

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 33 / 2025



**DIAGNOSTICS
& cancer therapy**

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (4)



- 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 «Альфмед»
+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

Главный редактор серии

«Диагностика и онкотерапия»

Елена Владимировна Артамонова

Руководитель проекта

«Диагностика и онкотерапия»

Николай Владимирович Кирюхин

medalfavit1@list.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности

Борис Борисович Будович

medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (K2).

Публикуемые материалы могут

не отражать точку зрения редакции.

Исключительные (имущественные)

права с момента получения

материалов принадлежат редакции

журнала «Медицинский алфавит».

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,

Индексы «Урал-Пресс»: 015670,

015671, 015672, 014355, 015673,

015674, 015675, 014400, 014160,

014824, 015676, 015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 25.12.2025

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2025

Содержание

- 7 HER2-положительный метастатический рак желудка / кардио-эзофагеального перехода: сравнительный ретроспективный анализ режимов поддерживающей терапии трастузумабом
Р. Ш. Абдулаева, Е. Ю. Тимофеева, Е. С. Обаревич, Д. А. Гаврилова, Н. С. Бесова, Г. Г. Макеев, А. А. Трякин, В. И. Евдокимов, И. А. Покатов, Л. Г. Жукова, А. С. Данилова, М. Ю. Федянин, С. В. Чепоров, М. А. Осипов, В. В. Молодорина
- 13 Влияние пострезекционного синдрома на переносимость и эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатическим раком желудка, результаты проспективного исследования
А. С. Мочалова, В. А. Огородников, А. А. Каблуков
- 17 Клинический случай: ниволумаб в 3-й линии лечения рака желудка
И. А. Чернопятова, Ю. Н. Видюченко, А. А. Аксарин
- 22 Рак предстательной железы: перспективы радионуклидной терапии. Обзор литературы
А. А. Васильев, М. Ю. Кукош, А. М. Симонян, В. А. Макеев
- 32 Оценка диагностической эффективности иммунохимических тестов на скрытую кровь у пациентов группы высокого канцерогенного риска
К. А. Крюков, Д. В. Завьялов, Е. В. Мельникова
- 39 Отдаленные кардиальные осложнения противоопухолевого лечения у больных с гемобластомами
Е. И. Кузнецова, Д. Д. Цыренов
- 45 Дескалация системной терапии раннего и местно-распространенного тройного негативного рака молочной железы
Е. И. Ратова, В. В. Савчина, Л. В. Болотина, А. Д. Каприн
- 53 Результаты лечения метастатической меланомы в реальной клинической практике: оптимальный выбор и последовательность применения лекарственных препаратов
Е. А. Андреева, С. В. Чепоров, Н. П. Ширяев
- 60 Клинический случай лечения дедифференцированной липосаркомы забрюшинного пространства
Ю. В. Батухтина, И. П. Сафонцев, Т. Е. Забродская, Д. В. Гаврилюк, Р. А. Зуков

Журнал «Медицинский алфавит» включен в «Белый список» РЦНИ, 2 уровень; в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Квартиль) 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 (медицинские 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 (медицинские 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 медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном 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 лекарственной 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-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatiana Sinitska

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

Editor-in-Chief 'Diagnostics and oncotherapy' series

Elena Artamonova

'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
ПН No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues
per year.

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

Signed for press: 25 December 2025.

© 2025 Medical Alphabet

Contents

- 7 **HER2-positive metastatic gastric/ cardioesophageal junction cancer:
a comparative retrospective analysis of trastuzumab maintenance therapy
regimens**
*R. Sh. Abdulaeva, E. Yu. Timofeeva, E. S. Obarevich, D. A. Gavrilova, N. S. Besova,
G. G. Makiev, A. A. Tryakin, V. I. Evdokimov, I. A. Pokataev, L. G. Zhukova,
A. S. Danilova, M. Yu. Fedyanin, S. V. Cheporov, M. A. Osipov, V. V. Molodorina*
- 13 **The impact of postresection syndrome on tolerability and efficacy
of immunotherapy in patients with metastatic gastric cancer: results
of a prospective study**
A. S. Mochalova, V. A. Ogorodnikov, A. A. Kablukov
- 17 **Clinical case: Nivolumab in 3rd line treatment of gastric cancer**
I. A. Chernopyatova, Y. N. Vidyushchenko, A. A. Aksarin
- 22 **Prostate cancer: prospects of radionuclide therapy: literature review**
A. A. Vasiliev, M. Yu. Kukosh, A. M. Simonyan, V. A. Makeev
- 32 **Evaluation of the diagnostic performance of immunochemical fecal occult blood
tests in patients with high carcinogenic risk**
K. A. Kryukov, D. V. Zavyalov, E. V. Melnikova
- 39 **Long-term cardiology side effects of antitumor therapy in patients with
hemoblastosis**
E. I. Kuznetsova, D. D. Tsyrenov
- 45 **De-escalation of systemic therapy for early and locally advanced triple negative
breast cancer**
E. I. Ratova, V. V. Savchina, L. V. Bolotina, A. D. Kaprin
- 53 **Results of treatment of metastatic melanoma in real clinical practice: optimal
choice and sequence of drug administration**
E. A. Andreeva, S. V. Cheporov, N. P. Shiryayev
- 60 **A clinical case of treatment of dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma**
Yu. V. Batukhtina, I. P. Safontsev, T. E. Zabrodskaya, D. V. Gavriluk, R. A. Zukov

The Medical Alphabet is included into <https://www.rsci.science/> and 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., академик 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., ФГБУ «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 ФПОВ 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 преподавки 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)

Шербо 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, OCOPC

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 ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Ваиев Тимур Теймурович (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»

Колядина 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 «РУДН 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 «РУДН 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, RAS academician, 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 Nutritology, 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

HER2-положительный метастатический рак желудка / кардио-эзофагеального перехода: сравнительный ретроспективный анализ режимов поддерживающей терапии трастузумабом

Р. Ш. Абдулаева¹, Е. Ю. Тимофеева¹, Е. С. Обаревиц¹, Д. А. Гаврилова¹, Н. С. Бесова¹, Г. Г. Макиев¹, А. А. Трякин¹, В. И. Евдокимов², И. А. Покатаев³, Л. Г. Жукова⁴, А. С. Данилова⁵, М. Ю. Федянин^{1,2}, С. В. Чепоров^{6,9}, М. А. Осипов⁷, В. В. Молодорина⁸

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

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, п. Коммунарка, Россия

³ Филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁶ ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

⁷ ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

⁸ ГБУЗ «Онкологический центр Калининградской области», Калининградская область, п. Родники, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить эффективность и безопасность различных режимов поддерживающей терапии у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком желудка/кардиоэзофагеального перехода.

Материалы и методы: ретроспективно проанализированы данные 186 пациентов, получавших трастузумаб в комбинации с платино-фторпириимидиновой химиотерапией. На этапе поддерживающего лечения пациенты были разделены на две группы: монотерапия трастузумабом и трастузумаб + фторпириимидины.

Результаты: различий в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования между группами не выявлено (ОВ 26,0 vs 24,0 мес; ВБП 13,5 vs 13,1 мес, $p > 0,05$). Комбинированная терапия сопровождалась более высокой частотой токсичности, включая ладонно-подошвенный синдром (19,4% vs 0,8%) и кардиотоксичность (11,3% vs 3,2%).

Заключение: сохранение фторпириимидинов на этапе поддерживающей терапии не повышает эффективность лечения и увеличивает токсическую нагрузку. Оптимальной стратегией является длительное HER2-блокирование трастузумабом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак желудка; HER2; трастузумаб; поддерживающая терапия; фторпириимидины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследования проведены без спонсорской поддержки.

HER2-positive metastatic gastric / cardioesophageal junction cancer: a comparative retrospective analysis of trastuzumab maintenance therapy regimens

R. Sh. Abdulaeva¹, E. Yu. Timofeeva¹, E. S. Obarevich¹, D. A. Gavrilova¹, N. S. Besova¹, G. G. Makiev¹, A. A. Tryakin¹, V. I. Evdokimov², I. A. Pokataev³, L. G. Zhukova⁴, A. S. Danilova⁵, M. Yu. Fedyanin^{1,2}, S. V. Cheporov^{6,9}, M. A. Osipov⁷, V. V. Molodorina⁸

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

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Kommunarka, Russia

³ Branch of the Oncology Center No. 1 of the S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

⁵ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia

⁶ Yaroslavl Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

⁷ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

⁸ Kaliningrad Region Oncology Center, Rodniki, Kaliningrad Region, Russia

⁹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

Objective. To evaluate the efficacy and safety of different maintenance therapy regimens in patients with HER2-positive metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer.

Materials and methods. This retrospective analysis included data from 186 patients who received trastuzumab in combination with platinum-fluoropyrimidine chemotherapy. During the maintenance phase, patients were divided into two groups: trastuzumab monotherapy and trastuzumab plus fluoropyrimidines.

Results. No significant differences were observed between the groups in overall survival (OS) or progression-free survival (PFS) (OS: 26.0 vs 24.0 months; PFS: 13.5 vs 13.1 months; $p > 0.05$). Combination therapy was associated with a higher incidence of toxicity, including hand-foot syndrome (19.4% vs 0.8%) and cardiotoxicity (11.3% vs 3.2%).

Conclusion. The continuation of fluoropyrimidines during the maintenance phase does not improve treatment efficacy and increases toxicity. The optimal strategy remains prolonged HER2 blockade with trastuzumab.

KEYWORDS: gastric cancer; HER2; trastuzumab; maintenance therapy; fluoropyrimidines.

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

Funding. The research was conducted without sponsorship.

Актуальность

Рак желудка и кардиоэзофагеального перехода (РЖ/КЭП) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире и занимает 4 место в структуре смертности от онкологических заболеваний. По данным GLOBOCAN в 2022 году было зарегистрировано около 1 миллиона новых случаев заболевания и 659,853 смертей от РЖ/КЭП, что составило 6,8 % всех смертей от злокачественных новообразований, пятилетняя выживаемость была ниже 20 % [1]. HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) – трансмембранный рецептор тирозинкиназы из семейства рецепторов эпидермального фактора роста – играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки. Гиперэкспрессия HER2 и/или амплификация гена ERBB2 обнаруживаются примерно у 15–20 % пациентов с аденокарциномой желудка и гастроэзофагеального перехода, преимущественно при кишечном подтипе по Lauren и при опухолях проксимальной локализации [2]. HER2-позитивные опухоли характеризуются агрессивным клиническим течением и высокой склонностью к метастазированию, что делает их важной мишенью для таргетной терапии [3]. Появление таргетной терапии с трастузумабом ознаменовало собой прорыв в лечении HER2-положительного метастатического рака желудка. Исследование ToGA стало первым крупным рандомизированным исследованием, доказавшим эффективность анти-HER2 терапии: добавление трастузумаба к стандартной химиотерапии (цисплатин + капецитабин или 5-фторурацил) увеличило медиану общей выживаемости (ОВ) с 11,1 до 13,8 месяцев ($HR = 0,74$; $p = 0,0046$), медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 5,5 до 6,7 месяцев и частоту объективного ответа с 35 % до 47 % [4]. На основании этих данных международные и отечественные рекомендации закрепили применение трастузумаба в качестве стандарта терапии первой линии у больных с HER2 позитивной аденокарциномой желудка [5–7]. Важным компонентом стратегии терапии выступает поддерживающее введение трастузумаба по окончании индукционного этапа, направленное на сохранение противоопухолевого эффекта и продление периода контроля заболевания. Несмотря на то, что поддерживающая терапия трастузумабом прочно вошла в стандарты лечения HER2-положительного метастатического рака желудка, ее фактическая длительность

в мировой практике составляет порядка 5–6 месяцев [4]. Учитывая данные результаты, исследователи неоднократно поднимали вопрос о возможном усилении эффекта за счет добавления фторпиримидинов к трастузумабу. Ряд ретроспективных исследований не продемонстрировал убедимого выигрыша выживаемости по сравнению с монотерапией трастузумабом при ожидаемом росте токсичности, что оставляет целесообразность данной интенсификации дискуссионной [8, 9].

Цель исследования: ретроспективный сравнительный анализ эффективности и безопасности двух режимов поддерживающей терапии у пациентов с HER2-положительным метастатическим раком желудка для уточнения оптимального подхода в клинической практике.

Материалы и методы

Ретроспективное многоцентровое исследование проведено с августа 2019 года по май 2024 год. В исследование включены пациенты с метастатическим HER2 позитивным раком желудка восьми клиник онкологического профиля: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы», филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», ГБУЗ «Онкологический центр Калининградской области», ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница». Критерия включения пациентов в исследование: возраст 18 лет и старше, гистологически верифицированная аденокарцинома желудка и/или кардиоэзофагеального перехода с подтвержденным HER2 положительным статусом: с помощью иммуногистохимического исследования (ИГХ HER2 3+) или с помощью флуоресцентной гибридизации при HER2+, пациенты, получившие трастузумаб в первой линии лечения в комбинации с платино-фторпиримидиновыми

режимами химиотерапии в период с 2019 по 2024 год. Большинство пациентов получили трастузумаб с 1 по 9 курс терапии, некоторым пациентам трастузумаб был добавлен к последующим курсам по готовности результатов иммуногистохимического исследования. Основная группа пациентов получала в качестве поддерживающей терапии трастузумаб в монорежиме, в группе сравнения исследуемые получали комбинированную поддерживающую терапию трастузумабом с фторпиримидинами.

Эффективность лечения оценивалась по данным инструментальных методов обследования в соответствии с критериями RECIST 1.1. Показатель ВБП определялся как интервал от начала терапии первой линии до зафиксированного по данным рентгенологического обследования прогрессирования заболевания или смерти пациента по любой причине. ОВ была определена временем от начала терапии первой линии до смерти пациента по любой из причин. Статистический анализ проводился с использованием однофакторного и многофакторного анализа для оценки влияния различных клинических характеристик на ВБП. В однофакторный и многофакторный анализ признаков, влияющих на ВБП включались: возраст, пол, статус ECOG, статус HER2, степень дифференцировки опухоли, наличие перстневидно-клеточного компонента, наличие радикального оперативного лечения.). Анализ данных выполнен с использованием R Studio. Исследование проведено в связанных выборках. Сравнение категориальных переменных осуществлено с помощью критерия χ^2 , а непрерывных переменных – с помощью критерия One-Way ANOVA. Медиана выживаемости рассчитывалась методом Каплана-Мейера. Статистически значимая величина $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены данные 186 пациентов с HER2-позитивной метастатической аденокарциномой желудка/кардиоэзофагеального перехода. В группу поддерживающей монотерапии трастузумабом вошли 124 пациента, тогда как в группу трастузумаб + фторпиримидины – 62 пациента. Общая характеристика когорты представлена в *таблице 1*.

При сравнении исходных клинико-демографических характеристик пациенты в обеих группах были хорошо сбалансированы. Статистически значимых различий по основным клинико-морфологическим параметрам между группами не выявлено (все $p > 0,05$). Средняя продолжительность поддерживающего лечения составила 5,24 месяца в группе монотерапии и 6,20 месяца в группе комбинированной терапии. При сравнении ОВ статистически значимых различий между группами так же выявлено не было. Медиана ОВ составила 26,0 месяцев (95 % ДИ: 21,3–30,7) в группе трастузумаба и 24,0 месяца (95 % ДИ: 19,2–28,8) в группе трастузумаб + фторпиримидины (HR = 1,03; 95 % ДИ: 0,70–1,54; $p = 0,90$), (*рис. 1*).

При анализе ВБП также не было выявлено значимых различий между группами. Медиана ВБП составила 13,5 месяцев (95 % ДИ: 10,28–16,20) в группе монотерапии

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Трастузумаб N (%)	Трастузумаб + фторпиримидины N (%)
Возраст, диапазон	62 года (32–83) лет	64 года (27–87) лет
Пол		
Женский	46	18 (29 %)
Мужской	78	44 (71 %)
Функциональный статус по шкале ECOG		
0	4 (3,2 %)	1 (1,5 %)
1	117 (93,6 %)	58 (89,2 %)
2	4 (3,2 %)	6 (9,2 %)
Гистологический подтип и уровень дифференцировки		
G1/G2	62 (50,0 %)	26 (41,9 %)
G3/перстневидно-клеточный	42 (33,9 %)	29 (46,8 %)
Нет данных	20 (16,1 %)	7 (11,3 %)
Гистологический подтип по Lauren		
Кишечный	41 (33,1 %)	17 (27,4 %)
Диффузный	17 (13,7 %)	7 (11,3 %)
Смешанный	8 (6,5 %)	0 (0 %)
Неуточненный	58 (46,8 %)	38 (61,3 %)
Перстневидно-клеточный компонент в опухоли		
нет	102 (82,3 %)	53 (85,5 %)
есть	20 (16,1 %)	8 (12,9 %)
Нет данных	2 (1,6 %)	1 (1,6 %)
HER2 – статус		
2+ (FISH положительный)	19 (15,3 %)	7 (11,3 %)
3+	105 (84,7 %)	55 (88,7 %)
Наличие первичной опухоли		
нет	17 (13,7 %)	8 (12,9 %)
да	107 (86,3 %)	54 (87,1 %)
Предшествующая периоперационная/адьювантная химиотерапия		
проводилась	21 (16,9 %)	6 (9,7 %)
не проводилась	103 (83,1 %)	56 (90,3 %)
Локализация первичной опухоли		
Кардиоэзофагеальный переход	8 (6,5 %)	5 (8,1 %)
Желудок	116 (93,5 %)	57 (91,9 %)
Количество метастатических сайтов		
≥ 3	19 (15,3 %)	56 (90,3 %)
< 3	105 (84,7 %)	6 (9,7 %)
Режимы 1-й линии ХТ		
Двухкомпонентный	86 (69,4 %)	53 (85,5 %)
Трехкомпонентный	35 (28,2 %)	9 (14,5 %)
Монотерапия	3 (2,4 %)	0 (0 %)
Длительность терапии 1 линии	5,9 месяцев	4,2 месяцев

трастузумабом и 13,1 месяцев (95 % ДИ: 10,21–19,27) в группе комбинированной терапии (HR = 1,12; 95 % ДИ: 0,78–1,61; $p = 0,53$).

Частота объективных ответов составила 64/124 (51,6 %; 95 % ДИ 41,8–58,9 %) в группе монотерапии трастузумабом и 25/62 (40,3 %; 95 % ДИ 27,6–50,6 %) в группе комбинированной терапии. Разница между группами не достигла статистической значимости ($p = 0,15$). При стратификации по характеру ответа на терапию (объективный ответ против стабилизации) и типу поддерживающего лечения (трастузумаб или трастузумаб +

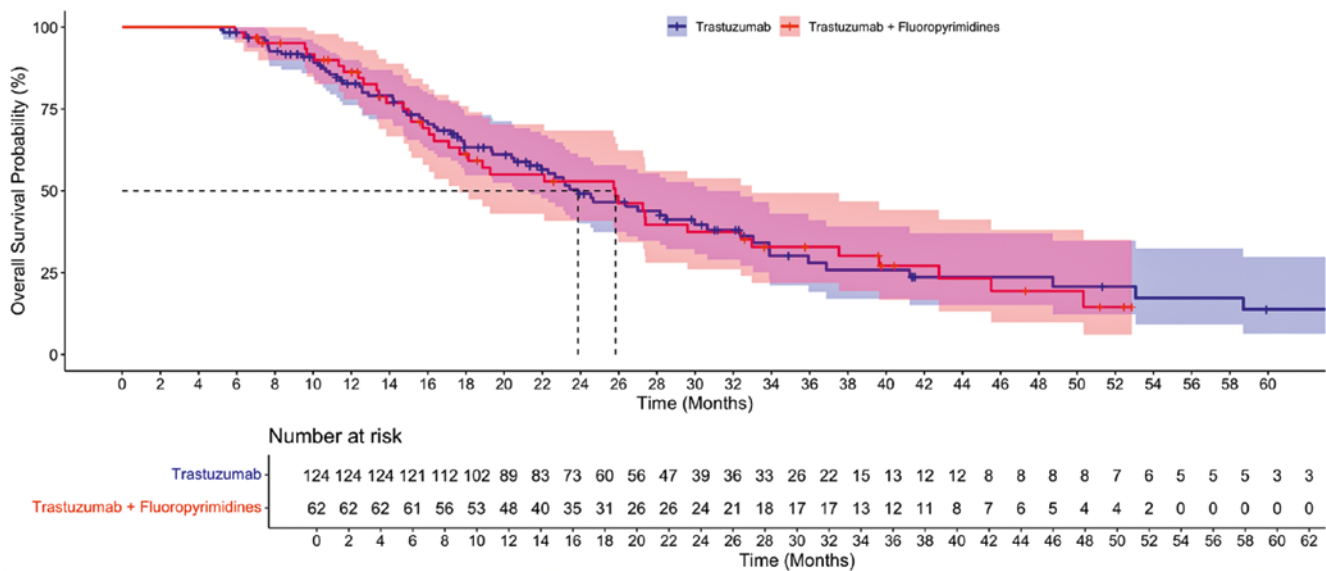


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов в зависимости от режима поддерживающей терапии trastuzумабом

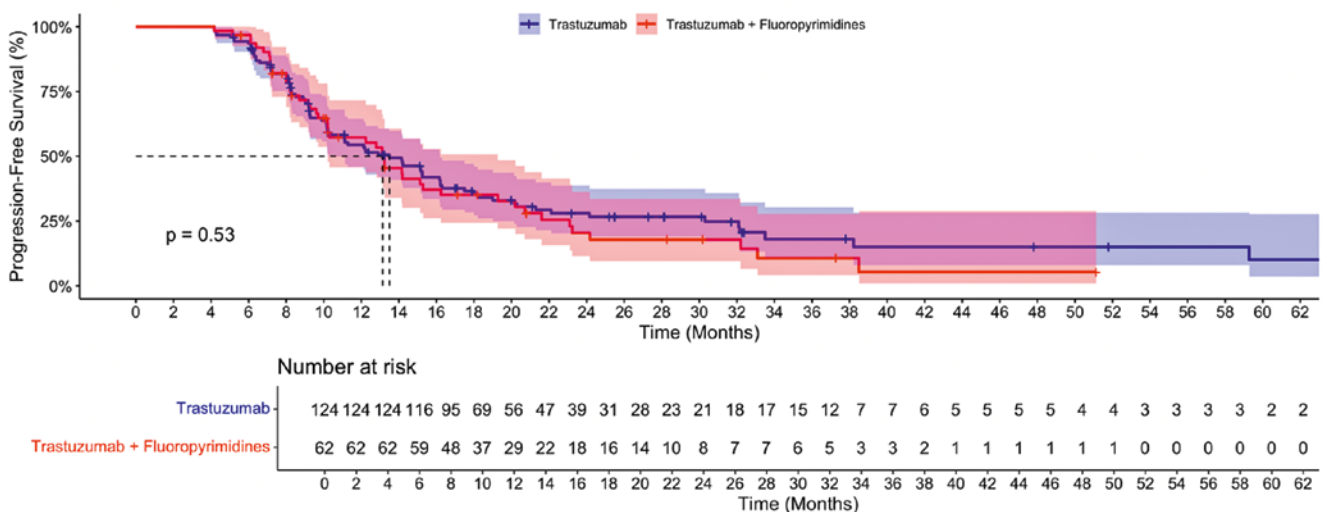


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов в зависимости от режима поддерживающей терапии trastuzумабом

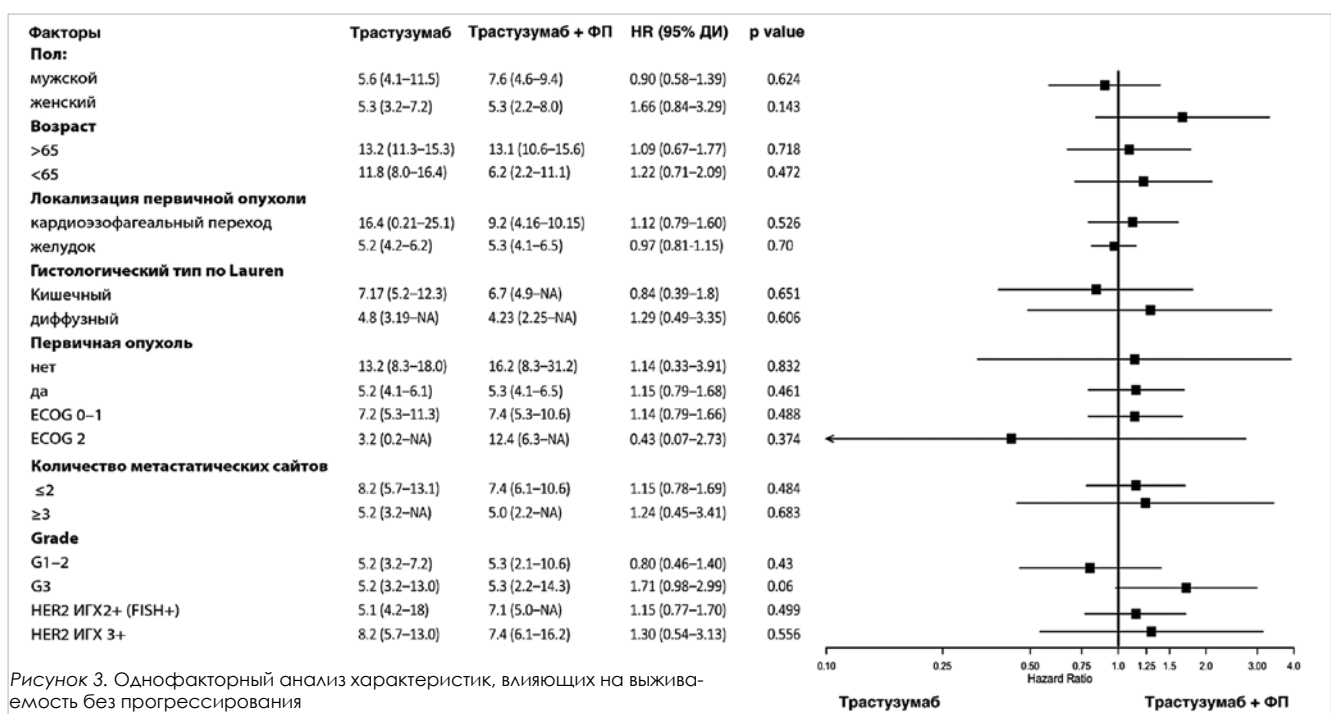


Рисунок 3. Однофакторный анализ характеристик, влияющих на выживаемость без прогрессирования

фторпиримидины) статистически значимых различий в ВБП выявлено не было (HR = 1,08; 95 % ДИ: 0,51–2,26; $p=0,848$).

По результатам однофакторного и многофакторного анализа ни один из клинико-патологических факторов не показал статистической значимости в отношении ВБП ни в одной из групп (рис. 3).

Токсичность поддерживающей терапии преимущественно ограничивалась нежелательными явлениями 1–2 степени; случаев осложнений 3–4 степени зафиксировано не было. Наиболее частым осложнением оказался ладонно-подошвенный синдром 1–2 степени, который был зарегистрирован у 12 пациентов (19,4 %) в группе трастузумаб + фторпиримидины и у 1 пациента (0,8 %) в группе монотерапии трастузумабом; различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Кардиотоксичность была зарегистрирована у 4 пациентов (3,2 %) в группе монотерапии трастузумабом и у 7 пациентов (11,3 %) в группе комбинированной терапии ($p=0,047$) и проявлялась преимущественно снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более чем на 10 % от исходного уровня.

Нейтропения 1–2 степени отмечена только в группе трастузумаб + фторпиримидины (3/62; 4,8 %) ($p = 0,054$).

Отсрочка лечения в связи с токсичностью была зафиксирована у 3 пациентов в группе трастузумаб + фторпиримидины. Преждевременное прекращение поддерживающей терапии вследствие токсичности отмечено у 1 пациента (0,8 %) в каждой из групп.

