, La Rocca A, et al. Surgery in Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 13; 13 (3): 390. DOI: 10.3390/cancers13030390

Сведения об авторах

Аксарин Алексей Александрович, д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней¹, руководитель окружного онкологического центра². E-mail: alexaa1971@mail.ru. eLibrary. SPIN: 3942-3223. ORCID: 0000-0002-7441-9846

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии³. E-mail: termed@yandex.ru. eLibrary. SPIN-код: 5400-1301. ORCID: 0000-0001-7335-895X

Копейка Сергей Михайлович, зав. онкологическим отделением абдоминальной и торакальной онкологии². E-mail: KopeykaSM@surgutokb.ru. eLibrary. SPIN-код: 3956-3163. ORCID: 0009-0005-2450-8516

Волковский Александр Борисович, врач-онколог онкологического отделения абдоминальной и торакальной онкологии². E-mail: volkovskiyab@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1867-3655

Ивахненко Игорь Анатольевич, заместитель руководителя по медицинской части⁴. E-mail: igornv86@mail.ru

Григорьев Павел Александрович, врач-онколог онкологического отделения абдоминальной и торакальной онкологии⁵. E-mail: pgrigoryev@mail.ru. ORCID: 0009-0003-9002-1234

Билан Евгений Викторович, зам. руководителя по онкологии⁵. E-mail: zingel73@mail.ru. ORCID: 0009-0009-5872-6035

Рагулина Нина Владимировна, старший преподаватель кафедры общей и факультетской хирургии⁶. E-mail: academic-77@mail.ru. eLibrary. SPIN-код: 6775-4837. ORCID: 0009-0006-4194-8166

¹ БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия
² БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия
³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия
⁴ БУ «Нижневартовский онкологический диспансер», Нижневартовск, Россия
⁵ БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия
⁶ БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

Автор для переписки: Аксарин Алексей Александрович. E-mail: alexaa1971@mail.ru

Для цитирования: Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Копейка С.М., Волковский А.Б., Ивахненко И.А., Григорьев П.А., Билан Е.В., Рагулина Н.В. Хирургическое лечение больных мелкоклеточным раком легкого. *Медицинский алфавит.* 2025; (11): 25–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-25-32>

14. Doerr F, Stange S, Michel M, et al. Redefining the role of surgery in early small-cell lung cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 Nov; 407 (7): 2663–2671. DOI: 10.1007/s00423-022-02631-4
15. Fu Z, Li D, Deng C, et al. Excellent survival of pathological N0 small cell lung cancer patients following surgery. *Eur. J. Med. Res.* 2023 Feb 21; 28 (1): 91. DOI: 10.1186/s40001-023-01044-3
16. Zheng Z, Zhu D, Liu L, et al. Survival of small-cell lung cancer patients after surgery: A single-center retrospective cohort study. *J. Investig. Med.* 2023 Dec; 71 (8): 917–928. DOI: 10.1177/10815589231185542
17. Zhou N, Yang L, Zhang B, et al. Lobectomy versus sublobar resection for stage I (T1–T2aN0M0) small cell lung cancer: A SEER population-based propensity score matching analysis. *Cancer Med.* 2023 Apr; 12 (7): 7923–7931. DOI: 10.1002/cam4.5568
18. Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M, et al. Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial. *Br. J. Cancer.* 1999; 81 (7): 1206–12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690830
19. Jones CD, Cummings IG, Shipolini AR, McCormack DJ. Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 16 (3): 375–80. DOI: 10.1093/icvts/ivs475
20. Ju MH, Kim HR, Kim JB, et al. Surgical outcomes in small cell lung cancer. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 45 (1): 40–4. DOI: 10.5090/kjcts.2012.45.1.40
21. Isaka M, Nakagawa K, Ohde Y, et al. A clinicopathological study of peripheral, small-sized high-grade neuroendocrine tumours of the lung: differences between small-cell lung carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41 (4): 841–6. DOI: 10.1093/ejcts/ezt132
22. Leuzzi G, Lococo F, Alessandrini G, et al. Prognostic Impact of Node-Spreading Pattern in Surgically Treated Small-Cell Lung Cancer: A Multicentric Analysis. *Lung.* 2017 Feb; 195 (1): 107–114. DOI: 10.1007/s00408-016-9954-4
23. Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 (1): 64–72. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.022
24. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer.* 2010 Mar 1; 116 (5): 1350–7. DOI: 10.1002/cncr.24853
25. Xu YJ, Zheng H, Gao W, et al. Is neoadjuvant chemotherapy mandatory for limited-disease small-cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Dec; 19 (6): 887–93. DOI: 10.1093/icvts/ivu262
26. Liu T, Chen Z, Dang J, Li G. The role of surgery in stage I to III small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Dec 31; 13 (12): e0210001. DOI: 10.1371/journal.pone.0210001
27. Yuequan J, Zhi Z, Chenmin X. Surgical Resection for Small Cell Lung Cancer: Pneumonectomy versus Lobectomy. *ISRN Surg.* 2012; 2012: 101024. DOI: 10.5402/2012/101024
28. Molas N, Manolache V, Scarci M, et al. Salvage Surgery for Small-Cell Lung Cancer: A Literature Review. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 11; 15 (8): 2241. DOI: 10.3390/cancers15082241
29. Yu L, Xu J, Qiao R, et al. Pathological Stage N1 Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Patients Can Benefit from Surgical Resection. *Clin Lung Cancer.* 2023 Jan; 24 (1): e1–e8. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.08.006
30. Huang Z, Liu Y, Wang S, et al. Surgery for stage IIB–IIIB small cell lung cancer. *World J Surg Oncol.* 2023 Oct 23; 21 (1): 333. DOI: 10.1186/s12957-023-03196-2
31. Моисеев П.И. Комбинированное лечение больных мелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной химиотерапии и профилактического облучения головного мозга. *Минск. Онкологический журнал.* 2009; 9 (1): 21–25.
32. Moiseev P.I. Combined treatment of patients with small cell lung cancer using post-operative chemotherapy and preventive brain irradiation. *Minsk. Oncological Journal.* 2009; 9 (1): 21–25.
33. Liu L, Li R, Peng Y, et al. Surgery vs. radiotherapy in a population-based cohort of elderly patients with early-stage small-cell lung cancer: an IPTW propensity-score analysis. *J. Thorac. Dis.* 2023 May 30; 15 (5): 2769–2778. DOI: 10.21037/jtd-23-428
34. Fu Z, Li D, Deng C, et al. Excellent survival of pathological N0 small cell lung cancer patients following surgery. *Eur. J. Med. Res.* 2023 Feb 21; 28 (1): 91. DOI: 10.1186/s40001-023-01044-3

Статья поступила / Received 22.10.2024

Получена после рецензирования / Revised 10.12.2024

Принята в печать / Accepted 10.01.2025

About authors

Aksarin Aleksei A., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Surgical Diseases¹, head of the Oncology Center². E-mail: alexaa1971@mail.ru. eLibrary. SPIN: 3942-3223. ORCID: 0000-0002-7441-9846

Ter-Ovanesov Michail D., DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Oncology³. E-mail: termed@yandex.ru. eLibrary. SPIN-код: 5400-1301. ORCID: 0000-0001-7335-895X

Kopeyka Sergei M., head of Dept Abdominal and Thoracic Oncology². E-mail: KopeykaSM@surgutokb.ru. eLibrary. SPIN-код: 3956-3163. ORCID: 0009-0005-2450-8516

Volkivskiy Alexandr B., oncologist at Dept Abdominal and Thoracic Oncology². E-mail: volkovskiyab@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1867-3655

Ivakhnenko Igor A., head of Medical Dept⁴. E-mail: igornv86@mail.ru.

Grigoriev Pavel A., oncologist at Dept Abdominal and Thoracic Oncology⁵. E-mail: pgrigoryev@mail.ru. ORCID: 0009-0003-9002-1234

Bilan Evgeniy V., head of Medical Dept⁵. E-mail: zingel73@mail.ru. ORCID: 0009-0009-5872-6035

Ragulina Nina V., assistant at Dept of General and Faculty Surgery⁶. E-mail: academic-77@mail.ru. eLibrary. SPIN-код: 6775-4837. ORCID: 0009-0006-4194-8166

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴ Nizhnevartovsk Oncology Dispensary, Nizhnevartovsk, Russia

⁵ District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

⁶ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Corresponding author: Aksarin Aleksei A. E-mail: alexaa1971@mail.ru

For citation: Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Kopeyka S.M., Volkivskiy A.B., Ivakhnenko I.A., Grigoriev P.A., Bilan E.V., Ragulina N.V. Surgical treatment of small cell lung cancer. *Medical alphabet.* 2025; (11): 25–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-25-32>



Лучшее по материалам конференции IMIG2023.

Часть 2: мезотелиома брюшины

Т. Д. Барболина^{1,2}, С. Г. Багрова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н. Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Редкость заболевания, трудности диагностики и стадирования мезотелиомы брюшины оказывают существенное влияние на формирование единого мнения в лечении этого заболевания. Пеметрексед остается наилучшим лекарственным препаратом как для системной, так и для внутрибрюшинной химиотерапии мезотелиомы брюшины. В данной статье коротко представлена наиболее интересная информация по лечению мезотелиомы брюшины, доложенная на конференции IMIG2023 во Франции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мезотелиома брюшины, стадирование мезотелиомы, индекс канцероматоза, гипертермическая внутрибрюшинная химиотерапия (HIPEC).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Best of IMIG 2023. Part 2: Peritoneal Mesothelioma

T. D. Barbolina^{1,2}, S. G. Bagrova¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Scientific and Educational Institute of Continuing Professional Education named after. N. D. Yushchuk, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

SUMMARY

The rarity of occurrence, difficulties in diagnosing and staging peritoneal mesothelioma have a significant impact on the formation of a consensus in the treatment of this disease. Pemetrexed remains the drug of choice for both systemic and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma. This article briefly presents the most interesting information on the treatment of peritoneal mesothelioma, presented at the IMIG2023 conference in France.

KEYWORDS: peritoneal mesothelioma, mesothelioma staging, peritoneal cancer index, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interests.

Funding. The study had no sponsorship.

Конференция международной группы по изучению мезотелиом (International Mesothelioma Interest Group – iMig) – это крупнейшее мероприятие, посвященное изучению любых аспектов, касающихся биологических характеристик, диагностики, методов лечения мезотелиом всех возможных локализаций. В июле 2023 г. состоялась 16-я конференция, которая собрала делегатов со всего мира. Ранее мы уже публиковали материалы по мезотелиоме плевры. В данной статье коротко представлена наиболее интересная информация по лечению мезотелиомы брюшины.

Введение

Мезотелиома брюшины (МБ) – это неопластический процесс, который возникает из серозной оболочки, выстилающей брюшную полость. Поражение брюшины составляет около 20% всех мезотелиом. В отличие от мезотелиомы плевры, которая чаще возникает у мужчин, распределение перитонеальной мезотелиомы по полу примерно одинаково. Связи с асбестом в отличие от мезотелиомы плевры не прослеживается. Также при мезотелиоме

выявлен ген-супрессор опухоли BRCA, ассоциированный с белком-1 (BAP1), который встречается примерно в 60–70% образцов опухолей мезотелиомы брюшины. Кроме того, примерно у 10% пациентов он является частью наследственного семейного ракового синдрома, при котором у пациента имеется мутация зародышевой линии BAP1 [1, 2]. Одной из поразительных особенностей мезотелиомы брюшины является значительная биологическая непредсказуемость в ее поведении. У некоторых пациентов заболевание будет быстро и неуклонно прогрессировать, не поддаваясь никакому терапевтическому воздействию, тогда как у других пациентов течение заболевания носит почти доброкачественный характер с крайне медленным ростом с десятилетней продолжительностью жизни. Прогрессирование болезни чаще всего проявляется ростом очагов по брюшине, поэтому основной задачей лечения является контроль за перитонеальным канцероматозом.

Основным методом лечения мезотелиомы брюшины является радикальная резекция (CRS) с гипертермической интраперитонеальной (внутрибрюшинной) химиотерапией (HIPEC), а самыми главными предикторами длительной

выживаемости является эпителиоидный тип опухоли и полное хирургическое удаление всех видимых очагов, называемое полной циторедукцией. У хорошо отобранных пациентов 5-летняя общая выживаемость (ОВ) приближается к 50–65% [3–5].

Из-за редкости встречаемости мезотелиомы брюшины не существует достаточно убедительных данных об эффективности того или другого лечебного подхода. В реальной клинической практике пациенты распределяются в одну из трех категорий:

- 1) для пациентов с экстраперитонеальным распространением, плохим общесоматическим статусом лучшим методом лечения является системная химиотерапия или наилучшая поддерживающая симптоматическая терапия;
- 2) пациенты с погранично резектабельным локализованным заболеванием, для которых можно рассматривать проведение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) с целью уменьшения опухолевой нагрузки, воздействия на микрометастазы и понижения стадии с переходом к CRS-HIPEC;
- 3) пациенты, которые находятся в хорошем общесоматическом состоянии и имеют заболевание, поддающееся полной резекции на первом этапе.

Последняя группа – это наиболее благоприятная группа, кому лучше всего подходят CRS и HIPEC [6].

Отбор пациентов для циторедукции с внутрибрюшинной гипертермической химиотерапией

Помимо очевидных факторов, таких как гистотип опухоли, пол, возраст и ECOG, влияющих на выбор лечения, существует большая проблема в оценке распространенности опухоли в брюшной полости и стадировании заболевания.

Известная шкала расчета индекса канцероматоза брюшины (PCI) предложена Jasquet P. и Shugabacker P. H. в 1996 г. Эта оценка объединяет размер опухолевых узлов по брюшине (в балах от 0 до 3) с распределением опухоли в брюшной полости по условным анатомическим зонам (от 0 до 13 зон) для определения опухолевой нагрузки в виде числового показателя (PCI от 0 до 39) (рис. 1).

Но она не в полной мере отражает распространенность заболевания, так как в ней не учитываются экстраабдоминальные очаги и пораженные лимфатические узлы, которые играют большую прогностическую роль [7].

Предложена более «удобная» и перспективная, хотя еще и не общепринятая, система стадирования от Tristan D. Yan от 2011 г., где символ «Т» говорит о степени распространенности заболевания в брюшной полости согласно радиологической оценке PCI [8, 9].

Из таблицы видно, как стадия «Т» будет соответствовать индексу канцероматоза. В ходе 6-го Международного семинара по злокачественным новообразованиям брюшины в Лионе еще в конце 2008 г. был создан многоцентровой регистр данных по мезотелиоме брюшины. Восемь международных учреждений внесли свой вклад

Таблица 1
Соответствие стадирования символа «Т» по классификации TNM с индексом канцероматоза брюшины по классификации PCI

T stage	PCI score
T1	1-10
T2	11-20
T3	21-30
T4	31-36
N0	Нет пораженных л/у
N1	Любые пораженные л/у брюшной полости
M0	Нет отдаленных метастатических очагов
M1	Экстраабдоминальные метастазы, включая л/у



0	Central	Greater omentum, transverse colon
1	Right upper	Right subphrenic space
2	Epigastrium	Left lobe of liver, lesser omentum, falciform ligament
3	Left Upper	Left subphrenic space, spleen, tail of pancreas, anterior and posterior stomach surfaces
4	Left flank	Left paracolic gutter, descending colon
5	Left lower	Pelvic side wall lateral to sigmoid colon, sigmoid colon
6	Pelvis	Ovaries, tubes, uterus in female; prostate and seminal vesicles in males, bladder, pouch of Douglas, recto-sigmoid colon
7	Right lower	Right pelvic side wall, caecum, appendix
8	Right flank	Right paracolic gutter, ascending colon
9	Upper jejunum	Upper jejunum and its mesentery
10	Lower jejunum	Lower jejunum and its mesentery
11	Upper ileum	Upper ileum and its mesentery
12	Lower ileum	Lower ileum and its mesentery

Баллы	Определение
LS0	Нет элементов опухоли
LS1	Образования до 5 мм
LS2	Образования до 25 мм
LS3	Более 25 мм или сливные

Рисунок 1. Радиологический и хирургический индекс канцероматоза Shugabacker P. H. и Jasquet P. для оценки распространенности поражения брюшины

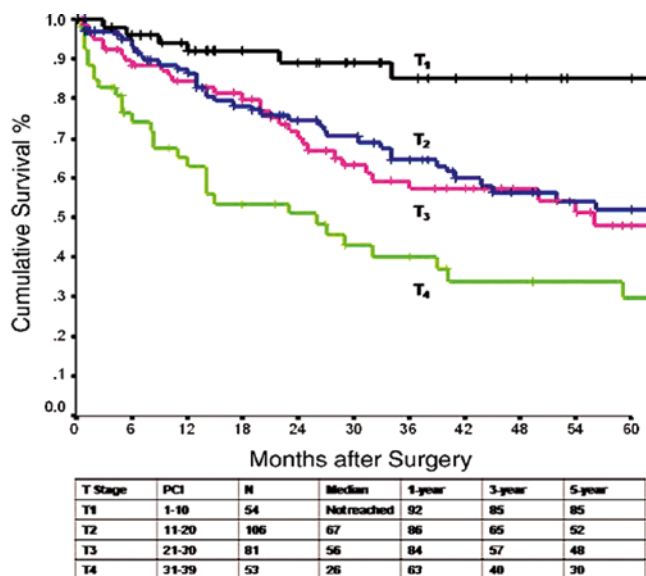


Рисунок 2. Общая выживаемость, стратифицированная по индексу канцероматоза брюшины и стадии «Т» (n=294)

в регистр. Основной целью было создать систему клинко-патологического стадирования посредством идентификации статистически значимых прогностических признаков.

У 294 пациентов с мезотелиомой брюшины, которым была проведена CRS+HIPEC за период с октября 1989 по февраль 2009 г., был применен данный способ стадирования, и пациенты распределены на три стадии мезотелиомы брюшины, исходя из возможностей лечения и их влияния на выживаемость: I стадия – T1N0M0, II стадия – T2-T3N0M0 и III стадия – T1-T4N0-N1M1. Стадии IV мезотелиомы брюшины не существует.

На рисунке 2 наглядно представлены данные 1-, 3- и 5-летней общей выживаемости в зависимости от степени поражения брюшины, оцениваемого как символ «Т».

Поражение лимфатических узлов и наличие экстраабдоминальных проявлений болезни значительно повлияли на показатели выживаемости (рис. 3, 4).

Предложенная система стадирования TNM (рис. 5) в полной мере отразила влияние стадии на показатель общей выживаемости.

В дискуссиях на конференции были подчеркнуты определяющие факты того, что предлагаемая система стадирования TNM включает в себя различные клинические и патологические параметры, где фактор «Т» оценивается только интраоперационно во время диагностической лапароскопии и лапаротомии, фактор «N» подтверждается только после операции во время гистологического исследования хирургических образцов, а фактор «M» должен быть оценен до операции с использованием различных методов рентгенологической визуализации. Именно эти методы очень важны на дооперационном этапе при отборе пациентов для CRS+HIPEC.

Важность КТ-визуализации для предоперационного планирования

Оценивая данные КТ или МРТ, необходимо обратить внимание на 10 основополагающих факторов, влияющих на отбор пациентов для хирургического лечения [10]. Непроходимость тонкой кишки, наличие спаек и опухолевая

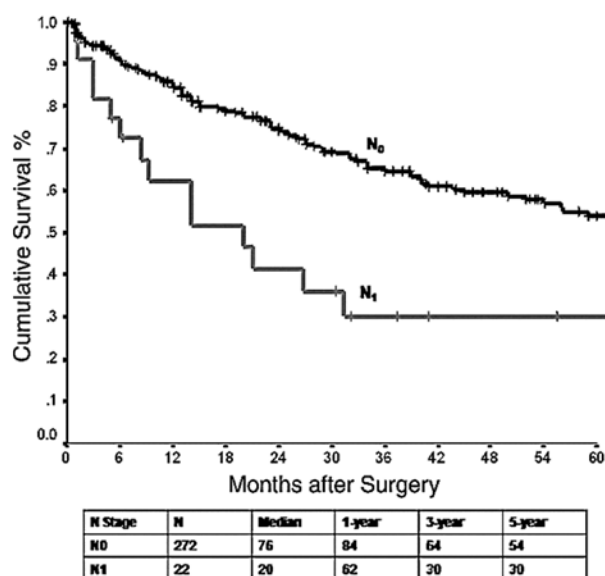


Рисунок 3. Общая выживаемость, стратифицированная по статусу метастатического поражения лимфатических узлов (n=294)

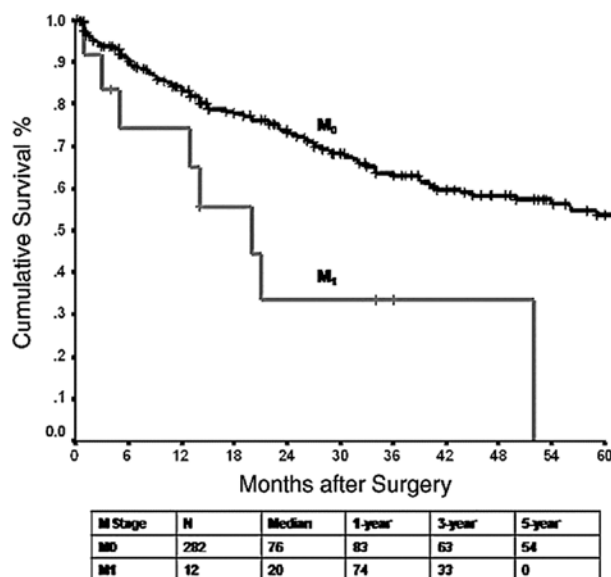


Рисунок 4. Общая выживаемость, стратифицированная по экстраабдоминальным метастазам (n=294)

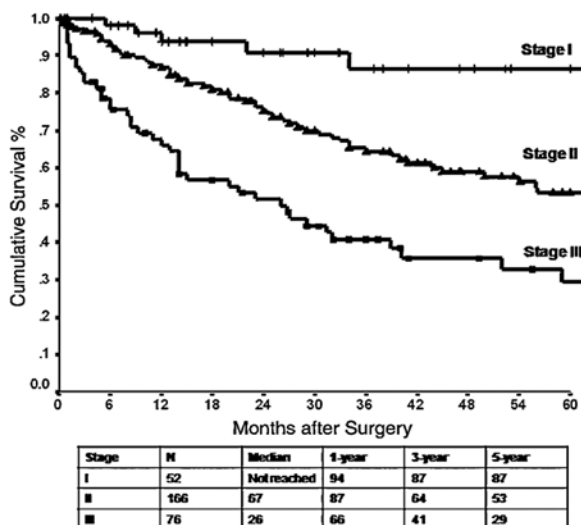


Рисунок 5. Общая выживаемость, стратифицированная по предложенной системе стадирования TNM (n=294)

Таблица 2

Основные рентгенологические признаки и их значимость в предоперационном периоде у 100 пациентов с мезотелиомой брюшины

Concerning CT feature	Incidence (%)	Median survival (months) present/not present	Hazard ratio (95% CI)	P value
Obstructed small bowel	7	20/74	3.93 (1.73, 8.95)	0.0011
Clumped small bowel mesentery	16	17/82	3.13 (1.69, 5.80)	0.0003
Mesentery infiltrated	41	25/101	2.74 (1.65, 4.55)	0.0001
Deep pelvis invaded	21	17/74	2.04 (1.14, 3.68)	0.0173
Infiltrated porta hepatis and/or >5 cm mass in lesser omentum	15	25/74	2.04 (1.10, 3.79)	0.0230
Mass >5 cm adjacent jejunum	15	38/82	2.88 (1.58, 5.25)	0.0006
Pleural effusion	16	18/82	3.32 (1.86, 5.92)	<0.0001
Omental infiltration 2+ and 3+	29	24/85	2.35 (1.40, 3.93)	0.0012
Ascites 2+ or 3+	43	25/101	2.66 (1.60, 4.42)	0.0002
Abdominal mass >5 cm	5	39/72	1.64 (0.59, 4.53)	0.3391

инфильтрация брыжейки тонкой кишки, массивное поражение малого таза с очагами более 5 см, значительный асцит, вовлечение ворот печени и малого сальника в опухолевый процесс, а также наличие плеврита значительно препятствуют проведению циторедуктивной операции, делая ее радикальность практически недостижимой, что сказывается на выживаемости (табл. 2).

Именно на основании КТ-критериев до операции, индекса канцероматоза, оцениваемого интраоперационно, и полноты циторедукции можно распределить пациентов в группы плохого, промежуточного и хорошего прогноза (рис. 6–8).

Роль предоперационной системной химиотерапии

Бесспорно, системная химиотерапия не может не влиять на прогноз. Но роль неоадьювантного лечения еще окончательно не определена. Задачами любой неоадьювантной терапии являются уменьшение объема опухоли,

воздействие на микрометастазы, уменьшение стадии с повышением резектабельности опухоли и оценка чувствительности к химиотерапии. Представляется, что пациенты, которые ответят на неоадьювантную химиотерапию (НАХТ), имеют лучшие отдаленные результаты независимо от того, проведена ли им CRS+HIPEC. С другой стороны, неоадьювантное системное лечение вызовет апоптоз чувствительных опухолевых клеток, оставляя после себя популяцию клеток с естественной или приобретенной резистентностью. В этой ситуации не следует ожидать значительного эффекта от HIPEC или EPIC. Во-вторых, НАХТ затрудняет точную интраоперационную оценку степени распространенности опухоли и выделение края резекции ткани, которая отреагировала на химиотерапию. Визуально ткани не выглядят пораженными опухолью, а соответствуют фиброзной, спаечной ткани. Удалять всю рубцовую ткань? Этот хирургический подход «легче сказать, чем сделать» охарактеризовал Shugabacker P. H. Немаловажную роль в этом вопросе сыграли данные, предоставленные многоцентровым ретроспективным исследованием RENAPE [11]. НАХТ не показала улучшения общей выживаемости. Все же предпочтение нужно отдавать хирургическому подходу на первом этапе,

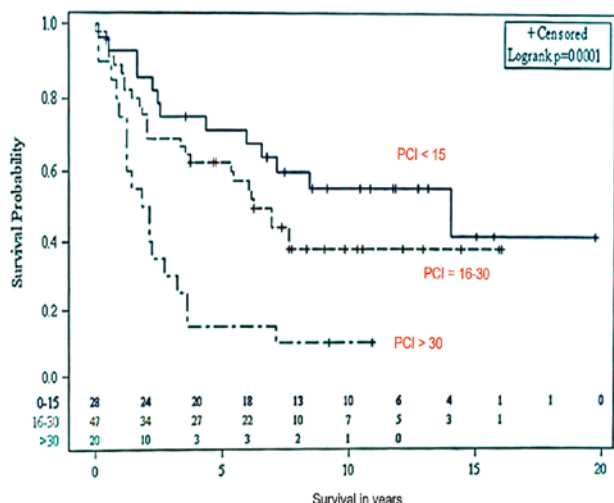


Рисунок 6. Общая выживаемость в зависимости от PCI

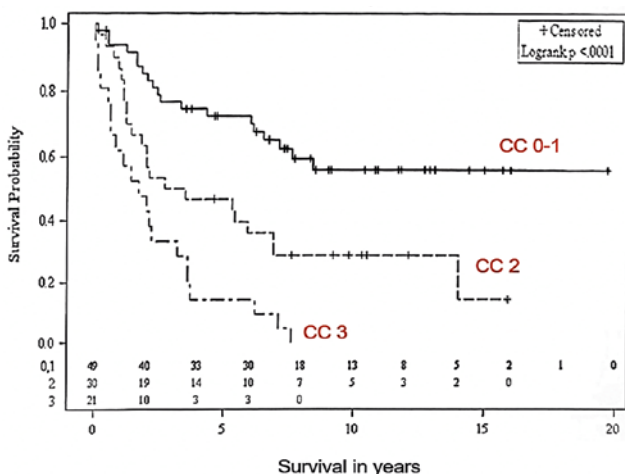


Рисунок 7. Общая выживаемость в зависимости от полноты циторедукции

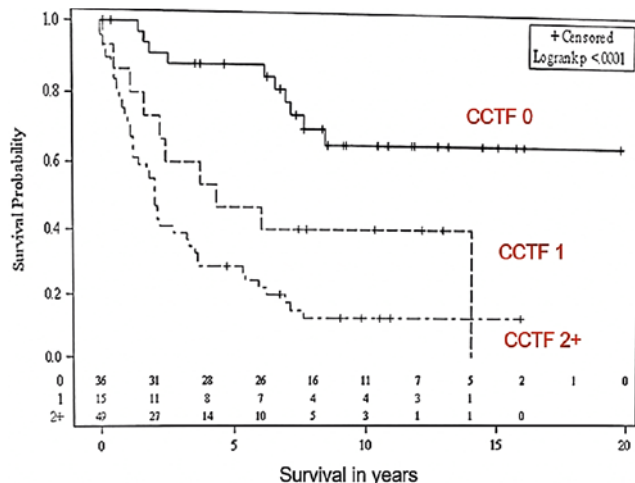


Рисунок 8. Общая выживаемость в зависимости от КТ-признаков: 0 – нет; 1 – один признак; 2 ± более 2

а химиотерапию начинать как можно раньше с интраоперационного внутривенного введения, раннего послеоперационного (EPIC) и отсроченного сочетанного нормотермического внутривенного и внутривенного введения (NIPEC) [12].

Выбор метода внутрибрюшинной (в/б) химиотерапии

Споры не утихают именно в отношении наилучшего химиотерапевтического компонента для HIPEC. Ранее Шугарбейкер и Чанг опубликовали ретроспективный анализ 129 пациентов с МБ, которым было проведено CRS+HIPEC на основе паклитаксела в течение 5 дней каждые 5 недель после операции. Показатель 5-летней общей выживаемости составил 75 % [13]. На конференции в 2023 г. вновь вернулись к обсуждению наилучших комбинаций лекарственных препаратов для CRS+HIPEC.

Проанализированы результаты лечения 74 пациентов с мезотелиомой брюшины, которым была проведена CRS+HIPEC, а также ранняя послеоперационная нормотермическая в/б (EPIC) химиотерапия и отсроченная сочетанная (bidirection, двунаправленная) химиотерапия: внутрибрюшинная (NIPEC) и внутривенная. Выживаемость оценивалась в двух группах: с NIPEC (n=35) и без нее (n=39).

Сразу после проведения этапа циторедукции начинался этап адьювантной сочетанной химиотерапии. Внутривенно вводились ифосфамид и месна, а для гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии использовались доксорубин и цисплатин (рис. 9).

После операции на 1–5-е сутки всем пациентам проводилась дополнительная нормотермическая в/б химиотерапия паклитакселом 30 мг/м² (максимально 80 мг) + 1000 мл 6 % гидроксизилкрахмала HESPAN. Именно этот растворитель помогал избежать развитие химического перитонита и формирования спаек.

Методика интраперитонеального введения: в положении пациента на правом боку вводился подготовленный раствор паклитаксела через катетер Tenckhoff, который устанавливался заранее интраоперационно. Дренажи перекрывались. В дальнейшем

Sugarbaker regimen for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for malignant peritoneal mesothelioma

Intraperitoneal chemotherapy

(I) Add cisplatin to 3 L 1.5% dextrose peritoneal dialysis solution

(II) Add doxorubicin to the same 3 L 1.5% peritoneal dialysis solution

(III) Dose of cisplatin is 50 mg/m² and doxorubicin is 15 mg/m² for 90-minute HIPEC treatment

Intravenous chemotherapy

(I) Add ifosfamide 1,300 mg/m² to 1 L 0.9% sodium chloride. Begin continuous IV infusion over 90 minutes simultaneous with intraperitoneal chemotherapy

(II) Add mesna disulfide 260 mg/m² in 100 mL 0.9% sodium chloride to be given IV as a bolus 15 minutes prior to ifosfamide infusion

(III) Add mesna disulfide 260 mg/m² in 100 mL 0.9% sodium chloride to be given IV as a bolus 4 hours after ifosfamide infusion

(IV) Add mesna disulfide 260 mg/m² in 100 mL 0.9% sodium chloride to be given IV as a bolus 8 hours after ifosfamide infusion

Рисунок 9. Режим Sugarbaker для гипертермической интраперитонеальной химиотерапии при мезотелиоме брюшины

Таблица 3

Влияние различных клинических и терапевтических факторов на показатели 5-летней общей выживаемости у 74 пациентов с мезотелиомой брюшины

Feature	N (%)	mOS (% at 5years)	HR	P-value
Gender				0.4471
Male	37 (50)	16.2 (85.0%)	0.748 (0.354, 1.582)	
Female	37 (50)	15.2 (81.7%)	Reference	
Age				0.0766
≤50	43 (58)	21.1 (82.3%)	Reference	
≥50	31 (42)	9.0 (85.2%)	1.99 (0.929, 4.238)	
Prior surgery score				0.8860
0,1	51 (69)	14.7 (84.4%)	Reference	
2,3	23 (31)	21.1 (81.0%)	0.943 (0.421, 2.111)	
PCI				0.4424
≤20	36 (49)	-- (86.6%)	Reference	
≥20	38 (51)	16.2 (80.6%)	1.341 (0.634, 2.837)	
Completeness of cytoreduction				0.0251
0-1	48 (65)	-- (87.2%)	Reference	
2	26 (35)	12.7 (76.9%)	2.356 (1.113, 4.989)	
Control (HIPEC+EPIC)	39 (53)	12.7 (76.9%)	3.497 (1.1199, 10.20)	0.0219
Experimental (HIPEC+EPIC+NIPEC)	35 (47)	-- (92.7%)	Reference	

большому рекомендовано менять положение тела справа налево и обратно каждые 30 мин. в течение 6 ч. Общая продолжительность экспозиции лекарственного препарата составляла 23 ч. После этого брюшная полость дренировалась.

На этом лечение в контрольной группе завершалось.

Далее в экспериментальной группе пациенты дополнительно через установленный лапаропорт получали пеметрексед 500 мг/м² внутривенно + 1000 мл 5 % декстрозы в течение 60 мин и в/в введения цисплатина 75 мг/м² + 250 мл физиологического раствора в течение 120 мин. Премедикация фолиевой кислотой, цианкобаламином и гипергидратация являлись обязательными. Курсы отсроченной сочетанной химиотерапии проводились каждые 3 недели до 6 курсов.

Такое локо-региональное лечение продолжается в течение 6 мес или любого времени, необходимого для завершения 6 циклов.

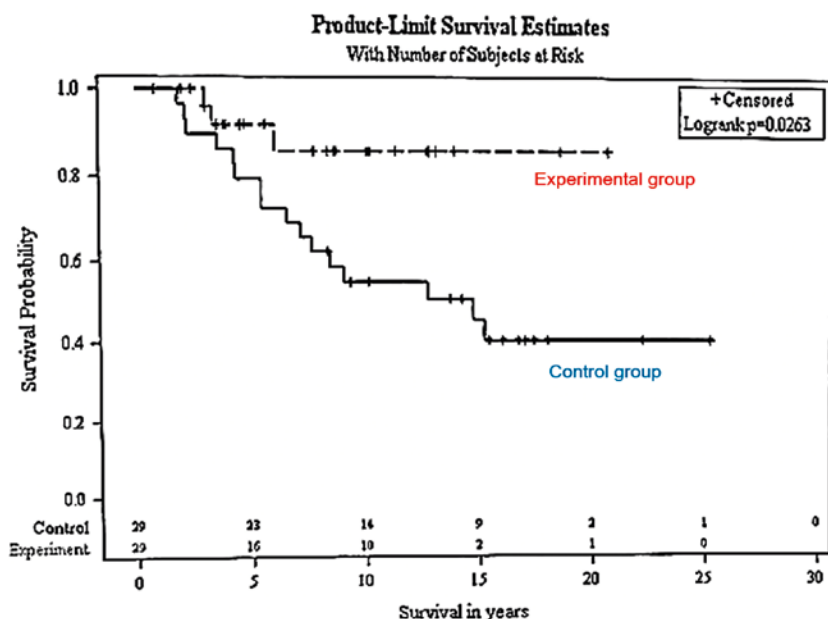


Рисунок 10. Кривые Каплан–Майера показателей общей выживаемости в контрольной и экспериментальной группах

Проведены подгрупповые анализы (табл. 3). Факторы, которые имеют прогностическое значение в плане увеличения ОВ,— это циторедукция R0–1 (мОВ составила 87,2% по сравнению с 76,9% при R2) и интенсификация лечения (мОВ в группе без NIPEC – 76,9%, тогда как в экспериментальной группе не достигнута). Пол, возраст, предшествующее хирургическое лечение не оказали явного влияния на отдаленные результаты. Индекс перитонеального канцероматоза не показал значимости в выборе объема лечения.

Медиана общей выживаемости в экспериментальной группе не была достигнута, 5-летняя ОВ составила 92,7%, что на сегодняшний день является самым высоким показателем по сравнению с другими методами лечения (рис. 10).

И если все дело в правильном выборе лекарственного компонента для в/б и в/в введений, то почему не коснуться вопроса о клеточной терапии в этом направлении?

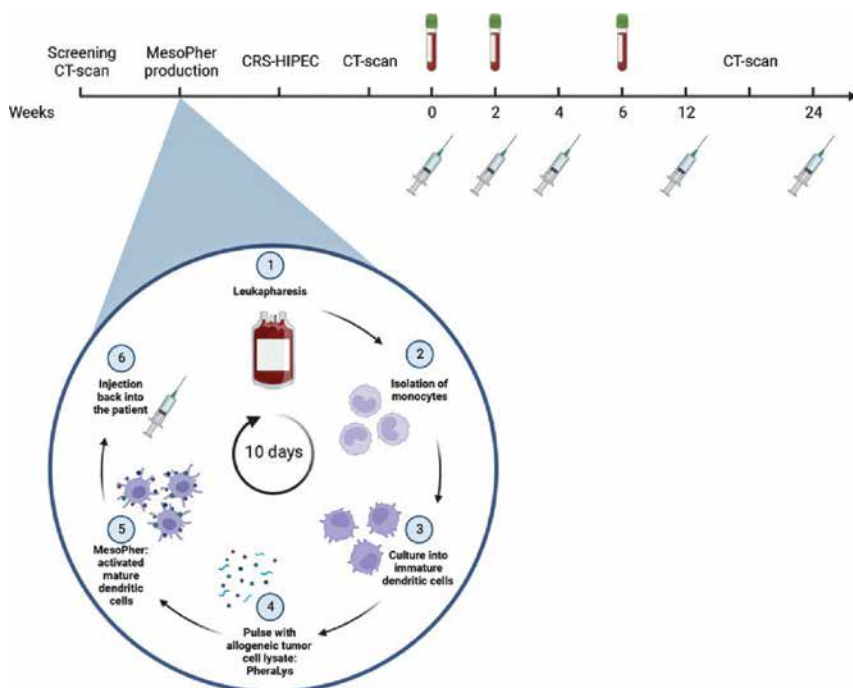


Рисунок 11. Дизайн исследования MESOPEC

Адьювантная иммунотерапия дендритными клетками: исследование MESOPEC

Иммунотерапия дендритными клетками — это относительно новое направление в онкологии, когда создается индивидуальная вакцина, которая учитывает генетические особенности опухоли у конкретного человека. Представлены результаты исследования из Нидерландов открытого одноцентрового исследования II фазы по изучению адьювантной дендритноклеточно-основанной иммунотерапии после циторедукции с внутрибрюшинной гипертермической химиотерапией у пациентов с мезотелиомой брюшины. Дизайн исследования представлен на рисунке 11.

В исследование вошло 18 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст 59 лет), мужчин 14 (78%), женщин 8 (22%), только с эпителиоидным гистотипом и уровнем Ki67 от 1 до 70 (средний показатель 8%).

За 4–6 недель до планируемой операции проводился лейкоферез с забором моноцитов для дифференцировки в дендритные клетки с использованием специфических цитокинов. Аутологичные дендритные клетки (ДК), обработанные опухолевым лизатом (МезоФер) в виде вакцины, вводили подкожно через 8–10 нед после операции с интервалом каждые две недели. После третьей инъекции МезоФера лечение завершалось. Ревакцинация проводилась через 3 и 6 мес.

Провести CRS+NIPEC удалось 16 пациентам, в двух случаях интраоперационно заболевание признано нерезектабельным. В 10 случаях из 16 удалось выполнить радикальную операцию в объеме R0–1. Всем 16 пациентам после операции удалось провести адьювантную иммунотерапию ДК. За период наблюдения 48 мес удалось оценить результаты лечения у 11 пациентов из 16. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 20 мес в случае радикальной операции и 4 мес — при нерадикальной, а медиана общей выживаемости составила 19 мес в группе пациентов при нерадикальной операции и еще не достигнута в группе полной циторедукции (рис. 12, 13). Исследование продолжается.

MESOPEC trial – survival outcomes

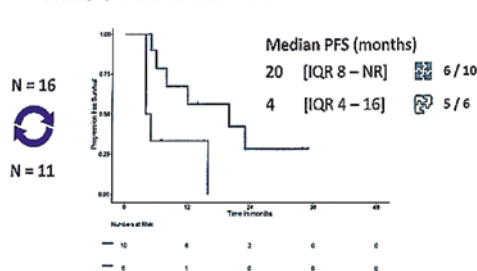


Рисунок 12. Кривые Каплан–Майера выживаемости без прогрессирования в исследовании MESOPEC в зависимости от радикальности операции

MESOPEC trial – survival outcomes

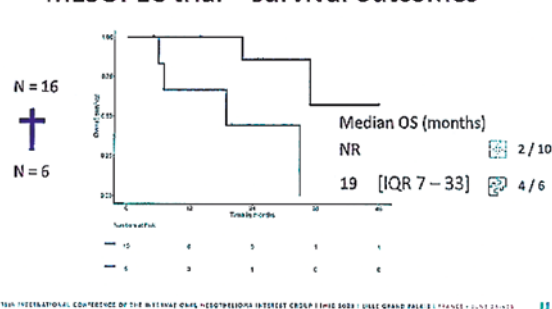


Рисунок 13. Кривые Каплан–Майера общей выживаемости в исследовании MESOPEC в зависимости от радикальности операции

Выводы

Результаты лечения МБ остаются неудовлетворительными. Вопрос о НАХТ окончательно не решен. Полнота циторедукции с дополнительной гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией и дополнительной сочетанной внутривенной и внутрибрюшинной химиотерапией остаются наилучшим подходом, однако пациенты для этого ультраагрессивного метода лечения должны быть тщательно отобраны.