Обсуждение

Концепция сохранения фторпиримидинов на этапе поддерживающей терапии сформировалась под влиянием данных, полученных при лечении метастатического колоректального рака, где такая стратегия позволяла достоверно увеличить ВБП без влияния на ОВ [10, 11]. Однако в нашем исследовании аналогичный эффект у пациентов с HER2-положительным раком желудка не подтвердился. Полученные нами результаты демонстрируют отсутствие преимуществ от сохранения фторпиримидинов на этапе поддерживающей терапии при сопоставимой длительности контроля заболевания и при более неблагоприятном профиле переносимости. В частности, различий по ОВ и ВБП между трастузумабом в монорежиме и трастузумабом + фторпиримидином не выявлено (ОВ 26,0 против 24,0 мес; ВБП 13,5 против 13,1 мес). При этом профиль переносимости был существенно благоприятнее в группе монотерапии трастузумабом: ладонно-подошвенный синдром – 0,8 % против 19,4 %, кардиотоксичность – 3,2 % против 11,3 %. Несмотря на то, что осложнения 3–4 степени зафиксированы не были, очевидно, что длительное сохранение цитостатического агента приводит к нарастанию токсичности и ухудшает переносимость лечения, что особенно значимо на этапе длительного поддерживающего лечения. Полученные нами данные согласуются с результатами реальной клинической практики. Так, в исследовании AGEO добавление фторпиримидинов

Таблица 2
Частота нежелательных явлений в зависимости от режима поддерживающей терапии (все степени)

Нежелательные явления	Трастузумаб n=124	Трастузумаб + фторпиримидины, n=62	p-value
Ладонно-подошвенный синдром	1 (0,8%)	12 (19,4%)	<0,001
Кардиотоксичность	4 (3,2%)	7 (11,3%)	0,044
Нейтропения	0 (0%)	3 (4,8%)	0,036

к трастузумабу не продемонстрировало значимого преимущества: медиана ОВ составила 15,2 месяца против 17,0 месяцев в группе монотерапии, медиана ВБП – 5,1 месяца в обеих группах [8]. Аналогичные результаты представлены в многоцентровом ретроспективном исследовании Turkish Oncology Group, где медиана ВБП составила 11 месяцев в группе монотерапии трастузумабом и 12 месяцев в группе трастузумаб + фторпиримидины ($p=0,47$), а медиана ОВ – 17 месяцев и 17,4 месяца ($p=0,29$) соответственно [9]. В ретроспективном исследовании Li и соавт. (2019) различий в ОВ (16,5 против 20,0 мес; HR=0,71; $p=0,169$) и ВБП (7,9 против 11,0 мес; HR=1,06; $p=0,892$) между группой монотерапии трастузумабом и группой комбинированной терапии выявлено также не было. По данным подгруппового анализа, наибольшая польза от комбинированной терапии наблюдалась у больных старше 65 лет (HR = 0,40; $p=0,015$), при отсутствии метастазов в печени (HR = 0,271; $p=0,008$), при ограниченном метастатическом поражении (≤ 2 органов; HR=0,263; $p=0,005$), а также у пациентов, достигших стабилизации заболевания после индукционной химиотерапии (HR = 0,084; $p=0,004$) [12]. При этом в совокупной выборке статистически значимых различий выявлено не было, что позволяет рассматривать комбинированную поддерживающую терапию как вариант для конкретных подгрупп, стандартный компонент поддерживающей терапии.

Совокупность данных литературы, включая результаты настоящего исследования и независимых когорт реальной практики, свидетельствует о том, что для HER2-положительного метастатического РЖ/КЭП сохранение фторпиримидинов в поддерживающем режиме не обеспечивает прироста эффективности и сопровождается увеличением токсической нагрузки. Подобная закономерность отражает подход, реализованный в исследовании ToGA, который ограничивался стандартным количеством курсов платино-фторпиримидиновым режимом химиотерапии с последующим продолжением поддерживающей терапии трастузумабом до прогрессирования [4]. Таким образом, ключевым элементом поддерживающего этапа является длительное HER2-блокирование, а не продление химиотерапевтического воздействия.

Выводы

Поскольку добавление фторпиримидинов на этапе поддерживающего лечения не подтверждает клинической пользы, дальнейшая оптимизация должна быть

ориентирована на поддержание непрерывного HER2-ингибирования как ключевого компонента, а не на продление химиотерапевтического компонента или эскалацию дозы таргетного агента.

Вклад авторов. Р.Ш. Абдулаева: сбор и обработка данных, написание статьи; Е.Ю. Тимофеева: сбор и обработка данных, написание статьи; М.Ю. Федянин, А. Данилова, В.И. Евдокимов, И.А. Pokataev, Д.А. Гаврилова, Л.Г. Жукова, Г.Г. Макиев, С.В. Чепоров, М.А. Осипов: помощь в сборе данных; Е.С. Обаревич: помощь в сборе данных, редактирование статьи; А.А. Трякин: помощь в сборе данных, редактирование статьи; Н.С. Бесова: помощь в сборе данных, научное руководство, редактирование статьи.

Authors' contributions. R. Sh. Abdulaeva: data collection and processing, article writing; E. Yu. Timofeeva: data collection and processing, article writing; M. Yu. Fedyanin, A. Danilova, V. I. Evdokimov, I. A. Pokataev, D. A. Gavrilova, L. G. Zhukova, G. G. Makiev, S. V. Cheporov, M. A. Osipov: assistance in data collection; E. S. Obarevich: assistance in data collection, article editing; A. A. Tryakin: assistance in data collection, article editing; N. S. Besova: assistance in data collection, scientific supervision, article editing.

Список литературы / References

1. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024. 74 (3): p. 229–263.
2. Van Cutsem, E., et al., HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*, 2015. 18 (3): p. 476–84.
3. Kawakami, T. and K. Yamazaki, Recent Progress in Treatment for HER2-Positive Advanced Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*, 2024. 16 (9).

4. Bang, Y.J., et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy for HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3 trial. *Lancet*, 2010. 376 (9742): p. 687–697.
5. ESMO Clinical Practice Guidelines: Gastric cancer. *Ann Oncol*, 2022. 33(10): p. 1005–1020.
6. National Comprehensive Cancer, N., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. Version 2.2025. 2025.
7. Российское общество клинической, о., Практические рекомендации: Рак желудка (версия 2024). 2024.
8. Russian Society of Clinical, o., Practical recommendations: Gastric cancer (version 2024). 2024. [In Russ.].
9. Bergen, E.S., et al., Optimal treatment strategy after first-line induction therapy in advanced HER2-positive oesophageal adenocarcinoma (AGEO study). *Gastric Cancer*, 2023.
10. Gürbüz, M., et al., Trastuzumab ± Capecitabine Maintenance After the First-Line Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: Real-World Data of the Turkish Oncology Group. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2021. 53 (2): p. 282–288.
11. Pietrantonio, F., et al., Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer (VALENTINO): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 2019. 5 (9): p. 1268–1275.
12. Modest, D.P., et al., Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer (PANAMA; AIO KRK-0212): A Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2022. 40 (1): p. 72–82.
13. Li, Q., et al., A prospective observational study on the optimal maintenance strategy in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab-based therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020. 146 (1): p. 287–295.

Статья поступила / Received 22.10.2025
Получена после рецензирования / Revised 14.11.2025
Принята в печать / Accepted 14.11.2025

Сведения об авторах

Абдулаева Р.Ш., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова¹. E-mail: ruutlevi@gmail.com. SPIN: 1237-5069. ORCID: 0009-0004-6399-963X

Тимофеева Е.Ю., врач-ординатор¹. E-mail: katetimofeeva_04@mail.ru. ORCID: 0009-0002-0387-0768

Обаревич Е.С., врач-онколог¹. E-mail: obarevich@list.ru. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Гаврилова Д.А., врач-онколог¹. E-mail: da.gavrilova.onc@gmail.com. ORCID: 0009-0008-5996-6965

Бесова Н.С., к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-онколог¹. E-mail: besovans@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1693-0523

Макиев Г.Г., врач-онколог¹. E-mail: g.makiev97@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Трякин А.А., д.м.н., профессор, заместитель директора (НИИ КО) по научной работе, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, врач-онколог¹. E-mail: a.tryakin@rnc.ru. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Евдокимов В.И., врач-онколог, заведующий центром амбулаторной онкологической помощи². E-mail: evdokimov.onco@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0591-792

Покатаев И.А., д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения³. E-mail: pokia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Жукова Л.Г., д.м.н., член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе⁴. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Данилова А.С., к.м.н., врач-онколог, заведующий отделением дневного стационара⁵. E-mail: anastasia.danilova@gmail.com

Федянин М.Ю., д.м.н., профессор, руководитель Службы химиотерапевтического лечения⁶, старший научный сотрудник ООПТ № 2 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова¹. E-mail: fedianinmu@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Чепоров С.В., к.м.н., доцент⁷, заведующий отделением⁶. E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. SPIN-код: 6843-1441. AuthorID: 723405. ResearcherID Web of Science GLT-0576-2022 ORCID: 0000-0003-2776-4994.

Осипов М.А., к.м.н., заведующий 4-м химиотерапевтическим отделением⁷. E-mail: osipovmixail@mail.ru. ORCID: 0009-0001-9082-1755

Молодрина В.В., врач-онколог дневного стационара отделения противоопухолевой лекарственной терапии⁸. E-mail: mos.valyaa@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-1356-3844

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

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, п. Коммунарка, Россия

³ Филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁶ ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

⁷ ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

⁸ ГБУЗ «Онкологический центр Калининградской области», Калининградская область, п. Родники, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Автор для переписки: Абдулаева Р.Ш. E-mail: katetimofeeva_04@mail.ru

About authors

Abdullaeva R. Sh., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2 of Dept of Drug Treatment Methods of N. N. Trapeznikov Research Institute of Cancer Treatment¹. E-mail: ruutlevi@gmail.com. SPIN: 1237-5069. ORCID: 0009-0004-6399-963X

Timofeeva E. Yu., resident physician¹. E-mail: katetimofeeva_04@mail.ru. ORCID: 0009-0002-0387-0768

Obarevich E. S., oncologist¹. E-mail: obarevich@list.ru. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Gavrilova D. A., oncologist¹. E-mail: da.gavrilova.onc@gmail.com. ORCID: 0009-0008-5996-6965

Besova N. S., PhD Med, leading researcher, oncologist¹. E-mail: besovans@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1693-0523

Makiev G. G., oncologist¹. E-mail: g.makiev97@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Tryakin A. A., Dr Med Sci (habil.), professor, deputy director for Research (Research Institute of Oncology) and head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 2, oncologist¹. E-mail: a.tryakin@rnc.ru. ORCID: 0000-0003-2245-214X

Evdokimov V. I., oncologist, head of the Outpatient Oncology Care Center². E-mail: evdokimov.onco@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0591-792

Pokataev I. A., Dr Med Sci (habil.), head of the Chemotherapy Treatment Service³. E-mail: pokia@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9864-3837

Zhukova L. G., Dr Med Sci (habil.), RAS corresponding member, deputy director for Research⁴. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Danilova A. S., PhD Med, oncologist, head of Day Hospital Dept⁵. E-mail: anastasia.danilova@gmail.com

Fedyanin M. Yu., Dr Med Sci (habil.), professor, head of the Chemotherapy Treatment Service⁶, senior researcher at Specialized Outpatient Clinical Oncology Dept No. 2 of N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology¹.

E-mail: fedianinmu@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Cheporov S. V., PhD Med, associate professor⁷, head of Dept⁶. E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. SPIN-код: 6843-1441. AuthorID: 723405.

ResearcherID Web of Science GLT-0576-2022 ORCID: 0000-0003-2776-4994.

Osipov M. A., PhD Med, head of Chemotherapy Dept No. 4⁷. E-mail: osipovmixail@mail.ru. ORCID: 0009-0001-9082-1755

Molodrina V. V., oncologist at Budgetary Health Care institution⁸. E-mail: mos.valyaa@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-1356-3844

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

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Kommunarka, Russia

³ Branch of the Oncology Center No. 1 of the S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

⁵ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia

⁶ Yaroslavl Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

⁷ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

⁸ Kaliningrad Region Oncology Center, Rodniki, Kaliningrad Region, Russia

⁹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Corresponding author: Abdullaeva R. Sh. E-mail: katetimofeeva_04@mail.ru

Для цитирования: Абдулаева Р.Ш., Тимофеева Е.Ю., Обаревич Е.С., Гаврилова Д.А., Бесова Н.С., Макиев Г.Г., Трякин А.А., Евдокимов В.И., Покатаев И.А., Жукова Л.Г., Данилова А.С., Федянин М.Ю., Чепоров С.В., Осипов М.А., Молодрина В.В. HER2-положительный метастатический рак желудка / кардио-эзофагеального перехода: сравнительный ретроспективный анализ режимов поддерживающей терапии trastuzumabом. Медицинский алфавит. 2025; (33): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-7-12>

For citation: Abdullaeva R. Sh., Timofeeva E. Yu., Obarevich E. S., Gavrilova D. A., Besova N. S., Makiev G. G., Tryakin A. A., Evdokimov V. I., Pokataev I. A., Zhukova L. G., Danilova A. S., Fedyanin M. Yu., Cheporov S. V., Osipov M. A., Molodrina V. V. HER2-positive metastatic gastric / cardioesophageal junction cancer: a comparative retrospective analysis of trastuzumab maintenance therapy regimens. *Medical alphabet*. 2025; (33): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-7-12>



Влияние пострезекционного синдрома на переносимость и эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатическим раком желудка, результаты проспективного исследования

А. С. Мочалова^{1,2,3,4}, В. А. Огородников^{1,2}, А. А. Каблуков²

¹ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

² АО «Группа компаний «МЕДСИ», Клиническая больница «Медси» в Отрадном, Московская область, г.о. Красногорск, пос. Отрадное, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», г. Нальчик, Россия

⁴ ГОУ «Приднестровский государственный университет им. Т. Г. Шевченко», г. Тирасполь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – комплексно оценить влияние пострезекционного синдрома на переносимость и эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатическим раком желудка и определить роль персонализированной комплексной реабилитации в коррекции метаболическо-нутритивных, электролитных и психологических нарушений у данной уязвимой подгруппы.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование (2021–2025 гг.) с участием 168 пациентов с гистологически подтвержденным IV стадией рака желудка, получающих иммунотерапию ингибиторами PD-1 (пембролизумаб/ниволумаб) в 3–4 линиях терапии. Все пациенты были распределены на две группы: экспериментальную (n=82) – иммунотерапия + комплексная реабилитация (нутритивная поддержка, H₂/O₂-ингаляции, магнитотерапия, психологическая коррекция, коррекция водно-электролитного баланса); контрольную (n=86) – только иммунотерапия. Особое внимание уделено подгруппе пациентов с радикальной гастрэктомией в анамнезе (n=84).

Расчет необходимого объема выборки. Априорный расчет мощности исследования был выполнен на основе первичного исхода – частоты подтвержденного прогрессирования (iCPD) среди пациентов с неподтвержденным прогрессированием (iUPD) на 8-й неделе терапии. Согласно данным пилотных исследований и литературным источникам [12, 13], ожидаемая частота iCPD в контрольной группе составляла 70–75%. С учетом клинической значимости снижения iCPD до 45% в экспериментальной группе, при двустороннем тесте, уровне значимости $\alpha = 0,05$ и статистической мощности $1-\beta = 0,80$, необходимый объем каждой подгруппы (пациенты с гастрэктомией) составил не менее 38 человек. С учетом возможных потерь (до 10%) и необходимости обеспечения сопоставимости по основным прогностическим факторам, планируемый размер подгруппы был увеличен до 42 пациентов на группу, что в сумме дало целевую выборку из 84 пациентов с гастрэктомией. Общий объем исследования (n = 168) включал также равное количество пациентов без гастрэктомии для межгруппового сравнения базовых характеристик и общей репрезентативности когорты. Расчет выполнен с использованием программного обеспечения G*Power 3.1.

Результаты. Пациенты с гастрэктомией в экспериментальной группе демонстрировали выраженный пострезекционный синдром: исходный PNI $34,66 \pm 2,8$ (vs $38,15 \pm 3,5$ у без резекции, $p=0,0047$), гипокальциемия ($2,05 \pm 0,15$ ммоль/л), гипомagneмизм ($0,61 \pm 0,09$ ммоль/л), хроническая боль (78,6%). Через 6 месяцев в экспериментальной группе отмечены: максимальный прирост PNI ($+21,54$ до $56,20$, $p<0,001$), нормализация азотистого баланса ($+5,2$ г/сут, $p=0,03$), повышение Ca²⁺ (до $2,31$ ммоль/л) и Mg²⁺ (до $0,87$ ммоль/л) ($p<0,05$), значимое улучшение качества жизни по всем доменам EORTC QLQ-C30 (общее КЖ $+15,2\%$, физическое функционирование $+14,8\%$, боль $-55,6\%$, $p<0,05$), снижение приверженности к терапии по психологическим причинам в 3,2 раза (OP=0,31). Частота подтвержденного прогрессирования (iCPD) у пациентов с неподтвержденным прогрессированием (iUPD) на 8-й неделе была достоверно ниже в экспериментальной группе (45,0% против 72,3%, $p=0,05$).

Выводы. Пациенты с гастрэктомией в анамнезе формируют уязвимую подгруппу с выраженным пострезекционным синдромом мальабсорбции, электролитной недостаточности и нутритивной дезадаптации, что ухудшает переносимость и потенциально снижает эффективность иммунотерапии. Комплексная реабилитация, интегрирующая метаболическую, нутритивную, физическую и психологическую поддержку, достоверно восстанавливает гомеостаз, улучшает качество жизни и способствует стабилизации заболевания. Полученные данные обосновывают необходимость раннего включения персонализированных реабилитационных программ в стандарты ведения данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический рак желудка, гастрэктомия, пострезекционный синдром, иммунотерапия, ингибиторы PD-1, нутритивный статус, электролитные нарушения, прогностический нутритивный индекс, качество жизни, комплексная реабилитация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено за счет собственных средств лечебных учреждений.

The impact of postresection syndrome on tolerability and efficacy of immunotherapy in patients with metastatic gastric cancer: results of a prospective study

A. S. Mochalova^{1,2,3,4}, V. A. Ogorodnikov^{1,2}, A. A. Kablukov²

¹ Russian Scientific Center of Surgery named after academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

² JSC "MEDSI Group of Companies", "Medsi" Clinical Hospital in Otradnoye, Moscow Region, Krasnogorsk Urban District, Otradnoye Settlement, Russia

³ Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

⁴ Transnistrian State University named after T. G. Shevchenko, Tiraspol, Russia

SUMMARY

Aim of the study – to comprehensively evaluate the impact of postresection syndrome on the tolerability and efficacy of immunotherapy in patients with metastatic gastric cancer and to determine the role of personalized comprehensive rehabilitation in correcting metabolic-nutritional, electrolyte, and psychological impairments in this vulnerable subgroup.

Materials and methods. A prospective randomized study (2021–2025) included 168 patients with histologically confirmed stage IV gastric cancer receiving PD-1 inhibitor immunotherapy (pembrolizumab/nivolumab) in the 3rd–4th line. Patients were randomized into an experimental group (n=82): immunotherapy + comprehensive rehabilitation (nutritional support, H_2/O_2 inhalations, magnetic therapy, psychological correction, electrolyte balance correction); and a control group (n=86): immunotherapy only. Special focus was placed on the subgroup with prior total gastrectomy (n=84).

Results. Gastrectomized patients in the experimental group exhibited a pronounced postresection syndrome: baseline PNI 34.66 ± 2.8 (vs. 38.15 ± 3.5 in non-resected, $p=0.0047$), hypocalcemia (2.05 ± 0.15 mmol/L), hypomagnesemia (0.61 ± 0.09 mmol/L), and chronic pain (78.6%). After 6 months, the experimental group demonstrated: maximal PNI increase ($+21.54$ to 56.20 , $p<0.001$), nitrogen balance normalization ($+5.2$ g/day, $p=0.03$), Ca^{2+} elevation (to 2.31 mmol/L) and Mg^{2+} recovery (to 0.87 mmol/L) ($p<0.05$), and significant EORTC QLQ-C 30 improvement (global QoL $+15.2\%$, physical functioning $+14.8\%$, pain reduction -55.6% , $p<0.05$). Psychological reasons for therapy discontinuation decreased 3.2-fold (OR=0.31). Confirmed progression (iCPD) among patients with unconfirmed progression (iUPD) at week 8 was significantly lower in the experimental group (45.0% vs. 72.3% , $p=0.05$).

Conclusions. Patients with a history of gastrectomy constitute a vulnerable subgroup with severe postresection malabsorption, electrolyte deficiency, and nutritional decompensation that impair immunotherapy tolerability and potentially reduce efficacy. Comprehensive rehabilitation integrating metabolic, nutritional, physical, and psychological support effectively restores homeostasis, improves quality of life, and promotes disease stabilization. These findings justify the early integration of personalized rehabilitation programs into clinical standards for this patient category.

KEYWORDS: metastatic gastric cancer, gastrectomy, postresection syndrome, immunotherapy, PD-1 inhibitors, nutritional status, electrolyte disturbances, prognostic nutritional index, quality of life, comprehensive rehabilitation.

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

Funding. The study was funded by the medical institutions themselves.

Введение

Рак желудка остается одной из ведущих причин онкологической смертности [1]. Несмотря на внедрение иммунотерапии ингибиторами PD-1 у пациентов с PD-L1+ или MSI-H статусом, медиана общей выживаемости редко превышает 14–16 месяцев [2–4]. Эффективность терапии зависит не только от молекулярного профиля опухоли, но и от метаболично-нутритивного статуса [5].

Пациенты после радикальной гастрэктомии формируют уязвимую группу из-за пострезекционного синдрома: мальабсорбции $Ca^{2+}/Mg^{2+}/B_{12}$, демпинг-синдрома, хронической боли и кахексии [6–8]. Эти нарушения усугубляются иммуноопосредованными токсичностями, приводящими к гипокальциемии и гипомagneмией [9]. Гипомagneмия подавляет функцию $CD8^{+}$ Т-клеток через снижение экспрессии LFA-1, ослабляя противоопухолевый ответ [10].

На сегодняшний день недостаточно данных о влиянии пострезекционных нарушений на исходы иммунотерапии и роли реабилитации [11]. Цель исследования – оценить эффективность комплексной реабилитации у пациентов с гастрэктомией.

Материалы и методы

Дизайн и популяция исследования. Проведено проспективное, открытое, рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами в период с января 2021 г. по декабрь 2025 г. на базе ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», КБ № 1 и № 2 АО «МЕДСИ». Исследование не было ослепленным в силу невозможности замаскировать комплексную реабилитационную программу, включающую поведенческие и аппаратные вмешательства. Все пациенты и исследователи были информированы о принадлежности к группе. В исследование включены 168 пациентов с гистологически подтвержденным метастатическим раком желудка, ECOG 0–2, получающих пембролизумаб или ниволумаб в 3–4 линиях терапии.

Группы: экспериментальная (n=82): иммунотерапия + комплексная реабилитация; контрольная (n=86): только иммунотерапия в стандартном сопровождении.

Подгруппы: с гастрэктомией в анамнезе (n=84: 41 – в экспериментальной, 43 – в контрольной группе) и без нее (n=84).

Комплексная реабилитационная программа включала:

- Нутритивную поддержку: сипинговые смеси (18 г белка/100 мл), индивидуальный расчет калорийности (25–30 ккал/кг/сут).
- И-нгаляции H_2/O_2 (66,7/33,3 %): 2 л/мин, 60–90 мин/день, 5 дней/неделю, 6 месяцев.
- Общую магнитотерапию («Магнитотурботрон»): 10 процедур по 15 мин с 12-й недели.
- Психологическую коррекцию: КПТ, EMDR, релаксационные техники (индивидуально 1 раз в 2 недели, групповые – 1 раз в неделю).
- Коррекцию водно-электролитного баланса: мониторинг и коррекция Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^{+} , K^{+} .

Методы оценки: PNI, NRS-2002, азотистый баланс, EORTC QLQ-C 30, HADS, MARS, iRECIST 1.1.

Расчет выборки

Априорный расчет выполнен на основе частоты iCPD среди пациентов с iUPD. Согласно данным исследований ATTRACTION-2 и KEYNOTE-061 [12,13], ожидаемая частота iCPD в контроле – 70–75%. При снижении до 45%, $\alpha=0,05$, мощность 80%, необходимый объем подгруппы – 38 пациентов. С учетом потерь (10%) – 42 на группу. Общий объем – 168. Расчет выполнен в G*Power 3.1.

Статистика

Анализ – в SPSS 25.0 и Python. Для множественных сравнений – поправка Бенжамини–Хохберга (FDR, $q<0,05$). $p<0,05$ – значимо.

Результаты

Базовые характеристики

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, PD-L1-статусу, ECOG. Среди пациентов с гастрэктомией (n=84) исходный PNI был достоверно ниже ($34,66 \pm 2,8$ против $38,15 \pm 3,5$; $p=0,0047$). У 96,4% данной подгруппы $PNI<35$, что соответствовало тяжелой нутритивной

недостаточности. Также выявлялись гипокальциемия ($2,05 \pm 0,15$ ммоль/л) и гипомagneмия ($0,61 \pm 0,09$ ммоль/л). Хронический болевой синдром подтвержден у 78,6%.

У пациентов с гастрэктомией в экспериментальной группе наблюдалась инверсия нутритивного статуса: их PNI превысил показатели пациентов без операции (56,2 против 52,8).

На *графике 1* отражен максимальный метаболический эффект у пациентов после гастрэктомии: прирост PNI составил +21,54 против +14,65 у пациентов без операции ($p=0,01$).

Психологические и поведенческие исходы

Уровень тревожности по HADS снизился на -6,1 (vs -0,8 в контроле, $p<0,001$), депрессия – на -5,3 (vs -0,6, $p<0,001$). Приверженность к терапии (MARS $\geq 80\%$) составила 95,1% против 72,1% ($p<0,001$). Шансы на прекращение терапии по психологическим причинам снизились в 3,2 раза (OR=0,31).

Экспоненциальное снижение тревоги в экспериментальной группе подтверждает высокую эффективность психологической коррекции в уязвимой подгруппе (*график 2*).

Онкологические исходы. При оценке 42 пациентов с iUPD на 8-й неделе, в подгруппе с гастрэктомией и реабилитацией частота iCPD на 16-й неделе составила 45,0% против 72,3% в контроле ($p=0,05$).

Оценка противоопухолевого ответа

Для оценки эффективности терапии использовались критерии iRECIST 1.1. Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием выполнялась на исходном уровне, на 8-й и 16-й неделях терапии.

Согласно iRECIST 1.1:

- при выявлении признаков прогрессирования на 8-й неделе устанавливался статус iUPD (initial unconfirmed progressive disease);
- для подтверждения прогрессирования повторная КТ проводилась через 4–8 недель (не позднее 16-й недели);
- при подтверждении роста опухолевых очагов на второй КТ статус изменялся на iCPD (confirmed progressive disease).

В анализе онкологических исходов учитывалась доля пациентов с iUPD на 8-й неделе, среди которых определялась частота перехода в iCPD к 16-й неделе внутри каждой группы отдельно.