Пемерексед на сегодняшний день является наилучшим препаратом как для внутривенного, так и для внутрибрюшинного введения, но особенности его фармакокинетики требуют многократного повторения его

внутрибрюшинного введения. К сожалению, технология интраперитонеального доступа сложна и не является рутинной для большинства практикующих врачей, поэтому должна проводиться только в крупных центрах, имеющих опыт подобных процедур.

Список литературы / References

1. Leblay N., Leprêtre F., Le Stang N., Gautier-Stein A., Villeneuve L., Isaac S., Maillet D., Galateau-Sallé F., Villenet C., Sebda S. et al. BAP1 Is Altered by Copy Number Loss, Mutation, and/or Loss of Protein Expression in More Than 70% of Malignant Peritoneal Mesotheliomas. *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12: 724–733.
2. Testa J.R., Cheung M., Pei J., Below J.E., Tan Y., Sementino E., Cox N.J., Dogan A.U., Pass H.I., Trusa S. et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat. Genet.* 2012; 43: 1022–1025. DOI: 10.1038/ng.912
3. Valenzuela CD, Solsky IB, Erli RA. et al. Long-term survival in patients treated with cytoreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma at a single high-volume center. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30: 2666–2675.
4. Beal EW, Srinivas S, Shen C. et al. Conditional survival following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: an analysis from the US HIPEC Collaborative. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30: 1840–1849.
5. Ettinger DS, Wood DE, Stevenson J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Mesothelioma: Peritoneal. Version 1.2023. Accessed May 1, 2023. To view the most recent version, visit <https://www.nccn.org>
6. Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L. et al. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J. Surg. Oncol.* 2021; 47: 36–59.
7. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker PH, editor. *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*. Boston, MA: Springer, 1996. Pp. 359–374.
8. Yan TD. et al. A novel tumor-node metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database. *Cancer* 2011; 117: 1855–63 and *Journal of Thoracic Oncology*, 2016.
9. Mackenzie C. Morris et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Non-colorectal Peritoneal Surface Malignancies. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021; 25: 303–318.
10. Sugarbaker PH, Chang D, Jelinek JS. In 100 patients with malignant peritoneal mesothelioma, concerning CT features predicted outcome of treatment. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2021; 47 (9): 2212–2219.
11. Kepenekian V, Elias D, Passot G. et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through RENAPE Database Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur. J. Cancer.* 2016; 65: 69–79.
12. Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43: 1228–35.
13. Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43: 1228–35.

Вклад авторов статьи: концепция и дизайн исследования – Барболина Т.Д., Багрова С.Г.; сбор, обработка материала и написание текста – Барболина Т.Д.; редактирование – Багрова С.Г.; статистическая обработка – не применимо.
Authors' contributions: concept and research design – Barbolina T.D., Bagrova S.G.; data collecting and processing, text writing – Barbolina T.D.; text editing – Bagrova S.G.; statistical processing – not applicable.

Статья поступила / Received 15.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 30.11.2024
Принята в печать / Accepted 10.01.2025

Сведения об авторах

Барболина Татьяна Дмитриевна, к.м.н., врач-онколог, научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 3¹, ассистент кафедры онкологии², ассистент кафедры онкологии, доцент кафедры постдипломного образования врачей (направление подготовки «Онкология») департамента профессионального образования¹. E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026
Багрова Светлана Геннадьевна, к.м.н., врач-онколог, старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1¹. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² Научно-образовательный институт непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Юшчука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Барболина Татьяна Дмитриевна. E-mail: katan4ik@list.ru

About authors

Barbolina Tatyana D., PhD Med, oncologist, researcher at Oncology Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 3¹, assistant at Dept of Oncology², associate professor at Dept of Postgraduate Education of Physicians (Training program "Oncology") of Dept of Professional Education¹. E-mail: katan4ik@list.ru. ORCID: 0000-0002-4548-1026
Bagrova Svetlana G., PhD Med, oncologist, researcher at Oncology Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 1¹. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666

¹ N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² Scientific and Educational Institute of Continuing Professional Education named after N.D. Yushchuk, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author: Barbolina Tatyana D. E-mail: katan4ik@list.ru

Для цитирования: Барболина Т.Д., Багрова С.Г. Лучшее по материалам конференции IMIG 2023. Часть 2: мезотелиома брюшины. Медицинский алфавит. 2025; (11): 33–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-33-39>

For citation: Barbolina T.D., Bagrova S.G. Best of IMIG 2023. Part 2: Peritoneal Mesothelioma. Medical alphabet. 2025; (11): 33–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-33-39>

Дистанционное наблюдение онкологических пациентов с кожной токсичностью: непосредственные и отдаленные результаты исследования по оптимизации подхода к тактике ведения

Г. А. Габриелян, А. Ю. Кутина, Е. В. Орлова, М. И. Секачева, Н. И. Брико

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. На сегодняшний день одними из перспективных направлений персонализированной онкологии в лечении злокачественных новообразований являются таргетная и иммунотерапия. Однако, несмотря на свою эффективность, на фоне приема данных препаратов наблюдаются дерматологические нежелательные явления. В тяжелых случаях кожная токсичность может привести к плохой приверженности лечению и прекращению приема основной противоопухолевой терапии, влияя на показатели выживаемости и качества жизни онкологических пациентов.

Цель исследования. Оценка влияния удаленного мониторинга на результаты коррекции кожной токсичности, уровень качества жизни и показатель 2-летней безрегрессионной выживаемости у онкологических пациентов, получающих ингибиторы EGFR и иммунотерапию.

Материалы и методы. В исследование всего было включено 220 пациентов в возрасте 18–70 лет с проявлениями кожной токсичности на фоне таргетной и иммунной терапии, распределенные в две равнозначные группы. Основная группа пациентов получала сопроводительную терапию в рамках удаленного мониторинга с использованием программы поддержки пациентов «Здоровая кожа», группу сравнения составили пациенты, получающие амбулаторные консультации.

Результаты. Результаты многофакторного анализа подтверждают статистически значимое влияние способа мониторинга и числа консультаций на улучшение показателя 2-летней безрегрессионной выживаемости в среднем на 12 недель в группе онлайн-наблюдения по сравнению с традиционными амбулаторными консультациями, а также снижение индексов BSA, зуда и ДИКЖ (с вероятностью 95%) в группе удаленного мониторинга. Через 4 и 12 недель частота встречаемости пациентов с улучшениями индекса BSA на 41,8 и 14,5% соответственно выше в первой группе, чем во второй. Также установлена тесная корреляционная связь между тяжестью кожной токсичности и ее негативным влиянием на качество жизни онкологических пациентов, что подтверждается данными опросников ДИКЖ и SF-12. Разработанный метод позволил быстро добиться стабильного состояния со стороны кожных покровов без эпизодов утяжеления, что позволило продолжать противоопухолевую лекарственную терапию в полном объеме без эпизодов редукции дозы или отмены терапии по сравнению с очной группой, где такие случаи были обусловлены утяжелением кожной токсичности.

Выводы. Большинство современных методов терапии онкозаболеваний сопровождаются нежелательными явлениями, часто затрагивающими кожные покровы. Коррекция дерматологической токсичности является приоритетной задачей для онкологических пациентов, так как представляет сложную междисциплинарную проблему. Удаленный мониторинг является эффективным клиническим инструментом, представляя собой доступную форму коммуникации между врачом и пациентом, способствуя своевременному контролю кожной токсичности. Внедрение телемедицинских технологий может позволить свести к минимуму тяжелые формы кожной токсичности, приводящие к изменению режима противоопухолевой терапии, тем самым сохраняя эффективность лечения и увеличивая выживаемость онкологических пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: таргетная терапия, иммунотерапия, кожная токсичность, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста, безрегрессионная выживаемость, качество жизни, телемедицина, удаленный мониторинг, ДИКЖ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Remote monitoring of oncological patients with skin toxicity: immediate and long-term research results on optimizing the approach to management tactics

G. A. Gabrielian, A. Yu. Kutina, E. V. Orlova, M. I. Sekacheva, N. I. Briko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Today, one of the promising areas of personalized oncology in the treatment of malignant neoplasms is targeted and immunotherapy. However, despite its effectiveness, dermatological adverse events are observed while taking these drugs. In severe cases, skin toxicity can lead to poor adherence to treatment and discontinuation of basic therapy, affecting survival and quality of life.

The aim of the study. Assessment of the impact of remote monitoring on the results of correction of skin toxicity, quality of life and 2-year progression-free survival in cancer patients receiving EGFR inhibitors and immunotherapy.

Materials and methods. The study included 220 patients aged 18–70 years with manifestations of skin toxicity on the background of targeted and immune therapy, divided into 2 equivalent groups. The main group of patients received support therapy as part of remote monitoring using the Healthy Skin patient support program, the comparison group consisted of patients receiving outpatient consultations.

Results. The results of the multifactorial analysis confirm the statistically significant influence of the group and the number of consultations on the improvement of the 2-year progression-free survival rate by an average of 12 weeks in the online follow-up group compared with traditional outpatient consultations, as well as a decrease in the BSA, pruritus and DIC indices (with a 95% probability) in the study group. After 4 weeks, an improvement in the pruritus index was recorded in 85.5% of patients and no deterioration in the first group compared to the second, where deterioration in the index was detected in 31.8% of patients. A close correlation was also established between the severity of skin toxicity and its negative impact on the quality of life of oncology patients, which is confirmed by the data from the DLQI and SF-12 questionnaires. The developed method made it possible to quickly achieve a stable condition of the skin without episodes of aggravation, which made it possible to continue anticancer therapy in full without interruptions and cancellations against the background of preserved quality of life, compared with the second group, where cases of interruption/cancellation of therapy were due to aggravation of skin toxicity.

Conclusion. Most modern cancer treatment methods are accompanied by adverse events, often affecting the skin. Correction of skin toxicity is a priority for oncology patients, as it is a complex interdisciplinary problem. Remote monitoring is an effective clinical tool, representing an

accessible form of communication between the doctor and the patient, facilitating timely control of skin toxicity. The introduction of telemedicine technologies can minimize severe forms of skin toxicity, maintain a decent level of quality of life and reduce the incidence of interruption or termination of therapy, increasing survival of cancer patients.

KEYWORDS: targeted therapy, immunotherapy, skin toxicity, inhibitors of the epidermal growth factor receptor, progression-free survival, quality of life, telemedicine, remote monitoring, DLQI.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Актуальность

На сегодняшний день одними из перспективных направлений персонализированной онкологии в лечении злокачественных новообразований являются таргетная и иммунотерапия. Так, например, при лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) использование ингибиторов тирозинкиназы EGFR гефитиниба и эрлотиниба позволяет достоверно улучшить результаты лечения и увеличить общую выживаемость [1–3]. В лечении рака головы и шеи (РГШ) с успехом применяется моноклональное тело цетуксимаб [4, 5]. В лечении метастатического колоректального рака при присоединении бевацизумаба к схеме терапии наблюдается увеличение медианы времени без прогрессии (ВБП), а у пациентов с опухолями дикого типа KRAS/NRAS/BRAF цетуксимаб и панитумумаб увеличивают медиану общей выживаемости (ОВ) [6, 7].

Помимо использования таргетных препаратов, одним из современных направлений в лечении онкологических заболеваний является иммунотерапия. В настоящее время основными современными препаратами с механизмом ингибирования контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа являются анти-PD-L1 препараты (ниволумаб и пембролизумаб), анти-PD-L1 препараты (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб) и анти-CTLA-4-препараты (ипилимумаб и тремелимумаб) [8, 9]. ИКТ улучшили ОВ пациентов, страдающих различными подтипами рака, включая почечно-клеточную карциному (ПКК) [10], гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) и уротелиальный рак (УР) [11, 12].

Однако, несмотря на свою эффективность, на фоне использования препаратов наблюдаются дерматологические нежелательные явления (дНЯ) или кожная токсичность (КТ). Это связано с тем, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) широко представлен в структурах кожи, включая кератиноциты, волосяные фолликулы и сальные железы, а воздействие ИКТ на иммунные процессы в организме не является специфичным, что приводит к снижению физиологической толерантности организма к собственным клеткам и аутоиммунному поражению нормальных тканей различных органов и систем, включая кожные покровы [13–15].

КТ включает: сухость кожи, пустулезные и макулопапулезные высыпания, паронихии, зуд. Диагностика, профилактика и лечение требуют особого внимания, поскольку как пациенты, так и врачи сообщают об отрицательном влиянии на физическое, функциональное, эмоциональное и социальное благополучие пациентов [16]. В тяжелых случаях кожная токсичность может привести к плохой приверженности лечению и прекращению основной терапии, сказываясь на результатах терапии и выживаемости пациентов [17, 18]. Именно поэтому важно, чтобы пациенты, получающие таргетную или

иммунотерапию, были осведомлены о возможных дНЯ и вовремя посещали ассоциированных врачей-дерматологов, начинали профилактическое лечение и уход за кожей.

В рандомизированных исследованиях STEPP [19] и J-STEPP [20] было показано, что превентивное лечение приводило к снижению частоты возникновения КТ по сравнению с лечением КТ. В РФ были разработаны рекомендации по превентивному и активному лечению КТ [21].

Показано, что уровень качества жизни напрямую коррелирует со степенью выраженности КТ [22, 23]. Особенно страдают социальная, психоэмоциональная и физическая сферы жизни онкологических пациентов. Стоит также отметить, что во многих клинических исследованиях ингибиторов EGFR степень выраженности кожной токсичности коррелирует с эффективностью проводимой таргетной терапии и выживаемостью пациентов. Пациенты, у которых развилась какая-либо степень кожной токсичности, показали повышение выживаемости по сравнению с пациентами, у которых не было проявлений кожной токсичности [24–26].

В последние годы приоритетом медицинского здравоохранения является пациент-ориентированный подход для повышения уровня удовлетворенности качеством медицинской помощи пациентами. Именно компьютерные технологии, к которым относится телемедицина (приказ Минздрава РФ от 30.11.2017 № 965 «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий»), позволяют обеспечить пациенту качественную и доступную медицинскую помощь. К преимуществам пациент-ориентированного подхода в телемедицине относятся доступность специалистов вне зависимости от территориальной удаленности пациента и врача, динамичный мониторинг состояния. Телемедицина позволяет обеспечить эпидемиологическую безопасность и предоставляет качественную и доступную медицинскую помощь в короткие сроки, рационально используя ресурсы здравоохранения [27].

Цель исследования

Оценка влияния удаленного мониторинга на результаты коррекции кожной токсичности, уровень качества жизни и показатель 2-летней беспрогрессивной выживаемости у онкологических пациентов, получающих ингибиторы EGFR и иммунотерапию.

Материалы и методы

Клиническое исследование было проведено на базе Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) в период с 2022 по 2024 год.

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) – протоколы заседания локального этического комитета № 01–22 от 20.01.2022.

Критерии включения

1. Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.
2. Возраст от 18 до 70 лет.
3. Терапия ингибиторами EGFR, VEGFR, иммунотерапия.
4. Возможность самостоятельно отвечать на опросники.
5. Отсутствие психических заболеваний.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие и согласие на обработку персональных данных.

Клинические методы исследования включали оценку проявлений кожной токсичности по CTCAE v5.0, площадь высыпаний по шкале BSA (%), оценку зуда по шкале зуда 5-D. Для оценки качества жизни (КЖ) использовались опросники ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) и SF-12 (12 Item ShortForm Health Survey), которые пациенты заполняли в день включения в исследование, через 4, 12 и 24 недели.

Пациенты были распределены в две группы. В группе исследования (n=110) консультации с врачом-дерматологом проводились посредством мобильного приложения «Мое Здоровье». В группе сравнения (n=110) консультации с врачом-дерматологом проводились очно в соответствии со стандартами, утвержденными Министерством здравоохранения РФ.

Выборка пациентов для оценки 2-летней беспрогрессивной выживаемости (БВ) составила 140 человек (63,6% от общего количества 220 человек; 72 пациента из группы онлайн, 69 пациентов из очной группы) с диагнозом «метастатический колоректальный рак» (мКРР), получающих терапию таргетными препаратами (цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб) с кожной токсичностью 1-й и 2-й степени тяжести.

Демографические данные и данные о препаратах таргетной и иммунотерапии, вариантах кожной токсичности представлены в *таблице 1*.

В первой группе (удаленный мониторинг) пациентам необходимо было зарегистрироваться в мобильном приложении «Мое Здоровье», далее выбрать раздел «Здоровая кожа» и заполнить входную анкету (*рис. 1*). Консультации проводились в день включения, далее еженедельно в течение первого месяца от начала терапии, далее один раз в две недели в течение второго и третьего месяцев, далее – по необходимости. При необходимости консультации проводились чаще. Информированное электронное согласие было подписано непосредственно перед первичной консультацией в электронной форме. Онлайн-консультации проводились в удобном для пациента формате (видео или аудио), пациент присылал фотографии в чат с врачом.

Во второй группе (амбулаторные консультации) консультации проводились при непосредственном обращении пациента к врачу-дерматологу в день или накануне начала исследования, далее пациенты получали амбулаторные консультации в день или накануне проведения очередного курса лекарственной противоопухолевой терапии соответственно схеме лечения онкологического заболевания (1 раз в 14 или в 21 день).

В зависимости от тяжести КТ была назначена профилактическая терапия или сопроводительная (поддерживающая) терапия в соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). В случае возникновения тяжелых форм кожной токсичности (3 и более) в группе удаленного мониторинга (онлайн) пациенты были маршрутизированы на очную консультацию к ассоциированному врачу-дерматологу.

ДИКЖ [28] является универсальным опросником, который используется при кожных заболеваниях и состоит из 10 пунктов.

В опроснике ДИКЖ вопросы сгруппированы в следующие шесть блоков:

- 1-й и 2-й вопросы оценивают симптомы/самочувствие;
- 3-й и 4-й вопросы – повседневную активность;
- 5-й и 6-й вопросы – досуг и спорт;
- 7-й вопрос – учебу и работу;
- 8-й и 9-й вопросы – личные отношения;
- 10-й вопрос – лечение.

Все параметры оцениваются за последние семь дней.

Оценка ответов происходит по балльной системе:

- очень сильно/очень часто – 3 балла;
- сильно/часто – 2 балла;
- незначительно/немного – 1 балл;
- совсем нет/не мешало/не затрудняло – 0 баллов;
- нет ответа (неприменимо) – 0 баллов.

Баллы за каждый вопрос суммируют. Минимальное значение индекса – 0 баллов. Максимальное значение индекса – 30 баллов.

Таблица 1
Распределение пациентов по полу, препаратам таргетной и иммунотерапии и варианту кожной токсичности

Признак	Уровень	Группа			
		Онлайн		Очно	
		Статистические оценки с 95% ДИ			
		п, чел.	f, доли (%)	п, чел.	f, доли (%)
Пол	Мужской	55	41 50 59	58	43 53 62
	Женский	55	41 50 59	52	38 47 57
Препарат таргетной и иммунотерапии	Бевацизумаб	10	3,8 9,1 18	11	4,4 10 19
	Цетуксимаб	53	36 48 61	56	38 51 63
	Панитумумаб	24	13 22 33	21	11 19 30
	Иммунотерапия	7	2,2 6,4 15	7	2,2 6,4 15
	Эрлотиниб	16	7,5 15 25	15	6,5 14 24
Вариант кожной токсичности	Акнеподобная сыпь	86	66 78 88	90	70 82 90
	Ладонно-подошвенная реакция	3	0,4 2,7 9,7	2	0,1 1,8 8,3
	Паронихии	3	0,4 2,7 9,7	4	0,7 3,6 11
	Сухость/ксероз	7	2,1 6,4 15	5	1,1 4,5 12
	Другое	4	0,7 3,6 11	3	0,4 2,7 9,7
	Макулопапулезная сыпь	7	2,1 6,4 15	6	1,6 5,5 13

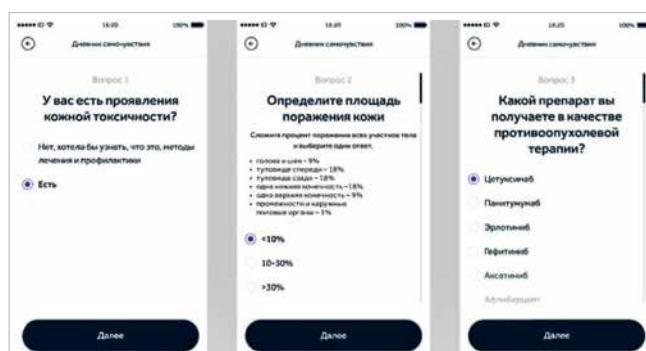
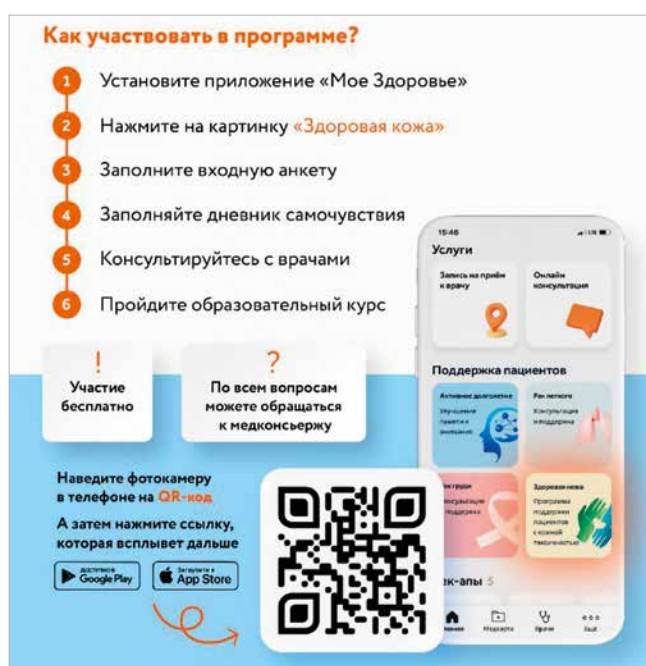


Рисунок 1. Путь пациента в программе. Входной опросник

Результаты суммы баллов интерпретировали таким образом:

- 0–1 – кожное заболевание не оказывает эффекта на жизнь пациента;
- 2–5 – заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента;
- 6–10 – заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента;
- 11–20 – заболевание оказывает сильное влияние на жизнь пациента;
- 21–30 – заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента.

Опросник SF-12 представляет собой сокращенную форму, состоящую из 12 пунктов, опросника SF-36, широко используемого для оценки качества жизни, связанного с психическим и физическим здоровьем [29].

Результаты представляются в виде 8 шкал:

- физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.) (PF);
- влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности) (RP);
- интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома (BP);
- общее состояние здоровья – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения (GH);
- жизненная активность, жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным) (VT);
- социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение) (SF);
- влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (RE);
- психическое здоровье, его самооценка, характеризуют настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций) (MH).

Первичные баллы находятся суммированием баллов по ответам на вопросы. Преобразованные баллы находятся в соответствии со специальной формулой и таблицей. 1–4-я шкалы группируются в показатель «физический компонент здоровья», 5–8-я шкалы – в показатель «психологический компонент здоровья» [30].

Шкала зуда 5-D – это опросник, который по 5-балльной шкале позволяет оценить степень выраженности симптомов на протяжении двух недель, предшествовавших опросу:

- длительность зуда в течение суток;
- уровень интенсивности зуда;
- динамика развития симптома;
- влияние симптома на различные сферы жизни (сон, отдых/социальная жизнь, домашние дела/задания, работа/учеба);
- локализация (области кожи, на которых отмечалось наличие симптома).

Шкала 5-D разработана как надежная многомерная мера зуда, которая валидирована у пациентов с хроническим зудом и способна обнаруживать изменения с течением времени [31].

Общая площадь поражения кожи – BSA (Body Surface Area) – рассчитывается исходя из 1 ладони пациента до средних фаланг и равна 1 % площади высыпаний. Сравнительный анализ методом Каплана–Мейера проводился в группах онлайн и очного наблюдения для оценки влияния метода мониторинга онкологических пациентов с проявлениями кожной токсичности 1-й и 2-й степени тяжести на отдаленные результаты терапии по данным 2-летней беспрогрессивной выживаемости.

Статистический анализ

Формирование базы данных и обработка данных проводились с использованием MS Excel. Все данные были проанализированы с использованием ПО: IBM SPSS 26, StatXact 8, Jasp, Jamovi, PAST, LePac.

Статистическая обработка включала расчет средней и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), медианы (Me), 25 и 75 квартилей (Q1–Q3), достоверности различий между несвязанными группами по критерию Манна – Уитни и связанными группами по критерию Фридмана. Были использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап. Сравнение групп выполнено с помощью критериев проверки гипотез, для моделирования использован многофакторный линейный регрессионный анализ. Выживаемость рассчитывали методом Каплана–Мейера (Kaplan–Meier estimator). Расчет средних значений, медиан и процентилей времени выживания проводили с указанием 95% доверительных интервалов. Все полученные различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При качественной оценке динамики индекса BSA было показано, что через 4 и через 12 недель частота встречаемости пациентов с улучшениями BSA на 41,8 и 14,5 % соответственно выше в первой (онлайн) группе, чем во второй (очная).

Относительно показателя зуда продемонстрированы следующие результаты: через 4 недели частота встречаемости пациентов с улучшениями показателя зуда в первой группе на 45 % выше, чем во второй. Через 12 недель статистически значимо различается частота встречаемости пациентов с ухудшениями уровня зуда и составляет 9 % во второй группе по сравнению с отсутствием такового в первой группе.

Таким образом, сравнительный анализ данных в двух группах подтверждает эффективность метода удаленного мониторинга пациентов с частотой 1 раз в неделю в течение первого месяца сопроводительной терапии и 1 раз в 2 недели в течение второго и третьего месяцев, доказывая практическую значимость и потребность пациентов в более частом и регулярном контроле их состояния. Согласно данным исследований [32], после 2–4 месяцев терапии таргетными препаратами интенсивность сыпи уменьшается, что также подтверждается анализом результатов через 24 недели, где изменения в динамике практически отсутствуют, а состояние пациентов сохраняется стабильным. Детальный анализ результатов представлен в *таблице 2*.

Таблица 2
Результаты анализа динамики индекса BSA и уровня зуда относительно включения в контрольных точки

Показатель	Период	Характер изменения	Онлайн		Очно	
			Статистические оценки с 95% ДИ			
			Чел.	В % к численности группы	Чел.	В % к численности группы
Динамика BSA	Через 4 недели	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	37	23,2 _{33,6_{45,8}}
		Без изменений	1	0,0 _{0,9_{6,0}}	2	0,2 _{1,8_{7,6}}
		Улучшение	103	85,7 _{93,6_{97,8}}	57	39,6 _{51,8_{63,9}}
		N/A	6	1,7 _{5,4_{12,9}}	14	6,0 _{12,7_{22,1}}
		Всего	110	100	110	100
	Через 12 недель*	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	13	5,8 _{11,8_{21,2}}
		Без изменений	0	0,0 _{0,2}	3	0,4 _{2,7_{9,3}}
		Улучшение	101	83,4 _{91,8_{96,6}}	85	66,4 _{77,3_{86,0}}
		N/A	9	3,4 _{8,2_{16,6}}	9	3,4 _{8,2_{16,6}}
		Всего	110	100	110	100
	Через 24 недели	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	1	0,0 _{0,9_{6,0}}
		Без изменений	0	0,0 _{0,2}	1	0,0 _{0,9_{6,0}}
		Улучшение	99	81,1 _{90,0_{95,8}}	96	77,9 _{87,3_{94,0}}
		N/A	11	4,2 _{10,0_{18,9}}	12	5,0 _{10,9_{20,2}}
		Всего	110	100	110	100
Динамика уровня зуда по шкале 5-D	Через 4 недели*	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	35	21,2 _{31,8_{43,6}}
		Без изменений	10	4,0 _{9,1_{18,1}}	1	0,0 _{0,9_{6,0}}
		Улучшение	94	75,6 _{85,5_{92,4}}	60	42,5 _{54,6_{66,4}}
		N/A	6	1,7 _{5,5_{12,9}}	14	6,0 _{12,7_{22,1}}
		Всего	110	100	110	100
	Через 12 недель*	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	10	4,0 _{9,1_{18,1}}
		Без изменений	9	3,4 _{8,2_{16,6}}	2	0,2 _{1,8_{7,6}}
		Улучшение	92	73,1 _{83,6_{90,9}}	89	70,3 _{80,9_{89,3}}
		N/A	9	3,4 _{8,2_{16,6}}	9	3,4 _{8,2_{16,6}}
		Всего	110	100	110	100,0
	Через 24 недели	Ухудшение	0	0,0 _{0,2}	2	0,2 _{1,8_{7,6}}
		Без изменений	10	4,0 _{9,1_{18,1}}	5	1,2 _{4,5_{11,7}}
		Улучшение	89	70,3 _{80,9_{89,3}}	91	72,3 _{82,7_{90,7}}
		N/A	11	4,2 _{10,0_{18,9}}	12	5,0 _{10,9_{20,2}}
		Всего	110	100,0	110	100,0

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3
Результаты анализа влияния кожной токсичности
на качество жизни онкологических пациентов по результатам
опросника ДИКЖ в контрольных точках

№ недели	Влияние	Группа			
		Онлайн		Очно	
		Статистические оценки с 95% ДИ			
		п, чел.	f, доли (%)	п, чел.	f, доли (%)
0	Незначительное	1	0,9 _{6,2}	4	0,8 _{3,6} _{10,7}
	Умеренное	29	16,6 _{26,4} _{37,8}	24	12,9 _{21,8} _{32,7}
	Очень сильное	49	32,7 _{44,5} _{54,4}	46	30,4 _{41,8} _{54,2}
	Чрезвычайно сильное	31 ₄	18,1 _{28,2} _{39,6}	36	22,1 _{32,7} _{44,6}
4*	Не влияет	16	7,3 _{14,6} _{25,1}	0	0,0 _{0,0} _{4,5}
	Незначительное	48	31,2 _{43,6} _{56,6}	3	0,4 _{2,7} _{9,7}
	Умеренное	46	29,6 _{41,8} _{54,8}	17	8,1 _{15,5} _{26,3}
	Очень сильное	0	0,0 _{0,0} _{4,5}	63	44,3 _{57,3} _{69,6}
	Чрезвычайно сильное	0	0,0 _{0,0} _{4,5}	17	8,1 _{15,5} _{26,3}
	NA	0	0,0 _{0,0} _{4,5}	10	3,7 _{9,1} _{18,4}
12*	Не влияет	79	59,3 _{71,8} _{82,1}	5	1,1 _{4,5} _{12,5}
	Незначительное	28	15,8 _{25,5} _{37,2}	31	17,9 _{28,2} _{40,7}
	Умеренное	0	0,0 _{0,0} _{4,5}	53	35,5 _{48,2} _{60,7}
	Очень сильное	0	0,0 _{0,0} _{4,5}	15	6,4 _{13,6} _{23,9}
	Чрезвычайно сильное	0	0,0 _{0,0} _{4,5}	1	0,0 _{0,0} _{6,4}
	NA	3	0,4 _{2,7} _{9,7}	5	1,1 _{4,5} _{12,5}
24*	Не влияет	101	82,9 _{91,8} _{96,7}	46	29,9 _{41,8} _{54,3}
	Незначительное	4	0,8 _{3,6} _{10,5}	44	28,2 _{40,0} _{52,3}
	Умеренное	0	0,0 _{0,0} _{4,6}	11	4,4 _{10,0} _{19,4}
	Очень сильное	0	0,0 _{0,0} _{4,6}	2	0,1 _{1,8} _{7,8}
	NA	5	1,2 _{4,5} _{11,9}	7	2,2 _{6,4} _{14,8}
Всего		110	100	110	100

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 4
Результаты пациентов каждой группы по степени влияния кожной токсичности
на качество жизни пациента по результатам опросника SF-12
в разные периоды времени

№ недели	Наименование шкалы	Группа						р-значения, критерий Манна – Уитни
		Онлайн			Офлайн			
		Всего человек	Me	Q1–Q3	Всего человек	Me	Q1–Q3	
0	ФЗ	110	36	24–50	110	30,65	12,5–37,5	0,63
	ПЗ		40	25–52		36,9	25–52,5	0,825
	Усредненная оценка КЖ		38,45	24–49		34,7	19–46	0,241
4	ФЗ	110	75	61–75	100	37,5	24–49	0,001*
	ПЗ		93,8	80–100		60	41–79	0,001*
	Усредненная оценка КЖ		81,3	73–88		49,4	32–66	0,001*
12	ФЗ	107	100	100–100	105	61,3	48,8–62,5	0,001*
	ПЗ		100	100–100		86,3	76–94	0,001*
	Усредненная оценка КЖ		100	96–100		74,4	64–81	0,001*
24	ФЗ	105	100	100–100	103	87,5	75–100	0,001*
	ПЗ		100	100–100		100	86–100	0,001*
	Усредненная оценка КЖ		100	100–100		90,6	84–100	0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05). ФЗ – физическое здоровье, ПЗ – психическое здоровье, КЖ – качество жизни.

Распределение пациентов по степени влияния кожной токсичности на КЖ в каждой группе статистически не было равномерным (p < 0,005). Через 4 недели в первой группе большую долю занимают пациенты с незначительным и умеренным влиянием; во второй группе – пациенты с очень сильным влиянием (табл. 3). Через 12 недель в первой группе самая большая доля пациентов – с отсутствием влияния, в отличие от второй группы, где большая доля пациентов с умеренным влиянием.

Данные показатели отражают тесную взаимосвязь между степенью тяжести кожного процесса и его влиянием на качество жизни. Обзор литературных данных также показывает, что таргетная противоопухолевая терапия оказывает выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов онкологического профиля [16].

Медиана показателей КЖ онкологических пациентов, обследованных по шкалам опросника SF-12, представлены в таблице 4.

При сравнении соответствующих параметров качества жизни в группах 1 и 2 оказалось, что различия в показателях ФЗ, ПЗ и усредненной оценке качества жизни при заполнении входного опросника SF-12 были статистически незначимыми (p=0,63, p=0,825, p=0,241 соответственно). Значимые различия наблюдались в показателях ФЗ, ПЗ и усредненной оценке качества жизни начиная с 4-й недели исследования (p=0,001). Так, у пациентов в обеих группах уровень качества жизни увеличивался в контрольных точках и был максимальным (усредненная оценка КЖ 100 и 74,4 на 12-й неделе и 100 и 90,6 на 24-й неделе соответственно) на 12-й и 24-й неделях.

Наиболее выраженное ухудшение по результату опросника SF-12 наблюдалось в физической сфере, вероятнее всего, это было связано с ксерозом, зудом и болезненностью. Ухудшение в психической сфере, вероятнее всего, связано с проявлениями акнеподобных высыпаний, так как они располагаются в области лица и декольте.

В результате нашего исследования было показано, что дНЯ негативно отражается на качестве жизни онкологических пациентов, что подтверждается данными опросников ДИКЖ и SF-12. Полученные нами данные сопоставляются с большинством исследований, где было описано влияние КТ на качество жизни [16, 33, 34]. Недостатком является отсутствие специфического опросника по оценке качества жизни у пациентов с КТ и валидации на русский язык зарубежных опросников (например SKINDEX, FACT-EGFRI-18).

Результаты оценки влияния способа мониторинга на отдаленные результаты терапии по данным 2-летней беспрогрессивной выживаемости представлены на рисунке 2.

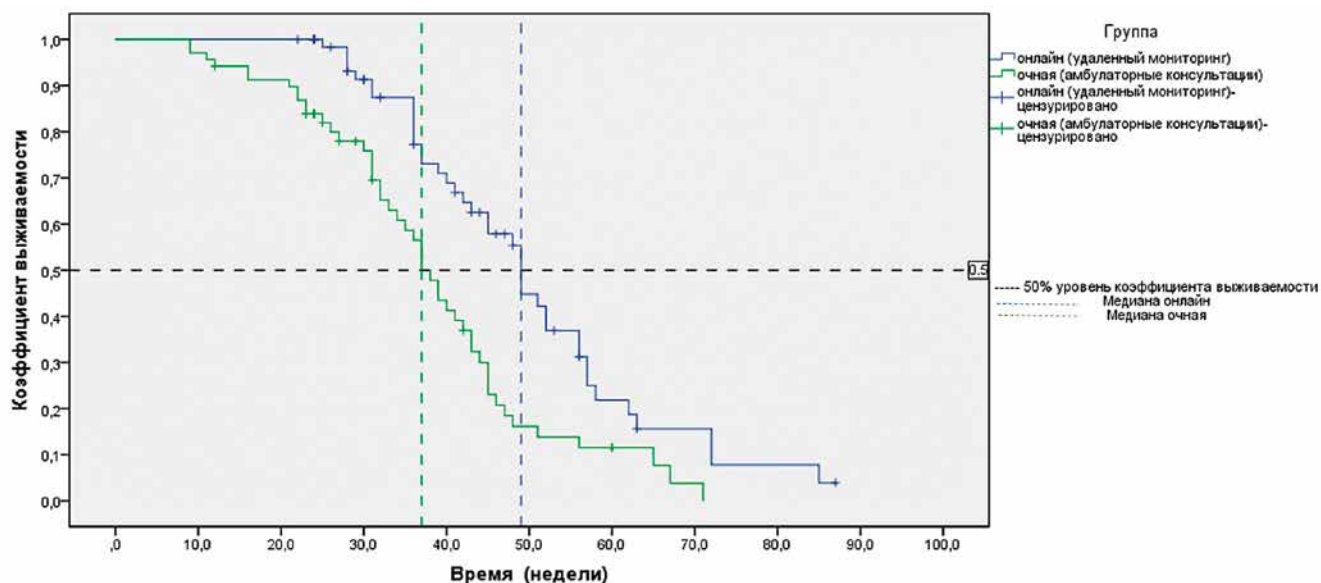


Рисунок 2. Сравнение 2-летней безрегрессивной выживаемости между группами 1 (онлайн) и 2 (очная)

Анализ 2-летней безрегрессивной выживаемости показал статистически значимые отличия между онлайн и очной группами (49 нед против 37 нед; $p < 0,001$). В группе онлайн-мониторинга среднее время наблюдения пациентов при 2-летней безрегрессивной выживаемости составило $50,48 \pm 2,41$ нед (95 % ДИ 45,77–55,20), в очной группе – $38,48 \pm 2,04$ нед (95 % ДИ 34,48–42,49). Медиана показателя 2-летней безрегрессивной выживаемости в группе онлайн составила $49,00 \pm 0,71$ нед (95 % ДИ 47,60–50,40), в очной группе – $37,00 \pm 1,63$ нед (95 % ДИ 33,80–40,20).

Управление КТ является важной частью персонализированного подхода к онкологическим пациентам, что в дальнейшем связано с их приверженностью к основному лечению и влиянием на 2-летнюю безрегрессивную выживаемость. В нашем исследовании было показано, что в группе, находящейся на дистанционном (удаленном) мониторинговании, отмечалась более выраженная и быстрая положительная динамика в отношении учетных показателей (степень тяжести, BSA [%], зуд, качество жизни), результаты многофакторного регрессионного анализа подтверждают статистически значимое влияние группы и числа консультаций на снижение индекса BSA, зуда и ДИКЖ (с вероятностью 95 % в группе онлайн), а также увеличение показателя 2-летней безрегрессивной выживаемости.

Проведение опроса о состоянии качества жизни помогает врачам-клиницистам лучше выявлять и понимать потребности пациентов. Доверительные взаимоотношения между врачом и пациентом, а также удобство проведения консультации улучшают дальнейшую приверженность к лечению. Предложенный метод консультирования и мониторинга пациентов онкологического профиля с проявлениями кожной токсичности позволил достаточно быстро добиться выраженного улучшения состояния со стороны кожных покровов без эпизодов утяжеления в онлайн-группе, продолжать основную противоопухолевую лекарственную терапию в полном объеме без редукции дозы или отмены.

Своевременная коррекция нежелательных явлений позволяет оптимально и длительно использовать системное противоопухолевое лечение для достижения жизненно важного терапевтического эффекта, увеличить выживаемость пациентов на фоне сохранного качества жизни. Таким образом, количество необоснованных редукций дозы или отмен основной лекарственной противоопухолевой терапии по причине развития нежелательных явлений со стороны кожи и ее придатков будет значительно сокращено.

Выводы

Оптимизация подхода к ведению пациентов онкологического профиля с КТ с помощью удаленного мониторинга позволит своевременно, качественно и эффективно оказывать сопроводительное лечение, а также повысить доступность медицинских услуг для разных категорий пациентов. Эффективное использование телемедицинских технологий в условиях увеличивающегося количества пациентов улучшает контроль над проявлениями нежелательных явлений, позволяя снизить количество необоснованных редукций дозы или отмен основной лекарственной противоопухолевой терапии, увеличивая показатель 2-летней безрегрессивной выживаемости и улучшая качество жизни онкологических пациентов. Внедрение системы удаленного мониторинга в клиническую практику показало свою эффективность как перспективного инструмента для оптимизации подхода к ведению онкологических пациентов, что позволяет своевременно оказывать сопроводительную терапию, отслеживать состояние здоровья и при необходимости корректировать терапию КТ.

Таким образом, разработанный метод ведения онкологических пациентов с кожной токсичностью рекомендован к использованию в учреждениях онкологического и дерматологического профиля, осуществляющих лечение и сопроводительную терапию онкологических пациентов, получающих таргетную и иммунную терапию.