Так, среди пациентов с гастрэктомией в анамнезе:

- в экспериментальной группе ($n=41$) iUPD на 8-й неделе зафиксирован у 20 пациентов (48,8%), из которых к 16-й неделе статус iCPD подтвердился у 9 (45,0% от подгруппы с iUPD);

Таблица 1
Динамика ключевых показателей у пациентов с гастрэктомией через 6 месяцев терапии

Показатель	Группа ИКТ+Р (n=41)	Группа ИКТ (n=43)	p
PNI, M $\pm$ SD	56,2 $\pm$ 4,3	26,5 $\pm$ 3,2	<0,001
Азотистый баланс, г/сут	+5,2 $\pm$ 2,7	-3,1 $\pm$ 2,3	0,03
Ca ²⁺ , ммоль/л	2,31 $\pm$ 0,14	2,05 $\pm$ 0,17	<0,05
Mg ²⁺ , ммоль/л	0,87 $\pm$ 0,11	0,70 $\pm$ 0,13	<0,05
NRS ≥ 3 , %	29,3	65,1	<0,001
Приверженность (MARS $\geq 80\%$)	95,1 %	72,1 %	<0,001

Таблица 2
Качество жизни по EORTC QLQ-C 30 через 6 месяцев у пациентов с гастрэктомией ($\Delta\%$)

Домен	Группа ИКТ+Р	Группа ИКТ	p
Общее качество жизни	+15,2%	-3,1%	<0,05
Физическое функционирование	+14,8%	-4,2%	<0,05
Эмоциональное функционирование	+12,1%	-1,8%	<0,05
Боль	-55,6%	-8,4%	<0,001
Усталость	-20,3%	+5,7%	<0,05

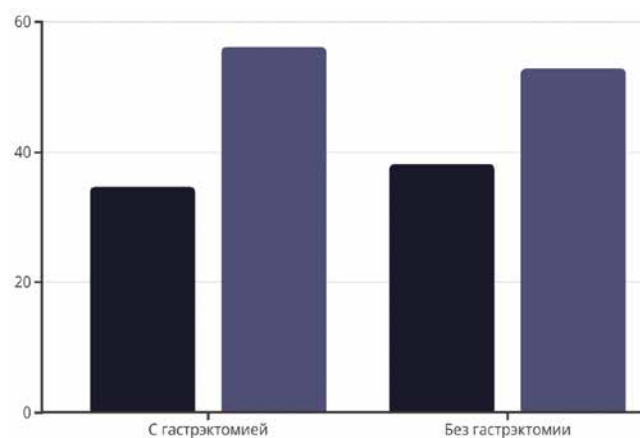


График 1. Динамика PNI в подгруппах с гастрэктомией и без нее

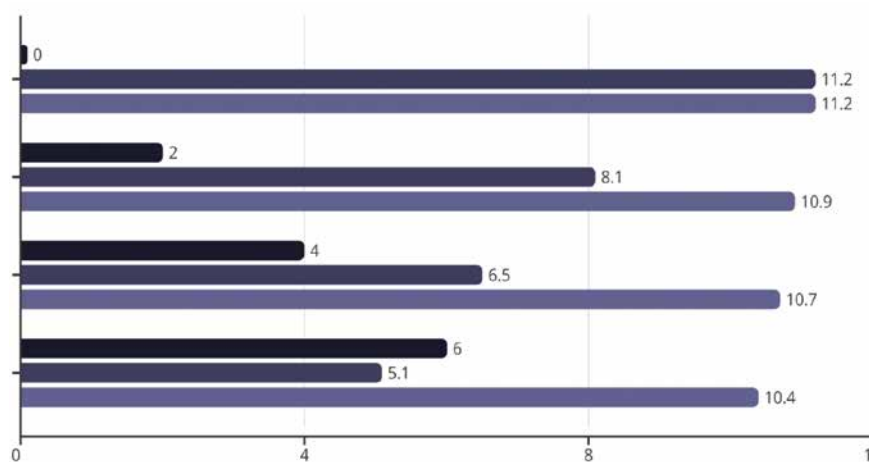


График 2. Динамика уровня тревожности по шкале HADS у пациентов с гастрэктомией

Таблица 3
Причины прекращения терапии у пациентов с гастрэктомией

Причина	Группа ИКТ+Р (n=41)	Группа ИКТ (n=43)	ОР (95% ДИ)	p
Психологические трудности	2,4% (n=1)	7,0% (n=3)	0,31 (0,14–0,68)	0,003
Токсичность ИТ ≥3 ст.	3,7%	4,7%	—	>0,05
Прогрессирование	6,1%	7,0%	—	>0,05

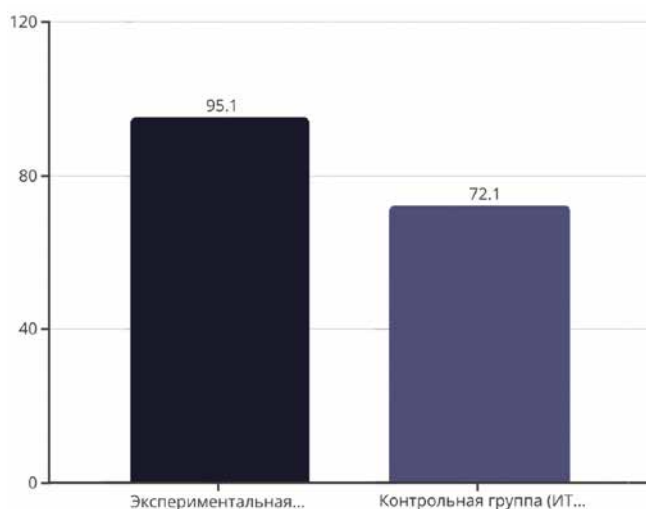


График 3. Приверженность к терапии (MARS ≥80%) у пациентов с гастрэктомией

– в контрольной группе (n = 43) iUPD на 8-й неделе отмечен у 22 пациентов (51,2%), из которых iCPD подтвердился у 16 (72,7% от подгруппы с iUPD).

Различие в частоте подтвержденного прогрессирования между группами было статистически значимым (p = 0,048, χ^2 -тест).

Различие в 23,0 процентных пунктов (95,1% vs 72,1%, p<0,001) подчеркивает ключевую роль реабилитации в сохранении терапевтического курса (график 3).

Обсуждение

Гастрэктомия в анамнезе выявляется как независимый фактор риска тяжелой метаболично-нутритивной недостаточности у пациентов с метастатическим раком желудка на фоне иммунотерапии. Пострезекционный синдром приводит к мальабсорбции кальция и магния, что, согласно недавним иммунологическим данным, напрямую подавляет функцию CD8⁺ Т-лимфоцитов через снижение экспрессии LFA-1 [12], формируя «метаболично-иммунный дефицит» и, вероятно, снижая эффективность иммунотерапии.

Комплексная реабилитация продемонстрировала значимый эффект именно в этой уязвимой подгруппе. Улучшение нутритивного статуса (прирост PNI на +21,5), нормализация азотистого баланса и электролитов, снижение боли и тревожности соответствуют как отечественным рекомендациям [4], так и международным стандартам онкореконвалесценции [14, 24]. Достижение положительного азотистого баланса – редкое явление при метастатическом раке – свидетельствует о переходе от катаболизма к анаболизму и восстановлении мышечной массы.

Снижение частоты подтвержденного прогрессирования (iCPD: 45,0% vs 72,3%; p = 0,048) среди пациентов с iUPD указывает на возможный противоопухолевый эффект, связанный с восстановлением иммунной функции и снижением системного воспаления [10, 13]. При этом различия в объективном ответе (19,3% vs 17,0%) не достигли статистической значимости, а данные по общей и безрецидивной выживаемости не оценивались – это ограничивает клиническую интерпретацию онкологических результатов.

Расчет выборки базировался на данных крупных рандомизированных исследований: ATTRACTION-2 (ниволумаб в 3–4 линиях терапии у резистентных пациентов) [5], KEYNOTE-061 (пембролизумаб у PD-L1+ больных) [16] и CheckMate 649 (первую линию у всех комерций) [3], что повышает обоснованность ожидаемой частоты iCPD (70–75% в контроле) [5, 16].

Хотя H₂/O₂-ингаляции и магнитотерапия применялись как патофизиологически обоснованные компоненты, их вклад не оценивался изолированно. Все результаты достигнуты в рамках мультидисциплинарного подхода, соответствующего современным принципам онкологической реабилитации [4, 14, 24]. Для подтверждения клинической значимости и выявления ключевых драйверов терапевтического эффекта необходимы дальнейшие исследования с оценкой выживаемости и факторной рандомизацией компонентов реабилитации.

Выводы

- 1) Пациенты с гастрэктомией в анамнезе формируют уязвимую подгруппу с выраженным пострезекционным синдромом мальабсорбции, электролитной недостаточности и нутритивной дезадаптации, что ухудшает переносимость иммунотерапии.
- 2) Комплексная реабилитация достоверно корректирует нутритивный статус (PNI +21,5), нормализует электролитный баланс (Ca²⁺, Mg²⁺) и азотистый обмен.
- 3) Реабилитация значительно улучшает качество жизни, особенно по доменам боли (–55,6%) и физического функционирования (+14,8%).
- 4) У пациентов с неподтвержденным прогрессированием реабилитация снижает риск истинного прогрессирования на 27,3%.
- 5) Приверженность к терапии повышается на 23,0 процентных пункта за счет снижения тревожности и депрессии.
- 6) Результаты обосновывают необходимость внедрения персонализированных реабилитационных протоколов для пациентов с пострезекционным статусом в стандарты онкологической помощи.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году. Медицинский алфавит. 2024; (1): 12–18. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023. Medical alphabet. 2024; (1): 12–18. (In Russ.).
2. Уваров И.Б., Сидоров А.В., Козлов Н.А. Хроническая боль у пациентов с метастатическим раком желудка: частота и особенности терапии // Инновационная медицина Кубани. 2024; (1): 34–42. Uvarov I.B., Sidorov A.V., Kozlov N.A. Chronic pain in patients with metastatic gastric cancer: frequency and features of therapy // Innovative medicine of Kuban. 2024; (1): 34–42. (In Russ.).
3. Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M. et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer (CheckMate 649) // Lancet. 2021. Vol. 398, № 10294. P. 27–40. DOI: 10.1016/S0140-6736 (21) 00797-2

4. Клинические рекомендации по онкологической реабилитации / Минздрав РФ. Версия 2023. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 11.11.2025).
5. Clinical guidelines for oncology rehabilitation / Ministry of Health of the Russian Federation. Version 2023. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (date of access: 11.11.2025). [In Russ.].
6. Kang Y.K., Boku N., Satoh T. et al. Nivolumab in advanced gastric cancer refractory to chemotherapy (ATTRACTION-2) // *Lancet*. 2017. Vol. 390, № 10111. P. 2461–2471. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5
7. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline // *Ann Oncol*. 2023. Vol. 34, № 5. P. 398–414. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.02.004
8. Johannet P., Sawyers A., Qian Y. et al. Baseline prognostic nutritional index and changes in BMI predict immunotherapy response // *J Immunother Cancer*. 2020. Vol. 8, № 2. Art. e001674. DOI: 10.1136/jitc-2020-001674
9. Fearon K., Strasser F., Anker S.D. et al. Definition and classification of cancer cachexia // *Lancet Oncol*. 2011. Vol. 12, № 5. P. 489–495. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70293-8
10. Arts N., Conchillo J.M., Masclee A.A. M. et al. Pathophysiology and management of dumping syndrome // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 19, № 9. P. 601–615. DOI: 10.1038/s41575-022-00641-2
11. Bosetti F., Mariani L., Lo Vullo S. et al. The effect of gastrectomy on the nutrition of cancer patients // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, № 5. P. 2208–2214. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.10.005
12. Van Cauwenberge H., Verhelst D., Van Biesen W. et al. Electrolyte disorders with immune checkpoint inhibitors // *Kidney Int*. 2021. Vol. 100, № 4. P. 945–947. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.033
13. Löcherer J., Weis S., Schlicker L. et al. Magnesium sensing via LFA-1 regulates CD8⁺T cell effector function // *Cell*. 2022. Vol. 185, № 4. P. 585–602.e29. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.009
14. Zhang L., Wang F., Wang C. et al. Multidisciplinary supportive care in advanced gastric cancer // *Support Care Cancer*. 2022. Vol. 30, № 10. P. 7895–7907. DOI: 10.1007/s00520-022-07235-y
15. Argilés J.M., Busquets S., Stemmler B., López-Soriano F.J. The role of inflammation in cancer cachexia // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020. Vol. 23, № 1. P. 4–9. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000604
16. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A. et al. iRECIST: guidelines for immune checkpoint inhibitors // *Lancet Oncol*. 2017. Vol. 18, № 3. P. e143–e152. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8
17. Fuchs C.S., Özgüröğlu M., Bang Y.J. et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1+ gastric cancer (KEYNOTE-061) // *Gastric Cancer*. 2022. Vol. 25, № 1. P. 197–206. DOI: 10.1007/s10120-021-01227-z
18. Xia C., Wang Y., Liu X. et al. Hydrogen inhalation improves fatigue and quality of life in head and neck cancer (H2-REHAB) // *Front Oncol*. 2023. Vol. 13. Art. 1125876. DOI: 10.3389/fonc.2023.1125876
19. Zhang Y., Liu D., Wang L. et al. Effects of H₂/O₂ inhalation on acid-base balance in advanced lung cancer // *Respir Med*. 2023. Vol. 215. Art. 107812. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107812
20. Tanaka Y., Sato K., Nakao A. et al. Hydrogen/oxygen inhalation for chemotherapy-related cognitive impairment (HYDRO-COG) // *J Neuro-Oncol*. 2024. Vol. 167, № 2. P. 301–310. DOI: 10.1007/s11060-024-04575-1
21. Wang Z., Liu M., Zhao Y. et al. Prevention of paclitaxel-induced neuropathy by H₂/O₂ inhalation // *Support Care Cancer*. 2023. Vol. 31, № 9. Art. 542. DOI: 10.1007/s00520-023-08007-6
22. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant // *Nat Med*. 2007. Vol. 13, № 6. P. 688–694. DOI: 10.1038/nm1577
23. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer // *Clin Nutr*. 2021. Vol. 40, № 5. P. 2898–2913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.009
24. Arends J., Strasser F., Gonella S. et al. Cancer cachexia: ESMO Guidelines // *ESMO Open*. 2021. Vol. 6, № 3. Art. 100092. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100092
25. Baldwin C., Spiro A., Ahern R. et al. Oral nutritional interventions for people with cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. 2022. Vol. 8. Art. CD013463. DOI: 10.1002/14651858.CD013463.pub2
26. Lu Z., Fang Y., Liu C. et al. Early interdisciplinary supportive care in metastatic esophago-gastric cancer // *J Clin Oncol*. 2021. Vol. 39, № 7. P. 748–756. DOI: 10.1200/JCO.20.02084

Статья поступила / Received 13.11.2025
Получена после рецензирования / Revised 18.11.2025
Принята в печать / Accepted 21.11.2025

Сведения об авторах

Мочалова Анастасия Сергеевна^{1,2,3,4}, д.м.н., профессор кафедры факультетской и эндоскопической хирургии³, доцент кафедры⁴, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии². ORCID: 0000-0002-7681-5383
Огородников Виталий Александрович^{1,2}, врач-онколог, химиотерапевт². E-mail: pspu-pmr@yandex.ru. ORCID: 0009-0009-0788-1465
Каблуков Алексей Александрович^{1,2}, врач-онколог, химиотерапевт². ORCID: 0009-0001-8279-4515

¹ ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

² АО «Группа компаний «МЕДСИ», Клиническая больница «Медси» в Отрадном, Московская область, г.о. Красногорск, пос. Отрадное, Россия

³ ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», г. Нальчик, Россия

⁴ ГОУ «Приднестровский государственный университет им. Т. Г. Шевченко», г. Тирасполь, Россия

Автор для переписки: Огородников Виталий Александрович.
E-mail: pspu-pmr@yandex.ru

Для цитирования: Мочалова А.С., Огородников В.А., Каблуков А.А. Влияние пострезекционного синдрома на переносимость и эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатическим раком желудка: результаты проспективного исследования. Медицинский алфавит. 2025; (33): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-13-17>

About authors

Mochalova Anastasia S.^{1,2,3,4}, Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Faculty and Endoscopic Surgery³, associate professor at Dept⁴, head of Dept of Antitumor Drug Therapy². ORCID: 0000-0002-7681-5383
Ogorodnikov Vitaly A.^{1,2}, oncologist, chemotherapist². E-mail: pspu-pmr@yandex.ru. ORCID: 0009-0009-0788-1465
Kablukov Alexey A.^{1,2}, oncologist, chemotherapist². ORCID: 0009-0001-8279-4515

¹ Russian Scientific Center of Surgery named after academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

² JSC “MEDSI Group of Companies”, “Medsi” Clinical Hospital in Otradnoye, Moscow Region, Krasnogorsk Urban District, Otradnoye Settlement, Russia

³ Kabardin-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov, Nalchik, Russia

⁴ Transnistrian State University named after T. G. Shevchenko, Tiraspol, Russia

Corresponding author: Ogorodnikov Vitaly A. E-mail: pspu-pmr@yandex.ru

For citation: Mochalova A.S., Ogorodnikov V.A., Kablukov A.A. The impact of postresection syndrome on tolerability and efficacy of immunotherapy in patients with metastatic gastric cancer: results of a prospective study. Medical alphabet. 2025; (33): 13–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-13-17>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-33-17-21

Клинический случай: ниволумаб в 3-й линии лечения рака желудка

И. А. Чернопотова, Ю. Н. Видющенко, А. А. Аксарин

БУ «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак желудка по-прежнему занимает высокое место в мире как в структуре заболеваемости, так и смертности. У большинства пациентов заболевание диагностируется при местнораспространенной или метастатической стадии, в связи с чем общая пятилетняя выживаемость не превышает 35%. Причиной диагностики опухоли желудка на поздних стадиях является отсутствие патогномоничной клинической симптоматики на этапе локализованного процесса и отсутствие скрининга в России. Классическим подходом в лечении метастатического рака желудка является химиотерапия. Внедрение в клиническую практику иммунотерапии кардинально изменило подходы к лечению диссеминированного рака желудка, что позволило увеличить продолжительность и качество жизни больных. Согласно клиническим рекомендациям в третьей и последующих линиях лечения рака желудка пациентам в удовлетворительном состоянии показано применение иммунотерапии ниволумабом в целях улучшения выживаемости пациентов. Ниволумаб (вне зависимости от уровня PD-L1) в большинстве исследований показал превосходную общую выживаемость. Статья посвящена описанию клинического случая успешного лечения пациента с диссеминированным раком желудка в третьей линии препаратом ниволумаб. В статье отражены результаты лечения, обследования, оценена эффективность лечения. Статья иллюстрирована оригинальными компьютерными томограммами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онкология, рак желудка, химиотерапия, иммунотерапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case: Nivolumab in 3rd line treatment of gastric cancer

I. A. Chernopyatova, Y. N. Vidyushchenko, A. A. Aksarin

Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

SUMMARY

Gastric cancer still occupies a high place in the world in the structure of morbidity and mortality. In most patients, stomach cancer is locally advanced or metastatic, and therefore the 5-year overall survival rate does not exceed 35%. The reason is the lack of clinical symptoms at the stage of the localized process and screening in the Russian Federation. The introduction of immunotherapy into clinical practice has radically changed approaches to the treatment of metastatic gastric cancer, which has increased the duration and quality of life of patients. According to the clinical recommendations of gastric cancer used in the third and subsequent lines of treatment, patients in satisfactory general condition are shown to use nivolumab immunotherapy in order to improve patient survival. Nivolumab (regardless of PD-L1 level) has shown excellent overall survival in most studies. The article describes a clinical case of Nivolumab treatment in a patient with disseminated gastric cancer in 3 lines. The article reflects the results of treatment and examination, evaluates the effectiveness of treatment and makes a conclusion. The article is illustrated with original CT scans.

KEYWORDS: oncology, stomach cancer, chemotherapy, immunotherapy.

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

Введение

Рак желудка занимает четвертое место в мире в структуре онкологических заболеваний (970 000 случаев, 4,9%). В структуре смертности рак желудка (РЖ) занимает пятое место (660 000 случаев смерти, 6,8%). По прогнозам ВОЗ к 2050 году удвоится количество новых случаев РЖ [1]. В РФ рак желудка занимает пятое место среди всех онкологических нозологий и третье место по смертности. Мужчины заболевают РЖ в 1,3 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет [2]. Заболеваемость раком желудка, в более молодом возрасте, до 50 лет, в последние годы постепенно увеличивается по всему миру. Помимо инфицирования *Helicobacter Pylori*, возникновение рака желудка связано с генетическими факторами риска, а также с образом жизни, таким как употребление алкоголя и табакокурение [3]. У 62% пациентов рак желудка диагностируется на местнораспространенной или метастатической стадии, в связи с чем общая пятилетняя выживаемость не превышает 35% [4]. Причиной является отсутствие клинической симптоматики на этапе локализованного процесса и скрининга в РФ. Внедрение популяционного скрининга в некоторых азиатских странах с высокими показателями заболеваемости раком желудка привело к более ранней диагностике. Так, например, Корейская национальная программа скрининга рака желудка рекомендует выполнять ЭГДС раз в 2 года для людей в возрасте старше 40 лет [5].

Больным с диссеминированным раком желудка показано лекарственное лечение с целью увеличения продолжительности жизни и/или улучшения ее качества [6]. Тактика лечения зависит от состояния пациента и наличия сопутствующих заболеваний, а также от профиля токсичности схемы лечения. Комбинированные схемы лечения обеспечивают более высокую частоту ответа на лечение и улучшают выживаемость по сравнению с монотерапией [7]. Дуплетная комбинация препаратов платины с фторпиримидинами считается стандартом лечения. При HER 2-положительном прогрессирующем

раке желудка рандомизированное исследование III фазы ToGA продемонстрировало значительное улучшение выживаемости при добавлении трастузумаба. В качестве терапии второй линии для пациентов с удовлетворительным состоянием здоровья рекомендуются таксаны (доцетаксел, паклитаксел) или иринотекан. Два исследования III фазы показали, что моноклональное антитело против VEGFR 2 – рамуцирумаб в качестве монотерапии или в сочетании с паклитакселем увеличивает общую выживаемость [8]. В исследовании третьей фазы REGARD было показано, что рамуцирумаб увеличивает продолжительность жизни на 1,4 месяца по сравнению с плацебо при лечении прогрессирующей аденокарциномы желудка второй линии [7].

В последнее десятилетие блокада иммунных контрольных точек стала перспективной стратегией лечения целого ряда злокачественных опухолей. К ней относятся моноклональные антитела, которые ингибируют белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), PD-L1 и цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4).

Ингибирование иммунных контрольных точек является новым стандартом таргетной терапии при лечении распространенного или метастатического рака желудка и представлено в различных комбинациях с химиотерапией и без нее в каждой линии терапии в клинических исследованиях. Сочетание ниволумаба и химиотерапии в терапии первой линии улучшает общую выживаемость у пациентов с положительным статусом PD-L1 (CHECKMATE-649) и пембролизумаб в сочетании с химиотерапией при CPS ≥ 10 (KEYNOTE-590).

Ниволумаб продемонстрировал превосходную общую выживаемость независимо от экспрессии PD-L1 в третьей линии терапии в Японии (ATTRACTION-02). Пембролизумаб продлевал продолжительность ответа у PD-L1-положительных пациентов в США у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 1 (KEYNOTE-059) [9].

Согласно клиническим рекомендациям лечение рака

желудка в третьей и последующих линиях показано пациентам в удовлетворительном состоянии с применением иммунотерапии ниволумабом (по 3 мг/кг 1 раз в 2 недели) в целях улучшения выживаемости пациентов. [2]

В соответствии с инструкцией к препарату ниволумаб возможно применять в следующих режимах: по 3 мг/кг 1 раз в 2 недели или по 240 мг 1 раз в 2 недели или по 480 мг 1 раз в 4 недели.

Клинический случай

Пациент мужского пола, 54 лет.

Диагноз: Рак кардиального отдела желудка с переходом на пищевод T4N1M1 (hep) IV стадия (Siewert III). Операция 06.06.19: лапароскопия, биопсия печени 6 курсов 1 линии ПХТ (DCF). Прогрессирование – 11.2019 г.: продолженный рост mts печени. 3 курса 2 линии ПХТ (FOLFIRI). Прогрессирование – 02.2020 г.: метастазы в лимфоузлы ворот печени. 3 линия ИТ (ниволумаб). ПГИ: железисто-плоскоклеточный рак, HER2neu 0. (C16.0)

Экспрессия PD-L1 в опухоли и определения MSI не проводилась, ввиду потери гистологических препаратов пациентом.

В марте 2019 года появились признаки дисфагии.

Обратился в поликлинику, выполнена фиброгастродуоденоскопия. По данным ФГС от 05.03.2019 – по задней стенке кардии с переходом на субкардиальный отдел образование блюдцеобразной формы. Выполнена биопсия образования. ИГХ 20.03.2019 – картина наиболее соответствует плоскоклеточной карциноме без признаков ороговения (ICD-O code 8070/30).

Эзофагогастродуоденоскопия повторно выполнена 05.04.2019. В1. кардиального отдела желудка. Диффузный атрофический гастрит.

ПГИ 08.04.2019 – гистологическая картина подозрительна в отношении аденокарциномы.

ИГХ 22.04.2019: умеренно/низкодифференцированная аденокарцинома желудка.

Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием 21.05.2019. Диагностирована смешанная эмфизема легких и дегенеративные изменения грудного отдела позвоночника.

Выполнена компьютерная томография ОБП 27.05.2019 – данные за ЗНО кардиального отдела желудка с распространением на дистальный отдел пищевода. Метастазы в регионарные лимфоузлы, в печень (в 7 сегменте печени очаг 6 мм.)

06.06.2019 выполнена диагностическая лапароскопия, биопсия печени. Интраоперационно в правой доле печени в IV и V сегментах подкапсульно выявлено два метастаза по 1 см в диаметре. В III сегменте печени выявлены два метастаза 1,5 см и 0,5 см в диаметре. Выполнена тотальная биопсия метастаза III сегмента печени.

ПГИ от 23.08.2019: морфологическая картина соответствует железисто-плоскоклеточному раку, низкой

степени дифференцировки (Grade3) 8560/3.

Проведено 6 курсов первой линии ПХТ (DCF, последний курс 23.11.2019 г.).

Выполнена контрольная компьютерная томография ОБП 15.11.2019 г. КТ признаки метастатического поражения печени. Два самых крупных 51,7 мм и 57,9 мм в диаметре. Отмечена отрицательная динамика в виде роста метастазов в печени.

Произведена смена схемы лекарственной терапии. Проведено три курса второй линии (FOLFIRI, последний курс 18.12.2019 г.).

Выполнена контрольная КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства 22.02.2020 г. КТ признаки метастатического поражения печени (структура неоднородная за счет разнокалиберных гиподенсивных образований, местами сливающихся друг с другом. Два самых крупных 45,3 мм и 52,5 мм. Появление метастазов в лимфоузлах ворот печени. КТ признаки МТС поражения печени, внутрибрюшных лимфоузлов (прогрессирование процесса по RECIST 1.1 (появление вторично пораженных лимфоузлов в воротах печени) (рис. 1).

25.02.2020 г. Рентгенография легких: патологических изменений органов грудной полости не выявлено.

УЗИ периферических лимфоузлов от 25.02.2020 г. патологии не выявлено.

27.02.2020 Эзофагогастродуоденоскопия: диффузный атрофический гастрит. Рубец субкардиальной области желудка.

На консилиуме онкологов 27.02.2020 г. принято решение, учитывая неэффективность проведенной ранее химиотерапии, отсутствие сведений о PDL статусе и уровне микросателлитной нестабильности опухоли, пациенту назначена иммунотерапия препаратом Ниволумаб по 480 мг каждые 4 недели.

При контрольных обследованиях (КТ ОБП) 05.2020 г. выявлена положительная динамика в виде уменьшения количества очагов в печени и лимфоузлов ворот печени. Лечение продолжено по прежней схеме.

При обследованиях (КТ ОБП и ОЗП) 08.2020 г., 04.12.2020 г. и 06.03.2021 г. отмечена стабилизация: многоочаговые метастазы печени, по сравнению с исследованием от 04.12.2020 г. – без динамики, стабилизация. Лечение продолжено по прежней схеме.