Список литературы / References

- Mok T., Yang J.J., Lam K.C. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line – is there a difference? *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (8): 1081–1088.
- Hosomi Y. et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (2): 115–123.
- Ramalingam S.S. et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (1): 41–50.
- Mehanna H. et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393 (10166): 51–60.
- Rischin D. et al. Randomized Trial of Radiation Therapy with Weekly Cisplatin or Cetuximab in Low-Risk HPV-Associated Oropharyngeal Cancer (TROG 12.01) – A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2021; 111 (4): 876–886.
- Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA.* 2021; 325 (7): 669–685.
- Piawah S., Venook A.P. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2019; 125 (23): 4139–4147.
- Brahmer J.R. et al. Five-Year Survival Outcomes with Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in CheckMate 227. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41 (6): 1200–1212.
- Choueiri T.K. et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2024; 390 (15): 1359–1371.
- Motzer R. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (14): 1289–1300.
- Flynn M.J. et al. Challenges and Opportunities in the Clinical Development of Immune Checkpoint Inhibitors for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2019; 69 (5): 2258–2270.
- Stühler V. et al. Molecular predictors of response to PD-1/PD-L1 inhibition in urothelial cancer. *World. J. Urol.* 2019; 37 (9): 1773–1784.
- Sun W., Li J. Skin Toxicities with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancer Invest. Taylor & Francis.* 2019; 37 (6): 253–264.
- Li Y. et al. Mechanism of Lethal Skin Toxicities Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors and Related Treatment Strategies. *Front Oncol. Frontiers Media S.A.* 2022; 12.
- Joly-Tonetti N. et al. EGFR inhibitors switch keratinocytes from a proliferative to a differentiative phenotype affecting epidermal development and barrier function. *BMC Cancer.* 2021; 21 (1).
- Hirayama K. Relationships between quality of life and skin toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer patients: A literature review. *Japan Academy of Nursing Science.* 2020 Jun; 17 (3): e12321.
- Silva D. et al. Management of skin adverse reactions in oncology. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020; 26 (7): 1703–1714.
- Ferreira M.N., Ramseier J.Y., Leventhal J.S. Dermatologic conditions in women receiving systemic cancer therapy. *Int J. Womens Dermatol.* 2019; 5 (5): 285–307.
- Mitchell E.P. et al. The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab) by KRAS status. *Clin Colorectal Cancer.* Elsevier Inc. 2011; 10 (4): 333–339.
- Kobayashi Y. et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HCGSG1001 study; J-STEPP. *Future Oncol.* 2015; 11 (4): 617–627.
- Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2022; 12: 101–122. (In Russ.).
- Koroleva I. A. et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological reactions in patients receiving antitumor drug therapy. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO.* 2022; 12: 101–122. (In Russ.).
- Pinto C. et al. Observational study on quality of life, safety, and effectiveness of first-line cetuximab plus chemotherapy in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: the Observer Study. *Cancer Med.* 2016; 5 (11): 3272–3281.
- Luca R. De et al. Quality of Life in Patients with Severe Skin Reactions in Course of First-Generation Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Monoclonal Antibodies (Our Experience with Cetuximab). *World J. Oncol.* 2021; 12 (4): 104–110.
- Bar-Ad V. et al. Correlation Between the Severity of Cetuximab-Induced Skin Rash and Clinical Outcome for Head and Neck Cancer Patients: The RTOG Experience. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016; 95 (5): 1346–1354.
- Muraro E. et al. Cetuximab in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Biological mechanisms involved in efficacy, toxicity and resistance. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2021; 164.
- Hu J. et al. On-treatment markers as predictors to guide anti-EGFR MoAb treatment in metastatic colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017; 79 (2): 275–285.
- Удаленный мониторинг состояния здоровья. Аналитический обзор – «Социальные аспекты здоровья населения». Электронный научный журнал [Electronic resource]. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/full/1355/30/lang_ru/ (accessed: 17.12.2024).
- Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin. Exp. Dermatol.* 1994; 19 (3): 210–216.
- Hurst N.P., Ruta D.A., Kind P. Comparison of the MOS short form-12 (SF12) health status questionnaire with the SF36 in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37 (8): 862–869.
- Ware J. et al. User's manual for the SF-12v2 health survey. 2002.
- Elman S. et al. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162 (3): 587–593.
- Kafatos G. et al. Management of EGFR Inhibitor-induced Skin Toxicity and Factors Impacting Patients' Adherence to Skin Toxicity Treatment: Health Care Provider and Patient Surveys in European Oncology Centers. *Clin. Colorectal. Cancer.* 2020 Jun; 19 (2): 100–108.e9.
- Ballhausen A. et al. Dermatology-related quality-of-life outcomes in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil and folinic acid with or without panitumumab (Pmab) maintenance after FOLFOX + Pmab induction: a prespecified secondary analysis of the phase II randomized PanaMa (AIO KRK 0212) trial. *ESMO Open.* 2024; 9 (7).
- Koukakis R. et al. Skin toxicity and quality of life during treatment with panitumumab for RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from three randomised clinical trials. *Quality of Life Research.* Springer International Publishing. 2016; 25 (10): 2645–2656.

Благодарности. Авторы выражают благодарность ГК «Протек» за помощь и поддержку в создании данного проекта. В частности, хотим поблагодарить ООО «Здравсити».

Acknowledgements. The authors gratefully acknowledge the help and support of the Protek group company assistance with setting up this project. In particular, we would like to thank Zdravcity LLC.

Вклад авторов: разработка дизайна исследования, сбор и обработка материала – Г.А. Габриелян, А.Ю. Кутина, Е.В. Орлова; написание текста – Г.А. Габриелян, А.Ю. Кутина; статистическая обработка данных – Г.А. Габриелян, А.Ю. Кутина; редактирование текста, научное руководство – М.И. Секачева, Н.И. Брико.

Authors' contributions: study design development, data collection – G. Gabrielian, A. Kutina, E. Orlova; main manuscript author – G. Gabrielian, A. Kutina; statistical data processing – G. Gabrielian, A. Kutina; scientific supervision, manuscript edition – M. Sekacheva, N. Briko.

Статья поступила / Received 05.03.2025
Получена после рецензирования / Revised 21.03.2025
Принята в печать / Accepted 27.03.2025

Сведения об авторах

Габриелян Гаяне Андраниковна, аспирант IV года Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение». SPIN-код: 3719–6354. ORCID: 0000-0002-9238-4165

Кутина Анна Юрьевна, аспирант IV года кафедры эпидемиологии и доказательной медицины. E-mail: dmesterovaanna@yandex.ru. SPIN-код: 6628–7410. ORCID: 0000-0001-8980-5101

Орлова Екатерина Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова. E-mail: orlovadern@yandex.ru. SPIN-код: 6332–3970. ORCID: 0000-0002-1684-8781

Секачева Марина Игоревна, д.м.н., проф., директор Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение». E-mail: sekach_rab@mail.ru. SPIN-код: 4801–3742. ORCID: 0000-0003-0015-7094

Брико Николай Иванович, академик РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины. E-mail: nbrico@mail.ru. SPIN-код: 2992–6915. ORCID: 0000-0002-6446-2744

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Кутина Анна Юрьевна. E-mail: dmesterovaanna@yandex.ru

Для цитирования: Габриелян Г.А., Кутина А.Ю., Орлова Е.В., Секачева М.И., Брико Н.И. Дистанционное наблюдение онкологических пациентов с кожной токсичностью: непосредственные и отдаленные результаты исследования по оптимизации подхода к тактике ведения. Медицинский алфавит. 2025; (11): 41–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-41-48>

About authors

Gabrielian Gaiane A., MD, 4th year postgraduate student at Institute of Personalized Oncology of Center "Digital Biodesign and Personalized Healthcare". SPIN-code: 3719–6354. ORCID: 0000-0002-9238-4165

Kutina Anna Yu., MD, 4th year postgraduate student at Scientific Dept of Epidemiology and Evidence-Based Medicine. E-mail: dmesterovaanna@yandex.ru. SPIN-code: 6628–7410. ORCID: 0000-0001-8980-5101

Orlova Ekaterina V., PhD Med, associate professor at Dept of Dermatology. E-mail: orlovadern@yandex.ru. SPIN-code: 6332–3970. ORCID: 0000-0002-1684-8781

Sekacheva Marina I., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Institute of Personalized Oncology of Center "Digital Biodesign and Personalized Healthcare". E-mail: sekach_rab@mail.ru. SPIN-code: 4801–3742. ORCID: 0000-0003-0015-7094

Briko Nikolay I., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, head of Dept of Epidemiology and Evidence-Based Medicine. E-mail: nbrico@mail.ru. SPIN-code: 2992-6915. ORCID: 0000-0002-6446-2744

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Kutina Anna. E-mail: dmesterovaanna@yandex.ru

For citation: Gabrielian G.A., Kutina A. Yu., Orlova E.V., Sekacheva M.I., Briko N.I. Remote monitoring of oncological patients with skin toxicity: immediate and long-term research results on optimizing the approach to management tactics. *Medical alphabet.* 2025; (11): 41–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-41-48>



Ретроспективный анализ эффективности аналогов соматостатина в лечении метастатической феохромоцитомы/параганглиомы. Клиническое наблюдение успешного назначения октреотида пролонгированного действия

Я. А. Жуликов¹, Е. И. Коваленко¹, К. Н. Галанова², А. Н. Тятюшкина², Е. В. Евдокимова¹,
А. А. Маркович¹, В. Ю. Бохян^{1, 2}, М. М. Габрава¹, О. А. Мартынова¹, В. В. Делекторская¹,
В. А. Горбунова¹, Е. В. Артамонова^{1, 2, 3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ БУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Феохромоцитома (ФХ) и параганглиома (ПГ) относятся к нейроэндокринным неоплазиям и имеют высокую частоту экспрессии рецепторов соматостатина (SSTR). Эффективность аналогов соматостатина при ФХ/ПГ остается малоизученной, несмотря на отсутствие доказательной базы, данные препараты внесены в международные рекомендации NCCN в качестве возможной опции лечения. Целью данного исследования стало изучение эффективности аналогов соматостатина в лечении ФХ/ПГ.

Материалы и методы. В данное ретроспективное одноцентровое исследование включены пациенты старше 18 лет с позитивной экспрессией SSTR2A и/или SSTR5 или с накоплением ⁶⁸Ga-DOTATATE, получившие аналоги соматостатина (октреотид пролонгированного действия или ланреотид) в первой линии терапии метастатической ФХ/ПГ с апреля 2020 по сентябрь 2023 г.. В исследование включены 8 пациентов: 6 мужчин (75%) и 2 женщины (25%). У всех пациентов наблюдалась положительная экспрессия SSTR2A при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании и положительное накопление радиофармпрепарата на ПЭТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE. У 4 пациентов (50%) была ФХ, у 4 (50%) – ПГ. У 1 (12,5%) пациента была выявлена мутация SDHB. У 4 пациентов (50%) наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне динамического наблюдения перед началом терапии аналогами соматостатина. Объективный ответ не был достигнут ни у одного пациента (0%). Однако у всех пациентов наблюдался контроль болезни ≥ 6 мес. У 2 (33,3%) из 6 наблюдалось снижение секреции метанефринов/норметанефринов на ≥ 50%. Медиана ВБП составила 21,57 мес (95% ДИ 14,95–28,19).

Заключение. Опираясь на полученные нами результаты, мы рекомендуем рассматривать назначение аналогов соматостатина в 1-й линии у пациентов с индолентным течением заболевания, небольшой распространенностью, прогрессирующих на фоне динамического наблюдения. Влияние пролонгированных форм аналогов соматостатина на секрецию катехоламинов требует дальнейшего изучения на проспективной когорте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома, параганглиома, аналоги соматостатина, октреотид.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Retrospective Analysis of the Effectiveness of Somatostatin Analogs in the Treatment of Metastatic Pheochromocytoma/Paraganglioma. A Clinical Case on the efficacy of long-acting release octreotide

Y. A. Zhulikov¹, E. I. Kovalenko¹, K. N. Galanova², A. N. Tyatyushkina², E. V. Evdokimova¹,
A. A. Markovich¹, V. Yu. Bokhyan¹, M. M. Gabrava¹, O. A. Martynova¹, V. V. Delektorskaya¹,
V. A. Gorbunova¹, E. V. Aramonova^{1, 2, 3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Pheochromocytoma (PC) and paraganglioma (PG) are neuroendocrine neoplasms and are characterized by a high frequency of somatostatin receptor (SSTR) expression. The efficacy of somatostatin analogues in PC/PG remains poorly studied, despite the lack of evidence base, these drugs are included in the international NCCN recommendations. The aim of this study was to investigate the effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of PC/PG.

Materials and methods. This retrospective single-center study included patients older than 18 years with positive expression of SSTR2A and/or SSTR5 or with accumulation of ⁶⁸Ga-DOTATATE who received somatostatin analogs (octreotide-depo or lanreotide) at the first line of treatment for metastatic PC/PG from April 2020 to September 2023.

Results. The study included 8 patients, 6 male (75%) and 2 female (25%). All patients had positive SSTR2A expression and accumulation on ⁶⁸Ga-DOTATATE PET. Half patients (N=4, 50%) had pheochromocytoma and half (N=4, 50%) paraganglioma. SDHB mutation was detected in 1 (12.5%) patient. Four patients (50%) had disease progression on follow-up before starting therapy with somatostatin analogues. No objective response was achieved (0%). However, all patients had disease control ≥ 6 months. Two (33.3%) of 6 had a ≥ 50% decrease in metanephrine/normetanephrine secretion. Median PFS was 21.57 months. (95% Confidence Interval 14.95–28.19).

Conclusion. Based on our findings, we recommend considering somatostatin analogs as a first-line treatment option for patients with indolent disease course and low tumor burden who demonstrate progression during active surveillance. The impact of long-acting somatostatin analogs on catecholamine secretion warrants further investigation in a prospective cohort.

KEYWORDS: pheochromocytoma, paraganglioma, somatostatin analogs, octreotide.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Введение

Феохромоцитомы (ФХ) и параганглиомы (ПГ) согласно 4-му пересмотру классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относятся к нейроэндокринным неоплазиям [1, 2]. Однако ФХ/ПГ имеют отличительный от нейроэндокринных опухолей (НЭО) другой локализации профиль молекулярно-генетических нарушений [3]. Около 30–40 % всех ФХ/ПГ связаны с наследственным синдромом [4, 5]. Приблизительно половина всех случаев наследственно-обусловленных ФХ/ПГ развиваются при трех семейных синдромах: болезни фон Хиппеля–Линдау (VHL), множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН-2) и синдроме наследственных параганглиом 4-го типа (SDHD, SDHAF2 (SDH5), SDHC, SDHB, SDHA). При множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) и нейрофиброматозе 1-го типа (NF1) ФХ/ПГ встречаются значительно реже (около 1 %) [6].

Результаты последнего пангеномного анализа 2017 г., проведенного группой TCGA (The Cancer Genome Atlas), включившей данные 173 пациентов с ФХ/ПГ, на основании экспрессионного профиля позволили выделить 3 кластера с уникальными биологическими и патогенетическими характеристиками [7]. К кластеру 1 (клеточной псевдогипоксии) относятся опухоли с мутациями в генах, кодирующих белки цикла Кребса (ЦК) [1a кластер] и VHL/EPAS-1 [1b кластер]. Наличие данных мутаций приводит к псевдогипоксическому состоянию, гиперметилированию и неоангиогенезу [7–13]. Опухоли 1a кластера характеризуются наиболее агрессивным течением и составляют 50–60 % всех метастатических ФХ/ПГ [7, 12]. Кластер 2 (сигнальных киназных путей) включает как герминальные, так и соматические мутации в генах RET, NF1, MAX, TMEM127 и HRAS, ведущие к активации тирозинкиназных рецепторов, дисрегуляции MEK/ERK и mTOR сигнальных путей, пролиферации опухолевых клеток [7, 13]. Данные опухоли имеют наиболее благоприятный прогноз и составляют 4 % от всех случаев метастатических ФХ/ПГ [7]. Кластер 3 связан с активацией Wnt-сигнального пути и характеризуется наличием соматических мутаций CSDE1 и MAML3, данный кластер связан с агрессивным течением и высокой частотой метастазирования [7, 14].

ФХ/ПГ, как и другие НЭН, в большинстве случаев экспрессируют рецепторы соматостатина (SSTR): по разным данным, 50–75 % всех ФХ/ПГ имеют экспрессию SSTR 2A типа и 64 % – SSTR 3 [15]. Пептидорецепторная терапия (PRRT), направленная на SSTR, показала свою высокую эффективность в лечении метастатической ФХ/ПГ в нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях II фазы [16–24]. Частота контроля заболевания, по различным данным, составляет 70–100 %, а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 13–38 мес [16–24].

Эффективность аналогов соматостатина при ФХ/ПГ остается малоизученной. На данный момент опубликовано 2 небольшие работы, сообщившие о 6 и 17 пациентах с метастатической ФХ/ПГ, получивших аналоги соматостатина. Частота контроля болезни составила 100 %, медиана ВБП – 42 мес. Пациенты со спорадическими формами ФХ/ПГ имели значительно более длительный период контроля заболевания, медиана ВБП не достигнута против 31 мес при наличии герминальных мутаций [26, 27]. Несмотря на отсутствие убедительной доказательной базы, данные препараты внесены в международные рекомендации NCCN в качестве возможной опции лечения, что экстраполировано из работ по лечению НЭО других локализаций и может выглядеть необоснованно с учетом описанных выше молекулярно-генетических особенностей ФХ/ПГ [25].

Целью данной работы стало изучение эффективности аналогов соматостатина в первой линии терапии метастатической ФХ/ПГ.

Материалы и методы

В данное ретроспективное одноцентровое исследование включены пациенты старше 18 лет, получившие аналоги соматостатина (октреотид пролонгированного действия или ланреотид) в первой линии терапии метастатической ФХ/ПГ с апреля 2020 по сентябрь 2023 г. Все блоки были пересмотрены в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Перед началом лечения всем пациентам выполнялось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с антителами к SSTR 2A (антитела Epitomics, моноклональные кроличьи, клон EP149, разведение 1:100), SSTR 5 (антитела abcam, моноклональные кроличьи, клон UMB-5, разведение 1:100), результат оценивался как положительный при экспрессии 2+ или 3+ (≥ 5 % клеток с умеренной интенсивностью окрашивания). Индекс Ki67 определяли как процент положительно окрашенных клеток в зонах наибольшей пролиферативной активности при учете 500–2000 клеток. У 6 пациентов (75 %) был определен статус SDHB методом ИГХ (антитела SIGMA, моноклональные кроличьи, клон HPA002868, разведение 1:1000).

Всем пациентам перед началом лечения выполнялось комплексное обследование – компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастом и позитронно-эмиссионная томография с ^{68}Ga -DOTATATE. Также определяли фракционированные метанефрин и норметанефрин суточной мочи (для сбора использовалась емкость с консервантом – лимонная кислота) или крови, хромогранин А крови. При превышении верхней границы нормы этих показателей далее продолжался их контроль каждые 3 месяца.

Аналоги соматостатина (октреотид пролонгированного действия или ланреотид) назначали пациентам с положительной экспрессией SSTR 2A/SSTR 5 и/или при накоплении ^{68}Ga -DOTATATE.

Оценка эффективности терапии проводилась по критериям RECIST 1.1, также нами был оценен маркерный ответ, который был определен как снижение норметанефрина и метанефрина

Таблица 1
Характеристики пациентов

Характеристика	n	%
Пол		
Мужской	6	75,0
Женский	2	25,0
Средний возраст	48,2 ±5 (21–59)	
ECOG		
0	6	75,0
1	2	25,0
Гистологическое заключение		
Феохромоцитома	4	50,0
Параганглиома	4	50,0
Ki67		
Средний	6,10±1 %	
Медиана	7% (2–10%)	
<10%	7	87,5
≥10%	1	12,5
SDHB		
wt	5	62,5
mut	1	12,5
Нет данных	2	25,0
Гиперсекреция		
Метанефрины	2	25,0
Норметанефрины	4	50,0
Не секретирует	2	25,0
Исходная стадия		
I–III	6	75,0
IV	2	25,0
Количество зон метастазирования		
1	6	75,0
2	2	25,0
≥3	0	0,0
Метастазы в печени		
Да	1	12,5
Нет	7	87,5
Метастазы в легких		
Да	4	50,0
Нет	4	50,0
Метастазы в костях		
Да	6	75,0
Нет	2	25,0
Данные за прогрессирование заболевания на фоне динамического наблюдения перед началом терапии		
Да	4	50,0
Нет	4	50,0
Режим терапии		
Октреотид пролонгированного действия	7	87,5
Ланреотид	1	12,5
Герминальные мутации		
SDHB	1	12,5
NF1	1	12,5
VHL	1	12,5

на ≥50 % от исходного уровня. Для оценки показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) использовался метод Каплана–Майера.

Все расчеты были выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 26.0.

Результаты

В исследование включено 8 пациентов, из них 6 (75 %) мужчин и 2 (25 %) женщины. Средний возраст составил 48,2 ± 5 лет (21–59). У 6 (75 %) наблюдалась гиперсекреция катехоламинов – 4 (50 %) норметанефрина и 2 (25 %) метанефрина, эти пациенты включены в анализ биохимического ответа на лечение. Все пациенты имели небольшую распространенность заболевания – 1–2 зоны метастазирования, только у 1 (12,5 %) определялись метастазы в печени. Половина пациентов (n=4, 50 %) имели метастазы в легких и 75 % (n=6) в костях. У всех пациентов ECOG-статус был расценен как 0–1. В 4 случаях (50 %) на фоне динамического наблюдения перед началом терапии аналогами соматостатина наблюдалось прогрессирование заболевания, медиана ВБП на фоне динамического наблюдения перед назначением аналогов соматостатина составила 15,6 мес (95 % ДИ 8,45–22,75). В 4 случаях (50 %) терапия была назначена при первом выявлении отдаленных метастазов ФХ/ПГ.

У всех пациентов наблюдалась положительная экспрессия SSTR 2A (100 %), ни у одного пациента не наблюдалось экспрессии SSTR 5 (0 %). Также у всех пациентов наблюдалось накопление радиофармпрепарата на ПЭТ с ^{68}Ga -DOTATATE. У 4 пациентов (50 %) диагностирована ФХ, у 4 (50 %) – ПГ. Герминальные мутации в гене SDHB были определены в 6 (75 %) случаях, из них в 1 (12,5 %) была выявлена мутация. У 1 пациента (12,5 %) наблюдалась герминальная мутация NF1, у 1 (12,5 %) VHL. Медиана Ki67 составила 7 % (2–10 %).

Октреотид пролонгированного действия получили 7 пациентов (87,5 %), ланреотид – 1 (12,5 %). Подробная характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Объективный ответ не был достигнут ни у одного пациента (0 %). Однако контроль болезни ≥6 мес наблюдался у всех пациентов. У 7 из 8 пациентов время наблюдения составило >12 мес, из них у 6 (85,71 %) наблюдался контроль болезни ≥12 мес.

У 2 (33,3 %) из 6 наблюдалось снижение секреции метанефринов/норметанефринов на ≥50 % (табл. 2).

Таблица 2
Оценка эффективности терапии по RECIST 1.1

Наилучший ответ	Аналоги соматостатина (n= 8)	
	n	%
Прогрессирование	0	0
Стабилизация	8	100
Частичный ответ	0	0
Полный ответ	0	0
Объективный ответ	0	0
Контроль болезни ≥6 мес	8	100
Уменьшение метанефринов/норметанефрина ≥50 %	2	33,33

При медиане наблюдения 17,02 мес медиана ВБП составила 21,57 мес (95% ДИ 14,95–28,19) (рис. 1).

Медиана ОВ не была достигнута (рис. 2), за время наблюдения смерть наблюдалась у 1 человека (12,5%).

Клиническое наблюдение

Пациент N 55 лет в феврале 2019 г. обратился к терапевту по месту жительства с жалобами на эпизоды повышения артериального давления (АД) до 210/100, при дообследовании выявлена опухоль левого надпочечника 5,5×4,3 см. Кортизол после малой дексаметазоновой пробы 32 нмоль/л (норма <50), норметанефрин суточной мочи 21455 мкг/сут (норма <451), метанефрин суточной мочи 269 мкг/сут (норма <261). После предоперационной подготовки доксазолином в апреле 2019 г. выполнена лапароскопическая адреналэктомия слева. Гистологическое заключение – феохромоцитома, размер опухолевого узла 5,8×4 см, Ki67 5%. По данным ИГХ – SSTR2A 2+, SSTR5 0, SDHB wt.

В сентябре 2020 г. (через 18 мес) отметил возобновление эпизодов повышения АД до 180/100. По данным внепланового контрольного обследования – КТ-органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с в/в контрастом – выявлено поражение ретрокуральных и забрюшинных л/у (рис. 2). Выполнено ПЭТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE,

дополнительно обнаружено метастатическое поражение костей. Норметанефрин суточной мочи 1686 мкг/сут (норма <451; 3,73 верхних границ нормы [ВГН]), хромогранин А сыворотки крови 653 мкг/л (норма <100; 6,5 ВГН).

С декабря 2020 г. начата терапия октреотидом-депо 30 мг внутримышечно каждые 28 дней, сопутствующая терапия – доксазозин 4 мг в сутки, деносумаб 120 мг подкожно каждые 28 дней. Наилучший ответ – стабилизация (–11,1% по RECIST 1.1, рис. 3), через 6 мес от начала терапии наблюдалось снижение норметанефрина суточной мочи до 811 мкг/сутки (1,8 ВГН; –51,9% от исходного значения) и хромогранина А сыворотки крови до 272 мкг/л (2,7 ВГН; –58,3% от исходного значения).

В апреле 2022 г. (через 17 мес) зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в костях, увеличение размера ранее определявшихся очагов в забрюшинных, ретрокуральных лимфоузлах. Норметанефрин суточной мочи 4973 мкг/сут (11 ВГН), хромогранин А плазмы крови 949 мкг/л (9,5 ВГН).

С мая 2022 г. начата терапия темозоломидом в метронном режиме 75 мг/м² внутрь 1–21-й дни + октреотид-депо 40 мг в/м, цикл 28 дней. Наилучший ответ – стабилизация (–10,3%), наблюдалось снижение норметанефрина суточной мочи до 2752 (6,1 ВГН; –44,7% от исходного значения), хромогранина А плазмы крови до 540 (5,4 ВГН; –43,1% от исходного значения). Прогрессирование заболевания от 07.2023 (14 мес): новые метастазы в кости, легкие, рост

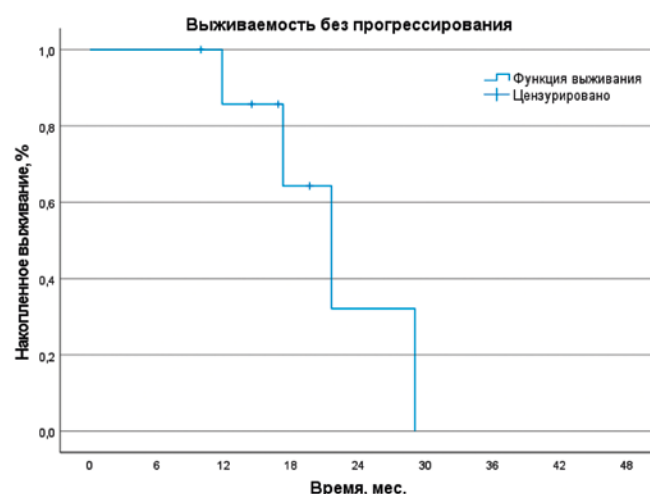


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования

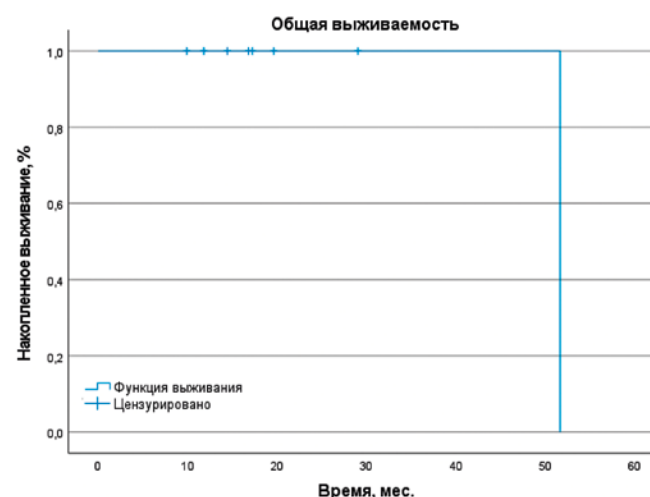


Рисунок 2. Общая выживаемость

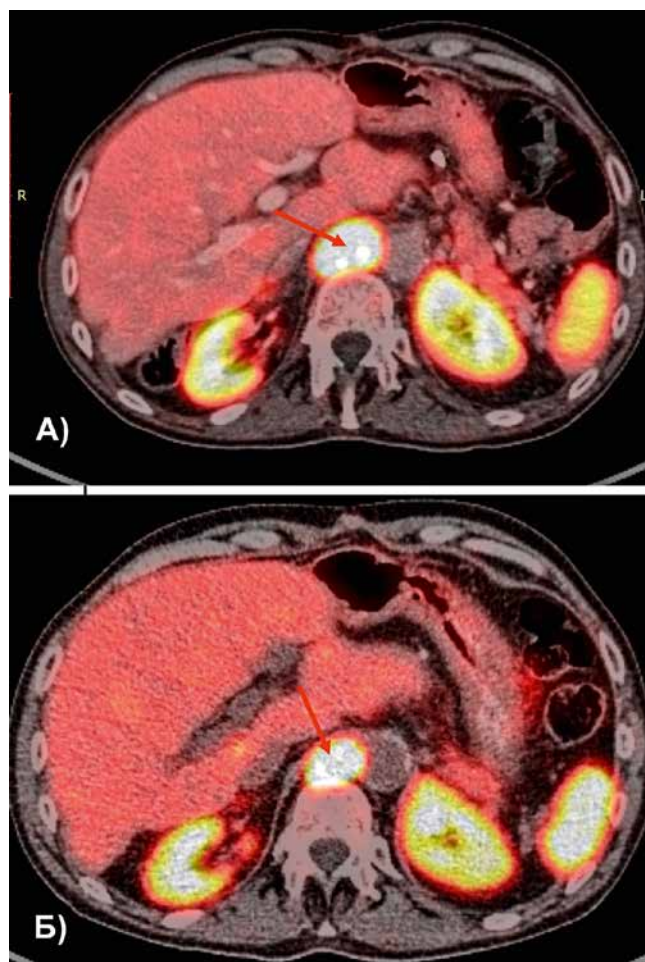


Рисунок 3. А) ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATATE от 11.2020 (размер л/у 3,7×2,7); Б) ПЭТ-КТ с Ga68-DOTATATE от 07.2021 (размер л/у 3,3×2,4 см)



Рисунок 4. Хронология клинического случая

ранее определяемых узлов. Болевой синдром, обусловленный метастатическим поражением Th10. В августе 2023 г. лучевая терапия на Th10, Th1,2. РОД 6 Гр, СОД 30 Гр.

С сентября 2023 г. терапия 3-й линии – сунитиниб 37,5 мг внутрь ежедневно + октреотид-депо 40 мг в/м. Наилучший ответ – стабилизация (последнее обследование в марте 2024 г.).

Таким образом, назначение октреотида-депо в первой линии терапии позволило достичь длительного контроля заболевания – 17 мес, биохимического ответа и контроля симптомов у пациента с метастатической ФХ (рис. 4).

Обсуждение

Назначение аналогов соматостатина в первой линии терапии метастатической феохромоцитомы/параганглиомы (ФХ/ПГ) в нашем исследовании позволило достичь контроля заболевания продолжительностью ≥ 6 мес у всех пациентов ($n=8$; 100%). Все пациенты имели удовлетворительный функциональный статус (ECOG 0–1) и небольшую распространенность заболевания: у 87,5% было поражение 1–2 зон, и лишь в одном случае выявлены метастазы в печени (12,5%).

Полученные результаты сопоставимы с данными ретроспективного исследования Kolasińska-Ćwikła и соавт., в которое включено 17 пациентов, контроль заболевания ≥ 6 мес также зафиксировал 100% случаев, а медиана времени до прогрессирования составила 42 мес [28]. При этом, несмотря на сходные показатели по частоте и продолжительности контроля заболевания, данные о биохимическом ответе значительно различаются. В исследовании Kolasińska-Ćwikła и соавт. не было зафиксировано значимого снижения секреции катехоламинов на фоне терапии аналогами соматостатина, более того, большинство пациентов имели биохимическое прогрессирование, тогда как в нашем исследовании биохимический ответ (снижение уровня метанефринов/норметанефринов $\geq 50\%$) наблюдался у 33,3% пациентов с исходной гиперсекрецией.

В нашей более ранней работе, посвященной оценке эффективности химио- и таргетной терапии в первой линии у пациентов с метастатической ФХ/ПГ, включенные пациенты имели более выраженную распространенность заболевания: висцеральные метастазы были зарегистрированы более чем у 90%. Частота объективного ответа в обеих группах составила 11%, биохимического ответа – 35%, медиана времени до прогрессирования – 12 мес [29]. При прямом сравнении показатели биохимического ответа при

использовании аналогов соматостатина и химио-/таргетной терапии оказались сопоставимыми, при этом аналоги соматостатина имеют более благоприятный профиль безопасности. Наличие разногласий в литературных данных относительно влияния аналогов соматостатина на гормональную активность подчеркивает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса в рамках проспективных исследований.

Следует отметить, что у половины пациентов (50%, $n=4$) в данном исследовании перед назначением аналогов соматостатина наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне динамического наблюдения, тогда как у остальных (50%, $n=4$) лечение начиналось сразу после выявления отдаленных метастазов. Согласно данным французской когорты Hescot et al., у 46% пациентов с метастатической ФХ/ПГ отсутствует прогрессирование в течение первого года наблюдения, что ставит под сомнение необходимость немедленного назначения любого системного лечения, включая аналоги соматостатина у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0–1) и небольшой распространенностью заболевания при первом выявлении отдаленных метастазов [28]. Однако проведение рандомизированных исследований по сравнению стратегии наблюдения и назначения аналогов соматостатина в данной популяции затруднено ввиду редкости патологии.

С учетом полученных нами данных, аналоги соматостатина могут рассматриваться в качестве терапии первой линии у пациентов с индолентным течением заболевания, небольшой распространенностью заболевания и прогрессированием на фоне динамического наблюдения. Влияние пролонгированных форм аналогов соматостатина на секрецию катехоламинов требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Список литературы / References

1. Fernandez-Cruz L, Puig-Domingo M, Halperin I et al. Pheochromocytoma. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2004; 93: 302–309.
2. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol*. 2017; 28 (3): 213–227. DOI: 10.1007/s12022-017-9484-5
3. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014; 14 (2): 108–119. DOI: 10.1038/nrc3648
4. Burnichon N, Vescovo L, Amar L et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2011; 20 (20): 3974–3985. DOI: 10.1093/hmg/ddr324
5. Turin CG, Crenshaw MM, Fishbein L. Pheochromocytoma and paraganglioma: germline genetics and hereditary syndromes. *Endocr Oncol*. 2022 Jun 28; 2 (1): R65–R77. DOI: 10.1530/EO-22-0044. PMID: 37435466; PMCID: PMC10259326.
6. Burnichon N, Vescovo L, Amar L et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2011; 20 (20): 3974–3985. DOI: 10.1093/hmg/ddr324
7. Nölting S, Bechmann N, Taieb D et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev*. 2022 Mar 9; 43 (2): 199–239. DOI: 10.1210/endo/bnab019. Erratum in: *Endocr Rev*. 2021 Dec 14; Erratum in: *Endocr Rev*. 2021 Dec 14. PMID: 34147030; PMCID: PMC8905338.

8. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet.* 2014; 23: 2440–2446.
9. Letouze E, Martinelli C, Liorat C, et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer Cell.* 2013; 23: 739–752.
10. Cascon A, Comino-Mendez I, Curas-Freixes M, et al. Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107: pii djv053 DOI: 10.1093/jnci/djv053
11. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, et al. Succinylated TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-1α prolylhydroxylase. *Cancer Cell.* 2005; 7: 77–85.
12. Hoekstra AS, Bayley JP. The role of complex II in disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1827 (5): 543–551. DOI: 10.1016/j.bbabi.2012.11.005
13. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer Cell.* 2017; 31: 181–193.
14. Gupta G, Pacak K, Committee AAS. Precision Medicine: An Update on Genotype/Biochemical Phenotype Relationships in Pheochromocytoma/Paraganglioma Patients. *Endocr Pract* 2017; 23: 690–704.
15. Leijon H, Remes S, Hagström J, et al. Variable somatostatin receptor subtype expression in 151 primary pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Pathol.* 2019 Apr; 86: 66–75. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.11.020. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30529752; PMCID: PMC8192062.
16. Nastos K, Cheung VTF, Toupanakis C, et al. Peptide Receptor Radionuclide Treatment and (131) I-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive pheochromocytomas and paragangliomas. *J Surg Oncol.* 2017 Mar; 115 (4): 425–434. DOI: 10.1002/jso.24553. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28166370.
17. Zandee WT, Brabander T, Blažević A, et al. Symptomatic and Radiological Response to 177Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 1; 104 (4): 1336–1344. DOI: 10.1210/clinem.2018-01991. PMID: 30566620.
18. Forrer F, Riedweg I, Maacke HR, Mueller-Brand J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Dec; 52 (4): 334–40. Epub 2008 May 16. PMID: 18480742.
19. Kong G, Grazinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1; 102 (9): 3278–3287. DOI: 10.1210/clinem.2017-00816. PMID: 28605448.
20. Imhof A, Brunner P, Marinček N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (17): 2416–2423.
21. Vyakaranam AR, Crona J, Norlen O, et al. Favorable outcome in patients with pheochromocytoma and paraganglioma treated with (177) Lu-DOTATATE. *Cancers (Basel).* 2019; 11 (7): 909. DOI: 10.3390/cancers11070909
22. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. 'Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis'. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91 (6): 718–727.
23. Yadav MP, Ballal S, Bal C. Concomitant 177Lu-DOTATATE and capecitabine therapy in malignant paragangliomas. *EJNMMI Res.* 2019; 9 (1): 13.
24. Taïeb D, Hicks RJ, Hindie E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46 (10): 2112–2137.
25. NCCN Guidelines Version 1.2023 Neuroendocrine and Adrenal Tumors.
26. Fischer A, Kloos S, Maccio U, et al. Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma: Somatostatin Receptor 2 Expression, Genetics, and Therapeutic Responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 18; 108 (10): 2676–2685. DOI: 10.1210/clinem/dgad166. PMID: 36946182; PMCID: PMC10505550.
27. Kolańska-Cwikła A.D., M. Peczkowska M., Michałowska I., Pałucki J., Roszkowska-Purska K., Cichocki A., Samsel R., Cwikła J.B. 1151P – Biochemical and radiological efficacy of systemic lanreotide therapy of patients with advanced, unresectable, non-metastatic paraganglioma/pheochromocytoma (PpGL) sporadic and hereditary. *Annals of Oncology.* 2024; 35 (suppl_2): S749–S761. DOI: 10.1016/jannonc/annonc1598
28. Hesof S, Leblouex S, Amar L, et al. One-year progression-free survival of therapy-naïve patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Oct; 98 (10): 4006–12. DOI: 10.1210/jc.2013-1907. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23884775.
29. Zhulikov Y.A., Kovalenko E.I., Galanova K.N. et al. Efficacy of chemotherapy and targeted therapy for metastatic pheochromocytoma / paraganglioma: retrospective analysis. *Malignant tumors.* 2024; 14 (3): 18–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-016>

Вклад авторов. Жуликов Я.А. – консультация, ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи; Коваленко Е.И. – консультация, ведение пациентов, написание статьи; Галанова К.Н. – ведение регистра данных; Тятюшкина А.Н. – ведение регистра данных; Евдокимова Е.В. – ведение пациентов и регистра данных; Маркович А.А. – консультация и амбулаторное обследование пациентов; Бохан В.Ю. – хирургическое лечение пациентов; Габрва М.М. – хирургическое лечение пациентов; Мартынова О.А. – пересмотр гистологических препаратов; Делекторская В.В. – пересмотр гистологических препаратов; Горбунова В.А. – консультация пациентов, написание статьи; Артамонова Е.В. – главный исследователь, консультация пациентов, написание статьи.

Author contributions. Y.A. Zhulikov – patient consultation and management, registry development, data analysis, manuscript writing; E.I. Kovalenko – patient consultation and management, manuscript writing; K.N. Galanova – registry management; A.N. Tyatyushkina – registry management; E.V. Evdokimova – patient management and registry maintenance; A.A. Markovich – patient consultation and outpatient evaluation; V.Y. Bokhyan – surgical treatment of patients; M.M. Gabrava – surgical treatment of patients; O.A. Martynova – histological slide review; V.V. Delektorskaya – histological slide review; V.A. Gorbunova – patient consultation, manuscript writing; E.V. Artamonova – principal investigator, patient consultation, manuscript writing.

Статья поступила / Received 14.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 02.04.2025
Принята в печать / Accepted 07.04.2025

Сведения об авторах

Жуликов Ярослав Андреевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. SPIN-код: 4878-0062. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1)¹. E-mail: e.i.kovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Галанова Кристина Николаевна, ординатор по специальности «онкология»². E-mail: kris16199@yandex.ru ORCID: 0009-0009-2088-1865

Тятюшкина Анна Николаевна, ординатор по специальности «онкология»². E-mail: rabotaivsetakoe@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3545-8682

Евдокимова Екатерина Вадимовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: ekaterinagalainovna@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1)¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Бохан Ваган Юрьевич, д.м.н., зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения (эндокринной онкологии) № 5¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ². E-mail: b.vagan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9066-5190

Габрва Мераб Мерабович, врач-онколог отделения хирургических методов лечения (эндокринной онкологии) № 5¹. E-mail: gabromm@icloud.com. ORCID: 0000-0003-3629-8438

Мартынова Ольга Андреевна, врач-патологоанатом¹. E-mail: martynova-olga-s@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9177-3388

Делекторская Вера Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-патологоанатом¹. E-mail: delektorskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., проф., главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1)¹. E-mail: veragorbounova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0703-2550

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим № 1)¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии ЛФ², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для переписки: Жуликов Ярослав Андреевич. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com

About authors

Zhulikov Yaroslav A., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1 of Dept of Drug Treatment¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. SPIN-code: 4878-0062. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1)¹. E-mail: e.i.kovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Galanova Kristina N., resident in oncology². E-mail: kris16199@yandex.ru. ORCID: 0009-0009-2088-1865

Tyatyushkina Anna N., resident in oncology². E-mail: rabotaivsetakoe@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3545-8682

Evdokimova Ekaterina V., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1 of Dept of Drug Treatment¹. E-mail: ekaterinagalainovna@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Markovich Alla A., PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1)¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Bokhyan Vagan Yu., DM Sci (habil.), head of Dept of Surgical Oncology Methods (Endocrine Oncology) No. 5¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy². E-mail: b.vagan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9066-5190

Gabrava Merab M., oncologist at Dept of Surgical Oncology Methods (Endocrine Oncology) No. 5¹. E-mail: gabromm@icloud.com. ORCID: 0000-0003-3629-8438

Martynova Olga A., pathologist¹. E-mail: martynova-olga-s@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9177-3388

Delektorskaya Vera V., DM Sci (habil.), leading researcher, pathologist¹. E-mail: delektorskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Gorbunova Vera A., DM Sci (habil.), professor, chief researcher at Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1)¹. E-mail: veragorbounova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0703-2550

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1)¹. Professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Corresponding author: Zhulikov Yaroslav A. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com

For citation: Zhulikov Y.A., Kovalenko E.I., Galanova K.N., Tyatyushkina A.N., Evdokimova E.V., Markovich A.A., Bokhyan V.Yu., Gabrava M.M., Martynova O.A., Delektorskaya V.V., Gorbunova V.A., Artamonova E.V. Retrospective Analysis of the Effectiveness of Somatostatin Analogs in the Treatment of Metastatic Pheochromocytoma/Paraganglioma. A Clinical Case on the efficacy of long-acting release octreotide. *Medical alphabet.* 2025; (11): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-49-54>



Поддерживающая терапия талазопарибом у пациентки с метастатическим тройным негативным раком молочной железы после полного клинического ответа на 1-ю линию лекарственного лечения

Ю. Б. Карагодина, М. С. Рубан, Л. В. Болотина, В. В. Савчина, А. Л. Корниецкая, А. А. Феденко

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет около 15% от всех диагностированных случаев РМЖ и является крайне агрессивным заболеванием с высокой частотой возникновения рецидивов и метастазов. Вследствие молекулярно-биологических особенностей данного вида опухолей имеющиеся на сегодня терапевтические опции лечения пациентов с распространенным заболеванием крайне ограничены и включают в себя в основном использование химиотерапии – классических цитостатических препаратов. В последние годы большие усилия научного онкологического сообщества были направлены на идентификацию специфических мишеней для ТНРМЖ, что дополнительно привнесло в арсенал клиницистов иммуноонкологические препараты, ингибиторы PARP и конъюгаты антитело-лекарственное средство. Благодаря значительным достижениям в области молекулярной генетики установлено, что при тройном негативном подтипе РМЖ почти в 20% случаев отмечается наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2, в связи с чем в настоящее время тестирование пациенток на наличие указанных aberrаций является обязательным этапом диагностики, начиная с самых ранних стадий онкологического процесса. Несмотря на то что метастатический ТНРМЖ в основном считается неизлечимым заболеванием, в литературе существуют единичные сообщения, описывающие случаи достижения полного клинического ответа в процессе лекарственного лечения. К сожалению, ввиду редкости подобных случаев дальнейшее ведение пациенток остается по большей части неопределенным. В представленном клиническом случае мы продемонстрировали собственный положительный опыт применения ингибитора PARP талазопариба в качестве поддерживающей терапии у пациентки с распространенным тройным негативным раком молочной железы и мутацией в гене BRCA после достижения полного клинического ответа на 1-ю линию платиносодержащей терапии. Это наблюдение дополняет существующие данные и подчеркивает необходимость применения ингибиторов PARP в лечении ТНРМЖ, а также подтверждает значимость дальнейших исследований в области молекулярной генетики для разработки более эффективных подходов к лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, ингибиторы PARP, талазопариб, тройной негативный подтип, полный клинический ответ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Maintenance therapy with talazoparib in a patient with metastatic triple-negative breast cancer after complete clinical response to 1 line of drug therapy

Yu. B. Karagodina, M. S. Ruban, L. V. Bolotina, V. V. Savchina, A. L. Kornetskaya, A. A. Fedenko

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Triple negative breast cancer (TNBC) accounts for about 15% of all diagnosed breast cancer cases and is an extremely aggressive disease with a high incidence of recurrence and metastases. Due to the molecular and biological features of this type of tumor, the currently available therapeutic options for the treatment of patients with advanced disease are extremely limited and include mainly the use of chemotherapy – classical cytostatic drugs. In recent years, great efforts of the scientific oncology community have been focused on the identification of specific targets for TNBC, which has additionally brought immuno-oncology drugs, PARP inhibitors and antibody-drug conjugates to the clinicians' arsenal. Thanks to significant advances in the field of molecular genetics, it has been established that in triple negative subtype of breast cancer in almost 20% of cases the presence of germinal mutations in BRCA1/2 genes is noted, therefore, testing patients for the presence of these aberrations is now an obligatory stage of diagnosis, starting from the earliest stages of the cancer process. Despite the fact that metastatic TNBC is generally considered an incurable disease, there are single reports in the literature describing cases of achieving a complete clinical response during drug treatment. Unfortunately, due to the rarity of such cases, the further management of patients remains largely uncertain. In this case report, we demonstrate our own positive experience with the PARP inhibitor talazoparib as maintenance therapy in a patient with advanced triple-negative breast cancer and a mutation in the BRCA gene after achieving a complete clinical response to 1 line of platinum-containing therapy. This observation adds to the existing data and emphasizes the need for PARP inhibitors in the treatment of TNBC, and confirms the importance of further research in molecular genetics to develop more effective treatment approaches.

KEYWORDS: breast cancer, PARP inhibitors, talazoparib, triple negative subtype, complete clinical response.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Одним из ключевых признаков рака, согласно работе Douglas Hanahan «Hallmarks of Cancer», является нестабильность генома, результатом которой является аккумуляция геномных аберраций, способствующих развитию, прогрессированию и устойчивости злокачественных клеток [1]. Наследственные мутации в генах, отвечающих за репарацию ДНК, могут существенно увеличить риск развития злокачественных опухолей, так как клетки с дефектной системой репарации становятся более чувствительными к накоплению генетических повреждений [2].

Наиболее распространенным типом нарушения целостности ДНК выступают одноцепочечные разрывы (ОР), однако существуют также и двухцепочечные разрывы (ДР), которые являются более критическими для клетки. Важнейший компонент восстановления ОР, поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP), ремоделирует хроматин для присоединения комплексов восстановления ДНК и обеспечивает продвижение остановленных репликационных вилок [3]. Семейство PARP человека состоит из 17 генов, из которых PARP1 и PARP2 являются единственными известными компонентами, участвующими в процессе репарации ДНК и способны к поли-АДФ-рибозилированию [4]. С другой стороны, ДР восстанавливаются двумя основными путями: склонным к ошибкам негомолотичным соединением концов или высокоточным механизмом гомологичной рекомбинации (HRR), который использует реплицированную дочернюю ДНК в качестве шаблона. HRR реализуется за счет работы целой группы генов, например BRCA1/2, BARD1, CHEK1, PALB2, и многих других [5].

Благодаря значительным достижениям в области молекулярной генетики было установлено, что некоторые злокачественные опухоли, в частности рак яичников, молочной железы, предстательной железы, а также поджелудочной железы, могут возникать вследствие дефицита гомологичной рекомбинации (HRD). Понимание этих молекулярно-генетических процессов позволило разработать новый класс таргетных агентов – ингибиторов PARP (иPARP) [6, 7].

Современное поколение иPARP конкурентно связывает молекулу никотинамидадениндинуклеотида на PARP1 и PARP2, что приводит к индукции ДР, которые, в свою очередь, зависят от HRR для точной репарации. В качестве механизма действия была предложена концепция «PARP ловушки», согласно которой ингибирование PARP предотвращает их отсоединение от места повреждения ДНК, препятствуя доступу белков репарации и увеличивая количество ДР, что приводит к гибели клетки [8].

Появление олапариба ознаменовалось открытием новой эры таргетной терапии иPARP.

Олапариб первым получил одобрение от Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2014 г. в качестве поддерживающей опции у пациенток с платино-чувствительным рецидивом рака яичников. После успеха олапариба другие PARP-ингибиторы, включая рукапариб, нирапариб и та-

лазопариб, были одобрены по различным показаниям у пациентов с мутациями при раке молочной железы (РМЖ), яичников, предстательной железы и поджелудочной железы [9].

Представляем клинический случай успешного применения талазопариба в качестве поддерживающей терапии у пациентки с метастатическим тройным негативным РМЖ после полного ответа на 1-ю линию лекарственного лечения, который был назначен по индивидуальному плану лечения в связи с отсутствием данной опции в актуальных клинических рекомендациях.

Клинический случай

Пациентка Х., 26 лет, в июне 2022 г. впервые отметила появление болей в правом подреберье и нарастающую одышку. К врачам не обращалась, клинические симптомы расценила как межреберную невралгию, в связи с чем самостоятельно принимала НПВС с кратковременным положительным эффектом. В начале июля 2022 г. в связи с усилением болей и дальнейшим нарастанием одышки пациентка обратилась в районную поликлинику г. Москвы. Выполнена рентгенография органов грудной клетки, диагностирован правосторонний гидроторакс. 08.07.2022 пациентка была госпитализирована в ГКБ, где была выполнена плевральная пункция с эвакуацией 4 л жидкости. При цитологическом исследовании обнаружены клетки аденокарциномы.

Пациентка самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П. А. Герцена для обследования и выработки тактики лечения.

По данным комплексного обследования (УЗИ, ПЭТ-КТ (рис. 1), МРТ ГМ с КУ, остеосцинтиграфии) от августа 2022 г. – картина узлового образования в левой молочной железе (до 13×11 мм, SUVmax 8,36), патологической метаболической активности в лимфоузлах: надключичных с обеих сторон (до 4 мм, SUVmax 3,29), задних шейных справа (до 5 мм, SUVmax 1,73), подмышечных справа (до 6 мм, SUVmax 2,50), внутригрудных (до 11 мм, SUVmax 3,26), забрюшинных (до 15 мм, SUVmax 8,85), подвздошных (до 11 мм, SUVmax 3,38) – вероятнее, метастатического генеза, канцероматоза брюшины, плевры правого легкого с гиперметаболизмом (неравномерно утолщена с участками повышенного накопления РФП, SUVmax 3,14). Данных за вторичное поражение головного мозга и костей не выявлено.

Выполнена биопсия образования левой молочной железы. По данным морфологического исследования – инвазивный без признаков специфичности (протоковый) рак молочной железы G2 солидного строения. При иммуногистохимическом исследовании – ER 0 баллов, PR 0 баллов, Her2/neu отрицательная экспрессия, Ki67 80 %. Тройной негативный подтип.

PD-L1 (22C3) – CPS – 0, (SP142) – IC – 0 %.

Выполнен поиск герминальных мутаций в генах BRCA1/2, CHEK2 методом ПЦР – в 23-м экзоне гена BRCA1 выявлена нонсенс-замена, данный вариант расценивается как патогенный.

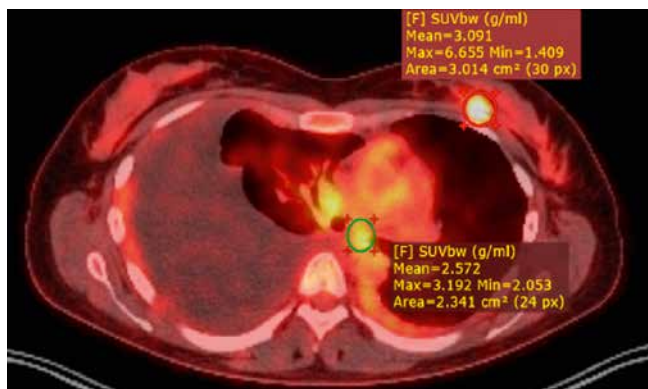


Рисунок 1. ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ от 01.08.2022, на срезе визуализируется выраженный правосторонний гидроторакс, образование левой молочной железы и внутригрудные лимфатические узлы с патологическим накоплением РФП

На основании полученных данных пациентке был выставлен окончательный клинический диагноз: С50.8 Рак левой молочной железы cT1N3M1 (mts lym, ple, per) IV ст. Тройной негативный подтип. Носитель мутации в гене BRCA1.

Учитывая распространенность процесса и биологический тип опухоли, с августа 2022 г. начата 1-я линия ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC 6.

Межкурсовой период протекал с явлениями гастроинтестинальной токсичности 1-й ст. тяжести (тошнота, рвота до 2 раз в сутки, купируемые приемом антиэметических препаратов), полинейропатии 1-й ст. тяжести (онемение, жжение, покалывание в области дистальных фаланг верхних и нижних конечностей в межкурсовом периоде, разрешившиеся к очередному курсу), дерматологической токсичности 2-й ст. тяжести (папулезная сыпь по внутренней поверхности бедер, голеней, в области передней грудной стенки, сопровождающаяся умеренным зудом, купируемая приемом антигистаминных препаратов), офтальмологической токсичности 1-й ст. тяжести (незначительное ухудшение зрения). На этом фоне отмечено уменьшение болевого синдрома и одышки. С учетом контролируемой токсичности, а также нарастающей положительной клинической динамики лечение проводилось без редукции дозировок препаратов на фоне корректирующей сопроводительной терапии.

По данным контрольного обследования после 3-го курса (ПЭТ-КТ от 05.10.2022) был отмечен частичный рентгенологический ответ – новообразование левой молочной железы достоверно не визуализируется, отмечается регресс инфильтративных изменений в правом легком, уменьшение утолщения плевры в нижних отделах правой плевральной полости, частично уменьшение размеров внутригрудных лимфоузлов – суммарное уменьшение размеров по таргетным очагам на 35 %.

Суммарно с 09.08.2022 по 28.11.2022 пациентке было реализовано 6 курсов ПХТ 1-й линии по схеме паклитаксел + карбоплатин.

По данным контрольной ПЭТ-КТ после 6-го курса от 23.12.2022: ПЭТ-КТ – признаков метаболически активных изменений, характерных для опухолевого процесса, не получено. В сравнении с ПЭТ-КТ от 28.07.2022



Рисунок 2. ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ от 23.12.2022, признаков метаболически активных изменений, характерных для опухолевого процесса, не получено. В сравнении с ПЭТ/КТ от 28.07.2022 отмечен полный клинический ответ согласно критериям PERCIST

полный рентгенологический ответ (сCR) – признаки полного метаболического ответа на полученное лечение (рис. 2).

Клиническая ситуация была обсуждена на онкологическом консилиуме. Принимая во внимание исходную распространенность опухолевого процесса, биологический тип РМЖ, объем ранее проведенного лекарственного лечения, полный метаболический ответ по данным контрольной ПЭТ-КТ и токсичность, наблюдающуюся в процессе лечения, продолжение химиотерапии является неоправданным. С учетом вышеизложенного, а также молодого возраста пациентки и выявленной мутации в гене BRCA1 показана поддерживающая таргетная терапия ингибиторами PARP (олапариб либо талазопариб).

С декабря 2022 г. пациентке была начата поддерживающая ТТ талазопарибом в дозировке 1 мг 1 раз в сутки. На фоне проводимой терапии отмечены явления гематологической токсичности в виде анемии 3-й ст. тяжести со снижением уровня гемоглобина до 50 г/л, назначена корректирующая терапия (препараты железа, эритропоэтины), также потребовалось однократное переливание компонентов крови, в связи с чем в феврале 2023 г. произведена редукция дозировки препарата до 0,75 мг 1 раз в сутки.

При очередном контрольном обследовании (КТ ОГК, ОБП, ОМТ с КУ) от 08.04.2024 изменений, характерных для опухолевого процесса, не выявлено. Повторных эпизодов гематологической токсичности не наблюдалось. Пациентка продолжает прием талазопариба в дозировке 0,75 мг в сутки.

Обсуждение

Тройной негативный рак молочной железы, характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2, составляет около 15 % всех случаев РМЖ [10]. Данный молекулярно-биологический подтип хорошо известен своей агрессивностью, высоким метастатическим потенциалом, а также большим процентом рецидивов после радикально проведенного лечения. Благодаря особому молекулярному фенотипу ТНРМЖ нечувствителен к гормональной или стандартным режимам таргетной терапии [11]. Лишь в последние годы

среди ТНРМЖ выделена подгруппа опухолей с низкой экспрессией рецептора HER2 (HER2-low), для которой оказались эффективными современные конъюгаты моноклонального антитело-цитостатик [12]. На протяжении многих лет химиотерапия оставалась стандартом лечения всех стадий тройного негативного рака молочной железы, хотя ни один препарат не был признан наиболее специфичным в отношении данного биологического подтипа. Несмотря на заметные успехи в выявлении молекулярно-генетических особенностей ТНРМЖ (герминальные мутации BRCA 1/2, экспрессия PD-L1) и разработке и внедрению в клиническую практику новых препаратов, включая ингибиторы иммунных контрольных точек, иPARP, конъюгаты антитело-лекарственное средство, лечение ТНРМЖ по-прежнему остается сложной задачей для клиницистов [13].

Тройной негативный рак молочной железы имеет высокий метастатический потенциал, плохой прогноз, что отражается в весьма скромных показателях общей продолжительности жизни при возникновении метастазов, с медианой, не превышающей 12–18 месяцев [14]. В качестве первой линии лекарственного лечения используются различные химиотерапевтические агенты. Таксаны, антрациклины, а также препараты платины являются наиболее часто используемыми и эффективными вариантами терапии [15]. У пациентов с PD-L1-положительными опухолями рекомендуется назначение комбинации цитостатиков с иммунотерапевтическим агентом [16]. Стандартов второй и последующих линий терапии не разработано [17]. Крайне важным является тестирование пациенток на наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2, поскольку частота встречаемости данных aberrаций при ТНРМЖ составляет до 20 % [18].

В настоящее время для лечения больных BRCA1/2-ассоциированным HER2-негативным метастатическим РМЖ, которые ранее получали химиотерапию с нео/адьювантной и/или лечебной целью, одобрены два препарата – олапариб и талазопариб [19]. Впервые в 2018 г., вскоре после представления позитивных результатов исследования OlympiAD, олапариб был одобрен регулирующими органами США [20]. Затем в 2019 г. благодаря данным исследования EMBRACA талазопариб также получил одобрение в США [21]. Оба исследования продемонстрировали улучшение показателя выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с химиотерапией, однако ОВ была сопоставима в группах таргетной и цитостатической терапии [19]. В данных исследованиях пациентки с герминальными мутациями BRCA1/2 и метастатическим РМЖ, ранее получавшие химиотерапию с нео/адьювантной или лечебной целью, были случайным образом распределены на прием иPARP или монокимиотерапию (МХТ) по выбору врача. Вариантами цитостатической терапии были капецитабин, винорелбин, эрибулин, а также гемцитабин. В обоих протоколах было отмечено статистически значимое увеличение медианы ВБП в группе ТТ по сравнению с МХТ – в РКИ OlympiAD на 2,8 мес. (7,0 мес. против

4,2 соответственно; ОР 0,58, 95 % ДИ: 0,43–0,80), в РКИ EMBRACA на 3 мес. (8,6 мес. против 5,6 соответственно; ОР 0,54, 95 % ДИ: 0,41–0,71) [22, 23].

Препараты платины входят в группу алкилирующих агентов, которые оказывают цитотоксическое действие, связываясь с ДНК и вызывая множество одноцепочечных разрывов, что приводит к апоптозу и гибели клеток [24]. Синергия данного механизма с нарушением процесса репарации при наличии мутации в генах BRCA1/2 известна как синтетическая летальность, что является обоснованием потенциальной эффективности платиновых производных у пациентов-носителей подобных aberrаций [25, 26]. В поддержку данной гипотезы свидетельствуют результаты однорукавного исследования II фазы с участием 20 больных метастатическим раком молочной железы с BRCA1 мутацией, в котором частота объективного ответа (ЧОО) на МХТ цисплатином составила 80 %. Среди пациентов, ответивших на лечение, частота полных ответов достигла 35 %, а медиана ВБП составила 12 мес. [27]. В исследовании III фазы, проведенном Tutt и соавт., 376 пациенток с распространенным ТНРМЖ независимо от статуса мутаций генов BRCA1 и BRCA2 были рандомизированы 1:1 для получения карбоплатина или доцетаксела. Показатели частоты объективного ответа между группами были схожи (31,4 против 34,0 % соответственно; $p=0,66$). Однако в подгруппе пациенток с наличием BRCA мутации ($n=43$) назначение карбоплатина улучшило значения ЧОО (68 против 33 %; $p=0,01$), а также медиану ВБП (6,8 мес. против 4,4 мес.; $p=0,002$) по сравнению с доцетакселом [28].

Метастатический тройной негативный РМЖ в основном считается неизлечимым заболеванием [29]. Однако в литературе есть единичные сообщения, описывающие случаи достижения полного клинического ответа в процессе лекарственного лечения. Так, согласно работе Norimoto и соавт., из 247 пациенток с распространенным раком молочной железы лишь у 14 больных (6 %) наблюдался cCR на системную терапию, среди которых лишь 1 наблюдение приходилось на ТНРМЖ [30]. В связи с редкостью данного события имеется определенная сложность выявления предикторов, связанных с достижением полного клинического ответа при лечении больных тройным негативным раком молочной железы. Дальнейшее ведение таких пациенток также не стандартизировано.

В описанном клиническом случае, несмотря на отсутствие подобной опции в актуальных клинических рекомендациях по лечению РМЖ, пациентке была назначена поддерживающая таргетная терапия талазопарибом после достижения полного радиологического ответа на фоне платиносодержащего дуплета. Отчасти индивидуальный план лечения был сформирован на основании экстраполяции результатов исследования SOLO1. В данном исследовании III фазы 391 пациентка с распространенным, высокодифференцированным, BRCA-ассоциированным серозным или эндометриоидным раком яичников, у которых наблюдался полный или частичный ответ на платиносодержащую ПХТ первой линии, были

рандомизированы в отношении 2:1 в группы поддерживающей терапии олапарибом или плацебо. При медиане наблюдения в пять лет медиана ВВП составила 56 месяцев в группе олапариба против 14 месяцев в группе плацебо (ОР 0,33). К 7 годам наблюдения ОВ в группе поддерживающей таргетной терапии достигла 67,0% против 46,5% в контрольной группе соответственно (ОР 0,55) [31, 32].

Насколько нам известно, это первый клинический случай назначения поддерживающей терапии талазопарибом у пациентки с метастатическим тройным негативным раком молочной железы после полного клинического ответа на терапию первой линии.

Список литературы / References

- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 2022; 12 (1): 31–46.
- Petropoulos M. et al. Transcription–replication conflicts underlie sensitivity to PARP inhibitors. *Nature*. Nature Publishing Group. 2024; 628 (8007): 433–441.
- Bhaidipati D. et al. PARP inhibitors: enhancing efficacy through rational combinations. *Br. J. Cancer*. Nature Publishing Group. 2023; 129 (6): 904–916.
- Jubin T. et al. The PARP family: insights into functional aspects of poly (ADP-ribose) polymerase-1 in cell growth and survival. *Cell Prolif*. 2016; 49 (4): 421–437.
- Yamamoto H., Hirasawa A. Homologous Recombination Deficiencies and Hereditary Tumors. *Int J. Mol Sci*. 2021; 23 (1): 348.
- Skelin M. et al. The effect of PARP inhibitors in homologous recombination proficient ovarian cancer: meta-analysis. *J. Chemother*. 2023; 35 (2): 150–157.
- McNevin C.S. et al. PARP Inhibitors in Advanced Prostate Cancer in Tumors with DNA Damage Signatures. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (19): 4751.
- Murai J. et al. Differential trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res*. 2012; 72 (21): 5588–5599.
- Mateo J. et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol*. 2019; 30 (9): 1437–1447.
- Dass S. A. et al. Triple Negative Breast Cancer: A Review of Present and Future Diagnostic Modalities. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57 (1): 62.
- Martínez-Gregorio H. et al. The Evolution of Clinically Aggressive Triple-Negative Breast Cancer Shows a Large Mutational Diversity and Early Metastasis to Lymph Nodes. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (20): 5091.
- Болотина Л. В. Стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы в условиях расширения палитры противоопухолевых средств: 2. Вопросы онкологии. 2024; 70 (2): 248–258.
- Болотина Л. В. Drug Therapy Strategy for Metastatic Breast Cancer in the Context of Expanding Anti-Tumor Drug Palette: 2. *Voprosy Onkologii*. 2024; 70 (2): 248–258. (In Russ.).
- Obidiro O., Battogtokh G., Akala E. O. Triple Negative Breast Cancer Treatment Options and Limitations: Future Outlook. *Pharmaceutics*. 2023; 15 (7): 1796.

- Huppert L. A., Gumusay O., Rugo H. S. Emerging treatment strategies for metastatic triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2022; 14: 17588359221086916.
- Shi M. et al. Efficacy and safety of first-line treatment for metastatic triple-negative breast cancer: A network meta-analysis. *Cancer Pathogenesis and Therapy*. 2024; 2 (2): 81–90.
- Alkaabi D. et al. PD-1 Independent Role of PD-L1 in Triple-Negative Breast Cancer Progression. *Int J. Mol. Sci*. 2023; 24 (7): 6420.
- Krasniqi E. et al. Second-line Eribulin in Triple Negative Metastatic Breast Cancer patients. Multicentre Retrospective Study: The TETRIS Trial. *Int J. Med. Sci*. 2021; 18 (10): 2245–2250.
- Park W. K. et al. Long-term oncologic outcomes of unselected triple-negative breast cancer patients according to BRCA1/2 mutations. *NPJ Precis Oncol*. 2024; 8 (1): 96.
- Daly G. R. et al. PARP Inhibitors in Breast Cancer: a Short Communication. *Curr Oncol Rep*. 2024; 26 (2): 103–113.
- Robson M. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl. J. Med*. 2017; 377 (6): 523–533.
- Lifton J. K. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl. J. Med*. 2018; 379 (8): 753–763.
- Robson M. E. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30 (4): 558–566.
- Lifton J. K. et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals of Oncology*. Elsevier. 2020; 31 (11): 1526–1535.
- Zhang C. et al. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics*. 2022; 12 (5): 2115–2132.
- Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: Clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol*. 2011; 5 (4): 387–393.
- Rottenberg S. et al. High sensitivity of BRCA1-deficient mammary tumors to the PARP inhibitor AZD 2281 alone and in combination with platinum drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (44): 17079–17084.
- Caparica R., Lambertini M., Azambuja E. de. How I treat metastatic triple-negative breast cancer. *ESMO Open*. Elsevier. 2019; 4.
- Tuft A. et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018; 24 (5): 628–637.
- Kassam F. et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009; 9 (1): 29–33.
- Horimoto Y. et al. Characteristics of metastatic breast cancer patients obtaining a clinical complete response with systemic therapies. *European Journal of Cancer*. Elsevier. 2020; 138: S62–S63.
- DiSilvestro P. et al. Overall Survival with Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J. Clin. Oncol*. 2023; 41 (3): 609–617.
- Moore Kathleen et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. 2018; 379 (26): 2495–2505.

Статья поступила / Received 28.06.2024
Получена после рецензирования / Revised 10.09.2024
Принята в печать / Accepted 10.01.2025

Сведения об авторах

Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com. SPIN-код: 2409-7696. Author ID: 1170902. ORCID: 0000-0003-3196-1368

Рубан Максим Сергеевич, врач-аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru. SPIN-код: 2319-2693. Author ID: 1170985. ORCID: 0000-0002-1016-2009

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., зав. отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-код: 2787-5414. Author ID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Савчина Виктория Владимировна, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: savchina_v.v@mail.ru. SPIN-код: 1263-7777. Author ID: 1217545. ORCID: 0000-0002-8721-8437

Корниетская Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: kornietskaya@mail.ru. SPIN-код: 2651-7158. Author ID: 951395. ORCID: 0000-0003-0092-0459

Феденко Александр Александрович, д.м.н., проф., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей. E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-код: 9847-7668. Author ID: 823233. ORCID: 0000-0353-4472-5600

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Карагодина Юлия Борисовна
E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

About authors

Karagodina Yulia B., researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors. E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com. SPIN-code: 2409-7696. Author ID: 1170902. ORCID: 0000-0003-3196-1368

Ruban Maxim S., postgraduate student at Dept of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors. E-mail: ruban.m.s@yandex.ru. SPIN-code: 2319-2693. Author ID: 1170985. ORCID: 0000-0002-1016-2009

Bolotina Larisa V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors. E-mail: lbolotina@yandex.ru. SPIN-code: 2787-5414. Author ID: 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Savchina Victoria V., researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors. E-mail: savchina_v.v@mail.ru. SPIN-code: 1263-7777. Author ID: 1217545. ORCID: 0000-0002-8721-8437

Kornietskaya Anna L., PhD Med, leading researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors. E-mail: kornietskaya@mail.ru. SPIN-code: 2651-7158. Author ID: 951395. ORCID: 0000-0003-0092-0459

Fedenko Alexander A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Drug Treatment of Tumors. E-mail: fedenko@eesg.ru. SPIN-code: 9847-7668. Author ID: 823233. ORCID: 0000-0353-4472-5600

Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Karagodina Yulia B.
E-mail: yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Для цитирования: Карагодина Ю. Б., Рубан М. С., Болотина Л. В., Савчина В. В., Корниетская А. Л., Феденко А. А. Поддерживающая терапия талазопарибом у пациентки с метастатическим тройным негативным раком молочной железы после полного клинического ответа на 1-ю линию лекарственного лечения. *Медицинский алфавит*. 2025; (11): 55–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-55-59>

For citation: Karagodina Yu. B., Ruban M. S., Bolotina L. V., Savchina V. V., Kornietskaya A. L., Fedenko A. A. Maintenance therapy with talazoparib in a patient with metastatic triple-negative breast cancer after complete clinical response to 1 line of drug therapy. *Medical alphabet*. 2025; (11): 55–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-55-59>



Клинический случай лечения пациента с мелкоклеточным раком гортани

З.А.-Г. Раджабова¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, О.И. Пономарева¹, М.А. Магарамова¹, А.С. Артемьева¹, В.А. Ключе¹, В.В. Клименко¹, М.О. Кустов^{1,2}, Е.В. Ткаченко¹, М.М. Гиршович¹, Д.А. Чуглова¹, Е.В. Курило¹, А.С. Митрофанов¹, Е.В. Костромина^{1,3,4}, А.Л. Попова¹, А.В. Клименко¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак гортани представляет собой редкую и высокоагрессивную опухоль, обладающую значительным потенциалом к метастазированию. Учитывая ее биологические характеристики, данное заболевание должно рассматриваться как диссеминированное на этапе первичной диагностики. В литературе описано около 700 случаев нейроэндокринных новообразований гортани. По данным самого крупного исследования, включающего 436 пациентов, химиолучевая терапия является одним из наиболее эффективных способов лечения, которая приводит к увеличению времени без прогрессирования по сравнению с другими методами. Представлен клинический случай лечения больной 37 лет с мелкоклеточным нейроэндокринным раком гортани с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Пациентка получила комбинированное лечение. В процессе лечения был достигнут полный регресс опухоли длительностью 5 лет и 9 месяцев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелкоклеточный рак гортани, карцинома гортани, нейроэндокринная опухоль, химиолучевая терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Clinical case of small cell neuroendocrine laryngeal cancer

Z.A.-G. Radzhabova¹, T. Yu. Semiglazova², O. I. Ponomareva¹, M. A. Magaramova¹, A. S. Artemieva¹, V. A. Kluge¹, V. V. Klimenko¹, M. O. Kustov^{1,2}, E. V. Tkachenko¹, M. M. Girshovich¹, D. A. Chuglova¹, E. V. Kurilo¹, A. S. Mitrofanov¹, E. V. Kostromina^{1,3,4}, A. L. Popova¹, A. V. Klimenko¹

¹ National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

⁴ Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Small-cell laryngeal carcinoma is a rare and highly aggressive tumor with significant potential for metastasis. Given its biological characteristics, this disease should be considered as disseminated at the stage of primary diagnosis. Currently, about 700 cases of neuroendocrine neoplasms of the larynx have been described in the literature. According to the largest study involving 436 patients, chemoradiotherapy is one of the most effective treatment methods, which leads to an increase in progression-free time compared to other methods. This article presents a clinical case of treatment of a patient with small cell neuroendocrine laryngeal cancer with damage to regional lymph nodes who received chemoradiotherapy in combination with chemotherapy according to the CAV scheme, with the maximum effect of treatment in the form of complete regression.

KEYWORDS: small cell laryngeal cancer, laryngeal carcinoma, neuroendocrine tumor chemoradiotherapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The article was prepared without external funding.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent for the publication of their data.

Введение

Рак гортани составляет 30–40% злокачественных новообразований (ЗНО) головы и шеи. В подавляющем большинстве случаев ЗНО гортани представляют собой плоскоклеточные карциномы, которые составляют около 99% от общего числа. В группе нейроэндокринных неоплазий гортани мелкоклеточные карциномы составляют 34% [1, 2].

Мелкоклеточный нейроэндокринный рак гортани является редкой и высокоагрессивной злокачественной неоплазией, которая отличается быстрым ростом, ранним

регионарным и отдаленным метастазированием. К моменту написания статьи в мире описано 260 случаев первичного мелкоклеточного нейроэндокринного рака гортани.

Симптомы мелкоклеточного нейроэндокринного рака гортани могут быть схожи с проявлениями других видов карцином, возникающих в гортани. Окончательный диагноз устанавливается на основании данных световой микроскопии и подтверждается иммуногистохимическим исследованием и электронной микроскопией [21]. Точная диагностика имеет решающее значение, так как естественное течение,

подходы к лечению и прогноз для этой опухоли значительно отличаются от других новообразований в этой области.

Актуальность проблемы мелкоклеточного нейроэндокринного рака гортани обусловлена тем, что на момент постановки диагноза у пациентов, как правило, уже присутствуют отдаленные метастазы. Кроме того, нейроэндокринные опухоли показывают наименьшую 5-летнюю выживаемость среди всех опухолей гортани, составляя всего 25,7% [11].

Авторы сходятся во мнении, что, несмотря на спектр применяемых методов лечения (хирургия, лучевая терапия, химиотерапия), прогноз неутешительный даже на начальных стадиях. Хирургическое лечение не является целесообразным ввиду дальнейшей инвалидизации пациента и снижения качества жизни. Следует прибегнуть к этому методу лечения в качестве паллиативной терапии при критическом сужении просвета гортани для постановки трахеостомы. Некоторые источники предлагают лучевую терапию в качестве лечения выбора [7]. Но большинство утверждают, что лечение, обеспечивающее наилучшие показатели выживаемости, – это ЛТ в сочетании с препаратами и этопозидом [3, 15, 16, 18]. В связи с редкостью данных опухолей и недостаточной изученностью клинические рекомендации по их лечению не разработаны. Онкологи вынуждены применять различные подходы, опираясь на данные о морфологических и молекулярных характеристиках нейроэндокринных опухолей в зависимости от их локализации. Лечение мелкоклеточного нейроэндокринного рака головы и шеи может включать комбинацию химиотерапии, хирургического вмешательства и лучевой терапии [15]. Комбинация методов лечения считается более эффективной, а из-за редкости заболевания стратегия аналогична лечению мелкоклеточного рака легких [10].

Комбинация препаратов, таких как циклофосфан, доксорубин и винкристин, широко исследовалась в контексте лечения различных видов рака, включая мелкоклеточный рак легких (МРЛ) и определенные виды нейроэндокринных опухолей [4, 13].

Мелкоклеточный рак легких, как и другие мелкоклеточные опухоли, характеризуется высокой агрессивностью и негативным прогнозом, что обусловлено его склонностью к быстрым метастазам. Применение циклофосфана, доксорубина и винкристина (схема CAV) показывает высокую эффективность благодаря синергистическому действию, что позволяет увеличить общую противоопухолевую активность. Согласно рекомендациям ESMO, химиотерапия первой линии при мелкоклеточном раке легкого состоит из цисплатина/карбоплатина и этопозида. Мелкоклеточный нейроэндокринный рак чувствителен к химиотерапии, но часто рецидив наступает в течение шести месяцев. Лечение второй линии может включать, среди прочего, топотекан, CAV (доксорубин, циклофосфамид, винкристин) или лурбинектедин. Более того, было показано, что иммунотерапия играет огромную роль в лечении мелкоклеточного нейроэндокринного рака, и в стратегии лечения также рекомендовано несколько препаратов [19]. Поскольку клетки мелкоклеточного нейроэндокринного рака могут экспрессировать PD-L1, можно использовать ингибиторы иммунных контрольных точек. Nqv1 и его коллеги сообщили о случае рака гортани, который проходил лечение карбоплатином и этопозидом. После

рецидива пациент получал лечение ниволумабом (анти-PD-1) и ипилиумабом (анти-CTLA-4), что привело к полному излечению от заболевания [21]. Атезолизумаб – это новое моноклональное антитело, нацеленное на PD-L1. В недавнем клиническом исследовании 3-й фазы оценивалось его применение совместно с карбоплатином и этопозидом при лечении мелкоклеточного рака легких. В исследовании был сделан вывод о том, что добавление атезолизумаба к химиотерапии первой линии привело к улучшению общей выживаемости без прогрессирования заболевания [8]. Niforatos и соавт. описано применение атезолизумаба с цисплатином и этопозидом у пациента с мелкоклеточным нейроэндокринным раком головы и шеи с хорошим ответом [17]. Более того, в ходе недавнего клинического исследования 3-й фазы (CASPIAN) было показано, что дурвалумаб (анти-PD-L1) значительно улучшает общую выживаемость пациентов с мелкоклеточным раком легких на обширной стадии [6]. Важно отметить, что пембролизумаб (анти-PD-1) значительно улучшил выживаемость без прогрессирования у пациентов с распространенной стадией мелкоклеточного рака легкого (KEYNOTE-604) [12].

Однако переносимость и эффективность данной терапии при мелкоклеточном нейроэндокринном раке гортани требует дополнительных клинических исследований. Хотя нейроэндокринные неоплазии гортани имеют некоторые общие черты с МРЛ, терапия может действовать не так активно, в том числе с другим профилем побочных эффектов.

Клинические испытания и научные исследования важны для подтверждения гипотезы о вероятной эффективности данной схемы терапии при мелкоклеточном нейроэндокринном раке гортани. Поэтому, прежде чем делать какие-либо окончательные выводы, важно обращаться к последним данным научной литературы и результатам клинических исследований.

Описание клинического случая

Пациентка Н., 37 лет, в мае 2018 г. отметила появление осиплости голоса. Лечилась по месту жительства самостоятельно нестероидными противовоспалительными препаратами, без эффекта. В связи с ухудшением состояния, усилением осиплости голоса и появлением дискомфорта в области шеи обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Сопутствующей патологии не выявлено. Наследственность не отягощена.

Выполнена ларинготрахеобронхоскопия от июля 2018 г. Эндоскопическая картина экзофитного новообразования надскладочного отдела гортани, произведена биопсия опухоли. По результатам гистологического заключения выявлена мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома гортани: p40, CD117, SMA – негативны. TTF1 (рис. 1), синаптофизин (рис. 2), хромогранин, CD56, CK7 – положительные, Ki67 – 90%. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей шеи от июля 2018 г. в зоне надгортанника экзофитное образование опухолевой природы, выявлено также поражение шейных лимфатических узлов (ЛУ) справа II–III уровней.

Пациентка обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. Учитывая редкую гистологическую форму опухоли гортани – мелкоклеточный рак, индекс пролиферативной активности (Ki67) 90%, молодой возраст, решено начать

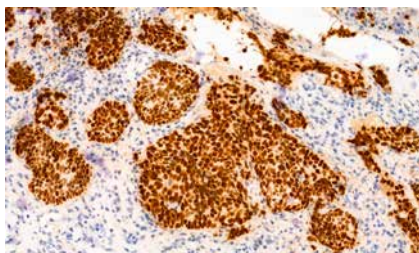


Рисунок 1. Гистологический препарат. Окрашивание с использованием антитела к PTF-1

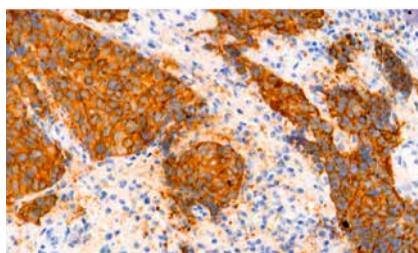


Рисунок 2. Гистологический препарат. Окрашивание с использованием синатофизина

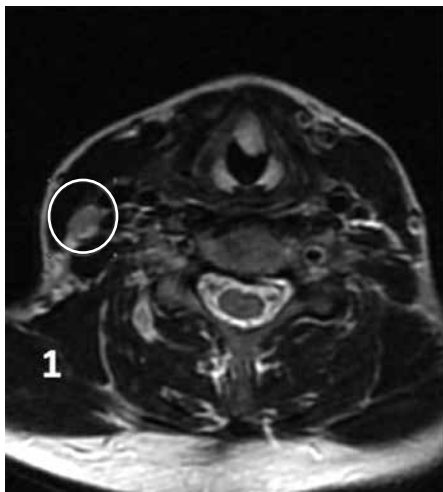


Рисунок 3. (1–2) МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (июль 2018 г.): 1 – пораженные регионарные лимфатические узлы; 2 – первичная опухоль гортани, сканы до химиотерапии

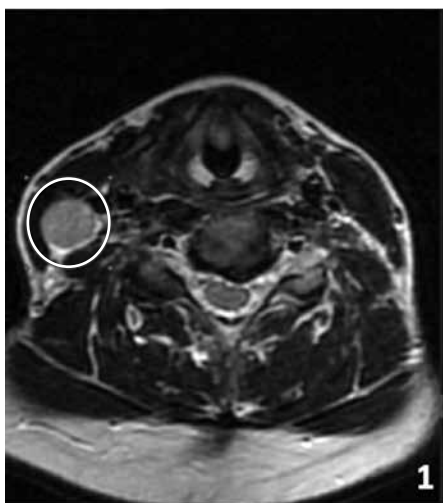


Рисунок 4. (1–2) МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием (сентябрь 2018 г.). Исследование после двух циклов ЕР: 1 – пораженные регионарные лимфатические узлы; 2 – первичная опухоль гортани

лечение с двух циклов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ЕР (этопозид 120 мг/м² в 1–3-й дни, цисплатин 80 мг/м² в 1-й день с интервалом 21 день).

В сентябре 2018 г. выполнено МРТ мягких тканей шеи для оценки эффективности после двух циклов ЕР. По сравнению с предыдущим исследованием МРТ мягких тканей шеи от июля 2018 г. отмечалось увеличение размеров узла в основании надгортанника, врастающего в переднюю комиссуру, передние отделы вестибулярных и голосовых складок. Правые отделы надгортанника разрушены, просвет вестибулярного отдела гортани сужен до 5 мм. Отмечалось увеличение размеров шейных лимфатических узлов II–III уровней, а также увеличение их количества (рис. 3, 4).