При контрольном обследовании (КТ ОБП и ОЗП) 24.06.2021: по сравнению с исследованием от 06.03.2021 – количество и локализация метастазов осталось прежним, размеры уменьшились на 18 % (рис. 2). Заключение:



Рисунок 1. Компьютерная томография органов брюшной полости 22.02.2020 г.



Рисунок 2. Компьютерная томография органов брюшной полости 24.06.2021 г.

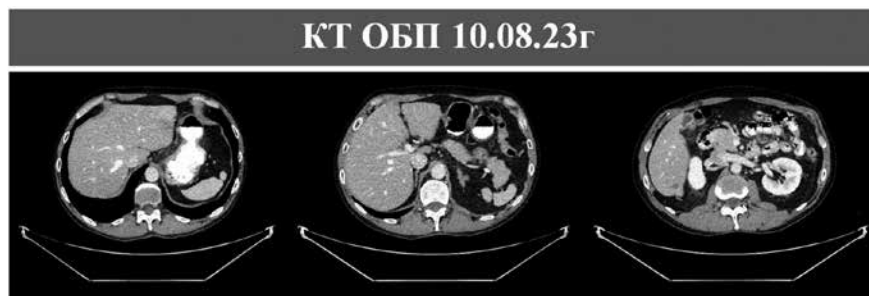


Рисунок 3. Компьютерная томография органов брюшной полости 10.08.2023 г.



Рисунок 4. Компьютерная томография органов брюшной полости 01.04.2024 г.



Рисунок 5. Компьютерная томография органов брюшной полости 25.11.2024 г.



Рисунок 6. Компьютерная томография органов грудной клетки 25.11.2024 г.

Вторичное поражение печени, хронический холецистит, увеличение размеров левого надпочечника без дополнительных образований – без динамики, кисты почек.

Лечение ниволумабом продолжено по прежней схеме.

При очередных контрольных исследованиях по КТ ОБП и ОЗП 24.09.2021 г., 10.01.2022 г., 31.03.2022 г., 22.07.2022, 13.12.2022, 13.03.2023: отмечено постепенное уменьшение размеров и количества метастазов в пече-

ни. Частичный регресс по Recist 1.1, (уменьшение размеров на 34%).

При очередном обследовании по КТ ОБП и ОЗП (10.08.2023 г.): в венозную фазу контрастирования в печени выявляются немногочисленные умеренно гиподенсивные очаги. Количество и размеры по сравнению с предыдущим исследованием прежние. КТ-признаки ретикулярных изменений в дорсальных отделах нижних долей легких. Заключение: КТ-признаки мтс-поражения печени (без динамики) (рис. 3).

При очередном обследовании по КТ ОБП и ОЗП 01.04.2024: КТ-признаки холецистита; признаки стеатоза печени I ст; признаки слабо выраженной гиперплазии левого надпочечника; парапельвикальные кисты почек; кисты левой почки (Bosniak I). Метастазы в печени не определяются (рис. 4).

Компьютерная томография ОГК 01.04.2024 г.: КТ-картина наличия ретикулярных изменений нижних долей легких с обеих сторон с большей степенью вероятности, как исход лекарственного пневмонита; в сравнении с исследованием от 28.11.2023 отмечается увеличение объема и выраженности изменений. КТ-картина наличия единичного увеличенного лимфоузла бифуркационной группы (единичный увеличенный до 11 мм по короткой оси бифуркационной группы, патологического накопления контрастного вещества не отмечено.

Всего проведен пятьдесят один курс третьей линии иммунотерапии препаратом ниволумаб. Последнее введение препарата 01.08.2024 г. Полный регресс метастатических опухолевых очагов в печени и первичной опухоли в желудке. В связи с непереносимой токсичностью, развитием пневмонита, лечение препаратом ниволумаб было остановлено.

При контрольных обследованиях данных за прогрессирование заболевания нет.

Фиброгастродуоденоскопия (18.11.2024 г.): при ретроградном осмотре в субкардии слизистая очагово гиперемирована, визуализируется белесоватый звездчатый рубец до 0,7 см без патологических разрастаний. Привратник полностью смыкается, свободно проходим. Заключение: Диффузный атрофический гастрит. Рубец субкардиальной области желудка.

Компьютерная томография ОБП 25.11.2024 г.: КТ- признаки стеатогепатоза, печень однородная. КТ-признаки нодулярной гиперплазии левого надпочечника. Признаки кисты левой почки (Bosniak 1), парапельвикальных кист (рис. 5).

КТ ОГК 25.11.2024 г.: Пневматизация легких сохранена. имеются ретикулярные изменения, участки «матового» стекла. Справа в S2, слева в S1/2 – участки консолидации. КТ-признаки интерстициальных изменений в легких. В динамике – увеличение объема поражения (рис. 6). По поводу пневмонита пациент получил лечение глюкокортикостероидами. Одышка у пациента купирована. При физической нагрузке беспокоит редкий сухой кашель. Общее состояние удовлетворительное.

КТ ОГК 24.04.2025 г.: КТ-признаки интерстициальных изменений в легких. Определяется положительная динамика в виде уменьшения выраженности интерстициальных изменений в легких.

Компьютерная томография ОБП 24.04.2025 г.: КТ- признаки стеатоза печени III степени. КТ-признаки нодулярной гиперплазии левого надпочечника. КТ-признаки кисты левой почки, (Bosniak 1), парапельвикальных кист (рис. 8).

Полный регресс и отсутствие проявления болезни наблюдается в течение девяти месяцев после прекращения лечения ниволумабом. Самочувствие у пациента хорошее. Он вернулся к работе. Общее состояние удовлетворительное.

Заключение

В описанном клиническом случае пациенту была назначена иммунотерапия ниволумабом. Индивидуальный план лечения был сформирован на основании экстраполяции результатов исследований ONO-4538-12, ATTRACTION-2, CheckMate 032 [10]. В течение 54 месяцев пациенту проводилось лечение ниволумабом. Отмечен полный регресс опухолевых очагов. Препарат показал высокую эффективность. Переносимость препарата была удовлетворительная, качество жизни пациента сохранено. Данное клиническое наблюдение продемонстрировало значимую эффективность и приемлемый профиль безопасности, и дополнительно подтвердило целесообразность применения иммунотерапии (ниволумаб) в качестве переносимого и эффективного



Рисунок 7. Компьютерная томография органов грудной клетки 24.04.2025 г.



Рисунок 8. Компьютерная томография органов грудной клетки 24.04.2025 г.

лечения в третьей линии для пациентов с прогрессирующим или метастатическим HER2-отрицательным раком желудка вне зависимости от уровня PDL-1.

Список литературы / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. <https://www.who.int/ru/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services> Date of access: 13.12.2024
2. Клинические рекомендации. Рак желудка. Год утверждения: 2020. Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1 Дата обращения: 13.12.2024. Clinical recommendations. Stomach cancer. Year of approval: 2020. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1 Date of request: 13.12.2024.
3. Wen-Long Guan, Ye He, Rui-Hua Xu. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *Journal of Hematology & Oncology* volume 16, Article number: 57 (2023) <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-023-01451-3> Date of request: 13.12.2024
4. Седова М.В., Батов М.А., Третьяк В.С., Коломейцева А.А. и др. Эволюция лекарственной терапии у пациентов с резектабельным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода. Исследования и практика в медицине. 2023; 10 (2): 80–93. DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-2-8 Sedova M. V., Batov M. A., Tretyak V. S., Kolomeitseva A. A. and others. The evolution of drug therapy in patients with resectable gastric cancer and esophageal-gastric junction. *Research and practice in Medicine*. 2023; 10 (2): 80–93. (In Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2023-10-2-8
5. Пураев Д.М., Любченко А.Н., Рябов А.Б., Каприн А.Д. Рак желудка у молодых пациентов, литературный обзор. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22 (6): 153–171. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-153-171 Pugaev D. M., Lyubchenko A. N., Ryabov A. B., Kaprin A. D. Stomach cancer in young patients, a literary review. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22 (6): 153–171. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-153-171
6. Бесова Н.С., Болотина Л.В., Гамаюнов С.В., Калинин А.Е. и др. Рак желудка. Злокачественные опухоли. 2024; 14 (3). 241–262. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1–13 Besova N. S., Bolotina L. V., Gamayunov S. V., Kalinin A. E. and others. Stomach cancer. *Malignant tumors*. 2024; 14 (3). 241–262. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1–13
7. Smita Joshi, Brian D Badgwell. Current Treatment and Recent Progress in Gastric Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021 Feb 16;71(3):264–279. DOI: 10.3322/caac.21657
8. C. Coultzac, S. Pernot, N. Chaput, A. Zaanan. Immunotherapy in advanced gastric cancer, is it the future? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019; 133. 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.007>
9. Anica Högner, Markus Moehler. Immunotherapy in Gastric Cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(3):1559–1574. DOI: 10.3390/curroncol29030131
10. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E., et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1; 36 (28): 2836–2844.

Статья поступила / Received 17.02.2025

Получена после рецензирования / Revised 29.11.2025

Принята в печать / Accepted 01.12.2025

Сведения об авторах

Чернопяткова Ирина Александровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1.
Видющенко Юлия Николаевна, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1. E-mail: xolodno8080@gmail.com
Аксарин Алексей Александрович, д.м.н., руководитель окружного онкологического центра. E-mail: alexaa1971@mail.ru. eLibrary. SPIN: 3942-3223. ORCID: 0000-0002-7441-9846

БУ «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Россия

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

About authors

Chernopyatova Irina A., oncologist at Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1. E-mail: ChernopyatovaIA@surgutokb.ru
Vidyushchenko Yulia N., head of Dept of Drug Therapy (Chemotherapy No. 1). E-mail: xolodno8080@gmail.com
Aksarin Aleksei A., Dr Med Sci (habil.), head of District Oncology Center. E-mail: alexaa1971@mail.ru. eLibrary. SPIN: 3942-3223. ORCID: 0000-0002-7441-9846

Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

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

Для цитирования: Чернопяткова И.А., Видющенко Ю.Н., Аксарин А.А. Клинический случай: ниволумаб в 3-й линии лечения рака желудка. Медицинский алфавит. 2025; (33): 17–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-17-21>

For citation: Chernopyatova I.A., Vidyushchenko Y.N., Aksarin A.A. Clinical case: Nivolumab in 3rd line treatment of gastric cancer. *Medical alphabet*. 2025; (33): 17–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-17-21>

Рак предстательной железы: перспективы радионуклидной терапии. Обзор литературы

А. А. Васильев¹, М. Ю. Кукош^{2,3,4}, А. М. Симонян¹, В. А. Макеев¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

³ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

⁴ ООО «МЕЛАНОМА ЮНИТ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Радионуклидная терапия представляет собой динамично развивающееся направление лечения, а появление ПСМА-направленной радионуклидной терапии является инновационным прорывом в лечении больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор литературы на основе актуальных публикаций в базах данных PubMed, e.library.ru, cyberleninka.ru за период 2016–2024 гг. В обзор включены результаты ключевых клинических исследований III фазы (ALSYMPCA, VISION, PSMAfore), мет-анализов, а также данные российских исследовательских центров.

Результаты и обсуждение. Представлены современные достижения в области радионуклидной терапии рака предстательной железы, включая применение радия-223, ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 и ²²⁵Ac-ПСМА-617. Детально рассмотрены механизмы действия радиофармпрепаратов, показания к применению, результаты клинических исследований и перспективные комбинированные стратегии с иммунотерапией и таргетными препаратами. Определен профиль пациентов для каждого вида радионуклидной терапии.

Выводы. Радий-223 и ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 доказали свою эффективность в увеличении общей выживаемости пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Перспективным направлением является применение альфа-излучателей и комбинированных подходов, а также использование радионуклидной терапии на ранних стадиях заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, радионуклидная терапия, радиолигандная терапия, ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617, радий-223, ²²⁵Ac-ПСМА-617, метастатический кастрационно-резистентный рак

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prostate cancer: prospects of radionuclide therapy: literature review

А. А. Vasiliev¹, М. Yu. Kukosh^{2,3,4}, А. М. Simonyan¹, V. A. Makeev¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiology Centre, Obninsk, Russia

⁴ MELANOMA UNIT LLC, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Radionuclide therapy represents a dynamically developing treatment direction, and the emergence of PSMA-targeted radionuclide therapy is an innovative breakthrough in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.

Materials and methods. An analytical literature review was conducted based on current publications from the PubMed, e.library.ru, and cyberleninka.ru databases for the period 2016–2024. This review includes results of key phase III clinical trials (ALSYMPCA, VISION, PSMAfore), as well as data from Russian research centers.

Results and discussion. Modern advances in radionuclide therapy of prostate cancer are presented, including the use of radium-223, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, and ²²⁵Ac-PSMA-617. Mechanisms of action, indications, clinical trial outcomes, and promising combined strategies with immunotherapy and targeted agents are detailed. Patient profiles for each type of radionuclide therapy are defined.

Conclusions. Radium-223 and ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 have demonstrated effectiveness in improving overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Prospective directions include the use of alpha-emitters, combination approaches, and earlier application of radionuclide therapy in disease progression.

KEYWORDS: prostate cancer, radionuclide therapy, radioligand therapy, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, radium-223, ²²⁵Ac-PSMA-617, metastatic castration-resistant cancer

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

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний у мужчин и является пятой причиной онкологической смертности в мужской популяции во всем мире. Согласно мировой статистике, в 2022 году было выявлено свыше 1 460 000 новых случаев заболевания, а количество

летальных исходов достигло 396 000 [1]. Прогнозируется, что к 2040 году масштаб проблемы заболеваемости РПЖ существенно возрастет: ожидается около 2,4 миллиона новых диагнозов и 712 000 смертельных случаев, причем этот рост будет обусловлен исключительно демографическими факторами – старением населения и увеличением его численности в мировом масштабе [2].

Анализ статистических данных за 2023 год показал, что стандартизированный показатель заболеваемости в Российской Федерации составил 50,33 на 100 тыс. населения, а стандартизированный показатель смертности – 10,33 на 100 тыс. населения. В отчетный период зарегистрировано 58847 новых случаев заболевания среди мужчин. Следует отметить, что у 18,9% пациентов метастатический процесс диагностируется уже при первичном обращении [3].

Несмотря на то, что гормональная терапия остается фундаментальным компонентом системного лечения больных метастатическим РПЖ [4], неизбежное развитие резистентности к гормональному воздействию представляет фундаментальную проблему современной онкологии. Медиана времени до прогрессирования заболевания на фоне андроген-депривационной терапии у пациентов с метастатическим РПЖ не превышает 24 месяцев [5]. При этом, переход заболевания в кастрационно-резистентную фазу сопровождается значительным ухудшением прогноза: пятилетняя общая выживаемость не превышает 30% [6]. Костные метастазы развиваются у 90% пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком простаты (мКРРПЖ), при этом последующее формирование висцеральных метастазов ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом [6].

Растущая распространенность онкологических заболеваний, включая увеличение числа случаев метастатических [7, 8] и кастрационно-резистентных форм РПЖ, ставит перед клинической онкологией задачу разработки инновационных терапевтических подходов. Существующие методы системной терапии, несмотря на определенную эффективность, сопровождаются выраженной токсичностью, а прогноз, зачастую, остается неудовлетворительным, что требует разработки принципиально новых стратегий лечения [9]. С другой стороны, прогресс в области молекулярной диагностики способствовал формированию концепции «тераностики» – комплексного подхода, сочетающего диагностические и терапевтические компоненты [10]. Результатом этого стала разработка как инновационных лекарственных средств, так и фундаментально новых способов их доставки к определенным (таргетным) тканям.

Последние два десятилетия ознаменовались существенным прорывом в терапии РПЖ, в том числе его кастрационно-резистентных форм [5]. Терапевтический арсенал расширился за счет внедрения инновационных препаратов и методик, среди которых: химиопрепараты таксанового ряда (доцетаксел, кабазитаксел), ингибиторы андрогенного сигнала (абиратерон) и антиандрогены второго поколения (энзалутамид), PARP-ингибиторы, а также радиофармацевтические средства – радий-223 и недавно разработанный лютеций-177, конъюгированный с лигандом к простат-специфическому мембранному антигену-617 (^{177}Lu -ПСМА-617) [5, 11].

Комплексное применение этих терапевтических опций привело к значительному улучшению контроля над заболеванием, достоверному увеличению показателей общей выживаемости и существенному повышению качества жизни пациентов с метастатическим РПЖ.

Радионуклидная терапия (РНТ) имеет довольно давнюю историю применения, начиная с использования йода-131 (^{131}I) в 1940-х годах для лечения заболеваний щитовидной железы, основанного на способности тиреоцитов избирательно захватывать йод [12]. В настоящее время этот метод показывает многообещающие результаты в лечении различных онкологических заболеваний, открывая дополнительные возможности для пациентов с распространенными формами злокачественных новообразований (ЗНО), когда стандартные методы лечения исчерпывают свои возможности. Ключевое преимущество РНТ – таргетное воздействие на раковые клетки со значительно меньшим нежелательным влиянием на интактные ткани.

В обзоре подробно рассмотрены и проанализированы современные достижения в области РНТ в лечении рака предстательной железы. Особое внимание уделено инновационным методам, разработанным за последние годы, их клинической эффективности и перспективам дальнейшего применения.

Материалы и методы

Нами проведен поиск, синтез и анализ релевантных публикаций в базах данных eLibrary.ru, cyberleninka.ru, PubMed по следующим ключевым словам: «рак предстательной железы» («prostate cancer»), «радионуклидная терапия» («radionuclide therapy»), «простат-специфический мембранный антиген» («prostate-specific membrane antigen», PSMA), « ^{177}Lu -ПСМА-617» (« ^{177}Lu -PSMA-617»), «радий-223» («radium-223»), « ^{225}Ac -ПСМА-617» (« ^{225}Ac -PSMA-617»), «метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы» («metastatic castration-resistant prostate cancer», mCRPC) за период 2016–2024 гг.

Исключены тезисы конференций, диссертации и их авторефераты, описания клинических наблюдений и их серий, комментарии редакции, обзорные статьи, патенты. После изучения заголовков публикаций, оценки аннотаций и изучения текстов статей отобраны и включены в настоящий обзор 51 из них.

Результаты и обсуждение

Радиоизотопы, используемые в радионуклидной терапии

Изотопы, используемые в РНТ, характеризуются различными ядерно-физическими свойствами (табл. 1) [11].

Наиболее изученными и распространенными в клинической практике являются бета-излучатели. Бета-частицы проникают в ткани на средние расстояния и могут воздействовать на группы опухолевых клеток.

Таблица 1
Ядерно-физические свойства радионуклидов, применяемых в терапии рака предстательной железы

Тип излучения	Бета-излучение	Альфа-излучение	Электроны Оже
Радионуклиды	^{177}Lu , ^{161}Tb , ^{67}Cu , ^{199}Y	^{227}Th , ^{225}Ac , ^{223}Ra , ^{212}Pb	^{161}Tb
Длина пробега	0,1–10 мм (100–600 клеток)	<80 мкм (2–10 клеток)	<1 мкм (<1 клетки)
Линейный перенос энергии (LET)	<1 кэВ/мкм	50–230 кэВ/мкм	1–23 кэВ/мкм

В последнее время ученые проявляют повышенный интерес к альфа-излучателям. Эти радиоизотопы обладают очень высокой энергией (высоким линейным переносом энергии, LET), обладают малой длиной пробега в тканях, затрагивая лишь от 2 до 10 соседних клеток. Такая особенность позволяет вызывать более серьезные повреждения ДНК опухолевых клеток, чем бета-частицы. Благодаря этому альфа-излучатели способны преодолевать устойчивость опухолей к ионизирующему излучению, развивающуюся в процессе лечения. Они идеально решают задачу эрадикации микрометастазов. При этом воздействие на окружающие интактные ткани остается минимальным, что значительно снижает риск побочных эффектов.

Другим перспективным направлением являются эмиттеры электронов Оже. Это особый тип излучателей с еще более узким спектром действия. Они обладают высоким повреждающим потенциалом, но воздействуют практически только на одну клетку. Это позволяет индуцировать точечное повреждение исключительно опухолевых клеток, обеспечивая максимально возможную на сегодня прецизионность лечения.

Таким образом, вектор развития современной РНТ – использование более мощных и прецизионных радиофармпрепаратов. Определенный клинический интерес представляет комбинирование различных типов радиоизотопов, поскольку это позволяет объединить их преимущества для достижения оптимального терапевтического эффекта.

В отличие от химиотерапии, ответ на лечение РНТ достигается быстро, уже после первого введения радиофармпрепарата. Важен и тот факт, что радиобиологическая основа лечения позволяет проводить последовательную оценку мишени непосредственно перед каждым последующим введением. Так проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии после введения радиофармпрепарата позволяет визуализировать резидуальную опухолевую массу и экспрессию мишени, что применяется для планирования дальнейшего лечения.

Радионуклидная терапия при раке предстательной железы

Первые шаги в РНТ мКРРПЖ с костными метастазами были предприняты в конце 90-х и начале 2000-х годов и заключались в использовании стронция-89, самария-153 и рения-186. Данные бета-излучающие радионуклиды продемонстрировали определенную эффективность в паллиативном лечении болевого синдрома, обусловленного костными метастазами. Однако, несмотря на широкое клиническое применение, ни один из этих изотопов не смог продемонстрировать статистически значимого влияния на показатели общей выживаемости [13].

Значительным шагом вперед стал радий-223 (^{223}Ra) – первый альфа-излучающий радиофармацевтический препарат для лечения мКРРПЖ, получивший официальное одобрение благодаря доказанному увеличению общей выживаемости [14]. Механизм действия радия-223 основан на его химическом сходстве с кальцием, что обеспечивает его избирательное накопление в участках костного ремоделирования, характерных для метастатического поражения. ^{223}Ra не соединен с ПСМА-таргетными молекулами, а связывается с костным матриксом в остеобластической

среде метастазов. Альфа-частицы, испускаемые ^{223}Ra , обладают высокой линейной передачей энергии и коротким пробегом (менее 100 мкм), что обеспечивает мощное локальное противоопухолевое действие при минимальном повреждении окружающих интактных тканей.

Масштабное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ III фазы ALSYMPCA включило 921 пациента с мКРРПЖ, у которых диагностировалось не менее двух костных метастазов при отсутствии висцеральных поражений [15]. Участников КИ рандомизировали в две группы: получавших терапию радием-223 в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) (50 кБк / кг, 1 раз в 4 нед, 6 инъекций) и группу, получавшую плацебо с НПТ. Результаты продемонстрировали убедительное преимущество радия-223: медиана общей выживаемости в исследуемой группе достигла 14,9 мес., что существенно превысило показатель группы плацебо (11,3 мес.). Помимо увеличения продолжительности жизни, терапия радием-223 характеризовалась лучшим профилем безопасности с меньшей частотой тяжелых побочных эффектов 3–4 степени (56% против 62% в группе плацебо). Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов, получавших ^{223}Ra , отмечалось значительное улучшение показателей качества жизни (25% против 16% в контрольной группе; $p = 0,02$).

В публикации 2024 года В. М. Перепухов с соавт. [16] делают выводы о том, что терапия радием-223 демонстрирует значительное улучшение общей выживаемости, способствует снижению количества метастатических очагов в костях, уменьшает интенсивность болевого синдрома, а также характеризуется хорошей переносимостью. Авторы также отмечают, что продолжительность жизни пациентов, завершивших полный курс терапии (6 введений) превышает аналогичный показатель у больных с досрочным прекращением лечения. Кроме того, исследователи подчеркивают, что сочетанное применение остемодулирующих агентов позволяет снизить риск развития патологических переломов в процессе лечения радием-223.

Таким образом, в настоящее время радий-223 – первый радиофармацевтический препарат для таргетного лечения костных метастазов, входящий в российские и зарубежные клинические рекомендации, стандарты лечения мКРРПЖ. Он является препаратом выбора для терапии 2-й линии пациентов с мКРРПЖ с наличием костных и отсутствием висцеральных метастазов [4].

Простатспецифический мембранный антиген

Простатспецифический мембранный антиген (ПСМА) представляет собой мембранный гликопротеин, который обнаруживается в значительных концентрациях как в эпителиальных клетках здоровых людей, так и у пациентов с РПЖ. В норме ПСМА обнаруживается преимущественно в секреторных клетках эпителия простаты, при этом уровень его экспрессии в других органах (почки, слюнные железы, тонкий кишечник) крайне низок. Однако клетки всех гистотипов РПЖ характеризуются активной экспрессией данного маркера. Примечательно, что уровень экспрессии ПСМА в клетках предстательной железы при РПЖ в 100–1000 раз превышает показатели в других тканях и нормальных клетках простаты. Важно отметить, что интенсивность экспрессии

ПСМА существенно возрастает при распространенном метастатическом РПЖ и достигает максимальных значений при кастрационно-резистентном РПЖ. В отличие от ПСА, ПСМА не циркулирует в кровотоке, что делает его идеальным тканеспецифичным маркером РПЖ и оптимальной мишенью для применения методов радионуклидных визуализации и таргетной терапии [17]. В двух систематических обзорах подтверждено, что использование ПСМА-направленных радиотрассеров значительно улучшает выявление метастатических очагов в случае биохимического рецидива, в том числе при низких уровнях ПСА (<2 нг/мл) [18, 19].

Радионуклид ^{177}Lu -ПСМА-617

Среди β -излучающих терапевтических радионуклидов ^{177}Lu обладает оптимальными характеристиками для РНТ [20]:

- наличие в спектре γ -излучения с энергией 208 кэВ позволяет проводить контрольные скintiграфические исследования после каждого введения РФП для анализа его распределения в мишени, что обеспечивает возможность прогнозирования успешности терапии;
- невысокая средняя энергия и хороший радиационный выход β -частиц обеспечивают прецизионное облучение метастатических очагов;
- критические органы (слонные железы и почки) получают меньшую лучевую нагрузку, что выгодно выделяет ^{177}Lu в ряду других радиофармпрепаратов.

Эффективность ^{177}Lu -ПСМА-617 при мКРРПЖ была продемонстрирована в исследованиях II фазы LuPSMA (2018) и TheraP (2021) [21]. В исследовании TheraP ^{177}Lu -ПСМА-617 показал значительное преимущество перед кабазитакселем в достижении первичной конечной точки (снижение ПСА $\geq 50\%$): 66% против 37% ($p < 0,001$) (рис. 1) [22].

Также наблюдались лучшие объективный ответ (48% против 24%, $p = 0,019$) и профиль безопасности с меньшим количеством побочных эффектов 3–4 степени (33% против 53%). Хотя разница в общей выживаемости не была статистически значимой (19,1 против 19,6 месяцев), пациенты группы ^{177}Lu -ПСМА-617 показали преимущество в показателях времени до прогрессирования боли и времени до ухудшения состояния здоровья.