По данным магнитно-резонансного исследования 09.2018 г. при сравнении с 07.2018 г. отмечается увеличение размеров шейных лимфатических узлов по ходу верхней 1/2 правой кивательной мышцы до 10–25 мм (ранее – до 10 мм). В зоне

первичной опухоли гортани выявляется увеличение размеров нечетко очерченного узла в основании надгортанника до 29×26×19 мм (ранее от 07.2018 – 23×23×19 мм).

Учитывая прогрессирование опухолевого процесса на фоне проводимого лечения, пациентка повторно обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме, рекомендовано проведение полихимиотерапии по схеме CAV (циклофосфан 1000 мг/м² в 1-й день, доксорубин 50 мг/м² в 1-й день, винкристин 1 мг/м² в 1-й день с интервалом 21 день) в комбинации с лучевой терапией (дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область первичного очага СОД 66–70 Гр и СОД 50–54 Гр на регионарные лимфатические узлы). Также, принимая во внимание сужение просвета гортани до 5 мм, было принято решение о формировании превентивной трахеостомы до начала химиолучевой терапии, учитывая возможные химиолучевые осложнения.

После проведения курса ХЛТ (СОД 65–67 Гр в сочетании с первым циклом ПХТ по схеме CAV) выполнено МРТ мягких тканей шеи от декабря 2018 г. По результатам обследований выявлен частичный регресс первичной опухоли и метастазов в лимфатические узлы, постлучевой ларингофарингит.

С января по февраль 2019 г. проведено еще два цикла ПХТ по схеме CAV с редукцией доз препаратов на 25 % в связи с развившимися осложнениями (фебрильная нейтропения). По результатам контрольного обследования МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием от января 2019 г. отмечался полный регресс опухолевых изменений в области первичной опухоли и в лимфатических узлах шеи (рис. 5, 6). Отмечался фиброз в описанных зонах.

С марта по апрель 2019 г. проведено два консолидирующих цикла ПХТ по схеме CAV. При сравнении МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием от мая 2019 г. с предыдущими исследованиями данных за рецидив не получено.

Больная находится под динамическим наблюдением с мая 2019 г. по настоящее время более пяти лет без признаков рецидива. На данном рисунке (рис. 7) представлены МР-сканы магнитно-резонансной томографии мягких тканей шеи с контрастированием от 2023 г. – признаков рецидива и про-

грессирования заболевания у пациентки не отмечено. В настоящий момент пациентка находится под динамическим наблюдением у районного онколога по месту жительства.

Выводы

Мелкоклеточный рак гортани является достаточно редким и агрессивным типом опухоли, что создает определенные сложности в диагностике, а в большей степени в выборе тактики лечения для онколога [11]. Ограниченное количество пациентов в существующих контролируемых исследованиях, в представленных публикациях, недостаточность опыта в лечении данной гистологической формы опухоли при раке гортани приводит к сложности выбора имеющихся схем лекарственной терапии, что делает необходимым более глубокое изучение данного заболевания [12].

Ключевым аспектом являются необходимость выделения групп пациентов и накопление данных о клинико-биологическом поведении мелкоклеточного рака при локализации его в области гортани. Это позволит не только улучшить индивидуализацию подходов к терапии, но и даст возможность разработки более целенаправленных и эффективных методов лечения, что в конечном итоге приведет к повышению качества жизни и выживаемости онкологических пациентов.

Системная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией показала обнадеживающие результаты на основании других исследований и клинических случаев. Представленный клинический случай лечения больной 37 лет с мелкоклеточным нейроэндокринным раком гортани с метастазами в регионарные лимфатические узлы тому подтверждение. Больной, получившей два цикла химиотерапии по схеме EP с эффектом прогрессирования, после формирования превентивной трахеостомы было проведено химиолучевое лечение: дистанционная лучевая терапия на область первичного очага СОД 66–70 Гр, на регионарные лимфатические узлы – СОД 50–54 Гр в сочетании химиотерапии по схеме CAV с последующими двумя циклами по прежней схеме с целью консолидации регресса. Максимальный эффект комбинированного лечения представлен полным

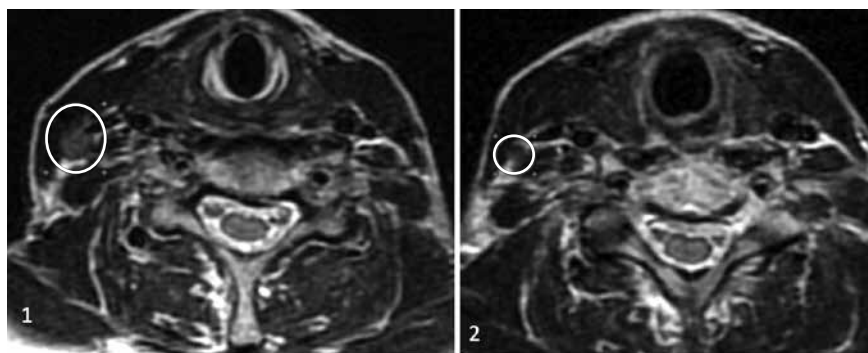


Рисунок 5. МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием – сканы от декабря 2018 г. (1); сканы от марта 2019 г. – полный регресс изменений (2)

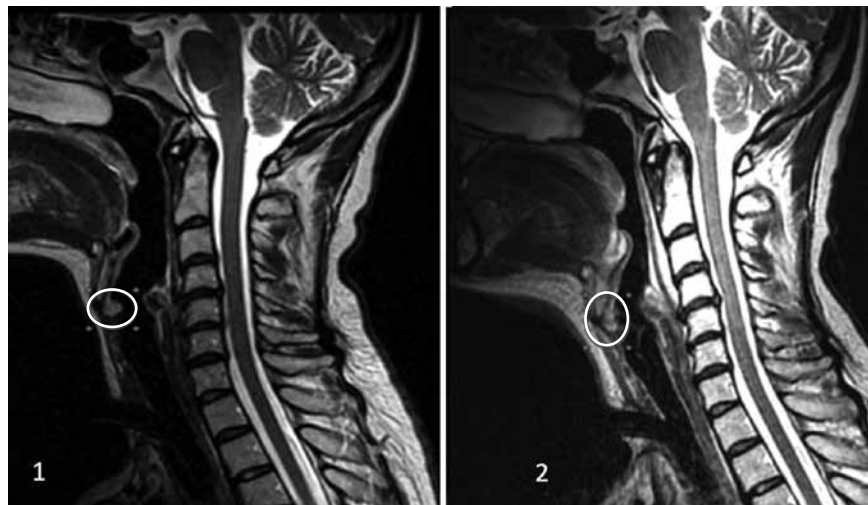


Рисунок 6. МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием – сканы от декабря 2018 г. (1); сканы от марта 2019 г. – полный регресс изменений (2)

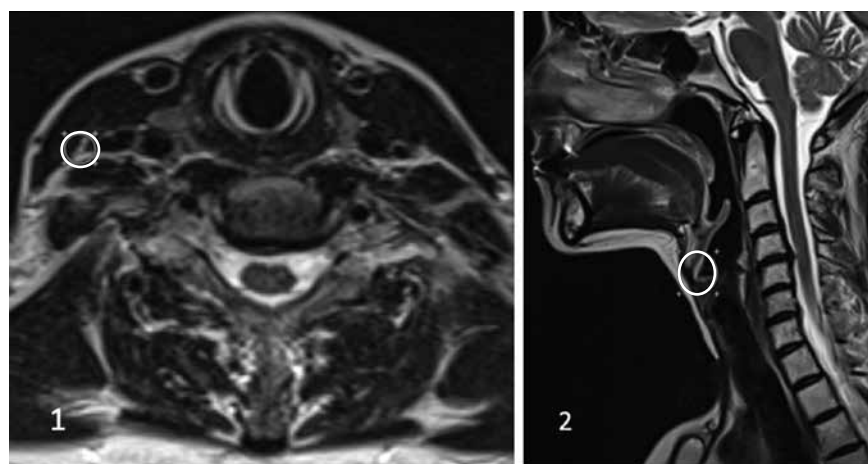


Рисунок 7. МРТ мягких тканей шеи с внутривенным контрастированием от сентября 2023 г. (1, 2). Данных за рецидив не отмечено

регрессом длительностью 5 лет и 9 месяцев (+). Общая выживаемость больной мелкоклеточным нейроэндокринным раком гортани с метастазами в регионарные лимфатические узлы составляет 6 лет 2 месяца (+). Таким образом, данный клинический случай подтверждает эффективность применения ЛТ в сочетании с лекарственной терапией по схеме CAV (циклофосфамид, адриамицин и винкристин), а также важность своевременной оценки эффективности лечения и персонализированного подхода к данной группе пациентов. Это обеспечивает хороший и стойкий ответ у пациентов с мелкоклеточным раком гортани. Сочетание химиотерапии и радиотерапии, как правило, позволяет не только улучшить выживаемость, но и в ряде случаев исключить инвалидизирующий характер хирургического вмешательства у данной категории пациентов.

Список литературы / References

- Ivanov S. A. Atypical laryngeal tumors: clinical observations. / S. A. Ivanov, L. A. Platonoshkina, I. D. Shlyaga. *Problems of Health and Ecology*. 2014; 42(4): 139–143.
- Radzhabova Z. A.-G., Kotov M. A., Mitrofanov A. S. et al. Advanced Laryngeal Cancer: A Literature Review. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(5): 97–107.
- A review of neuroendocrine neoplasms of the larynx: update on diagnosis and treatment / A. Ferlito, L. Barnes, A. Rinaldo [и др.]. *The Journal of laryngology and otology*. 1998; 9 (112): 827–834.
- Apostolidis L. Efficacy and toxicity of combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and an anthracycline in patients with metastatic extrapulmonary neuroendocrine carcinoma / L. Apostolidis, E. C. Winkler, D. Jäger. *Annals of Oncology: электронный журнал*. URL: DOI: 10.1093/annonc/mdz256 [дата публикации: 10.2019].
- Clinical recommendations on the treatment of neuroendocrine carcinoma of the larynx: A meta-analysis of 436 reported cases. / T. P. van der Laan, B. E. Ploot, B. F. van der Laan, G. B. Hal-mos. *Head & neck*. 2015; 5 (37): 707–715.
- Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial / L. Paz-Ares, M. Dvorkin, Y. Chen [и др.]. *Lancet (London, England)*. 2019; 10212 (394): 1929–1939.
- Ferlito A. Primary oat-cell carcinoma of the larynx following supraglottic laryngectomy for squamous-cell carcinoma / A. Ferlito. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1978; 6 (26): 278–283.
- First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer / L. Horn, A. S. Mansfield, A. Szczesna [и др.]. *The New England journal of medicine*. 2018; 23 (379): 2220–2229.
- Giddings N. A. Primary small cell carcinoma of the larynx: analysis of treatment / N. A. Giddings, T. L. Kennedy, D. P. Vrabec. *The Journal of otolaryngology*. 1987; 3 (16): 157–166.
- Ni L.T.K. A rare localization of small-cell carcinoma in head and neck area: case report / L.T.K. Ni, M.W.S. Liang, H. S. Gendeh. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*. 2022; 38 (149): 1–4.
- Non-squamous cell laryngeal cancers: Incidence, demographics, care patterns, and effect of surgery / S. J. Torabi, S. Cheraghliou, D. A. Kashe [и др.]. *The Laryngoscope*. 2019; 11 (129): 2496–2505.
- Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study / C. M. Rudin, M. M. Awad, A. Navarro [и др.]. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020; 21 (38): 2369–2379.
- Second-line chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine (CAV) in patients with small cell lung cancer (SCLC) initially treated with platinum and etoposide. / S. Moreau, M. Labrune, V. Gozy [и др.]. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 16 suppl (23): 7325–7325.
- Singh H. Primary small cell carcinoma of the larynx: report of a rare tumor / H. Singh, A. Chauhan. *Case reports in oncological medicine: электронный журнал*. URL: <https://doi.org/10.1552011/978676> [дата публикации: 2011].
- Small cell carcinoma of the head and neck: An analysis of the National Cancer Database / K. B. Pointer, H. C. Ko, J. V. Brower [и др.]. *Oral oncology*. 2017; 69: 92–98.
- Small cell carcinoma of the larynx: results of therapy. / J. Solé, A. Jürgens, E. Musulén [и др.]. *Bulletin du cancer. Radiotherapie: journal de la Société française du cancer: organe de la société française de radiotherapie oncologique*. 1994; 1 (81): 45–48.
- Small Cell Neuroendocrine of the Head and Neck: A Rare Presentation and Review of the Literature / S. Niforatos, M. Sandhu, M. Kailem [и др.]. *Journal of investigative medicine high impact case reports: электронный журнал*. URL: <https://doi.org/10.1177/23247096221127792> [дата публикации: 2022].
- Small cell neuroendocrine tumor of the larynx – a small case series. / A. Mikić, E. Zvrko, A. Trivić [и др.]. *Collegium antropologicum*. 2012; Suppl 2 (36): 201–204.
- Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / A. C. Dingemans, M. Früh, A. Ardizzone [и др.]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021; 7 (32): 839–853.
- Small-Cell Neuroendocrine Tumor of Larynx: A Rare Presentation / L. Pavan Kumar, N. Amugham, M. Rama Krishna, B. Triveni. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: official publication of the Association of Otolaryngologists of India*. 2019; Suppl 1 (71): 5–10.
- Sore Throat: Can It Be Primary Laryngeal Small Cell Carcinoma? / S. Naqvi, A. Schultdt, A. Yousaf [и др.]. *Cureus: электронный журнал*. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.23327> [дата публикации: 2022].

Вклад авторов: Раджабова З. А.-Г. – замысел, дизайн исследования, подготовка статьи, одобрение варианта статьи для публикации, подготовка литературы; Семглазова Т. Ю., Пономарева О. И., Магарамова М. А., Артемьева А. С., Ключев В. А., Клименко В. В., Кустов М. О., Ткаченко Е. В., Гиршович М. М., Чуглова Д. А., Курило Е. В., Митрофанов А. С., Костромина Е. В., Попова А. Л., Клименко А. В. – сбор клинических данных, подготовка литературы.

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' contributions: Radzhabova Z. A.-G. – concept, study design, article preparation, approval of a version of the article for publication, preparation of literature; Semiglazova T. Y., Ponomareva O. I., Magaramova M. A., Artemieva A. S., Kluge V. A., Klimentov V. V., Kustov M. O., Tkachenko E. V., Girshovich M. M., Chuglova D. A., Kurilo E. V., Mitrofanov A. S., Kostromina E. V., Popova A. L., Klimentov A. V. – collection of clinical data, preparation of literature.

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.

Статья поступила / Received 22.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 03.02.2025
Принята в печать / Accepted 13.02.2025

Сведения об авторах

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна, д.м.н., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи¹. E-mail: radzam@mail.ru. SPIN: 5173-6393. ORCID: 0000-0002-6895-0497

Семглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., проф., зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, ведущий научный сотрудник¹, профессор кафедры онкологии². E-mail: tsemiglazova@mail.ru. SPIN: 9773-3759. ORCID: 0000-0002-4305-6691

Пonomareva Ольга Игоревна, врач-рентгенолог высшей квалификационной категории отделения радиотерапии¹. E-mail: ponomarevanio@rambler.ru. SPIN: 3741-0094. ORCID: 0000-0002-7004-9630

Магарамова Мадина Абдурахмановна, врач-онколог хирургического отделения опухолей головы и шеи¹. E-mail: madyna96@mail.ru. SPIN: 5004-8995. ORCID: 0000-0001-7679-129X

Артемьева Анна Сергеевна, к.м.н., доцент отдела учебно-методической работы¹. E-mail: Olnochoya@gmail.com. SPIN: 5760-5463. ORCID: 0000-0002-2948-397X

Ключев Валерия Алексеевна, к.м.н., врач-онколог¹. E-mail: valeriya.klyuge@gmail.com. SPIN: 2538-5550. ORCID: 0000-0001-8378-8750

Клименко Вероника Викторовна, к.м.н., врач-онколог¹. E-mail: veronika30081987@mail.ru. SPIN: 9891-4050. ORCID: 0000-0003-1079-4492

Кустов Максим Олегович, к.м.н., врач-онколог, врач-оториноларинголог¹, доцент кафедры оториноларингологии². E-mail: kustovlor@mail.ru. ORCID: 0000-0004-3375-4877

Ткаченко Елена Викторовна, к.м.н., зав. отделением краткосрочной противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: elenatkachen@yandex.ru. SPIN: 3925-8660. ORCID: 0000-0001-6375-8335

Гиршович Михаил Маркович, к.м.н., врач-радиотерапевт¹.

E-mail: girmich@mail.ru. SPIN: 7004-1721. ORCID: 0000-0002-7925-9570

Чуглова Дина Александровна, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения¹. E-mail: dchuglova@gmail.com. SPIN: 9853-5349. ORCID: 0009-0004-3541-3515

Курило Екатерина Васильевна, клинический ординатор отделения опухолей головы и шеи¹. E-mail: ekuirilo@mail.ru. ORCID: 0009-0003-6751-4583

Митрофанов Александр Сергеевич, к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи¹. E-mail: vm8994@gmail.com. SPIN: 9891-4050. ORCID: 0000-0001-7490-4019

Костромина Екатерина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики⁴, врач-рентгенолог, доцент отдела учебно-методической работы¹, доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации³. E-mail: terik-dog@mail.ru. SPIN: 4865-8479. ORCID: 0000-0002-4245-687X

Попова Александра Леонидовна, клинический ординатор¹. E-mail: saylurk@gmail.com. ORCID: 0009-0005-4836-2128

Клименко Александра Васильевна, студентка¹. E-mail: alexklm1012@gmail.com. SPIN: 3741-0094. ORCID: 0009-0002-0670-3949

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна. E-mail: radzam@mail.ru

Для цитирования: Раджабова З.А.-Г., Семглазова Т.Ю., Пономарева О.И., Магарамова М.А., Артемьева А.С., Ключев В.А., Клименко В.В., Кустов М.О., Ткаченко Е.В., Гиршович М.М., Чуглова Д.А., Курило Е.В., Митрофанов А.С., Костромина Е.В., Попова А.Л., Клименко А.В. Клинический случай лечения пациента с мелкоклеточным раком гортани. *Медицинский алфавит*. 2025; (11): 60–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-60-64>

About authors

Radzhabova Zamira A.-G., DM Sci (habil.), head of the Head and Neck Tumor Surgery Dept¹. E-mail: radzam@mail.ru. SPIN: 5173-6393. ORCID: 0000-0002-6895-0497

Semiglazova Tatyana Yu., DM Sci (habil.), professor, head of Scientific Dept of Innovative Methods in Therapeutic Oncology and Rehabilitation, leading researcher¹, professor at Oncology Dept². E-mail: tsemiglazova@mail.ru. SPIN: 9773-3759. ORCID: 0000-0002-4305-6691

Ponomareva Olga I., radiologist of the highest qualification category at Radiotherapy Dept¹. E-mail: ponomarevanio@rambler.ru. SPIN: 3741-0094. ORCID: 0000-0002-7004-9630

Magaramova Madina A., oncologist at Head and Neck Tumor Surgery Dept¹. E-mail: madyna96@mail.ru. SPIN: 5004-8995. ORCID: 0000-0001-7679-129X

Artemieva Anna S., PhD Med, associate professor at Educational and Methodological Work Dept¹. E-mail: Olnochoya@gmail.com. SPIN: 5760-5463. ORCID: 0000-0002-2948-397X

Klyuge Valeriya A., PhD Med, oncologist¹. E-mail: valeriya.klyuge@gmail.com. SPIN: 2538-5550. ORCID: 0000-0001-8378-8750

Klimentov Veronika V., PhD Med, oncologist¹. E-mail: veronika30081987@mail.ru. SPIN: 9891-4050. ORCID: 0000-0003-1079-4492

Kustov Maxim O., PhD Med, oncologist, otorhinolaryngologist¹, associate professor at Otorhinolaryngology Dept². E-mail: kustovlor@mail.ru. ORCID: 0009-0004-3375-4877

Tkachenko Elena V., PhD Med, head of Short-Term Antitumor Drug Therapy Dept¹. E-mail: elenatkachen@yandex.ru. SPIN: 3925-8660. ORCID: 0000-0001-6375-8335

Girshovich Mikhail M., PhD Med, radiation therapist¹. E-mail: girmich@mail.ru. SPIN: 7004-1721. ORCID: 0000-0002-7925-9570

Chuglova Dina A., pathologist at Pathological Anatomy Dept¹. E-mail: dchuglova@gmail.com. SPIN: 9853-5349. ORCID: 0009-0004-3541-3515

Kurilo Ekaterina V., clinical resident at Head and Neck Tumor Dept¹. E-mail: ekuirilo@mail.ru. ORCID: 0009-0003-6751-4583

Mitrofanov Alexander S., PhD Med, oncologist at Head and Neck Tumor Dept¹. E-mail: vm8994@gmail.com. SPIN: 9891-4050. ORCID: 0000-0001-7490-4019

Kostromina Ekaterina V., PhD Med, senior researcher, ultrasound diagnostics specialist⁴, radiologist, associate professor at Educational and Methodological Work Dept¹, associate professor at Radiology and Medical Imaging Dept³.

E-mail: terik-dog@mail.ru. SPIN: 4865-8479. ORCID: 0000-0002-4245-687X

Popova Alexandra L., clinical resident¹. E-mail: saylurk@gmail.com. ORCID: 0009-0005-4836-2128

Klimentov Alexandra V., student¹. E-mail: alexklm1012@gmail.com. SPIN: 3741-0094. ORCID: 0009-0002-0670-3949

¹ National Medical Research Center of Oncology n.a. N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

⁴ Russian Research Center for Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Radzhabova Z. A.-G. E-mail: radzam@mail.ru

For citation: Radzhabova Z. A.-G., Semiglazova T. Yu., Ponomareva O. I., Magaramova M. A., Artemieva A. S., Kluge V. A., Klimentov V. V., Kustov M. O., Tkachenko E. V., Girshovich M. M., Chuglova D. A., Kurilo E. V., Mitrofanov A. S., Kostromina E. V., Popova A. L., Klimentov A. V. Clinical case of small cell neuroendocrine laryngeal cancer. *Medical alphabet*. 2025; (11): 60–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-60-64>



Перспективы морфологического ультрастадирования в онкогинекологии

Г. А. Хакимов^{1,2}, Г. Г. Хакимова^{1,2}, С. А. Сабирова^{1,2}, Х. И. Мамаджанов¹, Ш. И. Эркинова³

¹ Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

² Кафедра детской онкологии, паллиативной помощи Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Республика Узбекистан

³ Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Состояние лимфатических узлов является важным прогностическим фактором и критерием для проведения адъювантной терапии при злокачественных новообразованиях (ЗНО). В то время как обнаружение микрометастазов с помощью методов ультрастадирования коррелирует с прогнозом при ряде ЗНО и является частью стандартного лечения пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, в случае рака шейки матки и рака эндометрия остаются противоречия. В случаях таких нозологий, как рак матки, рак молочной железы и рак толстой кишки, это остается предметом дискуссий. Целью данного обзора является значимость ультрастадирования сторожевого лимфатического узла (СЛУ) при оценке выбора тактики лечения и снижении риска локорегионального рецидива.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультрастадирование, иммуногистохимия, рак шейки матки, гематоксилин эозин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects of morphological ultra-staging in gynecological oncology

G. A. Khakimov^{1,2}, G. G. Khakimova^{1,2}, S. A. Sabirova^{1,2}, H. I. Mamadjanov¹, S. I. Erkinova³

¹ Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Department of Pediatric Oncology, Palliative Care, Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

SUMMARY

The condition of the lymph nodes is a mandatory prognostic sign and criterion for adjuvant therapy for malignant neoplasms (MN). While micrometastases have been found to correlate with prognosis in a number of cancers using ultrastaging techniques and are part of the standard treatment for patients with hematologic malignancies, controversy remains in the case of cervical cancer and endometrium cancer. The purpose of this review is the novelty of sentinel lymph node (SLN) ultrastaging in guiding treatment decisions and reducing the risk of regional recurrence.

KEYWORDS: ultrastaging; immunohistochemistry; cervical cancer; hematoxylin eosin.

CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interests.

Введение

В 1990-х гг. было показано, что чувствительные иммуногистохимические и молекулярные методы позволяют более точно определять стадию заболевания, выявляя микрометастазы в лимфатических узлах. В конце 1990-х была внедрена биопсия сторожевых лимфатических узлов (СЛУ), которая значительно повлияла на принятие решений о назначении адъювантного лечения. В пилотном исследовании с участием 600 пациентов с меланомой Joseph E. и соавт. оценили эффективность гематоксилином и эозином (Н&Е), серийных срезов, иммуногистохимии (ИГХ) и молекулярного метода с полимеразной цепной реакцией с обратной транскриптазой (ПЦР-ОТ) в выявлении метастазов в лимфатических узлах. Рутинная гистология (Н&Е) выявила 73,8% метастазов, серийные срезы – 7,8%, ИГХ – 18,4%. Исследование подтвердило значимость биопсии сторожевого лимфатического узла

как альтернативы лимфаденэктомии при меланоме, раке молочной железы, вульвы и толстой кишки [1]. Цель данного обзора – оценка значимости ультрастадирования при раке матки и его возможных терапевтических последствий.

Рак шейки матки

Метастазы в лимфатические узлы являются одним из ключевых прогностических факторов раннего рака шейки матки (IA1–IB1 по FIGO 2018) [2]. Установлена корреляция между характеристиками опухоли, поражением параметрия и вовлечением лимфатических узлов. Бельгийская группа по онкогинекологии предложила стандарт ультрастадирования СЛУ, включающий многослойное исследование узлов с окраской Н&Е и, при необходимости, иммуногистохимическое исследование с панцитокератином [3]. Метод Cibula D. и др. предполагает более детальное исследование узлов,

включая серийное секционирование с 2-мм интервалом и многократное ИГХ-исследование [4]. Однако клиническая значимость выявленных микрометастазов при ранних стадиях (IA1–IB1) остается неясной. В ретроспективном исследовании (2017–2021) у 18,7% пациенток с ранними стадиями заболевания были выявлены метастазы, но их влияние на общую выживаемость и риск рецидива требует дальнейшего изучения [5]. На более поздних стадиях (IB2–IIIС1) тактика лечения определяется наличием макрометастазов. Ретроспективный анализ 31 пациентки с раком шейки матки (стадии IA–IIA, IIIС) в исследовании Burghardt E. и др. (2017–2021) выявил метастазы в лимфатических узлах у 18,7% пациенток, рецидив в 12,9% случаев, при этом в 50% случаев рецидив локализовался во влагалище, а в 50% – в отдаленных органах. Установлена положительная корреляция между поражением параметральных и тазовых лимфоузлов ($p=0,038$). Чувствительность, прогностическая ценность отрицательного результата и точность ультразвукового исследования параметральных лимфоузлов в прогнозировании тазовых метастазов составили 16,7, 83,3 и 83,9% соответственно. Низкая частота поражения параметрия может быть связана с высокой долей пациенток с опухолями <2 см (54,8%). Несмотря на активное изучение ультразвукового исследования при раке шейки матки, эндометрия и вульвы, данных о значении микрометастазов и изолированных опухолевых клеток для прогноза и тактики лечения пока недостаточно [7]. Патоморфологический анализ гигантских срезов радикальной гистерэктомии выявил возможные метастазы параметральных лимфоузлов, описанные как «непрерывное сосудистое параметрическое поражение». Benedetti-Panici и др. обнаружили поражение в 12% случаев (IB–IIA), Winter и др. – у 8,9% (IB) и 10% (IIA) при отрицательных тазовых узлах [8]. Методика выявления сторожевых лимфоузлов (СЛУ) активно применяется при раке шейки матки. В исследовании 48 пациенток учитывали возраст, наблюдение, размер опухоли, лимфоинвазию, статус, локализацию и размер метастазов. Все СЛУ разрезались на 2 мм, отрицательные подвергались ультразвуковому исследованию (5 интервалов по 40 мкм [1 Н&Е + 2 неокрашенных стекла]); при отрицательных Н&Е применяли иммуногистохимию на цитокератин. Метастазы в СЛУ выявлены у 15 (31%) пациенток (1–5 узлов, размер от 1 клетки до 27 мм). У 12 пациенток метастазы обнаружены рутинно (23 СЛУ), у 3 – только при ультразвуковом исследовании (2 случая – на широких интервалах Н&Е, 1 – исключительно иммуногистохимией). У 3 из 15 пациенток поражены и не-СЛУ. У 33 (69%) пациенток СЛУ был отрицательным, но у 1 выявлен пораженный не-СЛУ (ложноотрицательный результат – 6,25%). Таким образом, отрицательный СЛУ предсказывает отсутствие метастазов в не-СЛУ, но при положительном СЛУ поражение не-СЛУ возможно [9]. Иммуногистохимический анализ парацервикальной лимфоваскулярной ткани показал метастазы в 2,4% случаев при отсутствии поражения тазовых узлов [10]. Прогностическое значение ультразвукового исследования СЛУ уточняется в проспективных исследованиях SENTICOL III и SENTIX, результаты которых ожидаются в 2025 г. В SENTICOL (2020) установлено, что при опухолях <20 мм (по МРТ) и отрицательном СЛУ поражение параметрия составило лишь 0,9%,

подтверждая целесообразность двухэтапного отбора пациенток для радикальной/нерадикальной гистерэктомии [11].

Свежие данные Bizzarri N. и др. (2023) [12] показывают, что поражение параметрия наблюдалось у пациенток с опухолями >20 мм и метастатическими СЛУ. При низком риске (плоскоклеточный рак <20 мм, отрицательные тазовые узлы по МРТ) вероятность метастазов крайне низка [13]. Таким образом, SENTICOL подтвердил тесную связь между поражением параметрия и метастазами в СЛУ после ультразвукового исследования. SENTIX может определить пороговый размер микрометастазов (>500 мкм) для прогноза, что позволит патологоанатомам оптимизировать протоколы ультразвукового исследования. Дальнейшие исследования необходимы для оценки роли параметрального ультразвукового исследования не только при раннем, но и при местно-распространенном раке шейки матки, а также для выяснения, может ли параметрий рассматриваться как «сторожевой» лимфатический узел.

Рак эндометрия

Биопсия СЛУ недавно вошла в международные рекомендации по лечению рака эндометрия, однако единых стандартов ультразвукового исследования пока не существует [14]. В метаанализе 2021 г. (15 исследований, $n=2259$) сравнивались методы окрашивания Н&Е и иммуногистохимии (ИГХ) при различной макроскопической нарезке (поперечной/продольной), количестве стекол и интервалах срезов. Положительный СЛУ выявлен у 14% пациентов, причем в 37% случаев только с помощью ультразвукового исследования, что подтверждает его ценность. Поперечная нарезка оказалась более чувствительной (53% против 33%) и предпочтительна для выявления метастазов [15]. Исследование Y. Todo и др. оценило клиническое значение ИОК/микрометастазов (ММ) в регионарных лимфоузлах при раке эндометрия FIGO I–II стадий ($n=61$). У 9 (14,8%) пациенток обнаружены ИОК/ММ, значимо связанные с глубокой инвазией миометрия ($p=0,028$) и являвшиеся независимым фактором риска внетазового рецидива ($HR=17,9$; 95% ДИ 1,4–232,2). В группе ИОК/ММ 8-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 71,4% против 91,9%, безрецидивная (БРВ) – 55,6% против 84,0%, но различия статистически незначимы ($p=0,074$ и $p=0,066$ соответственно) [16]. По данным JGC (Journal of gynecological cancer) ($n=508$), при ультразвуковом исследовании с ИГХ выявлено 4,5% микрометастазов, что подтверждает его необходимость при любой степени миоинвазии [17]. Объединенный анализ 7 исследований показал, что частота макрометастазов при Н&Е варьировала от 8 до 22% [18–22]. Однако при раке шейки матки Н&Е оказался недостаточным для выявления микрометастазов, что делает его недостаточным и для стадирования рака эндометрия. Комбинация Н&Е и ИГХ использовалась в 2 исследованиях [23, 24], а в 6 параллельных работах (2005–2008) применялись Н&Е, серийные срезы и ИГХ [25–30]. В исследовании Ballester и др. ($n=46$) у 10 пациенток выявлены метастазы, из них 3 – макрометастазы, 7 – микрометастазы. Н&Е выявил 6 случаев, а серийные срезы и ИГХ – еще 4 [29].

Cote R. J. и др. показали, что Н&Е и ИГХ недостаточны для выявления микрометастазов. При раке шейки матки частота макрометастазов варьировала от 5,1 до 36,3% (среднее –

25,8%), микрометастазов – от 0 до 47,4% (среднее – 28,3%). При раке эндометрия макрометастазы встречались в 0–22% случаев, микрометастазы – в 0–15% (среднее – 5,8%) [1]. Крупнейший анализ 2000-х подтвердил, что Н&Е и ИГХ недостаточны для выявления микрометастазов. При использовании серийных срезов частота макрометастазов при раке шейки матки составила 7,1–36,3% (среднее – 25,8%), микрометастазов – 0–47,4% (среднее – 28,3%). Для рака эндометрия частота макрометастазов варьировала от 0 до 22%, микрометастазов – от 0 до 15% (среднее – 5,8%) [1].

Таким образом, при раке матки лучшим методом выявления микрометастазов остается комбинация Н&Е, серийных срезов и ИГХ. Хотя связь между микрометастазами и риском рецидива доказана, их значение для показаний к адъювантной терапии остается неясным.

Заключение

Использование стандартизированного алгоритма исследования сторожевых лимфатических узлов с ультрастадированием позволяет определить вовлеченность лимфатических узлов в процесс метастазирования в группе пациенток с предположительно низким риском локорегионального рецидива и требует дальнейшего изучения, поскольку в некоторых случаях были отмечены рецидивы.

Список литературы / References

1. Bézu C., Coutant C., Ballester M. et al. Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* 2010; 29: 5. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-5>
2. Frumovitz M., Sun C.C., Schmeler K.M., Deavers M.T., dos Reis R., Levenback C.F., Ramirez P.T. Parametrial Involvement in Radical Hysterectomy Specimens for Women with Early-Stage Cervical Cancer. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114: 93–99. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181ab474d
3. Li C., Yang S., Hua K. Nomogram Predicting Parametrial Involvement Based on the Radical Hysterectomy Specimens in the Early-Stage Cervical Cancer. *Front. Surg.* 2021; 8: 759026. DOI: 10.3389/fsurg.2021.759026
4. Wright J.D., Grigsby P.W., Brooks R., Powell M.A., Gibb R.K., Gao F., Rader J.S., Mutch D.G. Utility of parametrectomy for early-stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer.* 2007; 110: 1281–1286. DOI: 10.1002/cncr.22899
5. Colpaert C., Jacomen G., Van de Vijver K., Baldewijns M., Van Rompuy A.S., Bourgain C., Noël J.C. Belgian Working Group for Gynecological Pathology. Ultrastaging of sentinel lymph nodes in gynecological cancer: Repeating the story of breast cancer? Letter to the editor, Reply to Cibula D, McCluggage W.G. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: Current limitations and unanswered questions. *Gynecol. Oncol.* 2019; 152: 202–7.
6. Cibula D., McCluggage W.G. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: current limitations and unanswered questions. *Gynecol. Oncol.* 2019; 152: 202–207.
7. Cibula D., Abu-Rustum N.R., Dusek L. et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012; 124: 496–501.
8. Winter R., Haas J., Reich O., Koemetter R., Tamussino K., Lahousen M., Petru E., Pickel H. Parametrial Spread of Cervical Cancer in Patients with Negative Pelvic Lymph Nodes. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 252–257. DOI: 10.1006/gyno.2001.6495

9. Euscher, Elizabeth D., Malpica, Anais, Atkinson, Edward Neely, Levenback, Charles F., Frumovitz, Michael, Deavers, Michael T. Ultrastaging Improves Detection of Metastases in Sentinel Lymph Nodes of Uterine Cervix Squamous Cell Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2008; 32 (9): 1336–1343. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31816ecfe4
10. Lührs O., Ekdahl L., Geppert B., Lönnerfors C., Persson J. Resection of the upper paracervical lymphovascular tissue should be an integral part of a pelvic sentinel lymph node algorithm in early-stage cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021; 163: 289–293. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.08.031
11. Balaya V., Bresset A., Guani B., Benoit L., Magaud L., Bonsang-Kitzis H., Ngo C., Mathevet P., Lécure F. SENTICOL group pre-operative surgical algorithm: Sentinel lymph node biopsy as predictor of parametrial involvement in early-stage cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020; 30: 1317–1325. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001586
12. Bizzari N., Arciulo D., Certelli C., Pedone Anchora L., Gallotta V., Teodorico E., Carbone M.V., Piermattei A., Fanfani F., Fagotti A., Ferrandina G., Zannoni G.F., Scambia G., Querleu D. Ultrastaging of the Parametrium in Cervical Cancer: A Clinicopathological Study. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (4): 1099. DOI: 10.3390/cancers15041099
13. Ferrandina G., Anchora L.P., Gallotta V., Fagotti A., Vizza E., Chiantera V., DE Iaco P., Ercoli A., Corrado G., Bottoni C. et al. Can We Define the Risk of Lymph Node Metastasis in Early-Stage Cervical Cancer Patients? A Large-Scale, Retrospective Study. *Ann. Surg. Oncol.* 2017; 24: 2311–2318. DOI: 10.1245/s10434-017-5917-0
14. Bodurtha Smith A.J., Fader A.N., Tanner E.J. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216 (5): 459–476.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.11.1033
15. Burg L.C., Hengeveld E.M., in 't Hou J. et al. Ultrastaging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer – a systematic review. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2021; 31: 744–753.
16. Todo Y., Kato H., Okamoto K., Minobe S., Yamashiro K., Sakuragi N. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in stage I to II endometrial cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2015; 27 (1): 23–28.
17. Kim C.H., Soslow R.A., Park K.J., Barber E.L., Khoury-Collado F., Barlin J.N., Sonoda Y., Hensley M.L., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2013 Jun; 23 (5): 964–70. DOI: 10.1097/JIGC.0b013e3182954da8
18. Halub Z. et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2004; 10 (10): 587–91.
19. Raspagliesi F. et al. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2004; 191 (2): 435–439.
20. Altgassen C. et al. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 2007; 105 (2): 457–461.
21. Frumovitz M. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 2007; 104 (1): 100–103.
22. Li B. et al. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bulletin du Cancer.* 2007; 94 (1): 10001–10004.
23. Niikura H. et al. Detection of micrometastases in the sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 2007; 105 (3): 683–686.
24. Pelosi E. et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early-stage endometrial cancer. *Nuclear medicine communications.* 2003; 24 (9): 971–975.
25. Delpech Y. et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Annals of oncology.* 2007; 18 (11): 1799–1803.
26. Maccauro M. et al. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99m Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2005; 32: 569–574.
27. Delaloye J.F. et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology.* 2007; 106 (1): 89–93.
28. Lopes L.A.F. et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2007; 17 (5): 1113–7.
29. Ballester M. et al. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Annals of Surgical Oncology.* 2008; 15: 1523–1529.
30. Bats A.S. et al. Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients. *Journal of surgical oncology.* 2008; 97 (2): 141–145.

Статья поступила / Received 17.02.2025

Получена после рецензирования / Revised 28.02.2025

Принята в печать / Accepted 05.03.2025

Сведения об авторах

Хакимов Голиб Абдуллоевич, д.м.н., проф., директор¹, зав. кафедрой².
E-mail: golib_khakimov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8377-9601
Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры², онколог-химиотерапевт¹. E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: org/0000-0002-4970-5429
Сабирова Салтанат Абдуллаевна, онколог-гинеколог¹. E-mail: sagusha89@mail.ru. ORCID: 0009-0003-4300-6387
Мамаджанов Хасан Икрамович, онколог-гинеколог¹.
E-mail: hasanmamajanov03@gmail.com ORCID: 0000-0002-2329-6989
Эркинова Ширин Искандаровна, студентка³. E-mail: sirinerlinova@gmail.com. ORCID: 0009-0001-7904-6989

¹ Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

² Кафедра детской онкологии, паллиативной помощи Ташкентского педиатрического медицинского института, Ташкент, Республика Узбекистан

³ Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

Автор для переписки: Хакимова Гулноз Голибовна. E-mail: hgg_doc@mail.ru

About authors

Khakimov Golib A., DM Sci (habil.), professor, director¹, head of Dept².
E-mail: golib_khakimov@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8377-9601
Khakimova Gulnoz G., PhD Med, associate professor at Dept², medical oncologist¹. E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429
Sabirova Saltanat A., oncologist gynecologist¹. E-mail: sagusha89@mail.ru. ORCID: 0009-0003-4300-6387
Mamadjanov Khasan I., oncologist gynecologist¹.
E-mail: hasanmamajanov03@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2329-6989
Erkinova Shirina I., a student³. E-mail: sirinerlinova@gmail.com ORCID: 0009-0001-7904-6989

¹ Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Department of Pediatric Oncology, Palliative Care, Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Corresponding author: Khakimova Gulnoz G. E-mail: hgg_doc@mail.ru

Для цитирования: Хакимов Г.А., Хакимова Г.Г., Сабирова С.А., Мамаджанов Х.И., Эркинова Ш.И. Перспективы морфологического ультрастадирования в онкогинекологии. *Медицинский алфавит.* 2025; (11): 65–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-65-67>

For citation: Khakimov G.A., Khakimova G.G., Sabirova S.A., Mamadjanov H.I., Erkinova S.I. Prospects of morphological ultra-staging in gynecological oncology. *Medical alphabet.* 2025; (11): 65–67. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-65-67>

Особенности оценки экономической эффективности внедрения искусственного интеллекта в систему онкомаммоскрининга (по материалам Свердловской области)

С. А. Шевченко^{1,2}, Н. И. Рожкова³, Е. А. Качанова⁴, А. В. Дорофеев^{1,2}

¹ ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; кафедра клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

⁴ Уральский институт управления – филиал ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются вопросы повышения экономической эффективности онкомаммоскрининга и уточняющей диагностики рака молочной железы (РМЖ) за счет внедрения технологий искусственного интеллекта (ИИ) в России. Отмечается актуальность скрининга рака молочной железы, анализируются научные подходы к проблемам скрининга, различающиеся от условий финансирования здравоохранения, освещаются тенденции использования ИИ в России и мировом медицинском сообществе. Указывается на актуальность проблем организации и реализации скрининговых программ, на пути решения дефицита квалифицированных кадров, большую загруженность лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), отрицательное влияние указанных факторов на эффективность диагностики ранних форм РМЖ. Обсуждается гипотетическая возможность использования ИИ в качестве помощника врача при замене одного врача в рамках «второго чтения маммограмм» в скрининговых обследованиях, профилактических осмотрах и в уточняющей диагностике РМЖ. На примере Свердловской области приводятся расчеты, доказывающие экономическую целесообразность и диагностическую эффективность предлагаемого алгоритма.

Цель: повышение экономической эффективности программ скрининговой и диагностической рентгеновской маммографии (РМГ) за счет внедрения ИИ в качестве помощника врача по анализу результатов диспансеризации при бюджетном финансировании государственных учреждений здравоохранения Свердловской области.

Задачи исследования. 1. Выделить ключевые проблемы, снижающие эффективность онкомаммоскрининга. 2. Проанализировать эффективность систем автоматизированного выявления патологических образований в молочной железе с помощью ИИ. 3. Обосновать пути повышения экономического эффекта за счет внедрения интеллектуального помощника врача при скрининговой и диагностической рентгеновской маммографии. 4. Определить направления роста рентабельности маммографии как медицинской услуги в рамках бюджетного финансирования. 5. Предложить варианты решения проблемы кадрового дефицита рентгенологов в государственных учреждениях здравоохранения Свердловской области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скрининг, рак молочной железы, искусственный интеллект, стоимость услуги, экономическая эффективность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Этика. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом, протокол № 15 от 11 декабря 2023 г.

Features of assessing the economic efficiency of introducing artificial intelligence into the oncology screening system (based on materials from the Sverdlovsk region)

S. A. Shevchenko^{1,2}, N. I. Rozkova³, E. A. Kachanova⁴, A. V. Dorofeev^{1,2}

¹ Sverdlovsk Regional Oncology Center, Yekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³ Moscow Research Institute of Oncology named after P. A. Herzen – branch of National Medical Research Center for Radiology, Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Faculty of Medical Sciences, RUDN University named after P. Lumumba, Moscow, Russia

⁴ Ural Institute of Management – branch of Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Yekaterinburg, Russia

SUMMARY

The article conducts research on increasing the economic efficiency of oncomammoscreening and monitoring the results of breast cancer diagnostics (BC) using artificial intelligence (AI) technologies in Russia. The relevance of breast cancer screening is noted, scientific approaches to screening problems that exist in the context of healthcare financing are analyzed, and the processes of using AI in Russia and the global medical community are flaring up.

Objective: to increase the economic efficiency of screening and diagnostic X-ray mammography (X-ray mammography) programs by introducing AI as a physician's assistant in analyzing the results of medical examinations with budgetary financing of state healthcare institutions in the Sverdlovsk region.

Research objectives. 1. To identify key issues that reduce the effectiveness of oncomammoscreeing. 2. To analyze the effectiveness of automated detection systems for pathological formations in the mammary gland using AI. 3. To justify ways to increase the economic effect by introducing an intelligent physician assistant in screening and diagnostic X-ray mammography. 4. To determine the areas of growth in the profitability of mammography as a medical service within the framework of budget financing. 5. To propose options for solving the problem of personnel shortage of radiologists in state healthcare institutions of the Sverdlovsk region.

KEYWORDS: screening, breast cancer, artificial intelligence, cost of service, economic efficiency.

CONFLICT OF INTEREST. Authors report no conflict of interest.

Funding. No funding of this work has been held.

Ethics. The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients signed informed consent to participate in the study.

Актуальность исследования

Актуальность темы определяют глобальные вызовы, диктующие необходимость повышения диагностической эффективности и оптимизации затрат при предоставлении высокотехнологичной медицинской помощи на региональном уровне.

Медицинская визуализация молочной железы заслужила уверенную репутацию, несмотря на сложности интерпретации многоликого изображения, требующего значительных финансовых затрат [1]. Неадекватно низкие суммы на оказание услуг в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС), дорогостоящие новые технологии и дефицит квалифицированного персонала в совокупности создают сложности для качественного выполнения обследования молочных желез [2].

Следует отметить, что затраты на рентгеновскую маммографию (РМГ) в деятельности специализированных медицинских учреждений относительно постоянны, поэтому повысить экономическую эффективность диагностического процесса можно, лишь совершенствуя его технологию в направлении снижения стоимости.

Технология процесса медицинской визуализации молочной железы предусматривает два этапа – скрининговая РМГ бессимптомных женщин и диагностическая РМГ при клинических признаках болезни. Онкомаммоскрининг бессимптомных женщин требует, согласно существующим нормативным актам, двойного чтения, которое осуществляют как минимум 2 врача для формирования окончательного заключения. При существующем дефиците кадров в настоящее время идет активный поиск вспомогательных интеллектуальных информационных систем, способных провести первичный отбор и повысить пропускную способность без потери качества.

При этом проведение онкомаммоскрининга ограничивается одним исследованием, в то время как маммография с целью уточняющей диагностики может потребовать несколько процедур.

По мнению экономистов, рентабельность маммографии определяется адекватной организацией процесса при определенном объеме предоставленных услуг, что заставляет искать варианты решений получения максимально возможной информации при первой маммографии, и тогда объем услуг становится множителем. Одно из таких решений заключается в использовании современных интеллектуальных технологий, в частности ИИ. Затраты, связанные с его внедрением, несоизмеримы с существующими вложениями на маммографическое дообследование, несмотря на необходимость решения целого ряда вопросов.

Авторами исследовалось соотношение единовременных расходов областного бюджета на приобретение надлежащим образом обученной модели ИИ, расходов, связанных с решением вопросов его эксплуатации, включая затраты на образовательные программы для медицинского персонала, смену штатного расписания с введением дополнительных единиц инженеров автоматизированного управления (AI-project manager), решение вопросов кибербезопасности, соблюдение требований по ограничению доступа к медицинской документации, юридическое сопровождение, изменение маршрутизации информационных потоков и пр. – с одной стороны, и затраты на маммографическое дообследование (уточняющую диагностику) – с другой. Настоятельная потребность в решении данных вопросов и определила цель настоящего исследования – найти пути роста рентабельности маммографии как медицинской услуги на основе решения ряда экономических задач.

Результаты анализа позволили сделать вывод о возможности положительного экономического эффекта от внедрения ИИ и повышения рентабельности маммографии как медицинской услуги.

Актуальность скрининга РМЖ

РМЖ в России, как и в мировой практике, диагностируется у женщин чаще других онкологических заболеваний. Так, в 2023 г. в России было выявлено 76 520 новых случаев РМЖ, заболеваемость РМЖ составила 89,8 случая на 100 000 женского населения, а смертность, ассоциированная с этим заболеванием, сохраняет лидерство в структуре смертности от всех злокачественных новообразований у женщин и составляет 7,9 случая на 100 000 женского населения [1].

Необходимость онкомаммоскрининга обоснована результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований, указывающих на снижение смертности, обусловленной выявлением РМЖ на более ранних стадиях, что обеспечивает высокий уровень качества жизни пациенток [2–5].

Целый ряд стран мирового сообщества осуществляют популяционный скрининг РМЖ [6]. При этом в литературе встречаются противоречивые мнения по поводу его целесообразности [7], связанные с сомнениями в области экономической рентабельности.

Так, по данным Н. Blumen и соавт., средние расходы на одного пациента, разрешенные страховой компанией в течение года после постановки диагноза, составили \$ 60 637–82 131 при нулевой – второй (T0–2) стадиях, а при четвертой (T4) стадии – \$ 134 682. Средние допустимые

затраты на одного пациента в течение 24 месяцев после постановки диагноза составляют \$ 71 909, \$ 97 066 и \$ 182 655 соответственно [8].

По мнению Семглазова В. Ф., анализ «стоимость-эффективность» различных программ скрининга показал, что оценка стоимости «спасенного года жизни» колеблется от 3 до 8 тыс. евро, если скрининг касается женщин 50–69 лет и повторяется каждые два года [9].

По данным Dorothy S. C. и соавт., опухоли, выявленные при скрининге с низким потенциалом злокачественности, часто не воспринимаются радиологами из-за схожести с доброкачественной патологией. В этом случае, по мнению авторов, при условии качественно выполненных снимков нейронная сеть могла бы помочь в решении данной проблемы [10].

Для улучшения качества результатов скрининга было рекомендовано проведение двойного чтения вместо интерпретации маммограмм одним рентгенологом, однако этому мешает дефицит квалифицированных кадровых ресурсов.

При анализе рентабельности онкомаммоскрининга авторами было оценено соотношение баланса «польза и отрицательные последствия скрининга», а также проведен поиск путей снижения нагрузки на врача [11].

Системы автоматизированного выявления патологических образований

История решения проблем автоматизации работы врача началась с конца XX в., когда были разработаны системы автоматизированного выявления патологических образований CAD (Computed Aided Detection). Они создавались программистами на основании базовых знаний и опыта врача без учета обучения распознаванию нетипичных находок. Системы CAD не нашли активного применения из-за низкой специфичности ввиду большого количества ложноположительных результатов [12].

Параллельно велся поиск путей создания более совершенных систем, основанных на другом подходе к обучению нейросетей (глубокое обучение – deep learning), когда опыт человека используется на первых этапах обучения сети. Далее, по мере накопления опыта, сети самостоятельно «учатся» отличать злокачественные образования от доброкачественных, что должно способствовать снижению количества субъективных ошибок персонала и оптимальному использованию растущих объемов цифровых данных [13, 14].

Опыт применения ИИ в диагностике РМЖ

В исследовании 2019 г. Wu и соавт. описана сверточная нейронная сеть, обученная обнаружению РМЖ более чем на 1 000 000 снимков. Модель показала уровень качества диагностики, схожий с врачом-рентгенологом, что подтверждено ROC-кривыми (Receiver Operating Curve). Исследователи предложили двухступенчатую нейронную сеть для объединения глобальной (симметрия между двумя молочными железами) и локальной (на уровне пикселей) информации. Для успешной интеграции глубокого обучения в клиническую практику необходимо представлять результаты анализа снимков ИИ в форме, которая будет понятна пользователям системы. С этой целью модель создавалась способной формировать тепловые карты или карты, акцентирующие зоны неблагополучия [15].

McKinneys. M. и соавт. показали, что точность диагностики РМЖ нейронной сетью не уступает результатам двойного чтения рентгенологами за счет снижения числа ложноположительных результатов от 1,2 до 5,7% по сравнению с чтением одним рентгенологом, а ложноотрицательных результатов – от 2,7 до 9,4%. Это способствовало замене двух врачей для двойного чтения нейронной сетью в 88% случаев, снижению рабочей нагрузки врача при сохранении высокого уровня диагностической точности [16].

Другим преимуществом ИИ является то, что он помогает чувствовать большую уверенность врачу-рентгенологу общей практики при постановке диагноза. К сожалению, в большинстве европейских стран, в США и в России маммограммы интерпретируют рентгенологи общего профиля без узкой специализации, что снижает эффективность их работы, но в таких случаях ИИ также экономит финансовые ресурсы, заменяя затраты на специализацию [17].

Решения, готовые к клиническому применению ИИ

В настоящее время в мировой практике есть несколько готовых к клиническому применению решений на основе технологий ИИ для скрининга РМЖ. Kheiron Medical, Lunit, Curemetrix – примеры компаний с готовым продуктом на мировом рынке. Сервис Lunit дает возможность онлайн загрузить снимки и провести диагностику. Lunit работает в виде помощника в принятии врачебных решений и позволяет рентгенологам общего профиля проводить интерпретацию наравне со специалистами – рентгеномаммологами.

Сервис CureMetrix нацелен на улучшение качества интерпретации маммограмм при высокой маммографической плотности с возможностью отслеживания изменений в динамике (при наличии заболевания).

Возможности применения ИИ в скрининге и диагностике РМЖ в России

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации № 254 от 6 июня 2019 года «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» решение основных задач развития здравоохранения должно осуществляться в направлении развития единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, обеспечивающей взаимосвязь процессов организации оказания медицинской помощи, развития государственных информационных систем субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения в целях их интеграции в единую государственную информационную систему. При этом эффективность внедрения и использования IT-технологий определяет доступность и качество работы системы здравоохранения субъектов Российской Федерации.

Одно из потенциальных преимуществ ИИ заключается в возможности его использования для диагностики РМЖ в регионах с дефицитом опытных рентгенологов. ИИ может применяться для первого или второго чтения [18].

Так, в некоторых регионах России в течение года не выявлялось ни одного случая РМЖ по итогам скрининга, что свидетельствует о недостаточной квалификации специалистов или низком качестве маммограмм [19].

Для оценки качества маммограмм используется Британская система PGM (классификация: Perfect, Good, Moderate,

Inadequate – превосходное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное). Благодаря ИИ существует возможность мгновенно распознавать исследование низкого качества, путем метрик регистрации повысить качество изображения, одновременно получать информацию об ошибках до окончания исследования, что особенно актуально при недостатке квалифицированных кадров. Такие интеллектуальные системы могут быть встроены в оборудование. При этом поступающий поток качественных маммограмм будет улучшать процесс обучения глубоких нейронных сетей и повышать эффективность оценки качества снимков [20].

Важным достоинством ИИ, по мнению ряда авторов, является снижение рабочей нагрузки на врача за счет исключения необходимости просмотра неизменной молочной железы [21].

Также в современные модели ИИ вводятся архивные снимки, результаты предыдущих раундов онкомаммо-скрининга, других методов визуализации, а также информация о ранее диагностированных онкологических заболеваниях и генетическом паспорте. Возможно внесение информации о прогнозировании рисков развития РМЖ и персонализированной терапии на основе радиомики. Это важнейшее преимущество ИИ, поскольку в настоящее время несовершенны алгоритмы чтения снимков, и нередко врачи оценивают только последние маммограммы без сравнения с архивными данными, что ограничивает выявление самых ранних признаков болезни и формирует пул пропущенного РМЖ [22].

Первые шаги успешного применения ИИ позволяют надеяться на снижение негативных сторон онкомаммо-скрининга и ускорение внедрения в практику интеллектуального помощника [23].

Материалы и методы

В зарубежных странах в качестве универсального критерия эффективности технологий в здравоохранении используется методика расчета QALY (Quality-adjusted life years – добавленные годы жизни с поправкой на качество), позволяющая использовать данный показатель для принятия решения о финансировании медицинских технологий в рамках ограниченного бюджета [24].

В России показатель QALY для принятия решений по финансированию технологий в здравоохранении не используется ввиду отсутствия стандартизированной методики расчета, а также отсутствия единых тарифов перевода профилей состояния здоровья в полезность.

В настоящем исследовании использован механизм сравнительного анализа эффективности технологий, позволяющий при кажущейся простоте не только отражать актуальную и реальную ситуацию по отношению к исследуемому явлению, но и давать надежные и достоверные результаты.

Рабочая гипотеза данного исследования предполагает, что под повышением экономической эффективности маммографического исследования с использованием ИИ в скрининге РМЖ понимается снижение затрат на данную услугу, более рациональное использование трудовых ресурсов.

В исследование включены результаты:

- комплексного обследования молочных желез женщин с использованием и без использования интеллектуальных информационных технологий за период с 2020 по 2023 г.;

- статистического анализа полученных данных;
- сопоставительной оценки, основанной на использовании ценовой информации «об аналогах», в нашем случае – стоимости скрининговой и диагностической рентгеновской маммографии (РМГ);
- экономического анализа, учитывающего порядок формирования затрат на услугу РМГ.

В качестве модели ИИ использовалась «Медицинская экспертная система интеллектуальной диагностики» (МЭСИД), разработанная группой компаний «АВА-мед-анализ-мнение-аналитика» совместно с кафедрой «Технической физики» по специальности «Информационные системы и технологии в медицине» Уральского федерального университета имени первого президента России Б. Н. Ельцина. Информационной базой для анализа послужили расчеты тарификации по статьям затрат на первичное и повторное обследование при скрининге и диагностике РМЖ, выполненные в Государственном автономном учреждении здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер» (ГАУЗ СО СООД) и Территориальном фонде обязательного медицинского страхования Свердловской области (ТФОМС), данные Федерального статистического наблюдения (форма № 30 «Сведения о медицинской организации», форма № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях»), данные Росстата по всем субъектам Российской Федерации за 2020–2023 гг.

Апробация исследования

За период опытной эксплуатации МЭСИД на базе ГАУЗ СО «Асбестовская городская больница» исследовались маммограммы 303 женщин как с целью скрининга, так и в диагностическом алгоритме. Анализ результатов работы рентгенологов широкого профиля выявил совпадение поставленных ими диагнозов с ИИ лишь в 36,8 % случаев, несовпадения в расшифровке РМГ – в 63,2 %, из них ложноположительные диагнозы рентгенологов составили 46,5 %, пропуски патологии (ложноотрицательные данные) наблюдались в 16,6 % случаев. Также рентгенологи общей практики не отметили в 17,2 % случаях различия в правой и левой молочной железе (по системе BI-RADS).

Интерпретация ИИ не совпала с мнением эксперта в 12,3 % случаев: ложноположительные диагнозы зафиксированы у 15 % женщин, недооценка состояния лимфоузлов в 2,3 % случаев, разметка не всех образований, определяемых на РМГ, – у 5 % женщин.

В результате анализа были получены следующие метрики модели ИИ: чувствительность составила 82,4 %, специфичность – 93,6 %. По данным ROC-анализа была получена AUC (Area Under the ROC Curve) – площадь под кривой для ИИ, равная 0,89 при среднеквадратичной ошибке 0,04 и доверительном интервале $\pm 0,08$.

Проводилась оценка согласованности (рассчитывался коэффициент конкордации W) между врачами-рентгенологами общего профиля и ИИ, а также между специалистами рентгеномаммологами (врачами I категории со стажем работы 4–7 лет) и ИИ. В заключение работу нейронной сети и рентгеномаммологов оценивал эксперт со стажем работы 25 лет. В результате получены следующие данные:

$W=0,15$ (слабая согласованность) между рентгенологами общего профиля и ИИ и $W=0,62$ (существенная согласованность) между ИИ и рентгеномаммологами (экспертами).

Таким образом, апробация показала способность МЭСИД анализировать маммограммы на уровне более высокого, чем у рентгенологов общего профиля. Это указывает на принципиальную возможность использования обученной модели ИИ в качестве помощника врача для отбора нормы и патологии в скрининге и при профилактических осмотрах, что может обеспечить возможность решения проблемы дефицита квалифицированных кадров, повышения качества диагностики, и в конечном итоге – роста экономической эффективности оказываемых медицинских услуг.

Для оценки масштабов такого роста проведен анализ потребности женского населения Свердловской области в профилактической и диагностической РМГ. В основу положены расчеты финансовых затрат бюджета Свердловской области на услугу маммографии, услугу «второго» мнения на основании положений приказа Министерства здравоохранения (МЗ) РФ № 404н от 27.04.2021 «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», приказа МЗ Свердловской области от 16.08.2022 № 1858-п «Об утверждении регламента передачи цифровым радиологическим оборудованием государственных учреждений здравоохранения Свердловской области результатов исследований в подсистему «Центральный архив медицинских изображений» (ЦАМИ) здравоохранения Свердловской области», приказа МЗ Свердловской области от 15.07.2022 № 1589-п «Об организации учета и маршрутизации пациенток с результатами РМГ, соответствующих патологии категории V по классификации BI-RADS, проведенных в рамках диспансеризации взрослого населения в Свердловской области».

В качестве исходной для расчетов информации использовались следующие данные. Численность населения (постоянных жителей) Свердловской области по данным Росстата на 1 июля 2024 г. составила 4,3 млн человек, их них женщин – 2,4 млн. Женщины возрастной группы от 40 до 75 лет составляли 1,1 млн человек (45,4%) [26].

По тарифам ТФОМС Свердловской области стоимость одной профилактической РМГ равна 549 руб. (первое мнение) и 171 руб. (второе мнение).

По расчетам финансовых затрат на услуги «Медицинской экспертной системы интеллектуальной диагностики»,



Рисунок. Количество скрининговых маммографий в Свердловской области в 2018–2023 гг. (по данным формы № 30)

выполненных в СООД, стоимость анализа двух маммограмм в двух проекциях с применением ИИ составляет 103 руб. (данные приведены в *таблице 1*).

Если ИИ будет использован в отборе «нормы и патологии», т.е. сможет заменить одного врача, затраты на использование ИИ составят 110,5 млн руб. при общих затратах в 714,4 млн руб., соответственно экономия средств ТФОМС в год может составить 78,6 млн руб.

Что касается ситуации с кадрами рентгенологов в Свердловской области, следует отметить, что общее число должностей рентгенологов равно 678,50, занятых ставок 653, число штатных должностей, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, – 273,75, фактически занятых – 271,75. Число физических лиц основных работников, фактически работающих на занятых должностях, – 393 человека, в амбулаторных условиях – 161 человек. Таким образом, укомплектованность рентгенологами в регионе составляет 58,8%.

В Свердловской области в 2023 г. было проведено 257351 РМГ с профилактической целью и с целью уточняющей диагностики – 58648 исследований. Общее количество исследований 315999 с учетом первого и второго мнения. Отмечается тенденция к увеличению числа маммограмм, проведенных при профосмотрах и диспансеризации (*рис.*).

Как видно из *рисунка* (исключение – годы ограничительных мероприятий в условиях пандемии ковида), в Свердловской области имеется стойкая тенденция к увеличению профилактических маммографий, в 2023 г. число проведенных исследований превысило их в допандемийные годы.

В рамках Единой государственной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) к Центральному архиву медицинских изображений (ЦАМИ) подключено 3074 рабочих места.

Анализ показал, что в 2023 г. была проведена 257351 профилактическая РМГ, общие затраты составили 185,3 млн руб., из них на первое мнение истрачено 141,7 млн руб., на второе мнение – 44,0 млн руб. При использовании ИИ общие затраты составят 167,9 млн руб., что обеспечит экономии бюджетных средств до 17,9 млн руб.

Если предположить, что привлекать эксперта для чтения скрининговой РМГ на период апробации ИИ придется в каждом четвертом случае в связи со сложностью интерпретации рентгенологической картины и многоликостью РМЖ, то стоимость исследования увеличится на 11,8 млн руб., тогда общая сумма затрат составит 178,7 млн руб., при этом экономия от использования ИИ будет равна 6,5 млн руб. (*табл. 1*).

Затраты областного бюджета на одно диагностическое исследование РМГ составляют 1464 руб. (установленный тариф 1750 руб.), затраты на второе мнение – 942 руб.

В целом расходы бюджета Свердловской области на диагностическую РМГ в 2023 г. составили 157,4 млн руб., при этом затраты на диагностику первого мнения врача – 102,0 млн руб., второго мнения врача – 55,4 млн руб. При использовании ИИ (стоимость 6,7 млн руб.) общие затраты на услуги будут равны 108,7 млн руб., а экономия составит 49,7 млн руб. (*табл. 2*).

После анализа выявленной патологии при профилактических обследованиях в 2023 г. в Свердловской области направлено на дообследование (по месту жительства

Таблица 1

Оценка стоимости профилактической РМГ (согласно тарифному соглашению ТФОМС Свердловской области)

	Стоимость ТФОМС первого мнения (руб.)	Стоимость ТФОМС второго мнения (руб.)	Общая стоимость первого мнения врача (млн руб.)	Общая стоимость второго мнения врача (млн руб.)	Общая стоимость (млн руб.)	Стоимость при замене второго мнения врача на ИИ (млн руб.)
Исследований 257351	546	171	141,7	44,0	185,7	143,2
Экономия						41,5
Привлечение эксперта	При расчете 171			11,8	178,6	6,5

Таблица 2

Расчеты стоимости диагностической РМГ (согласно тарификации по статье затрат на РМГ ГАУЗ СО СООД)

	Стоимость первого мнения врача (руб.)	Стоимость второго мнения врача (руб.)	Общая стоимость первого мнения врача (млн руб.)	Общая стоимость второго мнения врача (млн руб.)	Общая стоимость (млн руб.)	Стоимость при замене второго мнения врача на ИИ (млн руб.)
Исследований 58648	1750	942	102,0	55,4	157,4	108,7
Экономия						49,7
Привлечение эксперта в четверти случаев	942			13,6	122,3	35,1

и в онкодиспансеры) 0,5% женщин, из них РМЖ выявлен в 1,3% случаев, а подозрение на РМЖ – в 12,5% случаев, из которых диагноз подтвержден в каждом третьем случае. Доброкачественная патология у тех женщин, которые были направлены на дообследование, определялась в 71,9% случаев.

Обсуждение

Действующие рекомендации по онкоммаммокринингу различаются в странах мирового сообщества в основном по возрасту и интервалам между исследованиями [26].

Shweta Mital и соавт. показали, что использование ИИ для считывания маммографических изображений позволяет прогнозировать риск РМЖ с более высокой точностью, чем альтернативные стратегии, включая полигенные оценки риска (PRS). Авторы дали экономическую оценку различным прогнозам риска, основанным на модели дерева решений/микросимуляции при сравнении экономической эффективности восьми стратегий онкоммаммокрининга женщин в возрасте 40–49 лет. Было рассчитано соотношение затрат и эффективности на каждый полученный QALY. Это соотношение было равно \$23 755 за каждый полученный QALY. Авторы сделали вывод, что для женщин с низким уровнем риска развития РМЖ прогнозирование риска при помощи ИИ более экономично, чем проведение скрининга, так как прогнозы, полученные с использованием ИИ, снижают число ложноположительных и ложноотрицательных результатов. С экономической точки зрения более строгая стратификация риска может позволить сосредоточить ресурсы здравоохранения на обследовании женщин с высоким риском, избегая при этом ненужных затрат на обследование и последующее наблюдение женщин с низким риском [27].

По данным Vemer P. и соавт., стоимость считывания ИИ с каждой маммограммы составляет ~112 долларов [28].

В 2023 г. в Свердловской области при РМГ были выявлены патологические отклонения у 5 из 1000 женщин, РМЖ был диагностирован в 1,3% случаев от направленных на дообследование. Также подозрение на РМЖ было у 160 женщин (62,2 на 100 000 женщин), которым было проведено

УЗИ молочных желез (стоимость одной процедуры 1487 руб.), затраты составили 237,9 тыс. руб., и трепанбиопсия (стоимость 12,2 тыс. руб.) – затраты 1,3 млн руб. Таким образом, наши расчеты экономической эффективности профилактического онкоммаммокрининга и диагностической РМГ женщин от 40 до 75 лет с использованием ИИ показали, что расходы, обусловленные ложноположительными диагнозами, составили 1,5 млн руб. (на 1000 женщин – 9,5 млн руб.).

По мнению авторов, целесообразно учитывать затраты на дообследование женщин с выявленной доброкачественной патологией. В нашем случае это 924 человека, стоимость затрат на УЗИ и биопсию составила 12,6 млн руб. (при пересчете на 1000 женщин это 1,4 млн руб.).

На примере испытанной нами модели МЭСИД расчетная стоимость составила 32,6 млн руб. (цена без учета уровня рентабельности, при рентабельности в 35% цифра увеличится до 44,0 млн руб.), стоимость одного исследования составляла 103 руб., стоимость обслуживания и поддержки со стороны разработчика (примерно 15% стоимости) равна 4,9 млн руб. в год.

В соответствии с приказом МЗ РФ от 20 апреля 2018 г. № 182 «Об утверждении методических рекомендаций о применении нормативов и норм ресурсной обеспеченности населения в сфере здравоохранения» рассчитаны следующие нормативы: 23 маммографа на 1 млн населения, 18 маммографов для скрининга и 5 аппаратов с биопсийной установкой для инвазивных вмешательств.

В Свердловской области по состоянию на 1 января 2024 г. имелось 127 маммографических аппаратов, из них цифровых 97 установок, четыре с биопсийной приставкой. При этом действующих аппаратов 110, из них цифровых – 92. Для скрининга и профилактических осмотров имеется 7 передвижных установок, в условиях поликлиник установлено 117 маммографов, 91 из них работает в цифровом формате. Приведенные данные показывают, что уровень оснащенности Свердловской области аппаратурой достаточен для формирования пула исходной диагностической информации в целях эффективного, экономически обоснованного использования ИИ.

Таблица 3
Охват женского населения амбулаторной РМГ в Свердловской области в 2023 г. (по данным федерального статистического наблюдения – форма № 30)

Параметр	Значение (женщин)
Численность взрослого женского населения (абс.)	2 420 016
Подлежат диспансеризации в соответствии с возрастной группой (всего)	1 100 189
на 100 тыс. женщин	45 462
Осмотрено на профосмотрах и при проведении скрининга	484 089
на 100 тыс. женщин	44 000
Проведено рентгеновских маммографий – РМГ (всего)	315 999
на 100 тыс. женщин	28 722,2
Проведено РМГ с профилактической целью	25 7351
на 100 тыс. женщин	81 440,4
Проведено РМГ с диагностической целью	58 648
на 100 тыс. женщин	18 559,6

Из таблицы 3 следует, что, несмотря на регламент Минздрава России (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 404 от 27.04.2021 «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»), устанавливающий обязательность РМГ, из 484089 осмотренных при диспансеризации лишь 257351 женщине проведена РМГ в рамках профосмотров или скрининга (53,2% случаев), что составляет 28,7% от подлежащих диспансеризации 1,1 млн человек в возрастной группе старше 40 лет.

Таким образом, настоящее исследование показало, что ИИ в качестве помощника врача при отборе «нормы и патологии» на первом этапе позволяет расширить охват женского населения профилактической РМГ, не создавая нагрузку на региональное здравоохранение при сохранении качества диагностики, не уступающего квалифицированному рентгенологу, обеспечить более рациональное использование технических и кадровых ресурсов без опасения риска несвоевременной диагностики РМЖ. Надлежащим образом обученная модель ИИ уменьшит количество ложноположительных заключений при ежегодном обследовании женщин старше 40 лет, что сократит дублирование РМГ и инвазивных травмирующих дорогостоящих вмешательств.

Полученный опыт использования ИИ лишь только наметил пути оптимизации медицинской визуализации молочной железы без достаточного объема статистической достоверности данных, без соответствующей нормативно-правовой базы [29]. Однако результаты представленного исследования могут послужить обоснованием необходимости финансирования будущих медицинских стратегий в области онкомаммоскрининга с использованием технологий искусственного интеллекта.

Выводы

По результатам анализа экономической эффективности онкомаммоскрининга с использованием результатов клинической апробации МЭСИД авторы отмечают:

1. К ключевым проблемам, снижающим эффективность онкомаммоскрининга, следует отнести: отсутствие стандартизованных критериев оценки экономической эффективности проводимой работы, низкое качество рентгеновских

маммограмм, недостаточный охват женского населения из-за нарушения порядка проведения диспансеризации, нерациональное использование современных лучевых технологий, нехватка квалифицированных кадров, недостаток образовательной деятельности в подготовке рентгеномаммологов, низкие темпы внедрения новых цифровых интеллектуальных технологий.

2. Для рационального использования современных лучевых технологий диагностики заболеваний молочной железы и определения путей оптимизации проводимой диспансеризации необходимы стандартизованные критерии оценки эффективности их использования на основе методик расчета по типу QALY, позволяющих принять решение по финансированию медицинских технологий в рамках ограниченного бюджета, а также единые тарифы перевода профилей состояния здоровья в полезность.
3. Одним из путей повышения экономического эффекта системы онкомаммоскрининга является внедрение интеллектуального помощника врача при отборе «нормы и патологии» в скрининговой рентгеновской маммографии. Эффективность систем автоматизированного выявления патологических образований в молочной железе с помощью ИИ типа МЭСИД показала высокие результаты. Так, количество ложноположительных заключений снизилось на 32%, ложноотрицательных – на 12%, стало возможным уменьшить количество дублирования РМГ на 65% и инвазивных вмешательств в 30% случаев, сократить время прохождения диагностического маршрута от пяти дней до одного дня.
4. Среди направлений роста рентабельности маммографии как медицинской услуги в рамках бюджетного финансирования предложены варианты решения проблемы кадрового дефицита рентгенологов в государственных учреждениях здравоохранения Свердловской области в виде использования моделей ИИ. Показано, что использование ИИ поможет решить вопрос дефицита квалифицированных кадров, снизить нагрузку на врача в результате сокращения рутинной составляющей его деятельности без потери качества диагностики за счет исключения врачей-рентгенологов, участвующих во втором чтении.
5. Оптимизация системы управления онкомаммоскринингом за счет внедрения ИИ для Свердловской области экономит затраты на скрининговую РМГ в размере 41,5 млн руб./год, на диагностическую РМГ – 49,7 млн руб./год.

Важно подчеркнуть, что полноценный эффект от внедрения ИИ-технологий может быть достигнут только в рамках единой интеграционной схемы, охватывающей все звенья технологического процесса – от регистрации рентгеновского изображения до составления заключения и архивирования результатов с последующей ретроспективной аналитикой и автоматизированным формированием потоков женщин старше 40 лет для прохождения скрининговой маммографии с учетом данных онкоанамнеза.

Авторы выражают уверенность, что полученные выводы будут иметь место и при использовании иных моделей ИИ, имеющих высокую чувствительность не ниже 80–90%, в практике общего рентгенолога любого региона России,

что позволит расширить охват женского населения страны профилактическим маммографическим обследованием, повысить пропускную способность и более рационально использовать имеющиеся технические и человеческие ресурсы.

Важно отметить, что ИИ не заменит экспертов-консультантов по лучевой диагностике, но рентгенологи, знающие, как использовать его возможности, несомненно, будут на шаг впереди своих коллег.

Список литературы / References

- Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2023. Каприн А. Д. The state of oncological care for the population of Russia in 2022 / A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2023. [In Russ.].
- Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Запорова С. Б., Каприн А. Д., Лабазанова П. Г., Мазо М. Л., Микущин С. Ю., Прокопенко С. П., Якобс О. Э. Онкомаммоскрининг в реализации программ активного долголетия. Академический журнал Западной Сибири. 2019; 15 (2): 3–5. Rozhkova NI, Burdina II, Zapirova SB, Kaprin AD, Labazanova PG, Mazo ML, Mikushin SYu., Prokopenko SP, Yakobs OE. Screening of the breast carcinoma in the program of active aging. Akademicheskij zhurnal Zapadnoy Sibiri. 2019; 15 (2): 3–5. [In Russ.].
- Рассказова Е. А., Рожкова Н. И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2014; 1 (1): 45–51. Rasskazova E. A., Rozhkova N. I. Skringing dlia rannei diagnostiki raka molochnoi zhelezy. Issledovaniya i praktika v meditsine. 2014; 1 (1): 45–51. [In Russ.].
- Беляев А. М., Стилиди И. С., Каприн А. Д., Личинишер М. Р., Мещеряков А. А., Семиглазов В. Ф., Имянитов Е. Н., Семиглазова Т. Ю., Полторацкий А. Н., Константинов Л. В., Петрусенко И. А., Никитин О. И., Захаров К. А., Трифонов М. И., Плахов Д. Н. Блокчейн в здравоохранении: возможности для использования в клинических исследованиях. Лечебное дело. 2018. С. 100–105. Belyaev A. M., Stilidi I. S., Kaprin A. D., Lichinisher M. R., Meshcheryakov A. A., Semiglazov V. F., Imanyitov E. N., Semiglazova T. Yu., Poltoratsky A. N., Konstantinov L. V., Petrusenko I. A., Nikitin O. I., Zakharov K. A., Trifonov M. I., Plakhov D. N. Blockchain in healthcare: opportunities for use in clinical research. Medical business. 2018. P. 100–105. [In Russ.].
- Massat N. J., Dibden A., Parmar D. et al. Impact of screening on breast cancer mortality: the UK program 20 years on. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016; 25: 455–462.
- Nehmat Houssami, Christoph I Lee, Diana S M Buist, Dacheng Tao. Artificial intelligence for breast cancer screening: Opportunity or hype? PMID: 28938172. DOI: 10.1016/j.breast.2017.09.003
- Aufier P, Baniol M. The incidence of advanced breast cancer in the West Midlands, United Kingdom. Eur. J. Cancer Prev. Feb 2012; 21 (3): 217–221. DOI: 10.1097/CJCE.0b013e328350b107
- Blumen Helen, Fitch Kathryn, Polkus Vincent. Comparison of Treatment Costs for Breast Cancer, by Tumor Stage and Type of Service Affiliations expand. PMID: 27066193, PMCID: PMC4822976
- Семиглазов В. Ф., Канаев С. В., Пожариский К. П. и др. Органосохраняющее лечение ранних стадий инвазивного рака молочной железы (pT1-2N0M0): Метод. рек. СПб. 2001. 13 с. Semiglazov V. F., Kanaev S. V., Pozharitsky K. P. et al. Organ-preserving treatment of early stages of invasive breast cancer (pT1-2N0M0): Method. rec. St. Petersburg, 2001. 13 p. [In Russ.].
- Lane DS, Smith RA. Cancer Screening: Patient and Population Strategies. Medical Clinics. July, 14, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mcl.2023.06.002
- Houssami N, Kirkpatrick-Jones G, Noguchi N, Lee CL. Artificial Intelligence (AI) for the early detection of breast cancer: a scoping review to assess AI's potential in breast screening practice. Expert Rev Med Devices. 2019; 16: 351–362.
- Nelson D. J. A review of the importance of immune responses in luminal B breast cancer / D. J. Nelson, B. Clark, K. Munyard, V. Williams, D. Groth, J. Gill, H. Preston, A. Chan. Oncimmunology. 2017 Jan 1; 6 (3): e1282590.
- Gerald R Kolb. New tools for cost-effective delivery of breast imaging. Radiol Manage. 2002 Jul-Aug; 24 (4): 22–6, 28, 30; quiz 32–4. PMID: 12229054.
- Ioannis Sechopoulos, Ritse M. Mann. Stand-alone artificial intelligence – The future of breast cancer screening? The Breast, 9 (2020) 254e260.
- Kooi T., Litjens G., van Ginneken B. et al. Large Scale Deep Learning for Computer Aided Detection of Mammographic Lesions. Medical Image Analysis. 2017; 35: 303–312. https://doi.org/10.1016/j.media.2016.07.007

Сведения об авторах

Шевченко Светлана Анатольевна, к.м.н., зам. руководителя маммологического центра¹, ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики². E-mail: sv_maxson@mail.ru. ORCID 0000-0001-8732-9500

Рожкова Надежда Ивановна, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. Национальным центром онкологии репродуктивных органов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии³. ORCID: 0000-0003-0920-1549

Качанова Елена Анатольевна, д.э.н., проф. кафедры экономики и управления, декан факультета экономики и менеджмента⁴. E-mail: kachanova-ea@ranepa.ru. РИНЦ Author ID: 530593. ORCID: 0000-0003-0625-4936

Дорофеев Александр Владимирович, д.м.н., зам. главного врача по хирургии¹, ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики². E-mail: avdonco@gmail.com. ORCID: 0009-0001-4610-2120

¹ ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; кафедра клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФНМО МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

⁴ Уральский институт управления – филиал ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Екатеринбург, Россия

Автор для переписки: Шевченко Светлана Анатольевна. E-mail: sv_maxson@mail.ru

Для цитирования: Шевченко С. А., Рожкова Н. И., Качанова Е. А., Дорофеев А. В. Особенности оценки экономической эффективности внедрения искусственного интеллекта в систему онкомаммоскрининга (по материалам Свердловской области). Медицинский алфавит. 2025; (11): 68–75. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-68-75

- Wu N, Phang J, Park J, Shen Y, Huang Z, Zorin M, Jastrzebski S, Fevry T, Katsnelson J, Kim E, Wolfson S, Parikh U, Gaddam S, Lin LLY, Ho K, Weinstein JD, Reig B, Gao Y, Toth H, Pysarenko K, Lewin A, Lee J, Airo-la K, Mema E, Chung S, Hwang E, Samreen N, Kim SG, Heacock L, Moy L, Cho K, Geras KJ. Deep Neural Networks Improve Radiologists' Performance in Breast Cancer Screening. IEEE Transactions on Medical Imaging. 2020; 39 (4): 1184–1194. https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2945514
- McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafi H, Back T, Chesus M, Corrado GS, Darzi A, Etemadi M, Garcia-Vi-cente F, Gilbert FJ, Halling-Brown M, Hassabis D, Jansen S, Karthikesalingam A, Kelly CJ, King D, Ledsmar JR, Melnick D, Mostofi H, Peng L, Reicher JJ, Romero-Paredes B, Sidebottom R, Suleyman M, Tse D, Young KC, De Fauw J, Shetty S. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. Nature. 2020; 577 (7788): 89–94. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6
- Siu A. L. MSPH on behalf of the U. S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement / A. L. Siu. Ann Intern Med. 2016; 164: 279–296. DOI: 10.7326/M15-2886
- Rodriguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A. et al. Stand-alone artificial intelligence for breast cancer detection in mammography: comparison with 101 radiologists. J. Natl. Cancer Inst. 2019; 111 (9): 916e22.
- Морозов С. П., Говорукина В. Г., Диденко В. В., Пучкова О. С., Павлов Н. А., Овсянников А. Г., Андрейченко А. Е., Ледихова Н. В., Владимирский А. В. Перспективы использования технологий искусственного интеллекта (ИИ) в скрининге рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2020; 66 (6): 603–608.
- Morozov SP, Govorukhina VG, Didenko VV, Puchkova OS, Pavlov NA, Ovsyannikov AG, Andreychenko AE, Ledikhova NV, Vladimirovskiy AV. Pros-pect of application of artificial intelligence systems for breast cancer screening. Voprosy onkologii. 2020; 66 (6): 603–608. [In Russ.]. https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-603-608
- Kretz T, Mueller KR, Schaeffter T, Elster C. Mammography image quality assurance using deep learning. IEEE Trans Biomed Eng. 2020; 67 (12): 3317–3326.
- Lei J, Ou Y, Zhao Y, Tuo X, Zhang B, Shen M. Mammography diagnosis of breast cancer screening through machine learning: a systematic re-view and meta-analysis. Clinical and Experimental Medicine. 2022; October 15. Online ahead of print. https://doi.org/10.1007/s10238-022-00895-0
- Geras K. J., Mann R. M., Moy L. Artificial intelligence for mammography and digital breast tomosynthesis: current concepts and future perspectives. Radiology. 2019; 293: 246–259.
- Moustapha Touré et al. Dimensions Used in Instruments for QALY Calculation: A Systematic Review. J. Environ Res Public Health. 2021 Apr 21; 18 (9): 4428. PMID: 33919471. DOI: 10.3390/jerph18094428
- Trister AD, Buist DSM, Lee CL. Will machine learning tip the balance in breast cancer screening? JAMA Oncol. 2017; 3: 1463–1464.
- Статистический бюллетень «Численность постоянного населения Российской Федерации по муниципальным образованиям на 1 января 2024 года». Федеральная служба государственной статистики (27 апреля 2024). Statistical bulletin "The permanent population of the Russian Federation by municipalities as of January 1, 2024". Federal State Statistics Service (April 27, 2024).
- Shweta Mittal, Hai V Nguyen. Cost-effectiveness of using artificial intelligence versus polygenic risk score to guide breast cancer screening. BMC Cancer. 2022; 22: Article number: 501. PMCID: PMC9074290 DOI: 10.1186/s12885-022-09613-1
- Pepin Vermer 1,3 Unremarked or Unperformed? Systematic Review on Reporting of Validation Efforts of Health Economic Decision Models in Seasonal Influenza and Early Breast Cancer. Systematic Review. Open access. Published: 29 Apr 2016; 34: 833–845. https://link.springer.com/article/10.1007/s40273-016-0410-3#auth-Pieter_T_Boer-Aff1
- Fuchsjaeger M. Is the future of breast imaging with AI? European Radiology. 2019. https://doi.org/10.1007/s00330-019-06286-6

Вклад авторов: С. А. Шевченко – обзор публикаций по теме; написание текста рукописи; получение данных для анализа, анализ полученных данных; Н. И. Рожкова, Е. А. Качанова – научное редактирование рукописи; А. В. Дорофеев – разработка дизайна исследования.