В марте 2022 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение ^{177}Lu -ПСМА-617 для лечения мКРРПЖ, включая случаи с висцеральными метастазами, у пациентов после терапии антиандрогенами второго поколения и таксановыми режимами химиотерапии. Это одобрение регулятора в значительной степени базировалось на положительных результатах исследования VISION, опубликованных в 2021 году (рис. 2) [21, 23]. В исследование было рандомизировано 831 пациента с мКРРПЖ, ранее

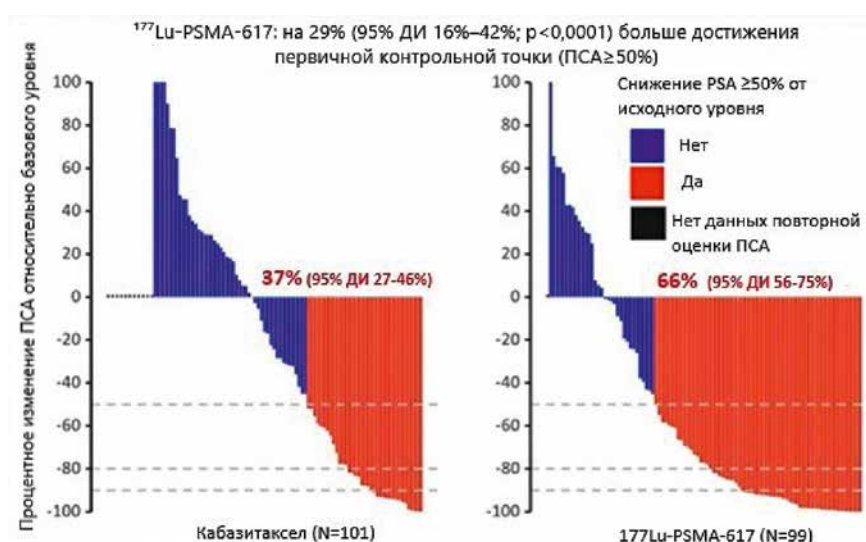


Рисунок 1. Столчатые диаграммы, отражающие изменения уровня ПСА от исходного значения в исследовании TheraP. Каждый столбец представляет отдельного пациента в группах кабазитаксела (N=101) и ^{177}Lu -ПСМА-617 (N=99). Красным обозначены пациенты со снижением ПСА $\geq 50\%$ от исходного уровня, синим – без достижения этого порога, черным – нет данных повторной оценки ПСА.

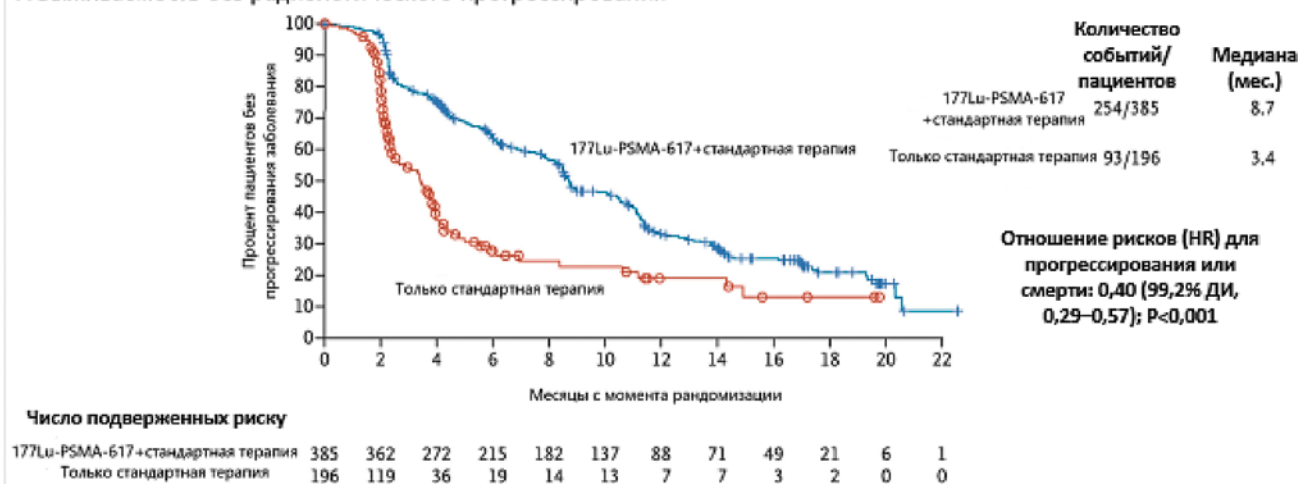
получавших ингибиторы андрогенного сигнала и/или антиандрогены 2-го поколения, а также химиотерапию препаратами таксанового ряда [24]. При медиане наблюдения 20,9 месяца, добавление ^{177}Lu -ПСМА-617 к стандартной терапии значимо увеличило как выживаемость без радиологического прогрессирования (медиана – 8,7 против 3,4 месяца), так и общую выживаемость (медиана – 15,3 против 11,3 месяца).

Хотя при применении ^{177}Lu -ПСМА-617 наблюдалась более высокая частота нежелательных явлений 3–4 степени по сравнению с контрольной группой (52,7% против 38,0%), РНТ хорошо переносилась.

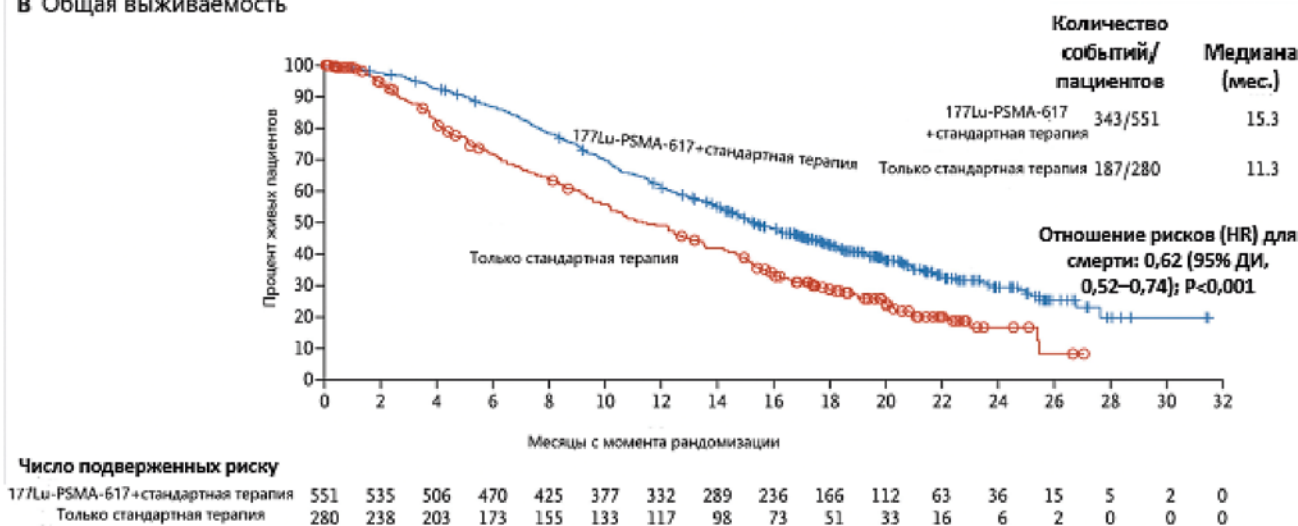
Таким образом, на данный момент РНТ с ^{177}Lu -ПСМА рекомендована пациентам с мКРРПЖ, исчерпавшим традиционные возможности противоопухолевого лечения или имеющие к ним противопоказания [5]. Однако изучение эффективности и безопасности ПСМА-направленной терапии лютецием-177 продолжается в различных клинических исследованиях (КИ), направленных на расширение возможностей применения данного подхода при РПЖ. Неоднозначны результаты КИ VISION: хотя ^{177}Lu -ПСМА-617 и показал улучшение выживаемости при мКРРПЖ, результаты исследования следует интерпретировать критично. Так контрольная группа получала ограниченное, и не всегда наиболее эффективное лечение (часть пациентов могла получить лучшие лечебные опции вне исследования), в то время как значительное число участников выбыло из контрольной группы, что повлияло на достоверность сравнительного анализа [25]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для оптимального применения ^{177}Lu -ПСМА.

В настоящее время проводится ряд перспективных КИ, направленных на оценку эффективности ^{177}Lu -ПСМА как в более ранних линиях терапии, так и в сочетании с другими методами лечения. Несмотря на то, что окончательные результаты этих работ пока не опубликованы, их дизайн и предварительные данные позволяют оценить потенциальные направления развития данного метода. Так исследование Bullseye (NCT04443062) представляет собой клиническое испытание II фазы, в котором изучается

А Выживаемость без радиологического прогрессирования



В Общая выживаемость



С Время до первого симптоматического костного осложнения

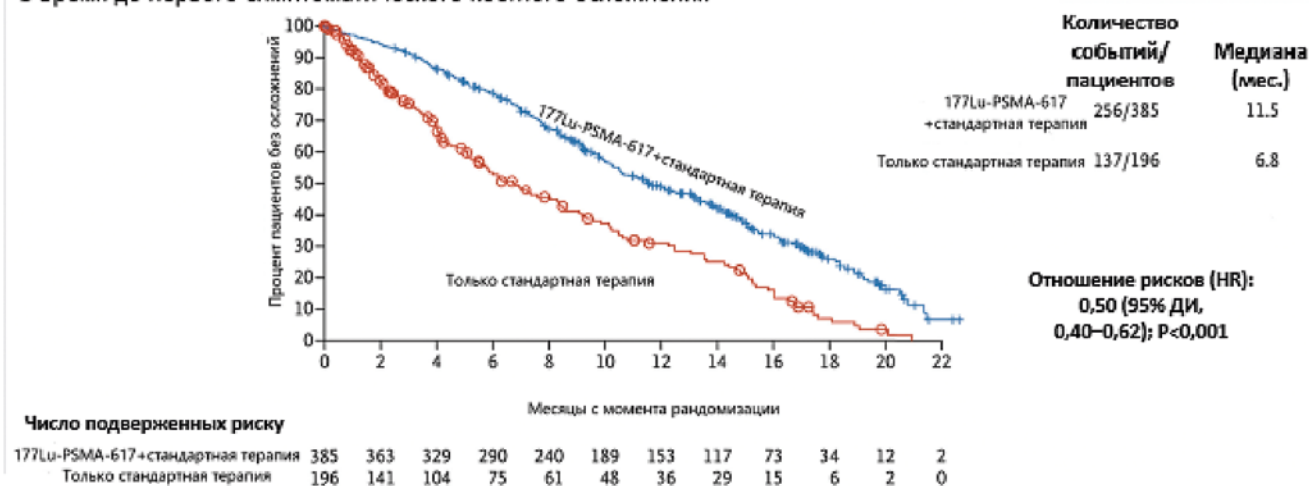


Рисунок 2. Исследование VISION – Кривые Каплана-Мейера, сравнение группы пациентов, получавших ^{177}Lu -ПСМА-617 в дополнение к стандартной терапии (синяя линия), с группой стандартной терапии (красная линия). А. Выживаемость без радиологического прогрессирования (n=581). В. Общая выживаемость (n=831). С. Время до первого симптоматического костного осложнения (n=581).

применение ^{177}Lu -ПСМА-617 в качестве первой линии у больных олигометастатическим гормон-чувствительным РПЖ [26]. Особенностью данного КИ является применение ^{177}Lu -ПСМА-617 до развития кастрационно-резистентной стадии заболевания. В исследование включены 58 паци-

ентов с количеством метастазов ≤ 5 , ранее не получавшие системной терапии, включая андроген-депривационную. Участники рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо ^{177}Lu -ПСМА-617, либо текущего стандарта лечения в виде отложенной андроген-депривационной

терапии. В качестве первичной конечной точки выбрана 6-месячная выживаемость без прогрессирования. Согласно последним доступным данным от 28 октября 2024 года, в КИ продолжается набор пациентов.

5 февраля 2025 года было инициировано КИ ProstACT (NCT04876651) – рандомизированное КИ III фазы, направленное на оценку эффективности радиофармпрепарата ^{177}Lu -DOTA-росопатамаба у пациентов с мКРПЖ [27]. В исследовании примут участие 387 пациентов с мКРПЖ, у которых отмечена неэффективность терапии ингибиторами андрогенного сигнала или антиандрогенами 2-го поколения.

Дизайн исследования предусматривает сравнение терапии двумя дозами ^{177}Lu -DOTA-росопатамаба в комбинации со стандартной терапией против группы контроля, получающей только стандартную терапию. Первичной конечной точкой КИ является оценка выживаемости без прогрессирования заболевания, что позволит определить клиническую эффективность курсового применения радиофармпрепарата в лечении данной категории пациентов.

Изучение возможности применения ^{177}Lu -ПСМА-617 на более ранних стадиях рака предстательной железы открывает значительные перспективы для улучшения долгосрочных исходов и отсрочки назначения химиотерапии. В КИ III фазы PSMAfore (NCT04689828) было рандомизировано 468 пациентов с мКРПЖ, у которых заболевание прогрессировало на андроген-депривационной терапии первой линии, при этом пациенты ранее не получали химиотерапию таксанами [28]. Участники КИ получали либо ^{177}Lu -ПСМА-617 (7,4 ГБк каждые 6 недель, всего 6 циклов), либо переходили на другой ААР (абиратерон/энзалутамид). Согласно первичному анализу, ^{177}Lu -ПСМА-617 продемонстрировал статистически значимое преимущество перед сменой АРР: медиана радиологически подтвержденного времени без прогрессирования заболевания составила 12,0 месяцев против 5,6 месяца. Кроме того, терапия ^{177}Lu -ПСМА-617 показала превосходство по частоте ответа (41,9% против 12,6%), медиане длительности ответа (17,1 против 10,1 мес.) и качеству жизни пациентов при более благоприятном профиле безопасности.

В КИ, обнародованных в 2025 году, изучались перспективы использования ^{177}Lu -ПСМА-617 при локализованном и гормонально-чувствительном РПЖ. Считается, что одним из преимуществ переноса радиолигандной терапии на более ранние стадии заболевания – возможность избежать андрогенной депривации и связанных с этим нежелательных явлений. Таким образом, ^{177}Lu -ПСМА-617 может значительно улучшить качество жизни пациентов [21].

При метастатическом гормонально-чувствительном раке предстательной железы (мГЧРПЖ) Privé и соавт. провели пилотное исследование с 10 пациентами, имевшими от 1 до 10 метастазов по ПЭТ-ПСМА и временем удвоения ПСА <6 месяцев [29]. После двух циклов ^{177}Lu -ПСМА-617 у 50% пациентов достигнуто снижение ПСА $\geq 50\%$, у 10% констатирована радиологическая полная ремиссия, при отсутствии токсичности 3–4 степени.

В рамках рандомизированного исследования PSMAAddition (NCT04720157) III фазы, инициированного 18 января 2021 года, авторами планируется проведение на большой когорте (n=1126) пациентов с мГЧРПЖ сравнительного анализа комбинированной терапии ^{177}Lu -

ПСМА-617 с базовым лечением против применения только стандартной терапии. Основным критерий эффективности – время до прогрессирования по данным лучевых методов диагностики, устанавливаемое слепым независимым централизованным анализом [21].

У пациентов с впервые выявленным метастатическим гормонально-наивным РПЖ с большой опухолевой нагрузкой в исследовании UpFrontPSMA (NCT04343885) авторы сравнивают последовательное назначение ^{177}Lu -ПСМА-617 (7,5 ГБк каждые 6 недель, 2 цикла) с последующей терапией доцетакселом (75 мг/м² каждые 3 недели, 6 циклов) против доцетаксела в монорежиме (на фоне приема андроген-депривационной терапии (АДТ) в обеих группах) [30]. Первичная конечная точка – доля пациентов со снижением уровня ПСА <0,2 нг/мл, достигнутое через 12 месяцев. Результаты промежуточного анализа, доложенные на Европейском онкологическом конгрессе ESMO в 2024 году продемонстрировали достоверное улучшение показателей выживаемости без радиологического прогрессирования в изучаемой группе при отсутствии существенных различий в спектре нежелательных явлений между сравниваемыми группами, исключая повышенную частоту развития сухости слизистой полости рта у больных, получавших ^{177}Lu -ПСМА-617 [21]. Для объективного анализа общей выживаемости требуется дополнительный период наблюдения.

При этом не следует забывать о возможных долгосрочных побочных эффектах ^{177}Lu -ПСМА-617, если терапия проводится на ранних стадиях РПЖ. Однако долгосрочные нежелательные эффекты в большинстве завершенных КИ изучены недостаточно [21].

Надо признать, что результаты этих исследований могут повлиять на расширение показаний к применению ПСМА-направленной РНТ.

В Российской Федерации есть все предпосылки для внедрения в клиническую практику РНТ ^{177}Lu -ПСМА для лечения пациентов с КРПЖ. Изотоп ^{177}Lu зарегистрирован на территории РФ как фармакологическая субстанция, а законодательная база регламентирует возможность применения РФП, приготовленных непосредственно в условиях радионуклидной лаборатории [5]. Кроме того, ^{177}Lu в достаточном количестве производится на территории нашей страны, что делает применение ^{177}Lu -ПСМА экономически выгодным и более доступным, чем в странах Европы [5].

Комбинированные стратегии радионуклидной терапии в лечении рака предстательной железы

Исследователи активно изучают возможные комбинации РНТ с другими видами противоопухолевой терапии с целью повышения ее эффективности.

Эти стратегии основаны на следующих ключевых механизмах воздействия [11]:

- 1) **Повышение экспрессии ПСМА.** Увеличение количества ПСМА-рецепторов на поверхности опухолевых клеток позволяет доставлять большее количество радиофармпрепарата непосредственно к патологическим очагам, что повышает эффективность терапии.
- 2) **Радиосенсибилизация.** Применение специфических препаратов, усиливающих радиочувствительность опухолевых клеток.

- 3) *Модуляция иммунного микроокружения опухоли.* Комбинированные подходы могут благоприятно изменять иммунный ландшафт опухоли, способствуя активации противоопухолевых иммунных механизмов, тем самым усиливая терапевтический эффект.
- 4) *Сочетание с традиционными противоопухолевыми препаратами.* Интеграция РНТ с одобренными методами лечения РПЖ позволяет одновременно использовать различные механизмы противоопухолевого воздействия.

Неоспоримым преимуществом РНТ при раке простаты является ее благоприятный профиль токсичности, что дает возможность комбинирования с широким спектром терапевтических агентов без существенного усиления выраженности нежелательных явлений. Это открывает широкие перспективы для разработки новых терапевтических схем, потенциально преодолевающих ограничения монотерапии.

Комбинация радионуклидной терапии и иммунотерапии

Комбинированное применение радионуклидных методов и иммунотерапии рассматривается в качестве перспективного направления в лечении мКРПЖ. Несмотря на низкую эффективность при РПЖ ингибиторов иммунных контрольных точек, (анти-PD-1 и анти-PD-L1), вследствие его «иммунотолерантности», ионизирующее излучение обладает не только прямым противоопухолевым действием, но и оказывает иммуностимулирующее влияние на микроокружение опухоли. Это включает активацию пути стимуляции интерфероновых генов, усиление презентации опухолевых антигенов, привлечение лимфоцитов в опухоль и повышение функциональной активности Т-клеток. Данные процессы потенциально играют ключевую роль в улучшении результатов иммунотерапии.

В настоящее время в литературе представлено несколько КИ ранних фаз, в которых изучаются возможности комбинированной терапии: исследование NCT03805594 у пациентов с мКРПЖ, получавших ^{177}Lu -ПСМА-617 и пембролизумаб в различных последовательностях [31]; исследование PRINCE (NCT03658447), комбинирующее до 6 циклов ^{177}Lu -ПСМА-617 с пембролизумабом [32]; и исследование EVOLUTION (NCT05150236), оценивающее комбинацию ^{177}Lu -ПСМА-617 с ипилимумабом и ниволумабом [33].

В КИ (NCT03805594) оценивалась эффективность терапии у пациентов с мКРПЖ, получавших ^{177}Lu -ПСМА-617 в сочетании с пембролизумабом в различных последовательностях. В частности, изучалась схема, включавшая однократное введение ^{177}Lu -ПСМА-617 с последующей терапией пембролизумабом. Результаты 1-й фазы показали, что у 56% пациентов был достигнут объективный ответ. В общей когорте ($n = 43$) полный ответ зафиксирован у 5% больных, подтвержденный частичный ответ – у 47% [34]. Ключевым ограничением исследования является его нерандомизированный дизайн. В настоящее время планируется проведение КИ фазы II (NCT05766371), целью которого станет оценка эффективности поддерживающей терапии пембролизумабом в комбинации с многократными дозами ^{177}Lu -ПСМА-617.

В КИ PRINCE (NCT03658447) изучалась комбинация ^{177}Lu -ПСМА-617 и пембролизумаба у пациентов с мКРПЖ с высоким уровнем экспрессии ПСМА. Пациенты получали

до 6 циклов ^{177}Lu -ПСМА-617 каждые 6 недель в сочетании с пембролизумабом каждые 3 недели. В I-ой фазе исследования комбинированная терапия продемонстрировала высокую эффективность: снижение уровня ПСА на 50% и более было достигнуто у 76% пациентов, а среди больных с измеряемыми опухолевыми очагами частичный ответ наблюдался у 70%. Медиана времени до прогрессирования по данным визуализации составила 11,2 месяца, по уровню ПСА – 8,2 месяца, медиана общей выживаемости достигла 17,8 месяцев. Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 38% и 83% соответственно. Переносимость лечения была приемлемой. Наиболее частыми побочными эффектами стали ксеростомия (78%), астения (43%) и желудочно-кишечная токсичность легкой и умеренной степени. Иммуноопосредованные осложнения тяжелой степени развились у 27% пациентов, что потребовало отмены пембролизумаба в 14% случаев. Результаты исследования показали обнадеживающую противоопухолевую активность комбинированного подхода при сопоставимом с монотерапией профиле безопасности, без выявления новых признаков токсичности [35].

Во II-ой фазе рандомизированного КИ EVOLUTION (NCT05150236) сравнивалась эффективность монотерапии ^{177}Lu -ПСМА-617 с комбинацией РФП и двух иммунотерапевтических препаратов – ипилимумаба и ниволумаба у пациентов с мКРПЖ, ранее получавших ингибиторы андрогенного сигнала. Больные были рандомизированы в соотношении 1:2 между группами монотерапии и комбинированного лечения с индукционной и поддерживающей терапией ниволумабом. Комбинированная терапия продемонстрировала преимущество в эффективности: 12-месячная выживаемость без прогрессирования по ПСА составила 33% в группе комбинации против 17% при монотерапии. Однако это улучшение сопровождалось существенным увеличением токсичности. Тяжелые побочные эффекты 3–4 степени развились у 75% пациентов в группе комбинации против 29% в группе монотерапии. Основными серьезными нежелательными явлениями стали иммуноопосредованные реакции со стороны кишечника, гипопиза и легких, а также анемия и инфекционные заболевания. При этом развитие миокардита у 4 пациентов (7%) в группе комбинированной терапии стало причиной досрочного завершения набора в КИ. Зарегистрировано два летальных исхода: один от ассоциированного с лечением миокардита, другой – от сепсиса, не связанного с терапией. Исследование показало, что комбинация ^{177}Lu -ПСМА с ингибиторами контрольных точек улучшает выживаемость без прогрессирования по ПСА, но сопряжена со значительным риском тяжелых иммуноопосредованных осложнений, включая потенциально фатальный миокардит [36].

Комбинации радионуклидной терапии и таргетной терапии

Изотоп ^{177}Lu -ПСМА-617 преимущественно индуцирует однопочечные (не летальные) разрывы ДНК. Ферменты PARP участвуют в репарации радиационно-индуцированных однопочечных разрывов, тем самым снижая эффект радиотерапии и формируя резистентность. В то время как ингибиторы PARP предотвращают процесс эксцизионной репарации, трансформируя однопочечные разрывы в летальные двупочечные.

Результаты как доклинических, так и клинических испытаний показывают усиление противоопухолевого эффекта при сочетании PARP-ингибиторов с системной радиотерапией, что может расширить спектр их применения.

В исследовании LuPARP (NCT03874884) [37] изучается комбинация олапарибы с ^{177}Lu -ПСМА-617 у пациентов с мКРПЖ. Согласно предварительным результатам, комбинация показала хорошую переносимость: не было зарегистрировано дозолимитирующих токсичностей, а наиболее частыми нежелательными явлениями были ксеростомия, тошнота, утомляемость, констипация, анорексия, рвота и диарея (преимущественно 1–2 степени). Гематологическая токсичность была транзиторной и не приводила к клиническим последствиям. Частота снижения ПСА $\geq 50\%$ составила 62%, а объективный ответ по RECIST был достигнут в 71% случаев.

Отдельного внимания заслуживает клиническое исследование LuPIN (фаза I–II) [38], в рамках которого 56 пациентов с мКРПЖ получали комбинированную терапию, включавшую до 6 циклов ^{177}Lu -ПСМА-617 в сочетании с идроксисилом (NOX66) в различных дозировках. По результатам исследования снижение уровня ПСА было зарегистрировано у 86% пациентов, при этом биохимический ответ с уменьшением ПСА $\geq 50\%$ отмечен у 61% больных. Медиана общей выживаемости составила 19,7 месяцев. Следует отметить, что NOX66 представляет собой радиосенсибилизатор, а не таргетный препарат. Механизм его действия основан на индукции апоптоза и блокаде клеточного цикла в фазе G2/M, что обеспечивает потенцирование радиационного эффекта. В связи с этим данную комбинацию целесообразно рассматривать в контексте стратегий радиосенсибилизации, а не таргетной терапии. Тем не менее, результаты исследования LuPIN демонстрируют перспективность концепции усиления эффективности радионуклидной терапии путем добавления препаратов с комплементарными механизмами действия.

Радиолигандная терапия в сочетании с хирургическим лечением

Перспективным направлением в лечении рака предстательной железы становится использование радиолигандной терапии в качестве неoadъювантного метода. Определенный интерес представляет продолжающееся в настоящее время нерандомизированное исследование I–II-ой фаз LuTectomy (NCT04430192) с участием 20 больных локализованным РПЖ высокого риска [39,40]. Целью КИ является оценка безопасности, переносимости, а также поглощенной дозы ионизирующего излучения в предстательной железе и лимфатических узлах после 1–2 циклов введения ^{177}Lu -ПСМА-617 перед планируемой радикальной простатэктомией. Предварительные результаты демонстрируют безопасность и хорошую переносимость ^{177}Lu -ПСМА-617 в качестве неoadъювантной опции. Так не наблюдалось нежелательных явлений 2–5 степеней тяжести, а также серьезных послеоперационных и хирургических осложнений 3–5 степени по классификации Clavien-Dindo. Наиболее частыми побочными эффектами были: астения 1-й степени (40%), тошнота (35%), ксеростомия (30%) и тромбоцитопения (20%). Дозиметрические данные подтвердили формирование клинически значимых доз облучения: в среднем 48 Гр для предстательной железы и 50 Гр для лимфатических узлов, что обеспечивает целенаправленное облучение мишени.

Эффективность терапии подтверждается снижением уровня ПСА, метаболическим и морфологическим ответом, что указывает на потенциал применения ^{177}Lu -ПСМА-617 в качестве неoadъювантной опции стандартной хирургической стратегии. Зрелые результаты исследования ожидаются.

Радионуклид ^{225}Ac -ПСМА-617

Относительно новый радиофармпрепарат ^{225}Ac (актиний-225) является альфа-излучателем с энергией распада 5,9351 МэВ, распадающимся по каскаду с испусканием нескольких альфа-частиц с высокой линейной передачей энергии, что усиливает его радиобиологический эффект по сравнению с ^{177}Lu [41,42]. Пробег α -частицы в биологических тканях составляет около 0,1 мм, что обеспечивает высокую прецизионность поражения опухолевых клеток при низком уровне облучения критических органов, включая костный мозг.

Поражающее действие α -частиц существенно превышает таковое у β -частиц, это объясняет возможность назначения ^{225}Ac -ПСМА-617 даже после неэффективного применения ^{177}Lu -ПСМА [42]. Однако следует учитывать, что высокая линейная энергия альфа-частиц повышает токсичность лечения [21].

В КИ подтверждена результативность применения α -излучателей по сравнению с β -частицами [43]. В связи с этим таргетная альфа-терапия может быть эффективна у пациентов, резистентных к терапии β -излучателями [9].