Authors' contributions: S. A. Shevchenko – review of publications on the topic; writing the manuscript; obtaining data for analysis, analysis of the obtained data; N. I. Rozhkova, E. A. Kachanova – scientific editing of the manuscript; A. V. Dorofeev – development of the study design.

Статья поступила / Received 22.11.2024
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2025
Принята в печать / Accepted 24.03.2025

About authors

Shevchenko Svetlana A., PhD Med, deputy head of Mammology Center¹, assistant at Dept of Oncology and Radiation Diagnostics². E-mail: sv_maxson@mail.ru. ORCID 0000-0001-8732-9500

Rozhkova Nadeжда I., DM Sci (habil.), professor, head of National Center for Oncology of Reproductive Organs, professor at Dept of Clinical Mammology, Radiology and Radiotherapy³. ORCID: 0000-0003-0920-1549

Kachanova Elena A., Dr Economic Sci, professor at Dept of Economics and Management⁴. E-mail: kachanova-ea@ranepa.ru. RSCI Author ID: 530593. ORCID: 0000-0003-0625-4936

Dorofeev Aleksandr V., DM Sci (habil.), deputy chief physician for Surgery¹, assistant at Dept of Oncology and Radiation Diagnostics². E-mail: avdonco@gmail.com. ORCID: 0009-0001-4610-2120

¹ Sverdlovsk Regional Oncology Center, Yekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³ Moscow Research Institute of Oncology named after P. A. Herzen – branch of National Medical Research Center for Radiology; Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Faculty of Medical Sciences, RUDN University named after P. Lumumba, Moscow, Russia

⁴ Ural Institute of Management – branch of Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author: Shevchenko Svetlana A. E-mail: sv_maxson@mail.ru

For citation: Shevchenko S. A., Rozhkova N. I., Kachanova E. A., Dorofeev A. V. Features of assessing the economic efficiency of introducing artificial intelligence into the oncology screening system (based on materials from the Sverdlovsk region). Medical alphabet. 2025; (11): 68–75. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-68-75

Региональный опыт применения комбинации пембролизумаб и лenvатиниб у пациенток с рецидивирующим раком эндометрия

Е. А. Толмачева, Е. Н. Пашкова

ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. За последние десять лет показатели заболеваемости и смертности от рака эндометрия в России сохраняются на довольно высоком уровне. Химиотерапия показывает ограниченную эффективность при рецидиве, что приводит к необходимости поиска новых методов лечения, таких как иммунно-таргетная терапия. Комбинация пембролизумаба и лenvатиниба продемонстрировала значительное улучшение показателей выживаемости, что изменило стандарты лечения для пациентов с рецидивирующим раком тела матки.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения комбинации лenvатиниб + пембролизумаб у пациенток с рецидивом рака эндометрия, проанализировать собственный опыт назначения данной терапии и сопоставить его с международными данными.

Материалы и методы. В рамках исследования было отобрано 39 случаев назначения комбинации пембролизумаб + лenvатиниб пациенткам с рецидивом РЭ. Включались пациентки со статусом ECOG 0–1 и микросателлитно стабильной опухолью.

Результаты. Лечение комбинацией пембролизумаба и лenvатиниба позволило достичь контроля над опухолевым процессом у 95% пациенток, медиана ВВП – 11,7 мес. Наиболее частыми побочными эффектами стали артериальная гипертензия и ладонно-подошвенный синдром, однако благодаря корректировке дозы и симптоматической терапии удалось справиться с нежелательными явлениями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лenvатиниб, пембролизумаб, рак эндометрия, рак тела матки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Lenvatinib and pembrolizumab combination in recurrent endometrial cancer: regional experience

E. A. Tolmacheva, E. N. Pashkova

Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, Russia

SUMMARY

Introduction. Over the past ten years, the incidence and mortality rates of endometrial cancer in Russia have remained quite high. Chemotherapy shows limited effectiveness in the case of recurrence, necessitating the search for new treatment methods, such as immune-targeted therapy. The combination of pembrolizumab and lenvatinib has demonstrated significant improvements in survival rates, changing the treatment standards for patients with recurrent uterine cancer.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of the combination of lenvatinib + pembrolizumab in patients with recurrent endometrial cancer, analyze our own experience with this therapy, and compare it with international data.

Materials and Methods. The study included 39 cases of the combination of pembrolizumab + lenvatinib administered to patients with recurrent endometrial cancer. Patients with ECOG status 0–1 and microsatellite stable tumors were included.

Results. Treatment with the combination of pembrolizumab and lenvatinib achieved control over the tumor process in 95% of patients. The most common side effects were arterial hypertension and hand-foot syndrome; however, through dose adjustments and symptomatic therapy, it was possible to manage these adverse events effectively.

KEYWORDS: lenvatinib, pembrolizumab, endometrial cancer, uterine cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest. The authors are fully responsible for the content of the manuscript and editorial decisions.

Введение

За последние десять лет показатели заболеваемости и смертности от рака эндометрия (РЭ) в стране сохраняются на довольно высоком уровне. В 2023 году в России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения РЭ занимает 3-е место, а число впервые выявленных случаев увеличивается с каждым годом [1]. При этом у 17,7% пациенток рак тела матки выявляется в запущенных случаях, что резко ухудшает прогноз для них.

Уровень смертности от данной патологии также стабильно высокий на протяжении десятилетия. Летальность на первом году с момента установки диагноза составляет 7%, а пятилетняя выживаемость, независимо от стадии

заболевания, – 66,3% [2]. Независимо от усовершенствования методов диагностики и лечения РЭ показатели смертности остаются на прежнем уровне [1].

Основным методом лечения пациентов с раком эндометрия, независимо от стадии заболевания, является хирургическое вмешательство. После хирургического этапа терапии показания для адъювантного лечения определяются на основе рисков рецидива заболевания. В случае дальнейшего прогрессирования заболевания рассматриваются все доступные методы лечения, включая повторную операцию, лучевую терапию и медикаментозное лечение, в том числе гормонотерапию [3].

Стандартом лечения для женщин с поздними стадиями рака тела матки является химиотерапия с использованием комбинации паклитаксела и карбоплатина. Эта схема лечения демонстрирует удовлетворительную эффективность: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет примерно 13 мес, а объективный ответ на лечение наблюдается у 50 % пациенток [4].

Однако при рецидиве рака эндометрия химиотерапия демонстрирует в целом неудовлетворительные результаты – частота объективного ответа составляет от 4 до 13,5 %, медиана ВБП не превышает 4,2 мес [5]. Поэтому требовались новые, более эффективные методы лечения. Таким методом лечения стала иммунотаргетная терапия.

Исследования в области иммунотерапии позволили выделить подгруппу пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-h), которая встречается в четверти случаев РЭ и характеризуется более благоприятным прогнозом. Данный вид опухоли проявляет высокую чувствительность к терапии пембролизумабом [6]. А добавление к терапии лenvатиниба позволяет назначать данную терапию и пациенткам с микросателлитно стабильной опухолью.

Данную комбинацию – пембролизумаб + лenvатиниб – проанализировали в мультицентровом рандомизированном исследовании III фазы Study 309/KEYNOTE-775. В исследовании участвовали 827 пациенток, медиана возраста составила 65 лет. Согласно результатам исследования, на терапию комбинацией ответила каждая третья пациентка (32 %). Ответы наблюдались рано, были глубокими, длительными и устойчивыми во времени у большинства пациенток. Медиана ВБП для общей популяции составила 7,2 мес в когорте пациенток, получавших пембролизумаб с лenvатинибом, против 3,8 мес в группе контроля. У тех же пациенток, кто ответил на терапию, медиана ВБП 13,8 мес. Если говорить об общей выживаемости (ОВ), то в группе пембролизумаб + лenvатиниб также наблюдается значимое преимущество над группой химиотерапии – 18 против 11,4 мес, а относительный риск смерти снизился на 35 %.

Спектр нежелательных явлений на фоне терапии пембролизумаб + лenvатиниб стандартный для данной терапии, среди побочных эффектов III–IV степени преобладали артериальная гипертензия (37,9 %), снижение массы тела (10,3 %), диарея (7,6 %). Данные нежелательные явления были контролируемые, профиль безопасности данной комбинации сопоставим с профилем безопасности каждого из этих препаратов по отдельности [7].

На основе данного исследования поменялись стандарты лечения 2-й линии терапии РЭ, и в настоящее время комбинация пембролизумаб + лenvатиниб активно назначается у рецидивирующих пациенток с раком тела матки.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения комбинации лenvатиниб + пембролизумаб у пациенток с рецидивом рака эндометрия, проанализировать собственный опыт назначения данной терапии и сопоставить его с международными данными.

Материалы и методы

Было проведено одноцентровое ретроспективное исследование на базе ГАУЗ СО СООД г. Екатеринбурга. В рамках анализа реальной клинической практики было отобрано 39 случаев назначения комбинации пембролизумаб + лenvатиниб пациенткам с рецидивом РЭ. Включались пациентки со статусом ECOG 0–1 и микросателлитно стабильной опухолью.

В ходе исследования были оценены ВБП (по методу Каплана–Майера) и безопасность данной комбинации.

Результаты

Медиана возраста пациенток составил 65,5 лет, при этом 18 пациенток на момент начала терапии были старше 65 лет. На момент постановки диагноза IA–IB стадия выставлена у 13 пациенток (33 %), II стадия – у 6 пациенток (15 %), IIIA–IIIC стадия – у 9 (23 %), IVA–IVB стадия – у 11 (29 %). Распределение пациенток по стадиям заболевания отражено в *рис. 1*.

Большинство пациенток имели эндометриоидную аденокарциному (85 %), также встречались серозная (8 %), светлоклеточная (5 %) аденокарцинома. У 1 женщины (3 %) был установлен диагноз карциносаркома. Распределение больных в зависимости от гистологического типа рака представлено на *рис. 2*. Оперативное лечение на первом этапе получили 36 пациенток (92 %), а лучевая терапия, включая как дистанционную лучевую терапию, так и брахитерапию, была проведена 19 пациенткам (49 %) (*рис. 3*). У 15 человек (38 %) терапия пембролизумаб + лenvатиниб назначена во 2-ю линию, 13 пациенток (33 %) получили комбинацию в 3-ю линию, 8 пациенток (21 %) – в 4-ю линию, 2 пациентки (5 %) – в 5-ю линию, для 1 пациентки (3 %) данная терапия была назначена в качестве 6-й линии лечения.

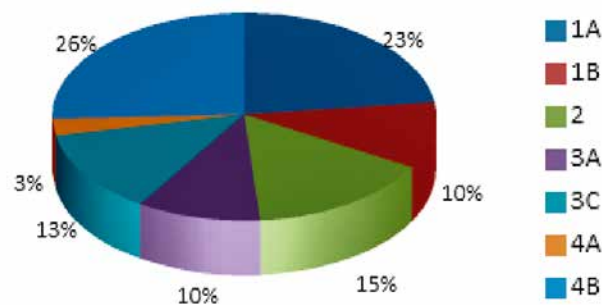


Рисунок 1. Распределение по стадиям

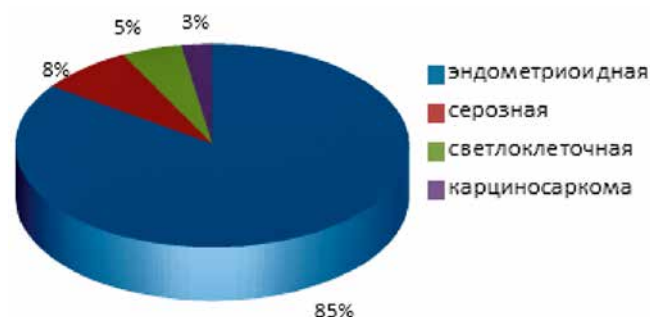


Рисунок 2. Распределение пациенток по гистотипу

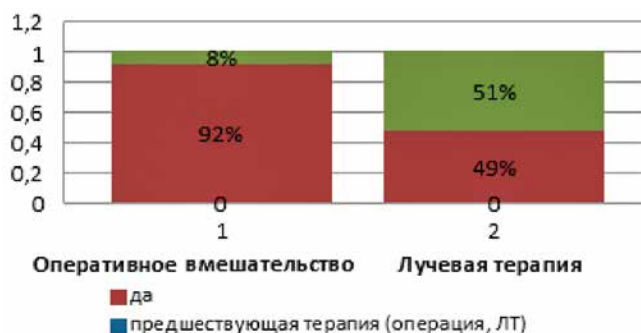


Рисунок 3. Предшествующая терапия



Рисунок 4. Эффективность терапии леватинибом и пембролизумабом

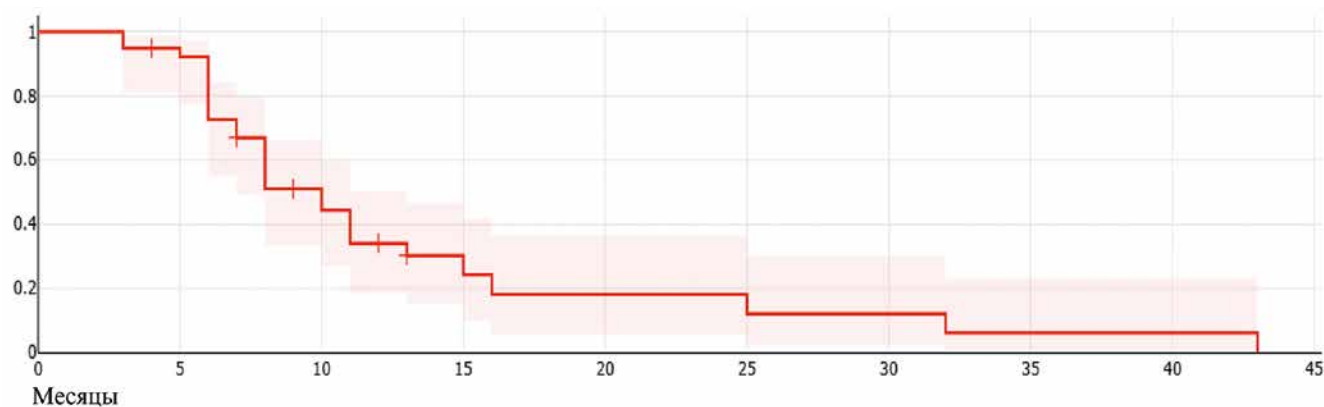


Рисунок 5. Медиана выживаемости без прогрессирования (расчетная величина, кривая Каплана–Майера)

Ответ на комбинацию леватиниб + пембролизумаб оценивали по критериям iRECIST на основании данных, полученных с помощью компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии после каждого 3-го курса. У 2 женщин (5%) на первом контроле после трех курсов терапии было выявлено прогрессирование заболевания. Однако у остальных пациенток в ходе лечения были зарегистрированы либо стабилизация опухолевого процесса (19 пациенток – 49%), либо частичный ответ (15 пациенток – 38%). У 3 пациенток (8%) отмечен полный ответ на терапию. Таким образом, контроль над опухолевым заболеванием выявлен в 37 случаях (95%). Объективные ответы на терапию леватинибом и пембролизумабом представлены на *рисунке 4*. Медиана ВВП в настоящем исследовании (*рис. 5*) составила 11,7 мес (от 3 до 43 мес).

Наиболее частыми побочными эффектами в нашем исследовании были зарегистрированы артериальная гипертензия (в 33% случаев), ладонно-подошвенный синдром (21%), диарея (18%) и астения (15%). В единичных случаях пациентки жаловались на развитие гипотиреоза, стоматита, снижение артериального давления, рвоту. Также у одной пациентки был установлен диагноз острая почечная недостаточность, и у еще одной – синдром задней обратимой энцефалопатии. Детальная информация о нежелательных явлениях, выявленных при терапии леватинибом и пембролизумабом, отражена на *рисунке 6*. Нежелательным явлением III степени и выше являлась артериальная гипертензия. Но на фоне правильно подобранной симптоматической терапии и временной отмены или снижения дозы леватиниба удалось достигнуть контроля над нежелательными явлениями. Редукция дозы леватиниба потребовалась у 26 пациенток: 13 человек (36%) в итоге получали дозу леватиниба 14 мг, 10 человек (26%) – 10 мг, 2 человека (5%) – 8 мг. В полной дозе леватиниб продолжали получать 14 пациенток (36%).

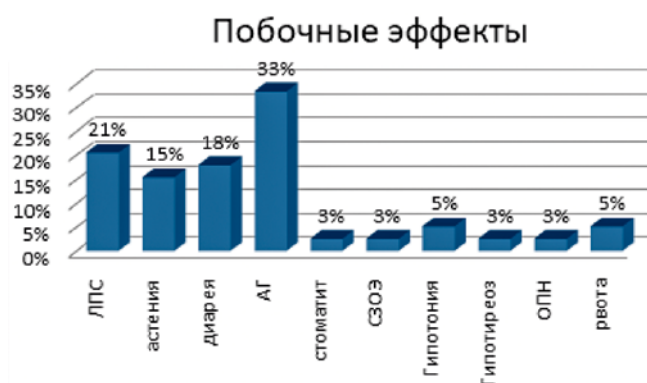


Рисунок 6. Нежелательные явления, выявленные при лечении леватинибом и пембролизумабом

Обсуждение

В нашем клиническом исследовании был проанализирован опыт лечения пациенток с рецидивирующим РЭ комбинацией леватиниб + пембролизумаб. Данная комбинация показала свою эффективность, при этом профиль токсичности был приемлемым. Мы сравнили результаты проведенного исследования с международным исследованием III фазы Study 309/KEYNOTE-775,

которое стало основанием для регистрации комбинации ленватиниб + пембролизумаб в России. Эти данные представлены в *табл. 1*.

Когорты пациенток, включенных в оба исследования, имеют ряд отличий. Так, в наше исследование включались только пациентки с микросателлитно стабильными опухолями (pMMR/MSS), что обусловлено зарегистрированным показанием для назначения комбинации ленватиниб и пембролизумаб в РФ. Кроме того, в исследованиях имеются расхождения в группах больных, распределенных по количеству предшествующих линий химиотерапии. Данные отличия связаны с ретроспективным характером проведенного нами исследования и ограниченным количеством пациенток, которых мы могли включить в анализ. К сожалению, в реальной клинической практике имеются пациентки с длительным онкологическим анамнезом, а также ограниченные финансовые ресурсы, что не позволяет обеспечить данную комбинацию всем пациенткам во второй линии терапии.

Помимо различий в характеристиках пациенток, вошедших в исследования, отмечены расхождения и в результатах. Наше исследование продемонстрировало лучшую частоту объективного ответа (46% vs 33,8%) и более длительную медиану ВБП (11,7 мес vs 7,3 мес). Это может быть обусловлено несколькими причинами: во-первых, различается количество включенных в исследования пациенток (39 vs 827), что влияет на достоверность результатов. Во-вторых, в наше исследование включены пациентки, которые недавно начали получать комбинацию и для которых пока был проведен только первый контроль эффективности терапии.

Частота нежелательных явлений в нашем исследовании была ниже, чем в международном. Это связано, с одной стороны, с более низким качеством контроля над побочными явлениями в реальной клинической практике, с другой – с более коротким сроком наблюдения.

Заключение

Результаты данного исследования оказались сопоставимы с результатами международного исследования III фазы Study 309/KEYNOTE-775. Комбинация ленватиниб и пембролизумаб в терапии рецидивирующего рака эндометрия продемонстрировала устойчивый и продолжительный ответ при удовлетворительной переносимости. Данная комбинация позволяет значимо улучшить результаты лечения и обеспечить длительную выживаемость пациенток с распространенным и метастатическим РЭ,

Таблица 1
Сравнение результатов регионального опыта и международного исследования Study 309/KEYNOTE 775

Характеристика	Study 309 / KEYNOTE-775 (n=827)	Реальная клиническая практика в Свердловской области (n=39)
Медиана возраста (лет)	64	65,5
Статус MMR – dMMR – pMMR	15,8% 84,2%	0% 100%
Статус ECOG 0–I	100%	100%
ЛТ в анамнезе	42,8%	49%
Предшествующая ХТ: 1 линия ≥2 линии	70% 29,5%	38% 62%
ЧОО: ПО ЧО	33,8% 7,5% 26,3%	46% 8% 38%
Медиана ВБП (мес)	7,3	11,7
НЯ	99,8%	71,8%

не подлежащих хирургическому и лучевому лечению, при наличии pMMR (отсутствии микросателлитной нестабильности) в опухоли.

Список литературы / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality) / edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Medical Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. 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 / edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Medical Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 262 p. (In Russ.).
3. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Oaknin, A. et al. *Annals of Oncology*. 2022; 33 (9): 860–877.
4. D.S. Miller et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *JCO*. 2020; 38: 3841–3850. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
5. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B., Rocereto T.F. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2003; 88 (3): 277–81. DOI: 10.1016/S0090-8258 (02) 00068-9
6. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J. et al. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: a structured literature review. *J. Oncol*. 2020; 2020: 1807929. DOI: 10.1155/2020/1807929
7. Makker V., Colombo N., Herráez A.C. et al. A multicenter, openlabel, randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab versus treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2021; 162 (suppl 1): S4. DOI: 10.1016/S0090-8258 (21) 00657-0

Статья поступила / Received 25.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 07.04.2025
Принята в печать / Accepted 08.04.2025

Сведения об авторах

Толмачева Евгения Андреевна, врач-химиотерапевт. E-mail: ekhudaleeva@gmail.com. ORCID: 0009-0002-1551-957X
Пашкова Елена Николаевна, врач-онкогинеколог. E-mail: en_pashkova@mail.ru. ORCID: 0009-0001-7969-226X

ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург, Россия

Автор для переписки: Толмачева Евгения Андреевна.
E-mail: ekhudaleeva@gmail.com

About authors

Tolmacheva Eugenia A., chemotherapist. E-mail: ekhudaleeva@gmail.com. ORCID: 0009-0002-1551-957X
Pashkova Elena N., gynecological oncologist. E-mail: en_pashkova@mail.ru. ORCID: 0009-0001-7969-226X

Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author: Tolmacheva Eugenia A. E-mail: ekhudaleeva@gmail.com

Для цитирования: Толмачева Е.А., Пашкова Е.Н. Региональный опыт применения комбинации пембролизумаб и ленватиниб у пациенток с рецидивирующим раком эндометрия. Медицинский алфавит. 2025; (11): 76–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-76-79>

For citation: Tolmacheva E.A., Pashkova E.N. Lenvatinib and pembrolizumab combination in recurrent endometrial cancer: regional experience. *Medical alphabet*. 2025; (11): 76–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-76-79>

Основные результаты многоцентрового неинтервенционного ретроспективного исследования терапии иксабепилоном в рутинной клинической практике у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы при неэффективности предшествующей терапии NIRMA

Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Е. П. Анохина⁴, К. Г. Бабина⁵, Н. П. Басова⁶, С. П. Дёмина⁷, Р. А. Зуков^{8,9}, Ф. Г. Иванова^{10,11}, М. Г. Леонов¹², Д. М. Пономаренко¹³, Е. С. Садакова¹⁴, А. В. Султанбаев¹⁵, А. В. Хоринко¹⁶, А. В. Шкрадюк¹⁷, Д. Ю. Юкальчук¹³, М. А. Яворская¹⁸, А. С. Шатохина¹⁹, Ю. Ю. Макарычева²⁰, Т. Ю. Дергачева²¹, М. А. Егорова²¹, А. В. Петкова²¹, Е. В. Кондрашова²¹, М. Ю. Самсонов^{21,22}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия; ⁵ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия; ⁶ГБУЗ Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, Россия; ⁷КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии Хабаровского края», Хабаровск, Россия; ⁸ФГБОУ «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ⁹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ¹⁰ГБУ «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск, Россия; ¹¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск, Россия; ¹²ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» Минздрава Краснодарского края, Новороссийск, Россия; ¹³ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия; ¹⁴КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», Киров, Россия; ¹⁵ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер города Уфы» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия; ¹⁶ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия; ¹⁷ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В. М. Ефетова», Симферополь, Россия; ¹⁸ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия; ¹⁹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар, Россия; ²⁰ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия; ²¹АО «Р-Фарм» (Группа компаний «Р-Фарм»), Москва, Россия; ²²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Химиотерапия является неотъемлемой частью лекарственного лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) независимо от биологического подтипа опухоли, а наличие большого числа эффективных опций лекарственного лечения позволяет значимо увеличить продолжительность жизни. Интенсивная неoadъювантная и адъювантная химио ± таргетная терапия, а также предлечение по поводу метастатической формы болезни могут значительно снизить эффективность последующих линий химиотерапии (ХТ), что затрудняет выбор лечебных опций. Именно поэтому результаты современных наблюдательных исследований реальной клинической практики представляют собой исключительную ценность. Иксабепилон – полусинтетический аналог эпотилона В, применяемый при местнораспространенном или метастатическом РМЖ при неэффективности предшествующей терапии.

Цель данного исследования – оценить эффективность и переносимость иксабепилона в монорежиме и в комбинациях с химио- или таргетными препаратами в реальной клинической практике в РФ.

Методы. В многоцентровое неинтервенционное ретроспективное исследование терапии иксабепилоном в рутинной клинической практике у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы при неэффективности предшествующей терапии NIRMA (CLO1418141) включена 101 пациентка, получавшая иксабепилон в монотерапии и в составе различных комбинаций в 1-й и последующих линиях терапии с 01.01.2021 по 31.12.2023 в 15 онкологических учреждениях РФ. Первичная задача оценить выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП/PFS).

Результаты. Медиана линий предшествующей терапии по поводу метастатического заболевания составила 3. Проводилась терапия иксабепилоном в монорежиме (n=58), в комбинации с капецитабином (n=30) или в комбинации с трастузумабом (n=13). Медиана ВБП составила 5,77 мес [95% ДИ 5,31–6,07]. Частота объективного ответа составила 35,64% (36/101), включая 1 полную и 35 частичных регрессий. Контроль заболевания у интенсивно предлеченных пациенток с мРМЖ достиг 84,16% (84/101). Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрированы в 25,74% случаев. Основными нежелательными явлениями при использовании иксабепилона были нейтропения и периферическая полинейропатия. Ни в одном случае токсичность не привела к досрочному прекращению лечения или летальному исходу. У больных с прогрессированием мРМЖ после антрациклинов и таксанов комбинация иксабепилона с капецитабином или иксабепилона с трастузумабом демонстрирует чрезвычайно высокие показатели контроля заболевания в современной реальной клинической практике (РКП). Монотерапия иксабепилоном является вариантом выбора при прогрессировании РМЖ после антрациклинов, таксанов и капецитабина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический рак молочной железы, химиотерапия, иксабепилон, реальная клиническая практика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Дергачева Т. Ю., Егорова М. А., Петкова А. В., Кондрашова Е. В., Самсонов М. Ю. являются сотрудниками группы компаний «Р-Фарм»; Анохина Е. П., Бабина К. Г., Басова Н. П., Дёмина С. П., Зуков Р. А., Иванова Ф. Г., Леонов М. Г., Пономаренко Д. М., Садакова Е. С., Султанбаев А. В., Хоринко А. В., Шкрадюк А. В., Юкальчук Д. Ю., Яворская М. А., Шатохина А. С. – врачи-исследователи исследовательских центров по протоколу № CLO1418141, Артамонова Е. В. является национальным координатором исследования, спонсором которого является группа компаний «Р-Фарм».

Key results of a multicenter, non-interventional, retrospective study of ixabepilone therapy in routine clinical practice in patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of previous therapy NIRMA

E. V. Artamonova^{1,2,3}, E. P. Anokhina⁴, K. G. Babina⁵, N. P. Basova⁶, S. P. Deminova⁷, R. A. Zhukov^{8,9}, F. G. Ivanova^{10,11}, M. G. Leonov¹², D. M. Ponomarenko¹³, E. S. Sadakova¹⁴, A. V. Sultanbaev¹⁵, A. V. Khorinko¹⁶, A. V. Shkradyuk¹⁷, D. Yu. Yukalchuk¹³, M. A. Yavorskaya¹⁸, A. S. Shatokhina¹⁹, Yu. Yu. Makarycheva²⁰, T. Yu. Dergacheva²¹, M. A. Egorova²¹, A. V. Petkova²¹, E. V. Kondrashova²¹, M. Yu. Samsonov^{21,22}

¹N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ⁴Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia; ⁵Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russia; ⁶Republican Clinical Oncology Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia; ⁷Khabarovsk Krai Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia; ⁸Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia; ⁹Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁰Yakutsk Republican Oncology Dispensary, Yakutsk, Russia; ¹¹North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia; ¹²Oncology Dispensary No. 3, Novorossiysk, Russia; ¹³Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia; ¹⁴Oncology and Medical Radiology Center, Kirov, Russia; ¹⁵Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia; ¹⁶Perm Regional Oncology Dispensary, Perm, Russia; ¹⁷Crimean Republican Oncology Clinical Dispensary named after V.M. Efetova, Simferopol, Russia; ¹⁸Oncology Dispensary No. 2, Sochi, Russia; ¹⁹Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia; ²⁰Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia; ²¹JSC R-Pharm (R-Pharm Group of Companies), Moscow, Russia; ²²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Chemotherapy is an integral part of drug treatment of patients with metastatic breast cancer (mBC), regardless of the biological subtype of the tumor, and the availability of a large number of effective drug treatment options can significantly increase life expectancy. Intensive neoadjuvant and adjuvant chemo ± targeted therapy, as well as pretreatment for the metastatic form of the disease, can significantly reduce the effectiveness of subsequent lines of chemotherapy, which complicates the choice of treatment options. That is why the results of modern observational studies of real clinical practice are of exceptional value. Ixabepilone is a semi-synthetic analogue of epothilone B, used for locally advanced or metastatic breast cancer when previous therapy is ineffective.

The purpose of this study is to evaluate the efficacy and tolerability of ixabepilone alone and in combination with chemo- or target drugs in real clinical practice in the Russian Federation.

Methods. A multicenter, non-interventional, retrospective study of ixabepilone therapy in routine clinical practice in patients with locally advanced or metastatic breast cancer with ineffectiveness of previous therapy NIRMA (CLO1418141) included 101 patients who received ixabepilone as monotherapy and in various combinations in the 1st and subsequent lines of therapy from 01.01.2021 to 31.12.2023 in 15 oncological institutions of the Russian Federation.

Results. The median of previous therapy lines for metastatic disease was 3. Ixabepilone therapy was administered alone (n=58), in combination with capecitabine (n=30), or in combination with trastuzumab (n=13). The median PFS was 5.77 months. [95% CI 5.31–6.07] The objective response rate was 35.64% (36/101), including 1 complete and 35 partial responses. Disease control rate in intensively pre-treated patients with mBC reached 84.16% (84/101). Adverse events (AE) of any severity were recorded in 25.74% of cases. The main adverse events with ixabepilone were neutropenia and peripheral polyneuropathy. In no case did toxicity lead to early discontinuation of treatment or death. In patients with mBC progression after anthracyclines and taxanes, the combination of ixabepilone with capecitabine or ixabepilone with trastuzumab demonstrates extremely high disease control rates in modern Real Clinical Practice (RCP). Ixabepilone monotherapy is an option of choice in patients with breast cancer progression after anthracyclines, taxanes and capecitabine.

KEYWORDS: metastatic breast cancer, chemotherapy, ixabepilone, real clinical practice.

CONFLICT OF INTERESTS. T. Yu. Dergacheva, M. A. Egorova, A. V. Petkova, E. V. Kondrashova, M. Yu. Samsonov are employees of R-Pharm Group of Companies, E. P. Anokhina, K. G. Babina, N. P. Basova, S. P. Deminova, R. A. Zhukov, F. G. Ivanova, M. G. Leonov, D. M. Ponomarenko, E. S. Sadakova, A. V. Sultanbaev, A. V. Khorinko, A. V. Shkradyuk, D. Yu. Yukalchuk, M. A. Yavorskaya, A. S. Shatokhina – physician-researchers of scientific centers under protocol No. CLO1418141, Artamonova E. V. is the National Coordinator of the study sponsored by R-Pharm Group of Companies.

Введение

В последние несколько лет основными направлениями исследований в области системного лечения рака молочной железы (мРМЖ) была персонализация лечебных стратегий. Так, при люминальном HER2-негативном мРМЖ важную роль играли поиски новых молекулярно-генетических нарушений (мутации PIK3CA, AKT, PTEN и др.) и разработка методов комбинированной гормон + молекулярно-нацеленной терапии [1–5], при HER2-позитивном мРМЖ арсенал лечебных опций обогатился целым рядом новых анти-HER2-препаратов [6–11], а при тройном негативном мРМЖ (ТН мРМЖ) появились показания не только для иммунохимиотерапии [12], но и для новых эффективных

конъюгатов антитело-цитостатик [13–17]. На этом фоне значительно реже обсуждались и анализировались исследования в области именно химиотерапии (ХТ) мРМЖ. Однако на самом деле значение ХТ продолжает оставаться неизменным: она представляет собой неотъемлемую часть системного лечения не только тройного негативного и HER2-позитивного, но и ЭР+ HER2-подтипа болезни [18–20]. Показаниями для назначения ХТ при ЭР+ мРМЖ традиционно считаются висцеральный криз, а также отсутствие эффекта от трех последовательных линий ГТ (т.е. исчерпанность ГТ). Таким образом, рано или поздно, но все пациентки с мРМЖ должны получить несколько линий химиотерапии, а наличие большого числа эффективных опций лекарственного лечения

позволяет значимо увеличить продолжительность жизни и перевести мРМЖ в хроническое заболевание.

И моно-, и полихимиотерапия являются возможными вариантами выбора при мРМЖ. Полихимиотерапия превосходит монокимиотерапию по частоте полных и частичных регрессий, однако сопровождается большей токсичностью, ухудшает качество жизни и не увеличивает ее продолжительность [21–25]. В целом эксперты рекомендуют последовательное назначение цитостатиков в монорежимах, по крайней мере, для пациентов, не нуждающихся в объективном ответе [26, 1].

Однако сегодня характеристики пациенток, получающих ХТ по поводу мРМЖ, значительно изменились: интенсивная предшествующая неоадьювантная и адьювантная химио ± таргетная терапия, а также предлеченность по поводу метастатической формы болезни (иммунотерапия мТНРМЖ, современная анти-HER2-терапия или полная исчерпанность линий гормоно-таргетной терапии люминального HER2-негативного РМЖ) могут значительно снизить эффективность последующих линий ХТ, что ставит онкологов перед трудным и зачастую неопределенным выбором в отношении предпочтительных лечебных опций. Как правило, выбор следующей линии осуществляется эмпирически – путем назначения цитостатика, который не использовался ранее. Именно поэтому результаты современных наблюдательных исследований реальной клинической практики представляют собой исключительную ценность, так как дают нам информацию об эффективности традиционных цитостатиков в значительно более широкой (по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями) популяции пациенток, получивших все опции современной персонализированной терапии.

Одним из препаратов, традиционно назначаемых при мРМЖ, является иксабепилон – полусинтетический аналог эпитилона В второго поколения. Несмотря на некоторую схожесть механизма действия с таксанами (стабилизация микротрубочек и остановка митоза), иксабепилон продемонстрировал высокую эффективность в отношении таксан-резистентных опухолей [27, 28]. Считается, что резистентность к таксанам связана с мутациями β -тубулина или гиперэкспрессией β -тубулина III типа, но благодаря своим структурным особенностям иксабепилон взаимодействует с микротрубочками и при наличии этих генетических альтераций [29–32]. Кроме того, эпитилоны (иксабепилон) могут быть эффективны и при других нарушениях, обеспечивающих множественную лекарственную устойчивость, включая резистентность к антрациклинам и таксанам [33]. Так, иксабепилон практически не выводится Р-гликопротеиновой помпой и активен при гиперэкспрессии Р-гликопротеина, а также высокой экспрессии MDR 1 и MRP1 мРНК [34, 35].

При антрациклин-резистентном мРМЖ иксабепилон продемонстрировал 41,5% частоты объективного ответа (ЧОО) с медианой длительности ответа (мДО) 8,2 мес и медианой общей выживаемости (мОВ) 22 мес [36]. Еще в одном исследовании у пациентов, ранее не получавших таксаны, ЧОО на иксабепилон составила 57%, контроль роста опухоли (КРО) – 83%, медиана времени до прогрессирования (мВДП) – 5,5 мес [37]. При таксан-резистентном мРМЖ иксабепилон в монорежиме позволил добиться 12–22% ЧОО с КРО 53–58% [38, 39]. И, наконец, у больных мРМЖ

с прогрессированием после антрациклинов, таксанов и капецитабина (n=126) эффективность терапии иксабепилоном составила 11,5% частичных регрессий по независимой оценке (18% – по оценке исследователей) и 50% стабилизаций при мОВ 8,6 мес, причем эффективность иксабепилона не зависела от ответа на предшествующие цитостатики [40]. По результатам этого исследования иксабепилон в монорежиме был рекомендован у данной категории пациенток.

Как мы уже обсуждали выше, ряд пациентов нуждается в достижении объективного ответа, и вариантом выбора в таком случае должна стать комбинированная ХТ. В двух РКИ III фазы CA163–046 (n=752) и CA163–048 (n=1221) сравнили комбинацию иксабепилона с капецитабином и монотерапию капецитабином при антрациклин-таксан-резистентном мРМЖ [41, 42]. Комбинация иксабепилона с капецитабином имела существенные преимущества и была одобрена для лечения РМЖ, прогрессирующего после таксанов и антрациклинов. Позднее результаты этих двух исследований были включены в объединенный анализ Jassem J. et al. [43], в руке комбинации иксабепилона с капецитабином n=984, в руке монотерапии капецитабином n=989, эффективность оценена у 855 и 857 пациентов соответственно. Сравнимые группы были сбалансированными по всем основным факторам прогноза, включая поражение 2 и более органов и систем (48 и 47% соответственно), висцеральные метастазы (50 и 49%), HER-2-позитивный статус (15 и 16%), наличие рецепторов эстрогенов (52 и 51%), трижды-негативный подвариант опухоли (22 и 23%). Добавление иксабепилона к капецитабину по сравнению с монокимиотерапией капецитабином достоверно увеличивало медиану выживаемости без прогрессирования (мВБП) и ЧОО (мВБП 5,6 мес vs 4,2 мес, HR=0,80, 95% ДИ 0,73–0,88; p<0,0001; ЧОО 42%, включая 3% полных регрессий, vs 25%, включая 2% полных регрессий, соответственно). Отмечена тенденция к увеличению общей выживаемости (мОВ 14,6 мес vs 13,6 мес, HR 0,92; p=0,0861). В особой подгруппе пациенток с ранним (<12 мес) прогрессированием после нео- или адьювантной ХТ с антрациклинами и таксанами (n=239) добавление иксабепилона в 2 раза увеличило мВБП (5,6 мес vs 2,8 мес, HR=0,58, 95% ДИ 0,45–0,76; p<0,0001), ЧОО (46% vs 24%) и на 2,6 мес продлило продолжительность жизни (мОВ 15,1 мес vs 12,5 мес, HR=0,84, 95% ДИ 0,65–1,10; p=0,2081). По результатам всех исследований иксабепилон начал широко применяться в терапии мРМЖ.

Как мы уже отмечали ранее, современный ландшафт последовательных линий терапии мРМЖ значительно изменился, обогатившись новыми опциями персонализированной терапии, что требует переосмысления места традиционных цитостатиков с оценкой их эффективности в сегодняшней реальной клинической практике.

Цель данного исследования – оценить эффективность и переносимость иксабепилона в монорежиме и в комбинациях с химио- или таргетными препаратами в реальной клинической практике в РФ.

Методы

Для достижения поставленной цели проведено многоцентровое неинтервенционное ретроспективное исследование терапии иксабепилоном в рутинной клинической

практике у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы при неэффективности предшествующей терапии NIRMA (CLO1418141). В исследование включена 101 пациентка, получавшая лечение иксабепилоном в монотерапии и в составе различных комбинаций в 1-й и последующих линиях терапии с 01.01.2021 по 31.12.2023 в 15 онкологических учреждениях РФ.

Первичная задача – оценить выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП/PFS).

Дополнительные задачи – оценить частоту объективного ответа (ЧОО/ORR), контроль над заболеванием (КЗ/DCR), длительность ответа (ДО/ DOR), время до прогрессирования болезни (ВДП/ТТР) и безопасность.

В качестве поисковых задач оценивались общая выживаемость (ОВ/OS) и влияние различных факторов (характеристики пациента и опухоли), а также редукции дозы на показатели эффективности терапии.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- гистологическое подтверждение диагноза;
- прогрессирование во время / после терапии антрациклинами, таксанами или капецитабином (включая наличие резистентности к указанным препаратам);
- наличие как минимум одного измеряемого очага в соответствии с критериями RECIST 1.1;
- наличие исходного КТ-исследования и результатов оценки опухолевого ответа после начала терапии иксабепилоном.