Мета-анализ, в котором проводился сравнительный анализ эффективности и безопасности радиолигандной терапии изотопами ^{225}Ac -ПСМА-617 и ^{177}Lu -ПСМА-617 продемонстрировал неоднозначные результаты [44]. С одной стороны, выявлена связь между снижением уровня ПСА более 50% и снижением риска летальных исходов, а также показано преимущество ^{225}Ac -ПСМА-617 в достижении биохимического ответа. Однако медиана общей выживаемости для ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{225}Ac -ПСМА-617 не демонстрирует значимых различий: 14 и 13,5 месяца соответственно.

Международный опыт применения ^{225}Ac -ПСМА-617 представлен в масштабном многоцентровом ретроспективном исследовании WARMTH Act [45]. В рамках данного КИ была проанализирована информация о 488 пациентах с мКРПЖ, получавших терапию ^{225}Ac -ПСМА-617 в период с 2016 по 2023 год. Результаты КИ оказались обнадеживающими: медиана общей выживаемости для этой сложной категории пациентов составила 15,5 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования – 7,9 месяцев.

В России ^{225}Ac -ПСМА-617 впервые был применен в 2021 году в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова у пациентов с КРПЖ с метастатическим поражением костей, лимфатических узлов и внутренних органов. В Медицинском радиологическом научном центре имени А. Ф. Цыба данный радиофармпрепарат внедрен в клиническую практику с 2023 года. На сегодняшний день уже опубликованы первичные результаты исследования ^{225}Ac -ПСМА-617, примененного в различных терапевтических дозах [41,46].

На современном этапе развития ядерной медицины терапия ^{225}Ac -ПСМА-617 рассматривается как вариант второй линии радиолигандной терапии после применения ^{177}Lu -ПСМА, а также при противопоказаниях к терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 [47].

Критерии выбора радиофармпрепарата

При одновременном соответствии пациента критериям назначения как радия хлорида [^{223}Ra], так и радиолигандной терапии, предпочтительной опцией остается назначение радия хлорида [^{223}Ra] – препарата с доказанной эффективностью, официально зарегистрированного в Российской Федерации. Важно отметить, что предшествующее применение радия хлорида не влияет на переносимость последующей радиолигандной терапии и даже может выступать фактором благоприятного прогноза при назначении ^{225}Ac -ПСМА-617.

В клинической практике важно четко определять кандидатов для радионуклидной терапии, которые могут получить от нее максимальную пользу.

Согласно рекомендациям RUSSCO, критериями отбора пациентов с мКРПЖ для применения радия хлорида [^{223}Ra] являются:

- ≥ 3 костных очагов с подтвержденной метаболической активностью при стандартной остеосцинтиграфии с препаратами Тс-99m или при ПЭТ NaF18;
- отсутствие висцеральных метастазов;
- отсутствие клинически значимого поражения лимфатических узлов;
- удовлетворительное общее состояние пациента с показателем ECOG 0–2;
- ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 месяцев [48].

Для радиолигандной терапии с использованием ПСМА-таргетных препаратов наибольшую пользу получают пациенты с высокой экспрессией ПСМА, при этом оптимальные результаты наблюдаются при значении $\text{SUV}_{\text{mean}} > 10$ по данным ПЭТ-КТ [49].

^{177}Lu -ПСМА-617 показан пациентам с мКРПЖ при неэффективности антиандрогенной терапии второго поколения и химиотерапии таксан-содержащими режимами, при высокой экспрессии ПСМА по данным ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА-11, сохранной функции костного мозга (гемоглобин ≥ 90 г/л, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$), адекватной функции почек (СКФ ≥ 30 мл/мин) и печени. Согласно рекомендациям NCCN, ^{177}Lu -ПСМА-617 показан в том числе и пациентам с мКРПЖ, которые ранее получали терапию ингибиторами андрогенного сигнала (абиратерон) или антиандрогенами 2-го поколения, которым целесообразно отложить терапию таксанами [50,51].

Применение ^{225}Ac -ПСМА-617 может быть рассмотрено у пациентов с мКРПЖ при прогрессировании заболевания на фоне радионуклидной терапии ^{177}Lu -ПСМА-617 или при недоступности последнего. Вместе с тем, применение актиния-225 целесообразно только у пациентов с сохраненной высокой экспрессией ПСМА и требует тщательного мониторинга гематологических показателей ввиду повышенной миелотоксичности альфа-излучателей.

Заключение

Радионуклидная терапия представляет собой стремительно развивающееся направление в лечении рака предстательной железы, преимущественно его метастатических и кастрационно-рефрактерных форм. Начиная с внедрения

радия-223, доказавшего свою эффективность в увеличении общей выживаемости пациентов с костными метастазами, и продолжая современными достижениями в области ПСМА-направленной терапии с применением ^{177}Lu -ПСМА-617 и ^{225}Ac -ПСМА-617, данный метод лечения демонстрирует значительные перспективы. Особую ценность представляют таргетные свойства радиофармпрепаратов, позволяющие селективно воздействовать на опухолевые клетки при минимальном повреждении интактных тканей. Благоприятный профиль безопасности создает предпосылки для разработки мультимодальных подходов, включающих сочетание РНТ с иммунотерапией, ингибиторами PARP и другими противоопухолевыми стратегиями.

В Российской Федерации существуют все необходимые условия для широкого внедрения методов РНТ в широкую клиническую практику, включая локализацию производства радиоизотопов и соответствующую законодательную базу. Проводимые в настоящее время КИ направлены на расширение показаний к применению РНТ, оптимизацию терапевтических доз и схем лечения, а также изучение возможностей их применения на ранних стадиях заболевания.

Таким образом, радионуклидную терапию можно рассматривать в качестве неотъемлемого компонента мультидисциплинарного подхода к лечению рака предстательной железы, открывающего новые возможности для повышения продолжительности и качества жизни пациентов.

Список литературы / References

1. Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71 (3): 209–249.
2. Schafer E. J. et al. Recent patterns and trends in global prostate cancer incidence and mortality: an update // *European Urology*. 2025; 87 (3): 302–313.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.
4. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality) / edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. A. Herzen Moscow Oncology 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.).
5. Алексеев Б. Я. и др. Рак предстательной железы // Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М. 2018. Т. 71.
6. Alekseev B. Ya. et al. Prostate cancer // *Clinical guidelines*. Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2018. Vol. 71. (In Russ.).
7. Медведева А. А. и др. Использование ^{177}Lu -ПСМА для радионуклидной терапии у пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20 (3): 115–123.
8. Medvedeva A. A. et al. Use of ^{177}Lu -PCMA for radionuclide therapy in patients with castration-resistant prostate cancer // *Siberian Journal of Oncology*. 2021; 20 (3): 115–123. (In Russ.).
9. Карпова А. А. и др. Возможности лучевых методов диагностики метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (обзор литературы) // *Digital Diagnostics*. 2024. С. 854–869.
10. Karpova A. A. et al. Possibilities of radiation methods for diagnosing metastatic castration-resistant prostate cancer (literature review) // *Digital Diagnostics*. 2024. P. 854–869. (In Russ.).
11. Desai M. M. et al. Trends in incidence of metastatic prostate cancer in the US // *JAMA Network Open*. 2022; 5 (3): e222246–e222246.
12. Kelly S. P. et al. Past, current, and future incidence rates and burden of metastatic prostate cancer in the United States // *European urology focus*. 2018; 4 (1): 121–127.
13. Wen X. et al. Development of [^{225}Ac] Ac-LNC 1011 for targeted alpha-radionuclide therapy of prostate cancer // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2025. С. 1–15.
14. Чернов В. И. и др. Радионуклидная диагностика злокачественных образований // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016; 97 (5): 306–313.
15. Chernov V. I. et al. Radionuclide theranostics of malignant tumors // *Bulletin of Roentgenology and Radiology*. 2016; 97 (5): 306–313. (In Russ.).
16. Inderjeeth A. J. et al. Novel radionuclide therapy combinations in prostate cancer // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023. Т. 15. С. 17588359231187202.
17. Seidlin S. M., Marinelli L. D., Oshry E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid // *Journal of the American Medical Association*. – 1946; 132 (14): 838–847.
18. van Dodewaard-de Jong J. M. et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: a systematic review // *European urology*. 2016; 70 (3): 416–426.
19. Kluetz P. G. et al. Radium Ra 223 dichloride injection: US Food and Drug Administration drug approval summary // *Clinical cancer research*. 2014; 20 (1): 9–14.
20. Parker C. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer // *New England Journal of Medicine*. 2013; 369 (3): 213–223.
21. Переплюхов В. М., Алексеев Б. Я., Нюшко К. М. Современные подходы к лечению метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы с применением таргетной радионуклидной терапии у пациентов с метастазами в костях // *Онкоурология*. 2024; 20 (4): 132–138.

- Perepukhov V.M., Alekseev B. Ya., Nyushko K.M. Modern approaches to the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer using targeted radionuclide therapy in patients with bone metastases // *Oncology*. 2024; 20 (4): 132–138. [In Russ.].
17. Власова О.П. и др. Новые радиофармацевтические препараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов протастатического мембранного антигена // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70 (3): 360–365.
 - Vlasova O.P. et al. New radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of metastatic prostate cancer based on prostate-specific membrane antigen inhibitors // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 360–365. [In Russ.].
 18. Tan N. et al. Imaging of prostate specific membrane antigen targeted radiotracers for the detection of prostate cancer biochemical recurrence after definitive therapy: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Urology*. 2019; 202 (2): 231–240.
 19. Perera M. et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer – updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis // *European urology*. 2020; 77 (4): 403–417.
 20. Okamoto S. et al. Radiation dosimetry for ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions // *Journal of Nuclear Medicine*. 2017; 58 (3): 445–450.
 21. Ruder S. et al. Advances in PSMA-targeted radionuclide therapeutics // *Current Treatment Options in Oncology*. 2025; 26 (4): 291–301.
 22. Hofman M.S. et al. [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial // *The Lancet*. 2021; 397 (10276): 797–804.
 23. Sartor O. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer // *New England Journal of Medicine*. 2021; 385 (12): 1091–1103.
 24. Morris M.J. et al. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). 2021.
 25. Olivier T., Powell K., Prasad V. Lutetium-177-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: limitations of the VISION trial // *European Urology*. 2023; 84 (1): 4–6.
 26. Privé B.M. et al. Lutetium-177-PSMA-617 in oligo-metastatic hormone sensitive prostate cancer (BULLSEYE trial). 2025.
 27. Hawkins K. et al. ProstateCT GLOBAL: A phase 3 study of best standard of care with and without ¹⁷⁷Lu-DOTA-rosoptamab (TLX591) for patients with PSMA expressing metastatic castration-resistant prostate cancer progressing despite prior treatment with a novel androgen axis drug. 2024.
 28. Sartor O. et al. LBA13 Phase III trial of [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore) // *Annals of Oncology*. 2023; 34: S1324–S1325.
 29. Privé B.M. et al. Lutetium-177-PSMA-617 in low-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a prospective pilot study // *Clinical Cancer Research*. 2021; 27 (13): 3595–3601.
 30. Azad A.A. et al. Sequential [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 and docetaxel versus docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (UpfrontPSMA): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study // *The Lancet Oncology*. 2024; 25 (10): 1267–1276.
 31. Aggarwal R.R. et al. Immunogenic priming with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 plus pembrolizumab in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): a phase 1b study. 2021.
 32. Hofman M.S. et al. 1608P Prostate cancer working group 4 (PCWG4) preliminary criteria using serial PSMA PET/CT for response evaluation: Analysis from the PRINCE trial // *Annals of Oncology*. 2024; 35: S970.
 33. Sandhu S. et al. Evolution: Phase II study of radionuclide ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy versus ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in combination with ipilimumab and nivolumab for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC; ANZUP 2001). 2023.
 34. Aggarwal R., Starzinski S., de Kouchkovsky I. et al. Single-dose ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 followed by maintenance pembrolizumab in patients with metastatic castration resistant prostate cancer: an open-label, dose-expansion, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (11): 1266–1276. doi:10.1016/s1470-2045 (23) 00451-5
 35. Sandhu S. et al. PRINCE: phase I trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in combination with pembrolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). 2022.
 36. Sandhu S. et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 with ipilimumab (ipi) and nivolumab (nivo) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): An investigator-initiated phase 2 trial (EVOLUTION; ANZUP2001). 2025
 37. Sandhu S. et al. LuPARP: Phase 1 trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 and olaparib in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). 2023.
 38. Pathmanandavel S. et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 and idronoxil in men with end-stage metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPIN): patient outcomes and predictors of treatment response in a phase I/II trial // *Journal of Nuclear Medicine*. 2022; 63 (4): 560–566.
 39. Alghazo O. et al. Study of the dosimetry, safety, and potential benefit of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radionuclide therapy prior to radical prostatectomy in men with high-risk localized prostate cancer (LuTectomy study). – 2021.
 40. Eapen R.S. et al. Administering [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 prior to radical prostatectomy in men with high-risk localised prostate cancer (LuTectomy): a single-centre, single-arm, phase 1/2 study // *European urology*. 2024; 85 (3): 217–226.
 41. Майстренко Д.Н. и др. Радиолгандная терапия препаратами на основе радионуклида ²²⁵Ac: опыт Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика АМ Гранова // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023; 13 (4): 86–94.
 - Maistrenko D.N. et al. Radioligand therapy with drugs based on the radionuclide ²²⁵Ac: experience of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov // *Radiation diagnostics and therapy*. 2023; 13 (4): 86–94. [In Russ.].
 42. Kratochwil C., Haberkorn U., Giesel F.L. ²²⁵Ac-PSMA-617 for therapy of prostate cancer // *Seminars in nuclear medicine*. – WB Saunders, 2020; 50 (2): 133–140.
 43. Kratochwil C. et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer // *Journal of Nuclear Medicine*. 2016; 57 (12): 1941–1944.
 44. Dai Y.H. et al. A meta-analysis and meta-regression of the efficacy, toxicity, and quality of life outcomes following prostate-specific membrane antigen radioligand therapy utilising lutetium-177 and actinium-225 in metastatic prostate cancer // *European Urology*. 2024.
 45. Sathegke M.M. et al. Actinium-225-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (WARMTH Act): a multicentre, retrospective study // *The lancet oncology*. 2024; 25 (2): 175–183.
 46. Кочетова Т.Ю. и др. Пилотное исследование безопасности трех возрастающих активностей ²²⁵Ac-ПСМА для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2024; 7 (1): 30–40.
 - Kochetova T. Yu. et al. Pilot study of the safety of three escalating activities of ²²⁵Ac-PSMA for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer // *Oncological journal: radiation diagnostics, radiation therapy*. 2024; 7 (1): 30–40. [In Russ.].
 47. Кочетова Т.Ю. и др. Результаты терапии ²²⁵Ac-ПСМА-617 больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы // *Сибирский онкологический журнал*. 2025; 23 (6): 32–40.
 - Kochetova T. Yu. et al. Results of ²²⁵Ac-PSMA-617 therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Siberian journal of oncology*. 2025; 23 (6): 32–40. [In Russ.].
 48. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и соавт. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024; 14 (3s2): 242–269.
 - Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Prostate cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant tumors 2024; 14 (3s2): 242–269. [In Russ.].
 49. Emmett L. et al. Prognostic and predictive value of baseline PSMA-PET total tumour volume and SUVmean in metastatic castration-resistant prostate cancer in ENZA-p (ANZUP1901): a substudy from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial // *The Lancet Oncology*. 2025; 26 (9): 1168–1177.
 50. Failah J. et al. FDA approval summary: lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // *Clinical Cancer Research*. – 2023. – Т. 29. – №. 9. – С. 1651–1657.
 51. Schaeffer E.M. et al. Prostate cancer, version 4.2023. NCCN clinical practice guidelines in oncology // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023; 21 (10): 1067–1096.

Вклад авторов. Васильев А.А. – концепция и дизайн исследования, поиски и анализ релевантных публикаций, написание рукописи статьи; Кукош М.Ю. – научное руководство исследованием, редактирование рукописи статьи; Симонян А.М. – поиск публикаций по теме исследования; Makeev В.А. – поиск и анализ публикаций по теме исследования.

Authors' contributions. Vasilyev A.A. – the concept and design of research, search and analysis of relevant publications, writing the manuscript of the article; Kukosh M. Yu. – scientific management of the research, editing of the manuscript of the article; Simonyan A.M. – search for publications on the research topic; Makeev V.A. – search and analysis of publications on the research topic.

Статья поступила / Received 02.09.2025
Получена после рецензирования / Revised 23.10.2025
Принята в печать / Accepted 05.11.2025

Сведения об авторах

Васильев А.А., ассистент кафедры урологии с курсом роботической хирургии с клиникой¹. E-mail: scapaflow12@gmail.com. РИНЦ Author ID 1244055. ORCID: 0009-0005-9931-2809

Кукош М.Ю., к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии², старший научный сотрудник³, врач-радиотерапевт⁴. E-mail: manja70@inbox.ru. РИНЦ AuthorID 824956. ORCID: 0000-0001-6481-1724

Симонян А.М., старший лаборант кафедры урологии с курсом роботической хирургии с клиникой¹. E-mail: artsaimon143@gmail.com. РИНЦ Author ID 1293852

Макеев В.А., аспирант кафедры урологии с курсом роботической хирургии с клиникой¹. E-mail: dr.makeev2016@mail.ru. РИНЦ AuthorID 1241211. ORCID: 0009-0009-3255-5928

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

³ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

⁴ ООО «МЕЛАНОМА ЮНИТ», Москва, Россия

Автор для переписки: Васильев А.А. E-mail: scapaflow12@gmail.com

About authors

Vasilyev A.A., assistant at Dept of Urology with Course of Robotic Surgery and Clinic¹. E-mail: scapaflow12@gmail.com. RSCI Author ID 1244055. ORCID: 0009-0005-9931-2809

Kukosh M. Yu., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Hematology, Faculty of Continuing Medical Education², senior researcher³, radiation oncologist⁴. E-mail: manja70@inbox.ru. RSCI Author ID 824956. ORCID: 0000-0001-5347-8364.

Simonyan A.M., senior laboratory assistant at Dept of Urology with Course of ID 1293852

Makeev V.A., postgraduate student at Dept of Urology with Course of Robotic Surgery and Clinic¹. E-mail: dr.makeev2016@mail.ru. RSCI Author ID 1241211. ORCID: 0009-0009-3255-5928

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiology Centre, Obninsk, Russia

⁴ MELANOMA UNIT LLC, Moscow, Russia

Corresponding author: Vasilyev A.A. E-mail: scapaflow12@gmail.com

Для цитирования: Васильев А.А., Кукош М.Ю., Симонян А.М., Макеев В.А. Рак предстательной железы: перспективы радионуклидной терапии. Обзор литературы. Медицинский алфавит. 2025; (33): 22–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-22-31>

For citation: Vasilyev A.A., Kukosh M. Yu., Simonyan A.M., Makeev V.A. Prostate cancer: prospects of radionuclide therapy: literature review. Medical alphabet. 2025; (33): 22–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-22-31>



Оценка диагностической эффективности иммунохимических тестов на скрытую кровь у пациентов группы высокого канцерогенного риска

К. А. Крюков^{1,2}, Д. В. Завьялов^{1,2}, Е. В. Мельникова²

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

² ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) остается одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности в России. Ранняя диагностика позволяет выявлять патологию на доклинических стадиях, улучшая прогноз и снижая затраты здравоохранения. Основным инструментом такой диагностики служат скрининговые программы, регламентированные приказом Минздрава РФ № 404н (2021), предусматривающим применение тестов кала на скрытую кровь. Однако остаются дискуссии относительно клинической значимости метода и маршрутизации пациентов из групп риска. На практике применяются качественные и количественные тесты. Первые удобны для индивидуального применения, вторые – для массовых обследований с возможностью регулирования пороговых значений. Особое внимание уделяется высокорисковым когортам – сотрудникам канцерогеноопасных производств, у которых часто выявляются не только неоплазии толстой кишки, но и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Для них целесообразно использование современных иммунохимических и молекулярно-генетических технологий.

Цель исследования. Оценить эффективность и диагностическую ценность тестов кала на скрытую кровь в раннем выявлении патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов группы высокого риска.

Материалы и методы. В 2021–2025 гг. обследованы 1747 сотрудников нефтеперерабатывающего предприятия г. Ярославля. На первом этапе применялись количественный иммунохимический тест FOB Gold Test (iFOB) и иммунохимический качественный тест NADAL iFOB («НАДАЛ») и качественный российский тест на скрытую кровь в кале ИХА-FOB-K-ФАКТОР. На втором этапе проводились экспертная колоноскопия и ЭГДС для верификации неоплазий.

Результаты. Сравнительный анализ трех неинвазивных тестов на скрытую кровь показал наибольшую диагностическую эффективность у количественного иммунохимического теста FOB Gold Test (iFOB), который продемонстрировал высокую чувствительность (до 85,7%) и отрицательное предсказательное значение свыше 91%. Качественный NADAL iFOB отличался высокой чувствительностью (до 87,9%) и положительным предсказательным значением, что делает его эффективным при обследовании пациентов группы риска. Тест ИХА-FOB-Фактор имел низкую специфичность (до 27,3%) и воспроизводимость, ограничивающие его клиническое применение.

Выводы. Количественный формат iFOB обеспечивает объективную оценку, возможность регулировки порога отсечения и соответствует международным стандартам скрининга колоректального рака. Его использование целесообразно в массовых профилактических программах и при динамическом наблюдении лиц с повышенным риском, что подтверждает его оптимальное соотношение диагностической надежности и практической применимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онкология, колоректальный рак (КРР), скрининг, эпителиальные опухоли толстой кишки, ранняя диагностика, анализ кала на скрытую кровь, группы высокого риска, канцерогеноопасное производство.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Evaluation of the diagnostic performance of immunochemical fecal occult blood tests in patients with high carcinogenic risk

K. A. Kryukov^{1,2}, D. V. Zavyalov^{1,2}, E. V. Melnikova²

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Medical Center for Diagnostics and Prevention, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

Colorectal cancer (CRC) remains one of the leading causes of cancer morbidity and mortality in Russia. Early diagnosis enables the detection of pathology at preclinical stages, improving prognosis and reducing healthcare costs. The main tool is population-based screening programs, regulated by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404n (2021), which include fecal occult blood testing. However, discussions persist regarding the clinical significance of the method and the optimal management of high-risk patients. In practice, both qualitative and quantitative tests are used. The former are suitable for individual use, while the latter are more appropriate for large-scale examinations with adjustable cutoff values. Particular attention is given to high-risk cohorts – employees of carcinogenic hazardous industries – who often present not only with colorectal neoplasms but also with upper gastrointestinal tract pathology. For these individuals, the use of modern immunochemical and molecular genetic technologies is considered appropriate.

Objective. To assess the effectiveness and diagnostic value of fecal occult blood tests in the early detection of gastrointestinal pathology in high-risk patients.

Materials and methods. From 2021 to 2025, a total of 1,752 employees of an oil refinery in Yaroslavl were examined. At the first stage, three fecal occult blood tests were used: the quantitative immunochemical test FOB Gold Test (iFOB), the qualitative immunochemical test NADAL iFOB (NADAL), and the Russian qualitative test IHA-FOB-K-FACTOR. At the second stage, expert colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy (EGD) were performed to verify neoplastic lesions.

Results. A comparative analysis of the three noninvasive fecal occult blood tests revealed the highest diagnostic efficiency for the quantitative immunochemical FOB Gold Test (iFOB), which demonstrated high sensitivity (up to 85.7%) and a negative predictive value exceeding 91%. The qualitative NADAL iFOB showed high sensitivity and a strong positive predictive value, making it effective for screening high-risk patient groups. The IHA-FOB-K-FACTOR test showed low specificity and reproducibility, limiting its clinical applicability.

Conclusion. The quantitative iFOBT format provides objective assessment, adjustable cutoff thresholds, and compliance with international colorectal cancer screening standards. Its use is advisable in large-scale preventive programs and for dynamic monitoring of individuals at increased risk, confirming its optimal balance of diagnostic reliability and practical applicability.

KEYWORDS: oncology, Colorectal cancer (CRC), Screening, Epithelial tumors of the colon, Early diagnosis, Fecal occult blood test (FOBT), High-risk groups, Carcinogenic occupational exposure

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of Funding. The research and publication of this article were financed by the authors themselves.

Актуальность

Колоректальный рак (КРР) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в структуре онкологической патологии Российской Федерации, демонстрируя устойчивый рост, достигший 31 % за последние 10 лет [12]. Аналогичные тенденции отмечаются и в отношении неопластических заболеваний других отделов желудочно-кишечного тракта – желудка, пищевода и двенадцатиперстной кишки. Злокачественные опухоли этих локализаций нередко формируются на фоне хронических воспалительных процессов, атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки, что подчеркивает необходимость их раннего выявления и наблюдения за пациентами группы риска [21].

Ранняя диагностика опухолевой и предопухолевой патологии желудка и кишечника имеет первостепенное значение, поскольку позволяет обнаруживать неопластические процессы на доклинических стадиях, когда возможно проведение органосохраняющего лечения и достижение высокой выживаемости [1, 2, 13–15, 22]. В этих условиях особую роль играют популяционные скрининговые программы, основанные преимущественно на неинвазивных методах диагностики [16, 17]. В Российской Федерации их организация регламентирована приказом Минздрава РФ № 404н от 27.04.2021 «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», предусматривающим проведение анализа кала на скрытую кровь в рамках диспансеризации и профилактических осмотров.

Однако, по данным отечественных и зарубежных исследований, диагностическая ценность данного подхода остается предметом дискуссий [1, 3, 5, 15]. Основные вопросы касаются не только чувствительности и специфичности используемых тестов, но и маршрутизации пациентов с выявленными положительными результатами для проведения эндоскопического подтверждения. Проведение колоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в таких случаях обеспечивает не только верификацию колоректальных неоплазий, но и выявление сочетанных патологических процессов – атрофического гастрита, кишечной метаплазии, дисплазии, эрозивно-язвенных поражений и неоплазий желудка и пищевода [19, 22].

Современные скрининговые технологии включают использование как качественных, так и количественных иммунохимических тестов на скрытую кровь [5, 13]. Качественные тесты удобны для индивидуального применения и телемедицинских форматов, в то время как количественные – предпочтительны в условиях массовых обследований, позволяя устанавливать индивидуальные пороговые значения позитивности и учитывать региональные особенности.

Особое значение имеет проведение комплексных обследований у лиц повышенного риска, включая работников канцерогеноопасных производств. У данной категории пациентов патологические изменения в слизистой желудка, кишечника и пищевода могут развиваться на фоне хронического воздействия химических канцерогенов – полициклических ароматических углеводородов, нитрозаминов, диоксинов, тяжелых металлов и продуктов переработки нефти. В сочетании с вредными привычками (курение, алкоголь, избыточное потребление красного мяса, ожирение) эти факторы формируют комплексную канцерогенную нагрузку, увеличивая вероятность мультифокальных неоплазий пищеварительного тракта [12, 23].

Таким образом, оптимизация скрининговых программ с использованием современных неинвазивных методов (иммунохимические тесты, молекулярно-генетические панели, неинвазивная визуализация) в сочетании с эндоскопическим контролем (колоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии) [14] позволяет не только повысить выявляемость колоректальных неоплазий, но и своевременно диагностировать предраковые процессы желудка и пищевода [15]. Комплексный подход к оценке состояния слизистой различных отделов ЖКТ имеет высокую клиническую и социальную значимость, способствуя снижению онкологической смертности и повышению эффективности профилактических программ.

В рамках настоящего исследования проведено сравнительное изучение диагностической эффективности количественного иммунохимического теста FOB Gold Test (iFOBT), качественного теста NADAL iFOB («НАДАЛ») и качественного российского теста на определение скрытой крови в кале ИХА-FOB-K-ФАКТОР (ООО «Фактор-Мед Продакшн», Россия). Анализ включал оценку чувствительности, специфичности, площадь под ROC-кривой, прогностических значений и влияния полученных результатов на эндоскопическую диагностику не только колоректальных, но и гастроэзофагеальных предопухолевых состояний, выявляемых при эзофагогастродуоденоскопии. Первичный анализ показал значимые различия между методами, что подчеркивает необходимость их комплексного сопоставления и разработки оптимальной стратегии применения в популяционном и целевом скрининге.