Для анализа эффективности различных режимов лечения были выделены следующие терапевтические группы:

- иксабепилон в монотерапии;
- иксабепилон в комбинации с капецитабином;
- иксабепилон в комбинации с трастузумабом*;
- иксабепилон в комбинации с другими препаратами по выбору врача (одна пациентка получала иксабепилон + трастузумаб + капецитабин** и включена в анализ «иксабепилон в комбинации с трастузумабом»).

Статистический анализ проведен с помощью языка статистического программирования R версии 4.2.2. Анализ выживаемости проводился путем построения

кривых Каплана – Майера с оценкой медианы дожития, различия между группами оценивались с использованием лог-рангового теста. Для оценки статистических различий между частотами событий в группах терапии применялся точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Характеристика включенных пациентов

В исследование включена 101 пациентка (табл. 1), которой проводилась терапия иксабепилоном в монорежиме ($n=58$), в комбинации с капецитабином ($n=30$) или в комбинации с трастузумабом ($n=13$, случаи применения тройной комбинации иксабепилон + трастузумаб + другой цитостатик также отнесли к этой группе). Возраст колебался от 36 до 76 лет (средний возраст 57,26 года), подавляющее большинство – 93,07% (94/101) – имели статус ECOG 0–1, в 2 случаях комбинированной терапии иксабепилон + капецитабин отмечен статус ECOG 2, показатель не оценен у 5. В 27,72% случаев пациенты имели поражение 1–2 органов, в 39,60% – 3–4 органа и в 32,67% – 5 и более органов и систем. Таким образом, подавляющее большинство (72,37%) пациенток имели поражение 3 и более органов и систем, при этом висцеральные метастазы выявлены во всех 100% случаев (55,45% – метастазы в легких и 35,64% – метастазы в печени). Длительность заболевания до начала терапии иксабепилоном значительно колебалась и составила до 2 лет у 14,85%, 3–5 лет – у 45,54% и более 5 лет – у 39,6% пациентов (табл. 1). 23,76% (24/101) опухолей были эстроген-рецептор-положительными (ЭР+), 30,69% (31/101) – HER2-позитивными, рецепторы прогестерона экспрессировали 7,92% (8/101), тройными негативными 37,62% (38/101).

Медиана линий предшествующей терапии по поводу метастатической формы заболевания составила в группе монотерапии 3, комбинации с капецитабином 2 и комбинации с трастузумабом 4.

Медиана числа циклов терапии иксабепилоном достигла 8, в группе монотерапии также 8, для комбинации иксабепилон + капецитабин – 7 и для комбинации иксабепилон + трастузумаб – 6.

Таблица 1
Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Монотерапия иксабепилоном (n=58)		Иксабепилон + капецитабин (n=30)		Иксабепилон + трастузумаб (n=13)		Общая группа (n=101)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Общее состояние пациента ECOG								
0–1	58	100,00	23	76,67	13	100,00	94	93,07
2 и более	0	0,00	2	6,67	0	0,00	2	1,98
Нет данных	0	0,00	5	16,67	0	0,00	5	4,95
Количество метастатических очагов								
1–2	17	29,31	9	30,00	2	15,38	28	27,72
3–4	26	44,83	7	23,33	7	53,85	40	39,60
5 и более	15	25,86	14	46,67	4	30,77	33	32,67

* – данная комбинация не включена в инструкцию по медицинскому применению препаратов Икземпра® и препаратов с международным непатентованным наименованием (МНН) трастузумаб.

** – данная комбинация не включена в инструкцию по медицинскому применению препаратов Икземпра® и препаратов с МНН трастузумаб и капецитабин.

Продолжение таблицы 1

Локализация висцеральных очагов								
Легкие	35	60,34	13	43,33	8	61,54	56	55,45
Печень	21	36,21	12	40,00	3	23,08	36	35,64
Отсутствуют	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Длительность заболевания на момент начала терапии препаратом иксабепилоном								
До 2 лет	7	12,07	7	23,33	1	7,69	15	14,85
3–5 лет	25	43,10	14	46,67	7	53,85	46	45,54
Более 5 лет	26	44,83	9	30,00	5	38,46	40	39,60

Эффективность лечения

Эффективность терапии оценена у всех пациенток (табл. 2, 3).

Медиана ВБП составила 5,77 мес [95% ДИ 5,31–6,07] (рис. 1) и существенно не различалась при сравнении монотерапии [5,77 мес, 95% ДИ 5,25–6,10] и ком-

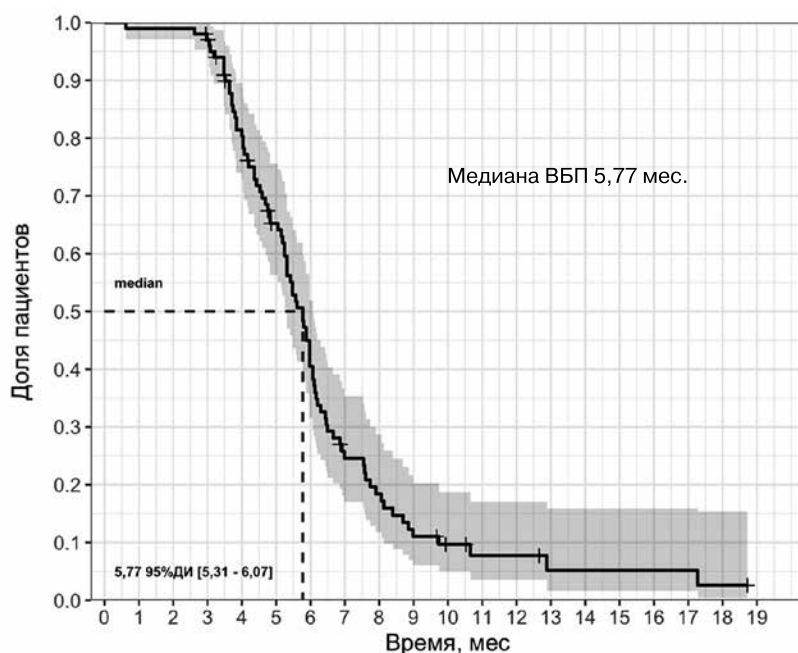
бинации с капецитабином [5,61 мес, 95% ДИ 4,75–7,57], HR=0,927 [95% ДИ 0,573–1,499], p=0,075 (рис. 2). В подгруппе комбинации иксабепилона с трастузумабом мВБП достигла 6,2 мес.

Показатели и графики времени до прогрессирования болезни практически совпадали с показателями выживаемости без прогрессирования (данные представлены в таблице 2).

Объективный ответ оценен у всех пациенток, частота его составила 35,64% (36/101), включая 1 полную и 34,65% (35/101) частичных регрессий. Стабилизации отмечены еще в 48,51% (48/101) случаев, таким образом, контроль заболевания при применении иксабепилона (в монорежиме или в комбинациях) у интенсивно-предлеченных пациенток с мРМЖ достиг 84,16% (84/101) (табл. 3).

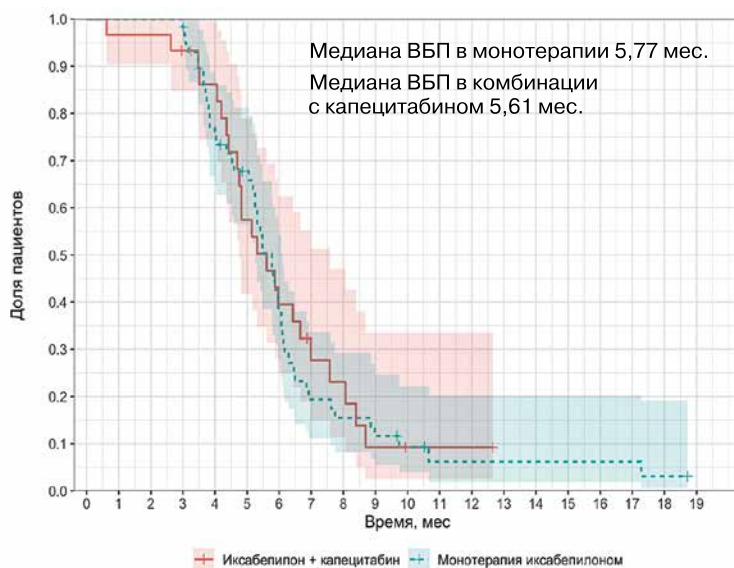
Подгрупповой анализ показал, что ЧОО при применении комбинации иксабепилона с капецитабином достигла 40% (12/30) и была на 7,24% выше, чем в подгруппе монотерапии иксабепилоном (32,76%–19/58), различия не достоверны. КЗ в комбинированной группе регистрировался статистически значимо чаще, чем при монотерапии, – 96,67% (29/30) против 77,59% (45/58) соответственно, выигрыш достиг 19,08%, p=0,0441. Напротив, прогрессирование заболевания при первом контрольном КТ отмечено только у 1 (3,33%) пациентки, получавшей комбинацию иксабепилона с капецитабином, по сравнению с 13 пациентками (22,41%) в подгруппе монотерапии, различия достигли статистической значимости, p=0,0441 (табл. 3). Также высокая ЧОО и частота КЗ отмечены для комбинации иксабепилон + трастузумаб: 38,46% (5/13) и 84,62% (11/13) соответственно.

Медиана длительности ответов во всей когорте составила 3,25 мес и была статистически значимо больше при комбинации иксабепилона с капецитабином (5,08 мес) по сравнению с монотерапией (2,98 мес, HR=0,415;



N прогрессий 0 1 1 3 19 33 55 69 74 80 81 82 82 83 83 83 83 84 84

Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования во всей группе



N событий
Иксабепилон + капецитабин 0 1 1 2 4 12 17 20 21 24 24 24 24 24 24 24 24 24 24
Монотерапия иксабепилоном 0 0 0 1 14 18 33 43 45 47 48 49 49 49 49 49 49 50 50

Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования в подгруппах монотерапии иксабепилоном и комбинации иксабепилон + капецитабин

Таблица 2
Результаты оценки ВБП и ВДП

Показатель	Монотерапия иксабепилоном (n=58)		Иксабепилон + капецитабин (n=30)		p*	Иксабепилон + трастузумаб (n=13)		Общая группа (n=101)	
Выживаемость без прогрессирования (ВБП/PFS)									
Число событий (ПЗ или ЛИ), n – %	50	86,21 %	24	80 %	0,6548	10	76,92 %	84	83,17 %
Медиана [95% ДИ], мес	5,77 [5,25; 6,10]		5,61 [4,75; 7,57]		0,7545	6,20 [5,57; NA]		5,77 [5,31; 6,07]	
Отношение рисков (HR) [95% ДИ]	0,927 [0,573; 1,499]					НП			
Время до прогрессирования (ВДП/TPP)									
Число событий ПЗ, n – %	50	86,21 %	24	80 %	0,6548	10	76,92 %	84	83,17 %
Медиана [95% ДИ], мес	5,77 [5,25; 6,10]		5,61 [4,75; 7,57]		0,7545	6,20 [5,57; NA]		5,77 [5,31; 6,07]	
Отношение рисков (HR) [95% ДИ]	0,927 [0,573; 1,499]					НП			

Примечание. ПЗ – прогрессирование заболевания; ЛИ – летальный исход; ДИ – доверительный интервал; HR – Hazard ratio, отношение рисков; * – значение p-value при сравнении группы монотерапии иксабепилоном и комбинации с капецитабином (лог-ранговый тест для кривых выживаемости и точный тест Фишера для долей).

Таблица 3
Частота объективного ответа

Показатель	Монотерапия иксабепилоном (n=58)		Иксабепилон + капецитабин (n=30)		Значение p*	Иксабепилон + трастузумаб (n=13)		Общая группа (n=101)	
	N	% [95% ДИ]	N	% [95% ДИ]		N	% [95% ДИ]	N	% [95% ДИ]
ЧОО (ПО+ЧО)	19	32,76 [22,08; 45,58]	12	40 [24,59; 57,68]	0,622	5	38,46 [17,71; 64,48]	36	35,64 [26,99; 45,35]
Разница частот, % [95% ДИ]	7,24 [-13,49; 28,07]					НП			
КЗ (ПО+ЧО+СТ)	45	77,59 [65,34; 86,41]	29	96,67 [83,33; 99,41]	0,0442	11	84,62 [57,77; 95,67]	85	84,16 [75,81; 90,01]
Разница частот, % [95% ДИ]	19,08 [3,49; 30,68]					НП			
ПО	0	0 [0; 6,21]	1	3,33 [0,59; 16,67]	0,88	0	0 [0; 22,81]	1	0,99 [0,17; 5,4]
ЧО	19	32,76 [22,08; 45,58]	11	36,67 [21,87; 54,49]	0,897	5	38,46 [17,71; 64,48]	35	34,65 [26,09; 44,34]
СЗ	26	44,83 [32,75; 57,55]	17	56,67 [39,2; 72,62]	0,4076	6	46,15 [23,21; 70,86]	49	48,51 [39; 58,14]
ПЗ по КТ	13	22,41 [13,59; 34,66]	1	3,33 [0,59; 16,67]	0,04419	2	15,38 [4,33; 42,23]	16	5,84 [9,99; 24,19]

Примечание. ЧОО – частота объективного ответа; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания; КЗ – контроль над заболеванием; НР – нежелательная реакция; * – значение p-value при сравнении группы монотерапии иксабепилоном и комбинации с капецитабином (точный тест Фишера для долей).

Таблица 4
Длительность объективных ответов

Показатель	Монотерапия иксабепилоном (n=58)		Иксабепилон + капецитабин (n=30)		p*	Иксабепилон + трастузумаб (n=13)		Общая группа (n=101)	
Длительность ответа (ΔO/DOR)									
Число событий (ПЗ после ПО или ЧО), n/N (% [95% ΔИ])	17/19	89,47 [68,61; 97,06]	8/12	66,67 [39,06; 86,19]	0,2718	3/5	60 [23,07;88,24]	28/36	77,78 [61,92; 88,28]
Медиана [95% ΔИ], мес	2,98 [2,36; 3,64]		5,08 [3,02; NA]		0,0246	5,84 [2,26; NA]		3,25 [3,02; 4,92]	
Отношение рисков (HR) [95% ΔИ]	0,415 [0,189; 0,911]					НП			

Примечание. ДИ – доверительный интервал; HR – Hazard ratio, отношение рисков; ПЗ – прогрессирование заболевания; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; * – значение p-value при сравнении группы монотерапии иксабепилоном и комбинации с капецитабином (лог-ранговый тест для кривых выживаемости и точный тест Фишера для долей).

p=0,0246). Также высокая мДО отмечена в подгруппе иксабепилон + трастузумаб – 5,84 мес (табл. 4).

В рамках проведенного на данный момент анализа медиана ОВ не достигнута, поэтому данные по ОВ не представляются. В следующих публикациях также будет представлен анализ эффективности терапии в зависимости от подтипа, распространенности, линии терапии и других характеристик.

Переносимость лечения

Нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести зарегистрированы в 25,74 % случаев, при этом нежелательные реакции, связанные с терапией (НР), составили всего 5,94 %.

Основными нежелательными явлениями при использовании иксабепилона в монотерапии были нейтропения и периферическая полинейропатия (табл. 5). Частота нейтропении 3–4-й степени составила всего 3 % (3 случая только в группе комбинации с капецитабином), фе-

брильная нейтропения или инфекционные осложнения не зарегистрированы. Также в подгруппе иксабепилон + капецитабин зарегистрирован 1 (0,99 %) случай развития анемии 3-й степени. Периферическая нейропатия является кумулятивным и дозолимитирующим нежелательным явлением, частота ее в РКП была низкой и достигла 1-й степени у 6 пациенток (5,94 %), 2-й степени – у 2 (1,98 %) и 3-й степени – еще у 2 (1,98 %) пациенток.

Ни в одном случае токсичность не привела к досрочному прекращению лечения или летальному исходу, что свидетельствует о хорошей переносимости иксабепилона и комбинаций на его основе в РКП.

Обсуждение

В настоящее время исследования РКП являются важнейшим инструментом генерации доказательств эффективности лечебных стратегий за пределами рандомизированных клинических исследований (РКИ). Необходимость проведения

исследований РКИ обусловлена целым рядом недостатков, характерных для РКИ: это и очень жесткий отбор, приводящий к недопредставленности определенных подгрупп пациенток (например, с серьезными сопутствующими заболеваниями, старшей возрастной категории, не очень комплаентных и т.д.), сложность проведения и дороговизна, относительно более медленный набор с получением результатов в период, когда в РКИ уже появились новые лечебные опции, которые могут повлиять на эффективность изучаемой стратегии, и т.д. Этих проблем лишены исследования РКИ, которые, однако, могут нести в себе риски предвзятости из-за неравномерного распределения отдельных характеристик между группами, внесения в дизайн изменений, влияющих на результат, а также более низкое качество и слабую детализацию данных (в большей степени это касается оценки переносимости в связи с низким репортированием нежелательных явлений в медицинской документации). Тем не менее в марте 2022 г. термины RWD (данные реальной клинической практики) и RWE (доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики) закрепились в законодательстве ЕАЭС в рамках решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 17.03.2022) «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» и действуют на территории стран-участниц ЕАЭС [44]. FDA (Food and Drug Administration США) и EMA (European Medical Agency) признают результаты RWD/RWE (Real World Data/Real World Evidence) важными для принятия клинических решений, оценки регуляторных аспектов, постмаркетинговых анализов применения лекарственных препаратов [45], а ведущее мировое профессиональное общество по исследованию экономики здравоохранения и исходов применения медицинских технологий (HEOR) поставило исследования РКИ и полученные на их основе реальные клинические доказательства (РКД) на первое место в стратегических инициативах общества на 2024–2025 гг. [46].

Таблица 5
Частота нежелательных явлений, зарегистрированных после применения исследуемого препарата иксабепилона в монотерапии и в составе комбинированной терапии (n=101)

Нежелательное явление	Степень тяжести	Общая популяция (n=101)
Анемия	2	2 (1,98%)
	3	1 (0,99%)
	1	3 (2,97%)
Астения	1	1 (0,99%)
Гепатотоксичность	1	2 (1,98%)
Гипопроотеинемия	1	1 (0,99%)
Повышение числа лейкоцитов	1	1 (0,99%)
Полинейропатия	1	6 (5,94%)
	2	2 (1,98%)
	3	2 (1,98%)
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	3	1 (0,99%)
Снижение числа лейкоцитов	1	5 (4,95%)
Снижение числа нейтрофилов	3	2 (1,98%)
	4	1 (0,99%)
Токсическая кардиомиопатия	1	1 (0,99%)

Примечание. n – число субъектов, получавших иксабепилон или любой из препаратов (капецитабин или трастузумаб) как минимум один раз. При расчете частоты (%) за 100% принимается число пациентов в общей популяции.

Мы оценили роль и место иксабепилона в условиях современной клинической практики РФ. Оказалось, что, несмотря на значительный период, прошедший с момента завершения и публикации результатов РКИ III фазы, ознаменовавшийся появлением новых линий персонализированной терапии РМЖ (здесь и интенсификация режимов нео- и адъювантной ХТ, внедрение стратегий постнеоадъювантной и адъювантной терапии, применение комбинированной гормонотерапии с включением iCDK4/6, iPIK3CA, а также анти-PD 1/PD-L1 антител для лечения мТН РМЖ), иксабепилон продолжает оставаться высокоэффективной опцией для пациентов с прогрессированием процесса после терапии антрациклинами, таксанами или капецитабином.

В нашем исследовании мВБП в группе монотерапии (а в нее попали пациентки, ранее получавшие все три препарата – антрациклин, таксан и капецитабин) составила 5,8 мес и была даже несколько выше, чем у менее предпочтительных пациенток, получавших монотерапию капецитабином в РКИ III фазы (табл. 6). Медиана ВБП для комбинации иксабепилона с капецитабином в нашем исследовании соответствовала данным РКИ, данные по ОВ ожидаются.

ЧОО на монотерапии иксабепилоном в нашем исследовании была несколько ниже по сравнению с комбинацией иксабепилона с капецитабином, где был зарегистрирован в том числе даже полный ответ. Комбинация также обеспечивала большую частоту контроля заболевания по сравнению с монорежимом. Необходимо также отметить высокую непосредственную эффективность комбинации иксабепилона с трастузумабом, где также была зарегистрирована в том числе и полная регрессия опухоли. Несмотря на то что статистической значимости различий в ЧОО между подгруппами моно- и комбинированной терапии нами не выявлено, продолжительность ответов была достоверно больше при применении комбинаций иксабепилона с капецитабином и иксабепилона с трастузумабом. В целом, несмотря на более высокую, по сравнению в РКИ, предпочтительность наших пациенток, КЗ в подгруппе иксабепилона с капецитабином достиг впечатляющей цифры 96,67%, а в подгруппе иксабепилона с трастузумабом – 84,62%. Эти данные свидетельствуют о некоторых преимуществах комбинированной стратегии у интенсивно-предлеченных пациенток, хотя различий в показателях ВБП или ВДП нами не отмечено.

В завершение нашего обсуждения необходимо сказать, что иксабепилон является представителем отдельного класса противоопухолевых агентов – эпотилонов, эффективных в том числе при развитии множественной лекарственной устойчивости, что подтверждено многочисленными данными клинических исследований и исследованиями РКИ.

У больных с прогрессированием мРМЖ после антрациклинов и таксанов комбинация иксабепилона с капецитабином или иксабепилона с трастузумабом демонстрирует чрезвычайно высокие показатели контроля заболевания в современной РКИ. Так как переносимость ХТ у интенсивно-предлеченных пациенток, как правило, ухудшается, а комбинации обладают несколько большей токсичностью по сравнению с монорежимами, заслуживает особого внимания тот факт, что монотерапия икса-

Таблица 6
Результаты исследований III фазы по сравнению комбинации
иксабепилона с капецитабином и монотерапии капецитабином
у больных РМЖ

Исследование	CA163-046*		CA163-048**	
	Икс + кап (n=375)	Кап (n=377)	Икс + кап (n=609)	Кап (n=612)
Объективный ответ, %	35	14	43,3	28,8
Медиана ВБП, мес	5,8	4,2	6,2	4,1
HR (95% ДИ)	0,75 (0,64–0,88)		0,79 (0,69–0,90)	
p	0,0003		0,0005	
Медиана ОВ, мес	12,9	11,1	16,4	15,6
Число событий	310	329	430	450
HR (95% ДИ)	0,90 (0,77–1,05)		0,90 (0,78–1,03)	
p	0,1936		0,1162	

Примечание. * – независимая оценка; ** – оценка исследователей; ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, Икс+Кап – иксабепилон+капецитабин, Кап – капецитабин, HR – Hazard ratio, отношение рисков.

бепилоном не уступает комбинации по выживаемости без прогрессирования болезни. Тем не менее, с учетом непосредственной эффективности, комбинированные режимы имеют некоторые преимущества. Монотерапия иксабепилоном является вариантом выбора при прогрессировании РМЖ после антрациклинов, таксанов и капецитабина.

Список литературы / References

- Артамонова Е. В. Лекарственное лечение метастатического рака молочной железы, Рак молочной железы: руководство для врачей / под ред. Д. А. Рябчиков, А. В. Петровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 400 с.: ил. DOI: 10.33029/9704-7400-0-BRC-2023-1-400. ISBN 978-5-9704-7499-0. С. 251–278.
- Artamonova E. V. Drug treatment of metastatic breast cancer, *Breast cancer: a guide for doctors* / edited by D. A. Ryabchikov, A. V. Petrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 400 p.: ill. (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-7400-0-BRC-2023-1-400. ISBN 978-5-9704-7499-0. P. 251–278.
- Rugo H, Mayer I, Conte P, et al. Prevalence of PIK3CA mutations in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor-2-negative advanced breast cancer from the SOLAR-1 trial [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019; 2019 Mar 29-Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res. 2019; 79 (13 Suppl.): Abstract nr CT142.
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (Suppl. 15): Abstract 1006.
- Hamdy Azim, Nagi S, El Saghir, Yoon-Sim Yap, Yesim Eralt, Seock-Ah Im, Singh Malwinder, Hikmat Abdel-Razeq, Sudeep Gupta, Elena Artamonova, Julie Rihani, Teresa Delgar Alfaro, Jiwen Wu, Huilin Hu, Melissa Gao, Yen-Shen Lu. RIGHT Choice Visceral crisis Subgroup Analysis. *Ann Oncol*. 2023; 34: S350–S351, 402P DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.579 https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-congress-2023/abstracts
- Артамонова Е. В., Владимиров Л. Ю., Жукова Л. Г., Орлова Р. В., Карабина Е. В., Коваленко Е. И., Жихорев Р. С., Ногина Е. Н., Тюгина Я. А., Шкрядюк А. В., Юкальчук Д. Ю. Промежуточные данные исследования PROSPERITY проспективного наблюдательного исследования по оценке клинических исходов, схем лечения и характеристик пациенток с HR+/HER2-распространенным РМЖ, получающих лечение с применением препарата рибосиклиб, препарата алпелисид, эндокринной терапии или химиотерапии в условиях рутинной клинической практики в России. *Газета RUSSCO*. 2023; 3: 11–12.
- Artamonova E. V., Vladimirova L. Y., Zhukova L. G., Orlova R. V., Karabina E. V., Kovalenko E. I., Zhikhorev R. S., Nogina E. N., Tyugina Ya. A., Shkradyuk A. V., Yukalchuk D. Yu. Interim data from the PROSPERITY study, a prospective observational study to assess clinical outcomes, treatment regimens, and characteristics of patients with HR+/HER2-advanced breast cancer receiving treatment with ribociclib, alpelisib, endocrine therapy, or chemotherapy in routine clinical practice in Russia. *RUSSCO Newspaper*. 2023; 3: 11–12. (In Russ.).
- Swain S, Baselga J, Kim S, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England J med*. 2015; 724–734. DOI: 10.1016/S1473-0409(15) 30863-0
- Erika Hamilton; Komal Jhaveri; Shereen Loi; Carey Anders; Peter Schmid; Konstantin Penkov; Elena Artamonova; Lyudmila Zhukova; Daniil L. Stroyakovskiy; Dinesh Chandra Dova; Rafael Villanueva; Flavia Micheli; Sarat Chandarlapaty; Matt Wilson; Sarice R. Boston; Adam Konpa; Shoubhik Mondal; Fabrice Andre. Abstract PD 18-11: Dose-Expansion Study of Trastuzumab Deruxtecan as Monotherapy or Combined with Pertuzumab in Patients with Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive (HER2+) Breast Cancer in DESTINY-Breast07 (DB-07). *Cancer Res*. 2023; 83 (5_Supplement): PD 18-11. https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-PD 18-1
- Лубеникова Е. В., Ганшина И. П., Манукян М. Ш., Тюрин И. Е., Артамонова Е. В. Расширяя возможности терапии HER2-low метастатического рака молочной железы: опыт применения trastuzumab деруктекана при агрессивном течении люминального HER2-low рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2024; 18 (10): 66–73.

- Lubennikova E. V., Ganshina I. P., Manukyan M. Sh., Tyurin I. E., Artamonova E. V. Expanding the possibilities of therapy for HER2-low metastatic breast cancer: experience with trastuzumab deruxtecan in aggressive luminal HER2-low breast cancer. *Medical Council*. 2024; 18 (10): 66–73. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/ms2024-246
- Manich C. S., Modi S., Krop I., Park Y. H., Kim S. B., Tamura K. et al. 279P trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Annals of Oncology*. 2021; 32: S485–S486. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.562
- Saura Manich C., S. Modi, I. Krop, Y. H. Park, S. Kim, K. Tamura et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Annals of Oncology*. 2021; 32 (suppl. 5): S457–S515. DOI: 10.1016/annonc/annonc689
- André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges C, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; S0140-6736 (23) 00725-0. DOI: 10.1016/S0140-6736 (23) 00725-0
- Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жигулев А. Н., Жукова Л. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Стенина М. Б., Фролова М. А. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO. Ч. 1.2. Локальные опухоли. 2024; 14 (3 s2): 32–81.
- Tyulyandin S. A., Artamonova E. V., Zhigulev A. N., Zhukova L. G., Koroleva I. A., Parokon-naya A. A., Semiglazova T. Yu., Stenina M. B., Frolova M. A. Breast cancer. Practical recommendations RUSSCO. Part 1.2. Malignant tumors. 2024; 14 (3 s2): 32–81. (In Russ.).
- Bardia et al. 2017. *J Clin Oncol* 35 (19): 2141–2148.
- Bardia et al. 2021. *NEJM* 384 (16): 1529–1541.
- Rugo et al. 2022. *J Clin Onc* 40 (29): 3375–3376.
- Rugo et al. 2023. *The Lancet* 402 (10411): 1423–1433.
- Датопотамба деруктекан
- Im, S. A., Gennari, A., Park, Y. H., Kim, J. H., Jiang, Z. F., Gupta, S., ... & Harbeck, N. (2023). Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *ESMO open*. 8 (3): 101541. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101541
- ESMO Breast Cancer Pocket Guideline 2024. URL: https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaID=8&loadPdf=1
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 5.2024 – October 15, 2024. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3439–3460.
- Cardoso F., Bedard Ph. L., Winer E. P. et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1174–1181.
- O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior Survival with Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pre-treated Patients with Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J Clin Oncol*. 2002; 15: 2812–2823.
- Albain K. S., Nag S., Calderillo-Ruiz G. et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival (abstract 510). *Proc. ASCO*. 2004; 23: 5 (abstract 510).
- Martin M., Ruiz A., Munoz M. et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol*. 2007; 8 (3): 219–225.
- В. Ф. Семиглазов, П. В. Криворотко, Т. Ю. Семиглазова, Е. В. Артамонова, А. С. Артемьева и соавт. I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024». Вопросы онкологии. V. F. Semiglazov, P. V. Kivorotko, T. Yu. Semiglazova, E. V. Artamonova, A. S. Artemyeva, et al. I St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer «White Nights 2024». *Oncology Issue*. (In Russ.).
- Fojo AT, Meneffee M. Microtubule targeting agents: basic mechanisms of multidrug resistance (MDR). *Semin Oncol*. 2005; 32: S3–8.
- Or GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz SB. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. *Oncogene*. 2003; 22: 7280–95.
- Paradiso A, Mangia A, Chiriat A, et al. Biomarkers predictive for clinical efficacy of taxol-based chemotherapy in advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16 (Suppl. 4): iv14–19.
- Martello LA, Verdier-Pinard P, Shen HJ, et al. Elevated levels of microtubule destabilizing factors in a Taxol-resistant/dependent A549 cell line with an β -tubulin mutation. *Cancer Res*. 2003; 63: 1207–13.
- Kamath K, Wilson L, Cabral F, et al. Beta III-tubulin induces paclitaxel resistance in association with reduced effects on microtubule dynamic instability. *J Biol Chem*. 2005; 280: 12902–7.
- Kavallaris M, Burkhart CA, Horwitz SB. Antisense oligonucleotides to class III beta-tubulin sensitize drug-resistant cells to Taxol. *Br J Cancer*. 1999; 80: 1020–25.
- Kowalski RJ, Giannakakou P, Hamel E. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol®). *J Biol Chem*. 1997; 272: 2534–41.
- McDaid HM, Mani S, Shen HJ et al. Validation of the pharmacodynamics of BMS-247550, an analogue of epothilone B, during a phase I clinical study. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 2035–43.
- Lee JJ, Swain SM. Development of novel chemotherapeutic agents to evade the mechanisms of multidrug resistance (MDR). *Semin Oncol*. 2005; 32: S22–6.
- Roche H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3415–20.
- Denduluri N, Low JA, Lee JJ, et al. Phase II trial of ixabepilone, an epothilone B analog, in patients with metastatic breast cancer previously untreated with taxanes. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3421–7.
- Low JA, Wedam SB, Lee JJ, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in metastatic and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2726–34.
- Thomas E, Tabernero J, Fomier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3399–406.
- Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3407–3414.

41. Thomas ES, Gomez HL, Li RK. et al. ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5210-7.
42. Hortobagyi GN, Perez E, Vadajak E et al. Analysis of overall survival among patients with metastatic breast cancer receiving either ixabepilone plus capecitabine or capecitabine alone and review of results from two randomized phase III trials. *ASCO Breast*. 2008; – Abstr. 186.
43. Jassem J, Fein L, Karwal M. et al. Ixabepilone plus capecitabine in advanced breast cancer patients with early relapse after adjuvant anthracyclines and taxanes: a pooled subset analysis of two phase III studies. *The Breast*. 2012; 21: 89-94.

44. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H16EV000078>
45. <https://www.definitivehc.com/resources/glossary/real-world-data-real-world-evidence>
46. <https://www.ispor.org/heor-resources/about-heor/top-10-heor-trends>

Статья поступила / Received 25.03.2025
Получена после рецензирования / Revised 31.03.2025
Принята в печать / Accepted 04.04.2025

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Анохина Екатерина Павловна, врач-онколог химиотерапевтического дневного стационара⁴. E-mail: katty_shis94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8121-4654

Бабина Ксения Геннадьевна, врач-онколог, зав. химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) отделением⁵. E-mail: k.babina@mail.ru. SPIN-code: 5824-8414. AuthorID: 1036669

Басова Наталья Петровна, зам. главного врача⁶. E-mail: zirovanp@yandex.ru

Дёмина Светлана Павловна, врач-онколог высшей квалификационной категории, зав. отделением противоопухолевой лекарственной химиотерапии⁷. E-mail: 79242163556@yandex.ru

Зуков Руслан Александрович, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования⁸, главный врач⁹, главный внештатный специалист-онколог Минздрава Красноярского края. E-mail: zukov_rus@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7210-3020

Иванова Феодосия Гавриловна, к.м.н., зав. отделением лекарственного лечения¹⁰, главный внештатный онколог Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия), доцент базовой кафедры «онкология», факультет последипломного обучения врачей¹¹. E-mail: feodossiaiv@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-7661-1279

Леонов Михаил Генрихович, д.м.н., врач-онколог высшей категории, главный врач¹², главный онколог Управления здравоохранения администрации города Новосибирска. E-mail: novonko@yandex.ru. SPIN-code: 2750-4669. AuthorID: 587034

Понамаренко Дмитрий Михайлович, к.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной химиотерапии, врач-онколог высшей квалификационной категории¹³. E-mail: dmityu@ood38.ru

Садикова Екатерина Сергеевна, врач-онколог химиотерапевтического дневного стационара¹⁴. E-mail: sadakova.es@yandex.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., руководитель отдела противоопухолевой лекарственной терапии¹⁵. E-mail: sovaav@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Хоринко Андрей Витальевич, зав. отделением химиотерапии № 1¹⁶. E-mail: khorinko@mail.ru

Шкрадук Александр Викторович, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2¹⁷, главный внештатный специалист Минздрава Республики Крым по противоопухолевой лекарственной терапии. E-mail: shkradukav@mail.ru

Юкальчук Денис Юрьевич, зав. дневным стационаром при поликлиническом отделении (противоопухолевой лекарственной химиотерапии), врач-онколог высшей квалификационной категории¹⁸. E-mail: dyuyuu558@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8929-4978

Яворская Марина Алексеевна, зам. главного врача по медицинской части¹⁸. E-mail: marinayavorskaya13@mail.ru

Шатохина Алина Станиславовна, врач-онколог высшей квалификационной категории, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 3¹⁹. E-mail: alina.shatokhina@yandex.ru. SPIN-code: 9644-0498. AuthorID: 1244820

Макарьчева Юлия Юрьевна, клинический фармаколог²⁰. E-mail: makarycheva.yu@mail.ru

Дергачева Татьяна Юрьевна, директор департамента медицинской поддержки онкологических продуктов²¹. E-mail: dergacheva@rpharm.ru. ORCID: 0009-0009-2743-5438

Егорова Мария Александровна, старший медицинский советник²¹. E-mail: ma.egorova@rpharm.ru

Петкова Анна Васильевна, руководитель группы биостатистики²¹. E-mail: zinkovskaya@rpharm.ru. ORCID: 0000-0002-7028-0496

Кондрашова Екатерина Валерьевна, к.ф.н., медицинский советник²¹. E-mail: kondrashova@rpharm.ru

Самсонов Михаил Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры фармакологии²², медицинский директор²¹. E-mail: samsonov@rpharm.ru. ORCID: 0000-0001-7721-5059

¹ ФБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; ² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ³ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁴ ГБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия; ⁵ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия; ⁶ ГБУЗ Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Йошкар-Ола, Республика Марий Эл, Россия; ⁷ ГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии Хабаровского края», Хабаровск, Россия; ⁸ ФГБОУ «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия; ⁹ ГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия; ¹⁰ ГБУЗ «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск, Россия; ¹¹ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова», Якутск, Россия; ¹² ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» Минздрава Краснодарского края, Новороссийск, Россия; ¹³ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия; ¹⁴ КОГБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», Киров, Россия; ¹⁵ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер города Уфы» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия; ¹⁶ ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь, Россия; ¹⁷ ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский онкологический клинический

диспансер имени В. М. Ефетова», Симферополь, Россия; ¹⁸ ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия; ¹⁹ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», Краснодар, Россия; ²⁰ ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия; ²¹ АО «Р-Фарм» (группа компаний «Р-Фарм»), Москва, Россия; ²² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Артамонова Елена Владимировна. E-mail: artamonovae@mail.ru

About authors

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1 of Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Anokhina Ekaterina P., oncologist of Chemotherapeutic Day Hospital⁴. E-mail: katty_shis94@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8121-4654

Babina Ksenia G., oncologist, head of Chemotherapy (Antitumor Drug Therapy) Dept⁵. E-mail: k.babina@mail.ru. SPIN-code: 5824-8414. AuthorID: 1036669

Basova Natalia P., deputy chief physician⁶. E-mail: zirovanp@yandex.ru

Dyominova Svetlana P., oncologist of the highest qualification category, head of Dept of Antitumor Drug Chemotherapy⁷. E-mail: 79242163556@yandex.ru

Zukov Ruslan A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course⁸, chief physician⁹, chief oncologist of the Ministry of Health of Krasnoyarsk Krai. E-mail: zukov_rus@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7210-3020

Ivanova Feodosia G., PhD Med, head of Drug Therapy Dept¹⁰, chief oncologist of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia), associate professor at Dept¹¹. E-mail: feodossiaiv@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-7661-1279

Leonov Mikhail G., DM Sci (habil.), oncologist of the highest category, chief physician¹², chief oncologist of the Health Dept of the Novorossiysk City Administration.

E-mail: novonko@yandex.ru. SPIN-code: 2750-4669. AuthorID: 587034

Ponomarenko Dmitry M., PhD Med, oncologist of the highest qualification category, head of Dept of Antitumor Drug Chemotherapy¹³. E-mail: dmityu@ood38.ru

Sadakova Ekaterina S., oncologist at Chemotherapeutic Day Hospital¹⁴. E-mail: sadakova.es@yandex.ru

Sultanbaev Alexander V., PhD Med, head of Dept of Antitumor Drug Therapy¹⁵. E-mail: sovaav@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-0996-5995

Khorinko Andrey V., head of Chemotherapy Dept No. 1¹⁶. E-mail: khorinko@mail.ru

Shkraduk Alexander V., head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2¹⁷, chief specialist of the Ministry of Health of the Republic of Crimea for Antitumor Drug Therapy. E-mail: shkradukav@mail.ru

Yukalchuk Denis Yu., head of Day Hospital at the Outpatient Dept (Antitumor Drug Chemotherapy), oncologist of the highest qualification category¹⁸. E-mail: dyuyuu558@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8929-4978

Yavorskaya Marina A., deputy chief physician for Medical Care¹⁸. E-mail: marinayavorskaya13@mail.ru

Shatokhina Alina S., oncologist of the highest qualification category, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 3¹⁹. E-mail: alina.shatokhina@yandex.ru. SPIN-code: 9644-0498. AuthorID: 1244820

Makarycheva Yulia Yu., clinical pharmacologist²⁰.

Dergacheva Tatiana Yu., director of Dept of Medical Support for Oncology Products²¹. E-mail: dergacheva@rpharm.ru. ORCID: 0009-0009-2743-5438

Egorova Maria A., senior medical advisor²¹. E-mail: ma.egorova@rpharm.ru

Petkova Anna V., head of Biostatistics Group²¹. E-mail: zinkovskaya@rpharm.ru. ORCID: 0000-0002-7028-0496

Kondrashova Ekaterina V., PhD Pharm, medical advisor²¹. E-mail: kondrashova@rpharm.ru

Samsonov Mikhail Yu., PhD Med, associate professor at Pharmacology Dept²², medical director²¹. E-mail: samsonov@rpharm.ru. ORCID: 0000-0001-7721-5059

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia; ² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia; ⁴ Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia; ⁵ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russia; ⁶ Republican Clinical Oncology Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia; ⁷ Khabarovsk Krai Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia; ⁸ Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voino-Yasenevsky, Krasnoyarsk, Russia; ⁹ Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A. I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁰ Yakutsk Republican Oncology Dispensary, Yakutsk, Russia; ¹¹ North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, Yakutsk, Russia; ¹² Oncology Dispensary No. 3, Novorossiysk, Russia; ¹³ Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia; ¹⁴ Oncology and Medical Radiology Center, Kirov, Russia; ¹⁵ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia; ¹⁶ Perm Regional Oncology Dispensary, Perm, Russia; ¹⁷ Crimean Republican Oncology Clinical Dispensary named after V. M. Efetova, Simferopol, Russia; ¹⁸ Oncology Dispensary No. 2, Sochi, Russia; ¹⁹ Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russia; ²⁰ Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia; ²¹ JSC R-Pharm (R-Pharm Group of Companies), Moscow, Russia; ²² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Artamonova Elena V. E-mail: artamonovae@mail.ru

For citation: Artamonova E.V., Anokhina E.P., Babina K.G., Basova N.P., Deminova S.P., Zhukov R.A., Ivanova F.G., Leonov M.G., Ponomarenko D.M., Sadakova E.S., Sulthanbaev A.V., Khorinko A.V., Shkraduk A.V., Yukalchuk D.Yu., Yavorskaya M.A., Shatokhina A.S., Makarycheva Yu.Yu., Dergacheva T.Yu., Egorova M.A., Petkova A.V., Kondrashova E.V., Samsonov M.Yu. Key results of a multicenter, non-interventional, retrospective study of ixabepilone therapy in routine clinical practice in patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of previous therapy NIRMA. *Medical alphabet*. 2025; (11): 80-88. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-80-88>