Цель исследования – оценить эффективность и диагностическую ценность тестов кала на скрытую кровь в раннем выявлении патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов группы высокого риска.

Задачи исследования

1. Оценить диагностическую эффективность трех иммунохимических тестов на скрытую кровь при патологии толстой кишки и верхних отделов ЖКТ по данным эндоскопии и гистологии.
2. Сравнить интегральные показатели диагностической эффективности трех тестов и обосновать оптимальный вариант лабораторного скрининга у работников канцерогеноопасного производства.
3. Определить практическую значимость применения тестов для маршрутизации пациентов в программах популяционного и целевого скрининга.

Методы

Дизайн исследования

Пилотное одноцентровое исследование.

Критерии соответствия

В исследовании приняли участие 1747 сотрудника нефтеперерабатывающего предприятия ПАО «Славнефть-Ярославнефтеоргсинтез» мужского и женского пола, разного возраста (минимальный возраст исследуемого 24 года, максимальный возраст 76 лет). Из их числа было сформировано группа исследования и группа сравнения. Исследование проводилось в рамках ежегодного профилактического осмотра сотрудников. По виду тестирования анализа кала на наличие скрытой крови исследуемых можно разделить на 3 группы: в группе FOB Gold Test (iFOBT) было исследовано 821 пациента, в группе NADAL iFOB – 603 пациента, в группе ИХА-FOB-К-ФАКТОР – 447 пациентов.

Критерии включения в группу исследования: сотрудники нефтеперерабатывающего предприятия ПАО «Славнефть-Ярославнефтеоргсинтез» мужского и женского пола, любого возраста (старше 18 лет), прошедшие анализ кала на скрытую кровь (количественный иммунохимический тест FOB Gold Test (iFOBT) (Sentinel Diagnostics, Италия), качественный иммунохимический тест NADAL iFOB («НАДАЛ») (NAL von MINDEN GmbH, Германия), качественный российский иммунохимический тест ИХА-FOB-К-ФАКТОР (ООО «Фактор-Мед Продакшн», Россия)) и экспертную колоноскопию и эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) на эндоскопических комплексах Olympus EVIS Exera II CV-180 (Olympus, Япония) и Olympus EVIS Exera III CV-190 (Olympus, Япония) с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Таким образом, в группу исследования было включено 468 сотрудников.

Критерии включения в группу сравнения: сотрудники нефтеперерабатывающего предприятия ПАО «Славнефть-ЯНОС» мужского и женского пола, разного возраста (старше 18 лет – минимальный возраст исследуемого 24 года, максимальный возраст 70 лет), прошедшие анализ кала на скрытую кровь (количественный иммунохимический тест FOB Gold Test (iFOBT) и качественный иммунохимический тест NADAL iFOB («НАДАЛ»), качественный российский иммунохимический тест ИХА-FOB-К-ФАКТОР. Таким образом, в группу сравнения было включено 1279 сотрудника.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», а также на кафедре онкологии с гематологией и кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2021 года по 2025 год.

Описание медицинского вмешательства

У всех включенных в исследование пациентов проводилось поэтапное диагностическое обследование, направленное на выявление неопластических изменений толстой кишки.

На первом этапе осуществлялось исследование образцов кала на наличие скрытой крови. Применялись три типа тестов.

1. Количественный иммунохимический тест FOB Gold Test (iFOBT) – современный количественный иммунохимический тест для выявления скрытой крови в кале, основанный на специфическом связывании моноклональных антител с человеческим гемоглобином и турбидиметрической детекции. Количественный формат теста позволяет не только фиксировать наличие гемоглобина, но и определять его концентрацию.
2. Иммунохимический тест NADAL iFOB – современный качественный иммунохимический тест для выявления скрытой крови в кале, основанный на использовании моноклональных антител к человеческому гемоглобину с визуальной интерпретацией результата по типу иммунохроматографического анализа. Тест обладает высокой специфичностью к кровотечениям из нижних отделов желудочно-кишечного тракта и позволяет определить факт наличия или отсутствия гемоглобина в образце без количественной оценки его концентрации, что делает метод простым, быстрым и удобным для первичного скрининга.
3. ИХА-FOB-К-ФАКТОР (ООО «Фактор-Мед Продакшн», Россия) – современный качественный тест для неинвазивного выявления скрытой крови в кале, основанный на принципе иммунохроматографического анализа (ИХА). Диагностическая реакция реализуется за счет специфического взаимодействия моноклональных антител, направленных против человеческого гемоглобина, с целевым антигеном в исследуемом образце.

Данный этап исследования проводился на базе клинико-диагностического отделения ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики».

На втором этапе пациентам с положительными результатами тестов и/или клиническими показаниями выполнялась экспертная колоноскопия и эзофагогастродуоденоскопия на эндоскопических комплексах Olympus EVIS Exera II CV-180 (Olympus, Япония) и Olympus EVIS Exera III CV-190 (Olympus, Япония) на базе эндоскопического отделения ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики» специалистами экспертного уровня. Использование высокотехнологичных видеосистем позволило проводить детальную визуализацию слизистой оболочки толстой кишки, выявлять полиповидные и опухолевые образования, а также фиксировать морфологические изменения по ходу исследования.

При обнаружении патологических образований осуществлялась прицельная биопсия, с последующим направлением полученного материала на гистологическое исследование. Морфологическая верификация выполнялась по стандартным протоколам, включающим окраску гематоксилин-эозином, а при необходимости – дополнительное иммуногистохимическое исследование для уточнения характера эпителиальных неоплазий. Морфологические исследования выполнялись в патологоанатомическом отделении ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница» специалистами экспертного уровня.

Условия выполнения тестов

FOB Gold Test (iFOBT, Sentinel Diagnostics)

Для проведения количественного иммунохимического теста образцы кала собирались с использованием стандартизированного транспортного буфера, предотвращающего деградацию гемоглобина. Анализ выполнялся на автоматизированной платформе с турбидиметрическим методом детекции (например, SENTiFIT 270), обеспечивающим воспроизводимую оценку концентрации человеческого гемоглобина в образце. Важным условием проведения исследования является соблюдение инструкции производителя по времени доставки и хранению образцов (не более 5–7 суток при температуре от +2 до +8 °C). Тест позволяет определить уровень Hb в пересчете на мкг/г кала, что обеспечивает объективную количественную характеристику.

NADAL iFOB (Nal von Minden GmbH).

Качественный иммунохимический тест выполнялся по принципу иммунохроматографического анализа. Образцы кала вносились в пробирку с буфером, после чего суспензия капается на тест-кассету. Результат оценивался визуально через 5–10 минут по наличию окрашенной линии в тестовой зоне. Тест обладает высокой специфичностью к человеческому гемоглобину и не требует специального оборудования, что делает его удобным для первичного скрининга.

ИХА-FOB-K-ФАКТОР (ООО «Фактор-Мед Продакшн», Россия)

Качественный иммунохимический тест выполнялся по принципу иммунохроматографического анализа (ИХА) и предназначался для выявления скрытой крови в кале за счет специфического связывания моноклональных антител с человеческим гемоглобином. Образец кала вносился в пробирку с буферным раствором, обеспечивающим стабилизацию антигенной структуры и оптимальную миграцию реагентов по мембране. Полученная суспензия наносилась на тест-кассету, и результат оценивался визуально через 5–10 минут по наличию окрашенной линии в тестовой зоне. Появление двух линий (в тестовой и контрольной зонах) расценивалось как положительный результат. Тест обладает высокой специфичностью к человеческому гемоглобину, не реагирует с гемоглобином животных и растительными пероксидазами, что исключает необходимость соблюдения специальной диеты перед исследованием. Отсутствие необходимости в дополнительном оборудовании и короткое время выполнения делают данный тест удобным и доступным инструментом для первичного скрининга колоректального рака в рамках профилактических обследований.

Критерии оценки положительного результата тестов

Для FOB Gold Test (iFOBT) положительным считался результат при концентрации гемоглобина ≥ 100 нг/мл буфера, что соответствует приблизительно ≥ 20 мкг Hb/г кала, в соответствии с рекомендациями производителя и международными критериями скрининга колоректального рака.

Для NADAL iFOB положительным считался результат при появлении окрашенной линии в тестовой зоне, что свидетельствовало о присутствии человеческого гемоглобина в образце вне зависимости от его концентрации.

Для ИХА-FOB-K-ФАКТОР положительным считался результат при появлении окрашенной линии в тестовой зоне наряду с контрольной линией, что свидетельствовало о наличии человеческого гемоглобина в исследуемом образце независимо от его концентрации. Отсутствие линии в тестовой зоне при наличии контрольной линии интерпретировалось как отрицательный результат. Тест рассчитан на качественное определение скрытой крови и не предусматривает количественной градации, что соответствует принципам первичного скрининга колоректального рака и предопухолевых заболеваний кишечника.

Результаты

В ходе настоящего исследования проведена сравнительная оценка диагностической точности трех неинвазивных методов обнаружения скрытой крови в кале: качественных иммунохроматографических тестов NADAL iFOB и ИХА-FOB-Фактор, а также количественного иммунохимического теста FOB Gold Test (iFOBT). Исследование включало анализ взаимосвязи результатов тестов с данными эндоскопических и морфологических методов (колоноскопии – ФКС, гастродуоденоскопии – ФГДС, гистологического исследования), а также их совокупной диагностической значимости.

Основными параметрами оценки выступали чувствительность, специфичность, площадь под ROC-кривой (AUC), положительное (PPV) и отрицательное (NPV) предсказательные значения, а также общая точность.

Первичный анализ показал, что доля положительных результатов теста в группе ИХА-FOB-K-ФАКТОР составила 31,1 %, в группе «НАДАЛ» составила 11,4 %, в группе FOB Gold Test (iFOBT) 7,2 ($p < 0,0001$) (рис.).



Рисунок. Доля положительных результатов теста на скрытую кровь

Диагностическая эффективность при патологии толстой кишки (ФКС)

По данным колоноскопии, наибольшую чувствительность продемонстрировали NADAL iFOB (77,6%) и FOB Gold Test (75,6%), что свидетельствует о высокой способности этих тестов выявлять кровотечения, связанные с неопластическими и воспалительными изменениями слизистой толстой кишки.

Для NADAL iFOB характерны умеренная специфичность (58,8%) и высокое положительное предсказательное значение (86,5%), что позволяет рассматривать данный тест как эффективный инструмент для подтверждения патологии у пациентов группы повышенного риска.

Количественный тест FOB Gold Test, напротив, продемонстрировал преимущество в отрицательном предсказательном значении (87,5%), что делает его более надежным методом для исключения патологии при отрицательном результате.

Показатель AUC (0,605) отражает достоверную дискриминационную способность количественного метода, сопоставимую с NADAL iFOB (0,682), что подтверждает их равнозначную диагностическую ценность при скрининге колоректальной патологии.

Эффективность при патологии верхних отделов ЖКТ (ФГДС)

Во всех трех тестах наблюдается снижение чувствительности (от 37,9% для NADAL iFOB до 46,7% для FOB Gold Test), что объясняется деградацией молекулы гемоглобина под воздействием кислой среды желудка и протеолитических ферментов.

Тем не менее, FOB Gold Test показал наилучшее отрицательное предсказательное значение (93,3%), что делает его надежным инструментом для исключения кровотечения из верхних отделов ЖКТ при отрицательном результате.

Показатель AUC (0,533) подтверждает умеренную, но воспроизводимую диагностическую значимость, что выгодно отличает данный тест от качественных аналогов.

Сопоставление с гистологическими данными

При сопоставлении с морфологически подтвержденными результатами (дисплазия, аденомы, эпителиальные неоплазии) выявлено снижение чувствительности всех тестов.

NADAL iFOB показал чувствительность 45,8% и специфичность 30,4%, что указывает на слабую корреляцию между наличием скрытой крови и структурными изменениями слизистой толстой кишки.

ИХА-FOB-Фактор и FOB Gold Test имели более высокие показатели чувствительности (67,3% и 66,7% соответственно), однако при низких значениях специфичности (около 40%).

Низкое положительное предсказательное значение (8–39%) свидетельствует о наличии значительного числа ложноположительных реакций, вероятно обусловленных неспецифическими источниками крови (геморрой, эрозивные колиты, микротравмы слизистой).

В то же время высокое отрицательное предсказательное значение FOB Gold Test (> 93%) подтверждает его клиническую пригодность как теста исключающего типа, особенно при массовых профилактических обследованиях.

Интегральная оценка (суммарная патология)

Объединенная оценка показала высокий уровень чувствительности у NADAL iFOB (87,9%) и FOB Gold Test (85,7%), при низкой специфичности (20–26%).

Это отражает способность тестов фиксировать любые патологические изменения, сопровождающиеся кровотечением – в том числе воспалительные процессы, не связанные с опухолевыми образованиями.

Высокое отрицательное предсказательное значение FOB Gold Test (91,2%) подтверждает его оптимальность для популяционных скрининговых программ раннего выявления колоректального рака и предопухолевых состояний.

Сравнительная характеристика

Обобщая результаты, можно отметить, что NADAL iFOB характеризуется высокой чувствительностью и PPV, что делает его целесообразным для применения в рамках адресного скрининга групп риска.

ИХА-FOB-Фактор показал наименьшую диагностическую эффективность (AUC < 0,5) и низкую воспроизводимость, что ограничивает его использование в клинических условиях.

FOB Gold Test (iFOBT) сочетает преимущества обоих подходов, обеспечивая возможность стандартизации пороговых значений и количественной оценки интенсивности сигнала.

Таблица

Сравнительная характеристика тестов на скрытую кровь в кале

Показатель	NADAL iFOB	ИХА-FOB-Фактор	FOB Gold Test (iFOBT)
Тип теста	Качественный (ICT)	Качественный (ICT)	Количественный (iFOBT)
Чувствительность (патология кишечника)	77,6%	55,7%	75,6%
Специфичность (патология кишечника)	58,8%	41,3%	45,5%
AUC (патология кишечника)	0,682	0,485	0,605
Чувствительность (гистология)	45,8%	67,3%	66,7%
AUC (гистология)	0,381	0,534	0,539
NPV (суммарная патология)	69,6%	57,4%	91,2%

Количественный формат метода снижает влияние субъективных факторов и обеспечивает более надежный контроль качества, что особенно важно при внедрении в массовые региональные скрининговые программы.

С практической точки зрения, количественные иммунохимические тесты (iFOBT) признаны международным «золотым стандартом» скрининга колоректального рака. Это соответствует рекомендациям Европейского общества гастроинтестинальной

эндоскопии (ESGE, 2022) и положениям Приказа Минздрава РФ № 404н (2021), регламентирующего проведение диспансеризации и профилактических осмотров населения.

Возможность регулировки порога отсечения (cut-off) позволяет оптимизировать баланс между чувствительностью и специфичностью в зависимости от задач – от первичного популяционного скрининга до обследования пациентов с отягощенным анамнезом.

Для оценки статистической эффективности различных тест-систем осуществлено сравнение значений площади под характеристическими кривыми (AUC) между всеми тремя методами. Для показателей, отражающих патологию кишечника, а также подтвержденных гистологически, выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между тестами NADAL iFOB и IXA FOB К ФАКТОР. Тест FOB Gold Test (iFOBT) также продемонстрировал достоверные отличия ($p < 0,05$) от IXA FOB К ФАКТОР. Между NADAL iFOB и FOB Gold Test (iFOBT) статистически значимых различий не установлено. При сравнении AUC для гистологических данных отмечено иное распределение: значения NADAL iFOB были статистически значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению с IXA FOB К ФАКТОР и FOB Gold Test (iFOBT), при этом различий между последними двумя тестами не выявлено.

Практическое значение и ограничения

Иммунохимические тесты на скрытую кровь в кале обладают высокой чувствительностью к патологии толстой кишки, но ограничены в выявлении кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Положительный результат требует обязательного эндоскопического подтверждения, тогда как отрицательный может служить достоверным критерием исключения заболевания при отсутствии других клинических признаков.

Основным ограничением качественных тестов является субъективность интерпретации и зависимость от интенсивности окрашивания тест-линии, что снижает их воспроизводимость.

Количественные методы, напротив, обеспечивают объективную оценку концентрации гемоглобина, что делает их предпочтительными для стандартизированных диагностических алгоритмов.

Кроме того, следует учитывать, что ложноположительные результаты могут быть связаны не только с патологией кишечника, но и с факторами, влияющими на целостность слизистой – приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, наличием ангиодисплазий, микротравм анального канала. Эти аспекты должны учитываться при интерпретации результатов и определении маршрутизации пациентов.

Выводы

1. Количественный иммунохимический тест FOB Gold Test (iFOBT) обладает наилучшим сочетанием чувствительности, специфичности, AUC и отрицательного прогностического значения при колоректальной патологии; NADAL iFOB несколько уступает, но остается приемлемым для скрининга, тогда как IXAFOBКФАКТОР

из-за низкой специфичности и пограничной AUC непригоден для надежного выявления поражений толстой кишки и верхних отделов ЖКТ.

2. В когорте работников канцерогенно опасного производства интегральные показатели подтвердили преимущество количественного iFOBT как основного лабораторного инструмента скрининга неопластической патологии желудочнокишечного тракта в группе высокого риска.
3. Результаты исследования обосновывают использование количественного iFOBT в качестве базового этапа лабораторного скрининга с последующей колоноскопией при положительных результатах и возможной адаптацией порогового уровня гемоглобина к возможностям эндоскопической службы и действующим нормативным документам.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало, что среди трех изученных тестов наибольшей клинической и прогностической ценностью обладает количественный иммунохимический тест FOB Gold Test (iFOBT).

Он сочетает высокую чувствительность, значительное отрицательное предсказательное значение и достаточную специфичность, обеспечивая оптимальный баланс между диагностической надежностью и безопасностью.

Использование данного метода целесообразно в рамках региональных и федеральных программ скрининга колоректального рака, а также при динамическом наблюдении пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и другими факторами риска.

Тем не менее, представленные результаты отражают диагностическую, а не клиническую эффективность тестов в узком смысле. Для окончательной оценки влияния скрининга на смертность от колоректального рака необходимы данные проспективных рандомизированных исследований или долгосрочных когортных наблюдений. В текущем исследовании также не достигнута статистическая значимость по отдельным подгруппам предраковых поражений, что может быть связано с недостаточной мощностью. В будущем целесообразно проведение более масштабных исследований с фокусом на выявление advanced adenoma и оценкой долгосрочных клинических исходов.

Таким образом, количественный формат iFOBT может рассматриваться как приоритетное направление совершенствования лабораторного звена профилактической онкологии и важный компонент интегрированных стратегий ранней диагностики эпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Этическая экспертиза

Данное исследование проводилось согласно принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013 г.) и Правилам клинической практики в Российской Федерации (от 19.06.2003 № 266). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный

медицинский университет» Минздрава России (протокол № 69 от 13.09.2024). Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ Statistica 12.50 (StatSoft Inc., USA). На этапе описательной статистики рассчитывались средние значения (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me) и межквартильный размах (IQR) в зависимости от типа распределения признаков. Для оценки различий между наблюдаемыми (эмпирическими) и ожидаемыми (теоретическими) частотами применялся критерий согласия Пирсона (χ^2) с учетом числа степеней свободы (DF).

Достоверность различий оценивалась по величине p ; значения $p < 0,05$ расценивались как статистически значимые. При необходимости рассчитывались доверительные интервалы (95% CI) для ключевых показателей, что позволяло количественно оценить точность полученных результатов.

Список литературы / References

- Gerrard AD, Gray E, Poole J, Gloster H, Wilson NJ, Dunlop MG. Repeat Faecal Immunochemical Testing for Colorectal Cancer and Advanced Neoplasia: A Systematic Review. *Cancers* (Basel). 2024; 16 (18): 3199. <https://doi.org/10.3390/cancers16183199>
- Doubeni CA, Corley DA, Jensen CD, Lee JK, Quinn VP, Zhao WK, et al. Fecal Immunochemical Test Screening and Risk of Colorectal Cancer Death. *JAMA Netw Open*. 2024; 7 (7): e2420138. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.20138>
- Chiu HM, Lee YC, Tu CH, Yen AM, Wu MS. Long-Term Effectiveness Associated With Fecal Immunochemical Test Screening Initiated at Age 40 to 49 Years. *JAMA Oncol*. 2025; 11 (1): 63–71. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.4745>
- Toes-Zoutendijk E, Kooyker A, Spaander MCW, van Hees F, van der Meulen MP, Dekker E, et al. Harm-to-Benefit Ratio of Fecal Immunochemical Test-Based Colorectal Cancer Screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025; 23 (5): 1131–1140. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.09.032>
- Xu Z, Yang H, Wang L, Li P, Chen X, Zhang Y, et al. Colorectal Yield and Effectiveness of 2-Sample Fecal Immunochemical Test. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; 22 (9): 2031–2040. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.05.007>
- Robertson DJ, Ladabaum U, Levin TR, Inadomi JM. Colonoscopy vs the Fecal Immunochemical Test: Which is Better for Cancer Prevention? *Gastroenterology*. 2024; 167 (2): 367–370. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.02.015>
- Kooyker A, Toes-Zoutendijk E, Spaander MCW, Dekker E, van der Meulen MP, Kuipers EJ, et al. Colorectal Cancer Stage Distribution at First and Repeat FIT Screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21 (10): 2425–2433. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.02.043>
- Kim SY, Kim HS, Park HJ, Seo SI, Park DI, Sohn CI, et al. Colonoscopy Versus Fecal Immunochemical Test for Colorectal Cancer Prevention: A Population-Based Case-Control Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021; 12 (5): e00360. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000360>
- Greene M, Scott FI, Mehta SJ, Lewis JD, Feldstein DA, Doubeni CA. Adherence to Repeat Screening Completion for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2025; 34 (3): 489–498. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-24-0154>
- Gupta H, Patel N, Singh R, Chouhan V, Agarwal A. Longitudinal Retrospective Study of Real-World Adherence to Repeat Fecal Tests. *BMC Gastroenterol*. 2025; 25 (1): 112. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-03395-2>
- Северская Н.В. Исследование кала на скрытую кровь в программах скрининга колоректального рака. Российский журнал профилактической медицины. 2022; 25 (5): 45–50. Severskaya N.V. Fecal occult blood testing in colorectal cancer screening programs. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022; 25 (5): 45–50 (In Russ.).
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025. 275 с. Il. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2024. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Center for Radiology, Ministry of Health of Russia; 2025. 275 p., ill. (In Russ.).
- Десятков Е.Н., Кузнецова И.В., Иванов А.А. Скрининг колоректального рака у работников промышленных предприятий: опыт и результаты. Колoproктология. 2023; 22 (2): 34–40. Desyatov E.N., Kuznetsova I.V., Ivanov A.A. Colorectal cancer screening in industrial workers: experience and results. *Coloproctology*. 2023; 22 (2): 34–40 (In Russ.).
- Лялюкова Е.А., Сидорова И.В., Бондаренко С.В. Скрининг колоректального рака: современные подходы. Вопросы онкологии. 2022; 68 (4): 523–529. Lyalyukova E.A., Sidorova I.V., Bondarenko S.V. Colorectal cancer screening: modern approaches. *Problems in Oncology*. 2022; 68 (4): 523–529 (In Russ.).
- Файзулина Р.Р., Петров В.Н., Ахметова Г.Ш. Скрининговая колоноскопия – эффективный метод профилактики колоректального рака. Онкохирургия. 2023; 15 (3): 188–193. Faizulina R.R., Petrov V.N., Akhmetova G.Sh. Screening colonoscopy as an effective method of colorectal cancer prevention. *Oncosurgery*. 2023; 15 (3): 188–193 (In Russ.).
- Северская Н.В., Андреева Ю.В. Скрининг колоректального рака: состояние проблемы и перспективы. Профилактическая медицина. 2023; 26 (12): 12–18. Severskaya N.V., Andreeva Yu.V. Colorectal cancer screening: current state and prospects. *Preventive Medicine*. 2023; 26 (12): 12–18 (In Russ.).
- Полянская Е.А., Михайлов А.В., Шелыгин Ю.А. Скрининг рака толстой кишки: достижения и перспективы. Онкохирургия. 2021; 13 (2): 96–102. Polyanskaya E.A., Mikhailov A.V., Shelygin Yu.A. Colorectal cancer screening: achievements and prospects. *Oncosurgery*. 2021; 13 (2): 96–102 (In Russ.).
- Журавлева М.В., Смирнов И.П., Ермаков П.В. Применение иммунохимических тестов в программах скрининга колоректального рака. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колoproктологии. 2020; 30 (6): 41–47. Zhuravleva M.V., Smirnov I.P., Ermakov P.V. Application of immunochemical tests in colorectal cancer screening programs. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30 (6): 41–47 (In Russ.).
- Карпов В.И., Соколова М.Ю., Чернова Е.Г. Анализ кала на скрытую кровь в ранней диагностике опухолей толстой кишки. Терапия. 2021; 7 (3): 58–63. Karpov V.I., Sokolova M.Yu., Chernova E.G. Fecal occult blood testing in early diagnosis of colorectal tumors. *Therapy*. 2021; 7 (3): 58–63 (In Russ.).
- Григорьев А.Н., Чесноков Е.В., Абдуллаев Р.М. Современные подходы к скринингу и профилактике колоректального рака. Медицинский альманах. 2020; 60 (5): 72–78. Grigoriev A.N., Chesnokov E.V., Abdullaev R.M. Modern approaches to screening and prevention of colorectal cancer. *Medical Almanac*. 2020; 60 (5): 72–78 (In Russ.).
- Иванова Т.А., Морозов А.П., Баранова С.Н. Проблемы и перспективы скрининга колоректального рака в России. Российский онкологический журнал. 2019; 24 (6): 18–23. Ivanova T.A., Morozov A.P., Baranova S.N. Problems and prospects of colorectal cancer screening in Russia. *Russian Journal of Oncology*. 2019; 24 (6): 18–23 (In Russ.).
- Григорьев А.Н., Чесноков Е.В. Скрининг рака пищевода и желудка: обзор методов и эффективности. Медицинский журнал. 2020; 95 (12): 55–61. Grigoriev A.N., Chesnokov E.V. Screening for esophageal and gastric cancer: a review of methods and effectiveness. *Medical Journal*. 2020; 95 (12): 55–61 (In Russ.).
- Крюков К.А., Завьялов Д.В., Мельникова Е.В., Куваев Р.О. Анализ эффективности программ скрининга колоректального рака у пациентов высокого риска на примере Ярославского региона. Актуальные вопросы медицинской науки. 2023; 1 (1): 209–210. EDN: LPDFBR. Kryukov K.A., Zavyalov D.V., Melnikova E.V., Kuvaev R.O. Analysis of the effectiveness of a colorectal cancer screening program in high-risk patients: experience of the Yaroslavl region. *Actual Issues of Medical Science*. 2023; 1 (1): 209–210. EDN: LPDFBR (In Russ.).
- Никонов Е.Л., Куваев Р.О., Жарова М.Е., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта: возможности развития эндоскопической службы в Российской Федерации. Докладная гастроэнтерология. 2024; 13 (4): 69–80. DOI: 10.17116/dokgastro20241304169. EDN: BADKNY. Nikonov E.L., Kuvaev R.O., Zharova M.E., et al. Early detection of gastrointestinal cancers: prospects for the development of endoscopic service in the Russian Federation. *Evidence-Based Gastroenterology*. 2024; 13 (4): 69–80. (In Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro20241304169. EDN: BADKNY

Статья поступила / Received 22.10.2025
Получена после рецензирования / Revised 01.12.2025
Принята в печать / Accepted 03.12.2025

Сведения об авторах

Крюков Кирилл Андреевич, аспирант кафедры онкологии с гематологией¹, врач-гастроэнтеролог². E-mail: ykk2014@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5598-6132

Завьялов Дмитрий Вячеславович, д.м.н., доцент кафедры онкологии с гематологией¹, врач-гастроэнтеролог². E-mail: zavialoff@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9173-6878

Мельникова Екатерина Владимировна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог². E-mail: melnicovae@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3352-5949

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

² ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики», Ярославль, Россия

Автор для переписки: Крюков Кирилл Андреевич. E-mail: ykk2014@mail.ru

About authors

Kryukov Kirill A., postgraduate student at Dept of Oncology and Hematology¹, gastroenterologist². E-mail: ykk2014@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5598-6132

Zavyalov Dmitry V., Dr Med Sci (habil.), associate professor at Dept of Oncology and Hematology¹, gastroenterologist². E-mail: zavialoff@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9173-6878

Melnikova Ekaterina V., PhD Me, gastroenterologist². E-mail: melnicovae@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3352-5949

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Medical Center for Diagnostics and Prevention, Yaroslavl, Russia

Corresponding author: Kryukov Kirill A. E-mail: ykk2014@mail.ru

Для цитирования: Крюков К.А., Завьялов Д.В., Мельникова Е.В. Оценка диагностической эффективности иммунохимических тестов на скрытую кровь у пациентов группы высокого канцерогенного риска. Медицинский алфавит. 2025; (33): 32–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-32-38>

For citation: Kryukov K.A., Zavyalov D.V., Melnikova E.V. Evaluation of the diagnostic performance of immunochemical fecal occult blood tests in patients with high carcinogenic risk. *Medical alphabet*. 2025; (33): 32–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-32-38>



Отдаленные кардиальные осложнения противоопухолевого лечения у больных с гемобластозами

Е. И. Кузнецова, Д. Д. Цыренов

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

РЕЗЮМЕ

Совершенствование методов диагностики, лекарственной и лучевой терапии способствует увеличению продолжительности жизни онкологических больных в том числе пациентов страдающих гемобластозами. Вместе с тем отмечается увеличение числа и расширение спектра возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после перенесенного лечения. Выявление отдаленных токсических эффектов противоопухолевой терапии у больных с гемобластозами остается актуальной задачей.

Цель: оценить по данным литературы отдаленные побочные кардиотоксические эффекты у больных гемобластозами, получивших противоопухолевое лечение.

Материал и методы. При написании обзора литературы проведен анализ данных в специализированных медицинских базах Pubmed, Scopus, Web of Science с 1994 по 2024 годы.

Результаты. Кардиальные побочные эффекты противоопухолевого лечения у больных с гемобластозами могут носить отдаленный характер и реализовываться через годы после окончания терапии. Настоящий обзор посвящен анализу влияния различных вариантов терапии на сердечно-сосудистую систему у взрослых и детей, страдающих гемобластозами. Обсуждение вопроса корреляции молекулярных, генетических, биохимических факторов с развитием осложнений и пути их профилактики является основой для раннего выявления и лечения возникающих осложнений в отдаленном периоде, что будет способствовать улучшению качества жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность, химиотерапия, лучевая терапия онкология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term cardiology side effects of antitumor therapy in patients with hemoblastosis

E. I. Kuznetsova, D. D. Tsyrenov

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

SUMMARY

The relevance of improving diagnostic methods, drug and radiation therapy contributes to an increase in the life expectancy of cancer patients including hemoblastosis. At the same time, the number of patients with various complications, including those from the cardiovascular system as a result of antitumor therapy, has increased. The identification of long-term toxic effects of antitumor therapy in patients with hemoblastosis is relevant due to the increased life expectancy of patients after treatment.

Objective: according to the literature, to evaluate the long-term side effects of cardiotoxic effects in patients with hemoblastosis who received antitumor treatment.

Material and methods. When writing a literature review, data were analyzed in specialized medical databases Pubmed, Scopus, Web of Science in patients with hemoblastosis from 1994 to 2024.

Results. Cardiotoxic side effects in patients with hemoblastosis as a result of antitumor therapy may occur in the long term years after treatment. This review is devoted to the analysis of the cardiotoxic effects of various forms of therapy on the heart in adults and children with hemoblastosis in the long-term period after treatment. The causes of side effects on the cardiovascular system are discussed, the molecular, genetic, and biochemical correlates of these disorders are described, and ways to prevent complications are considered. This, in turn, opens up opportunities for early detection and treatment of long-term complications in surviving patients. This will contribute to improving the quality of life of patients.

KEYWORDS: cardiotoxicity, chemotherapy, radiation therapy, oncology

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

Прогресс и мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении больных с гемобластозами способствуют увеличению числа излеченных пациентов и продолжительности их жизни. Наиболее значимые достижения были получены в терапии лейкозов и лимфом у детей, когда показатели многолетней выживаемости больных достигли 90,4–94,7 % [1, 2]. Принципы интенсивного противоопухолевого лечения, разработанные детскими онкогематологами, стали основой для совершенствования подходов в лечении лимфом у взрослых пациентов, что способствовало повышению эффектив-

ности терапии и получению длительной выживаемости у 85 % больных лимфомой Беркитта [3, 4]. Подобные результаты удалось достичь за счет интенсификации принципов противоопухолевого лечения и разработки риск-адаптированных подходов [4, 5, 6]. Однако, вместе с высокой эффективностью, интенсивные курсы химиотерапии (ХТ), лучевая терапия (ЛТ), а также таргетная терапия оказывают побочное влияние, в том числе на сердечно-сосудистую систему, и могут приводить к отдаленным побочным эффектам. Базовыми препаратами для терапии больных с гемобластозами

в разных возрастных группах, остаются доксорубин, метотрексат, citarabin, ифосфамид, винкристин, этопозид, циклофосфамид, ритуксимаб и другие [5, 7]. Все они в той или иной степени обладают кардиотоксическим воздействием [8]. В различных клинических ситуациях по окончании цитостатической терапии показано проведение ЛТ, обладающее рядом дополнительных побочных эффектов. Актуальной является задача исследования отдаленных токсических эффектов противоопухолевой терапии у больных с гемобластомами в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов [9, 10]. В онкогематологии наряду с выживаемостью, большое значение придается качеству жизни пациентов, которое тесно связано с отдаленной токсичностью перенесенной терапии [11].

Одним из основных препаратов для лечения больных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ) являются антрациклиновые антибиотики, такие как доксорубин и даунорубин – антибиотики, обладающие цитостатическим действием [1, 5, 6, 12]. Кардиотоксичность является наиболее частым и серьезным осложнением этого класса препаратов из-за способности оказывать прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты, вызывая их повреждение и гибель. В настоящее время выделяют 2 типа повреждающего действия противоопухолевых препаратов на миокард. 1-й тип характеризуется развитием необратимой дисфункции миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Такой тип воздействия имеют антрациклиновые препараты (чаще всего доксорубин). Для 2-го типа характерна обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет частичного повреждения митохондрий и основных белков [13]. Антрациклины обладают дозозависимым риском развития кардиотоксичности, что приводит к кардиальным осложнениям. При превышении кумулятивной дозы антрациклина 450 мг/м² могут развиваться хроническая сердечная недостаточность (ХСН), перикардит, инфаркт миокарда (ИМ), аритмии. Кардиотоксический (КТ) эффект антрациклинов может возникнуть на любом этапе лечения. Острая КТ антрациклина проявляется во время лечения в виде кратковременных и обратимых нарушений сердечной деятельности с частотой встречаемости 1%. Ранняя хроническая КТ возникает в течение 1 года после окончания лечения и проявляется в виде дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточности (СН). Поздняя хроническая КТ обнаруживается через год и в отдаленные сроки после лечения и связана с гибелью кардиомиоцитов с дилатацией ЛЖ. Риск развития КТ повышается при ЛТ в суммарной дозе более 50 Гр, при терапии, содержащей антрациклины, или в сочетании с блеомицином и винкристином [14]. Во время терапии антрациклинами частота развития сердечной дисфункции составляет от 2% до 48% [15].

Основным отдаленным осложнением терапии у взрослых больных с гемобластомами является кардиомиопатия и СН. Клинически симптомами СН являются одышка в покое и при легкой нагрузке, тахикардия, от-

еки голеней и стоп. При ХСН наблюдается постепенное нарастание симптомов. При эхокардиографическом (ЭХО-КГ) исследовании выявляется снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Симптомы развития кардиомиопатии и СН появляются через месяцы и годы после лечения препаратом. У взрослых пациентов, в отличие от детей, отдаленная кардиотоксичность в большей степени связана с нарушением сократимости ЛЖ. Как показано в работе Hequet O. et.al, у 28% пациентов с лимфомами, через 8 лет после окончания стандартной и высокодозной терапии, включающей антрациклины, имели место дисфункция ЛЖ и субклиническая кардиомиопатия без клинических проявлений ХСН [16]. По данным Дорохиной Е. И. и соавт, у 60% больных с лимфомами через 6 лет после высокодозной ХТ, получивших кумулятивную дозу доксорубина 150–300 мг/м², имелись признаки субклинической кардиомиопатии без проявлений застойной сердечной недостаточности (ЗСН). У пациентов с наиболее выраженными признаками кардиомиопатии имелись факторы риска кардиотоксичности – ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, сахарный диабет в анамнезе [17].

Антрациклины являются основной причиной кардиотоксичности у детей с ОЛЛ, и риск ее возникновения значительно возрастает при превышении кумулятивной дозы более 250 мг/м². Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и состояния, такие как СН, аритмии, заболевания коронарных артерий и другие были основными проявлениями у детей, получивших терапию ОЛЛ [18].

В отдаленном периоде у излеченных от ОЛЛ детей после окончания лечения, содержащей доксорубин, кардиотоксичность характеризуется хронической прогрессирующей сердечной дисфункцией. Частота осложнений нарастает с увеличением длительности наблюдения. По данным Lipshultz S. E., et.al., у излеченных в детском возрасте от ОЛЛ, через 11,8 лет после окончания терапии, содержащей антрациклин, сердечно-сосудистые нарушения характеризуются прогрессирующей хронической дисфункцией сердца. Средний возраст детей на момент установления диагноза составил 4,8 года, медиана кумулятивной дозы доксорубина 352 мг/м². У всех пациентов имелось снижение ФВЛЖ, связанное с нарушением сократимости сердца вследствие снижения массы желудочка и толщины его стенки по отношению к площади поверхности тела. Недостаточная масса желудочков была связана с прогрессирующим дефицитом сократительной способности и, возможно, снижением сердечного выброса и рестриктивной кардиомиопатией [19]. Имеются данные, что при оценке функциональных параметров сердца с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, уменьшение массы миокарда ЛЖ на фоне лечения антрациклинами имеет дозозависимый эффект и может быть ранним признаком необратимой поздней кардиотоксичности [20]. У излеченных в детском возрасте от ОЛЛ, получивших антрациклины, при исследовании через 1 год и более, частота субклинической кардиотоксичности, определяемой как нарушение систо-

лической функции (СФ) и/или увеличения постнагрузки, составляет от 0% до 57%. Аномальная СФ встречается чаще у тех пациентов, которые получили кумулятивную дозу антрациклина >300 мг/м² (15,5–27,8%), чем у пациентов, получивших кумулятивную дозу <300 мг/м² (0–15,2%). Факторами риска субклинической кардиотоксичности являются превышение кумулятивной дозы антрациклинов, как в более старшем, так и в более молодом возрасте на момент установления диагноза, длительный период наблюдения, проведение ЛТ, женский пол, частота введения антрациклина [21].

Бессимптомные кардиальные нарушения часто обнаруживаются у молодых взрослых, излеченных от лимфом, которые получили терапию, содержащую антрациклины. В исследовании Haddy TB et al., у молодых людей, излеченных от НХЛ, в сроки наблюдения от 1 года до 20 лет после лечения, содержащего доксорубин в суммарной дозе более 200 мг/м², была выявлена дисфункция ЛЖ у 14% пациентов, из которых у половины больных имелись симптомы, и у второй половины – бессимптомное течение. Авторы приходят к выводу, что поздняя кардиотоксичность, связанная с терапией доксорубином, была наиболее частым отдаленным последствием противоопухолевого лечения [22].

Ранее патогенез кардиотоксичности антрациклинов объясняли формированием свободных радикалов кислорода, вызывающих окислительный стресс. Однако, поздние исследования показали, что механизм кардиотоксичности антрациклинов основан, в том числе и на повреждении ДНК посредством нарушения нормального каталитического цикла топоизомеразы 2 β , которое приводит к разрывам двух нитей ДНК и активации апоптоза, а также к изменениям в транскриптом с последующей дисфункцией митохондрий и образованием активных форм кислорода [23].

По данным литературы отмечено, ХТ антрациклином даже в малых дозах ассоциируется с риском кардиотоксичности. Факторами риска развития кардиомиопатии у пациентов, получающих стандартные дозы антрациклинов, являются комбинация с другими противоопухолевыми средствами (ифосфамид), выявленные ранее артериальная гипертензия (АГ), нарушения ритма сердца, ИБС. Особое место занимает генетическая предрасположенность к кардиотоксичности [24, 25]. Среди генетических факторов, повышающих восприимчивость к антрациклин-ассоциированным кардиотоксическим эффектам, появляется роль специфических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). В частности, несколько SNP, связанных с кардиотоксичностью антрациклина, влияют на гены, участвующие в метаболизме, транспорте антрациклина или последующих цитотоксических эффектах. В педиатрических группах выявлены полиморфизмы в генах CBR 1 и CBR 3 (кодирующих карбонилредуктазу), связанные с повышенной чувствительностью к кардиотоксичности. Полиморфизмы в генах ABCC 1 и ABCC 5 (кодирующих АТФ – связывающие транспортеры), ассоциированы с усилением вызванной антрациклином сердечной дисфункции [26].

Проблема отдаленных кардиотоксических последствий терапии в онкогематологии требует мультидисциплинарного подхода и обсуждается в международных экспертных обществах по изучению осложнений, вызванных химиотерапией. В 2022 году Европейское общество кардиологов опубликовало новые рекомендации по кардиоонкологии с подробной стратификацией рисков для пациентов, проходящих химиотерапию, и стратегий наблюдения во время и после прекращения химиотерапии. Выделены 9 категорий сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии: дисфункция миокарда и СН, ИБС, патология клапанов, нарушение ритма, АГ, тромбоэмболия, патология периферических сосудов и инсульт, легочная гипертензия, перикардальные осложнения [27].

В некоторых работах проведен поиск прогностических биомаркеров развития поздних кардиальных осложнений, вызванных ХТ. В исследовании Lipshultz SE et al., у излеченных детей от ОЛЛ через 4 года после окончания лечения показано, что поздние кардиальные осложнения, вызванные ХТ, связаны с уровнем сердечных биомаркеров в сыворотке крови. Выявлена корреляция между повышением уровня сердечного тропонина (сTnI) и снижением массы ЛЖ и толщины задней стенки ЛЖ в конце диастолы, по данным ЭХО-КГ. Аналогично, концентрация уровня N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) коррелировала с аномальным соотношением толщины и размера ЛЖ, что указывало на ремоделирование ЛЖ [28]. Повышенный уровень *BNP* и *NT-proBNP* до начала лечения позволяет выявлять пациентов, имеющих риск развития кардиотоксичности, поскольку миоциты, находящиеся в состоянии повышенного биологического стресса и напряжения из-за ранее имеющегося ССЗ, могут быть более чувствительны к антрациклину [29]. Однако, несмотря на высокую чувствительность сердечных биомаркеров, они имеют ограничения в практическом использовании вследствие не вполне установленных пороговых значений для диагностики кардиотоксичности. Помимо этого, уровни биомаркеров могут быть повышены при определенных ССЗ, таких как СН, ИБС, или при хронических заболеваниях почек.

Отдаленные кардиальные последствия лучевой терапии

В онкогематологии широко применяются комбинированные схемы лечения, включающие антрациклины и ЛТ на зоны поражения, расположенные в средостении. При облучении области средостения в зону облучения частично попадает сердце, что вызывает в дальнейшем кардиотоксичные эффекты ЛТ. Облучение средостения может вызвать прямое повреждение любой части сердца и чаще всего происходит поражение клапанного аппарата, коронарных артерий, миокарда, проводящей системы сердца и перикарда. Лечение пациентов онкогематологического профиля значительно изменилось за последние годы, с возможностью деэскалации как ХТ, так и ЛТ, что позволило уменьшить раннюю и позднюю токсичность,

не снижая контроль над заболеванием [30]. При превышении дозы облучения на область средостения более 40 Грей возникает радиационно-индуцированное поражение сердца. Основной причиной лучевого поражения сердца считается повреждение облучением эндотелия его сосудов с последующим нарушением микроциркуляции, развитием ишемии и фиброза. Проявлениями лучевого поражения сердца являются утолщение перикарда >7 мм, гидроперикард, утолщение и деформация клапанного аппарата, нарушение функции синусового и атриовентрикулярного узлов [31]. Развитие подобных изменений чаще встречается у молодых людей. По данным Fajardo LF, и соавт., высокая распространенность поражений венечных артерий сердца у пациентов, получивших ЛТ, наблюдается именно в молодом возрасте. Более тяжелые последствия радиационного поражения выявляются в митотически активных тканях, которые и преобладают у молодых лиц [32].

Важным аспектом радиационной токсичности для сердечно-сосудистой системы является время, необходимое для проявления кардиотоксических эффектов. Пусковым механизмом являются побочные эффекты облучения, и во многих случаях проходит много лет с момента облучения до появления клинических симптомов. У пациентов с ЛХ в отдаленном периоде после облучения средостения наиболее часто встречаются пороки клапанов сердца, СН, нарушение проводимости и аномалии перикарда. Это приводит к ухудшению качества жизни. Изменения клапанов сердца клинически проявляются через 5 лет после облучения грудной клетки. Клапанная дисфункция, как правило, проявляется ЗСН и одышкой [33]. В исследовании, проведенном у 415 пациентов с ЛХ, у которых поля облучения включали сердце, сонные и подключичные артерии, были выявлены ССЗ в отдаленном периоде. У 10% развилась ИБС, в среднем, через 9 лет после лечения, у 7,4% – патология сонных и/или подключичных артерий, у 6,2% – клапанная дисфункция [34].

Клинические признаки индуцированной ЛТ кардиотоксичности, обычно проявляются через 5–10 лет после ее окончания. По данным Aleman BM, *et.al*, анализ результатов лечения 1474 пациентов с ЛХ, получивших содержащую антрациклины терапию и ЛТ на средостение, и обследованных в сроки наблюдения в среднем через 18,7 лет, показал более высокий риск развития у них инфаркта миокарда (ИМ) и ЗСН по сравнению с лицами в общей популяции. ЛТ средостения в 2–7 раз увеличивает риск развития ИМ, стенокардии, СН и клапанных заболеваний. Кроме того, антрациклины еще больше повышают риск развития СН и клапанной патологии после облучения средостения, при этом частота развития СН в отдаленные сроки составляет 7,9% [35].

В исследовании Groarke JD, *et.al*, у излеченных от ЛХ пациентов через 19 лет после облучения грудной клетки выявлена вегетативная дисфункция, которая нарушает время восстановления сердечного ритма и повышает число сердечных сокращений в покое. Кроме того, вероятность развития вегетативной дисфункции связана

с использованием высоких доз облучения. В облученных тканях сердца происходят метаболические изменения, которые затрагивают коронарные артерии. Метаболический дисбаланс может возникать из-за перехода окисления жирных кислот к гликолизу, повреждению митохондрий и радиационно-индуцированной болезни сердца, а также ишемической СН [36].

Особый интерес представляют бессимптомные нарушения со стороны сердца, которые часто обнаруживаются у излеченных от лимфом пациентов при проведении ЭХО-КГ, перфузионной сцинтиграфии миокарда, электрокардиографии (ЭКГ) или МРТ сердца. Heidenreich RA и соавт., представили данные 294 пациентов без клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы. В лечении этих больных ЛХ использовалась ЛТ на средостение в суммарной очаговой дозе не менее 35 Гр. Показано, что в сроки от 10 лет после завершения ЛТ у пациентов наблюдались умеренная степень снижения ФВЛЖ менее 30%, (36% против 3% в популяции) и снижение массы левого желудочка (90 ± 27 г/м² против 117 г/м²) [37].

По данным Adams MJ, и соавт., у 48 пациентов, излеченных от ЛХ, которым в молодом возрасте проводилось облучение средостения (медиана 40 Гр), в среднем через 14,3 года после установления диагноза были отмечены значительные клапанные дефекты в 42%, а нарушения проводимости встречались у 75%. Снижение среднего размера ЛЖ и массы без увеличения толщины стенки ЛЖ свидетельствовали о рестриктивной кардиомиопатии. Вегетативная дисфункция обнаружена у 57%, стойкая тахикардия – у 31%, снижение гемодинамической реакции на физическую нагрузку – у 27%. Кроме того, у 30% пиковое потребление кислорода (VO₂max) во время физической нагрузки было значительно снижено, что является предиктором летального исхода при СН. Авторы рекомендуют проводить серийный комплексный кардиоскрининг пациентов, излеченных от гемобластозов [38].

Применение доксорубина в сочетании с ЛТ на область средостения приводит к нарушению сократительной способности миокарда у 11,9% детей и подростков с ЛХ, обследованных через 1 год и на разных сроках после окончания химиолучевого лечения. Показано, ЛТ на область средостения в дозе >30 Гр является критической для возникновения нарушения сократительной способности миокарда. Эти нарушения встречались в большинстве наблюдений у девочек, возраст которых на момент начала терапии был старше 12 лет [39].

Полученные в представленных работах результаты способствуют тому, что основные модификации современных схем терапии лимфом направлены на снижение интенсивности режимов противоопухолевого лекарственного лечения и в ряде случаев, отказ от использования ЛТ при лечении больных. Этому способствуют более чувствительные и специфичные методы оценки противоопухолевого эффекта, среди которых центральное место занимает позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ).

Использование данного метода позволяет выявить группу пациентов с ранним полным противоопухолевым ответом, кому возможно дезэскалировать интенсивность лечения с отказом от ЛТ [40].

Диагностика кардиальных осложнений химиолучевой терапии

Мультимодальная визуализация сердечно-сосудистой системы применяется для раннего выявления токсического воздействия химиолучевой терапии. С помощью ЭХО-КГ можно диагностировать систолическую или диастолическую дисфункцию желудочков, а также перикардиальные синдромы. ФВЛЖ имеет диагностическое и прогностическое значение для онкологических больных, а применение 3D-ЭХО-КГ повышает возможность более точной оценки этого показателя. ЭХО-КГ визуализация деформации полезна для выявления доклинических побочных эффектов ещё до появления структурных изменений в сердце [41]. Компьютерная томография сердечно-сосудистой системы может применяться для оценки кальцификации клапанов или коронарных артерий, а также для оценки функции клапанов и сердца. МРТ сердца в сочетании с ЭХО-КГ и компьютерной томографией может помочь в количественной оценке клапанной болезни сердца, фиброза и в раннем выявлении повреждений сердца, вызванных облучением. Биомаркер BNP (мозговой натрийуретический пептид) применяется для раннего выявления сердечно-сосудистых нарушений после ЛТ.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2022 года обобщаются утверждения по ведению пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе и кардиотоксичностью, указывается исходная оценка и расчет риска, последующие визиты и график мониторинга биомаркеров, а также профилактические и терапевтические стратегии [27]. В настоящее время не существует единых рекомендаций по профилактике и лечению кардиотоксичности, вызванной ЛТ. Классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний необходимо контролировать в соответствии с существующими рекомендациями. Профилактические стратегии с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов, а также статинов могут снизить токсическое воздействие химиолучевой терапии [27].

Таким образом, в результате анализа литературы следует отметить, что в настоящее время недостаточно изучены вопросы наблюдения за пациентами в отдаленные сроки после завершения терапии гемобластозов. Мало исследований качества жизни и психолого-психиатрических проблем лиц, излеченных от опухолей системы крови [11, 42]. Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых токсических эффектов и развитие кардиоонкологии помогут улучшить наблюдение за такими пациентами и повысить эффективность раннего выявления заболеваний с помощью скрининга и тщательного наблюдения за пациентами.

Заключение

Учитывая кардиальные осложнения у больных с гемобластозами во время противоопухолевой терапии и после ее завершения, необходимо уделять особое внимание оценке сердечно-сосудистого статуса и наличию у пациента факторов риска ещё до начала лечения. При необходимости требуется изменение схем противоопухолевого лечения, с целью снижения потенциальной токсичности, а также применение препаратов, защищающих сердечно-сосудистую систему. Многообразие клинических проявлений лучевой болезни сердца, длительный период бессимптомного течения, диктуют необходимость продолжительного наблюдения за больными с гемобластозами, получившими облучение средостения, особенно в молодом возрасте. Это, безусловно, требует мультидисциплинарного подхода на всех этапах терапии, а также наблюдения после окончания лечения. В будущем следует использовать передовые методы визуализации сердца, новые кардиальные биомаркеры и генетические маркеры предрасположенности к кардиотоксичности. Такие подходы могли бы способствовать разработке программ профилактики и реабилитации больных для снижения непосредственных и отдаленных проявлений кардиотоксичности и улучшения качества жизни излеченных пациентов.

Список литературы / References

1. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., Валиев Т.Т., Курдюков Б.В., Батманова Н.А., Менткевич Г.Л. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия. 2016. Т. 3. № 4. С. 302–308. Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V., Valiev T.T., Kurdyukov B.V., Bat'manova N.A., Mentkevich G.L. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. Oncopediatics. 2016. Vol. 3. No. 4. Pp. 302–308. (In Russ.).
2. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С., Беляева Е.С., Куличкина Н.С., Курдюков Б.В., Равшанова Р.С., Менткевич Г.Л. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2016. Т. 9. № 4. С. 420–437. Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S., Belyaeva E.S., Kulichkina N.S., Kurdyukov B.V., Ravshanova R.S., Mentkevich G.L. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25 years of therapy. Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice. 2016. T. 9. No. 4. P. 420–437. (In Russ.).
3. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И., Гемдзьян Э.Г., Мангасарова Я.К., Клясова Г.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е., Верный М.А., Червонцева А.М., Поляков Ю.Ю., Мисюрина А.Е., Валиев Т.Т., Жеребцова В.А., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Яцков К.В., Нестерова Е.С., Воробьев А.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркита по протоколу LB-M-04. Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 7. С. 4–14. Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorobyov V.I., Gemdzhyan E.G., Mangasarova Y.K., Klyasova G.A., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Zvonkov E.E., Vernyuk M.A., Chervontseva A.M., Polyakov Yu.Yu., Misyurina A.E., Valiev T.T., Zherebtsova V.A., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Yatskov K.V., Nesterova E.S., Vorobyov A.I. and others. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma according to the LB-M-04 protocol. Therapeutic archive. 2015. T. 87. No. 7. P. 4–14. (In Russ.).
4. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Яцков К.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Клясова Г.А., Дрожжин А.А., Рязанова И.Б., Шулуто Е.Б., Обухова Т.Н., Бирюкова А.С., Шевелев А.А., Грецов Е.М., Губкин А.В., Капланская И.Б., Готман Л.Н., Красильникова Б.Б. и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркита: описание двух клинических случаев. Гематология и трансфузиология. 2007. Т. 52. № 1. С. 41–43. Baryakh E.A., Valiev T.T., Yatskov K.V., Zvonkov E.E., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Klyasova G.A., Drozhzhin A.A., Ryzanova I.B., Shuluto E.B., Obukhova T.N., Biryukova A.S., Shevelev A.A., Gretsov E.M., Gubkin A.V., Kaplanskaya I.B., Gotman L.N., Krasilnikova B.B. et al. Intensive therapy of Burkitt's lymphoma: description of two clinical cases. Hematology and transfusiology. 2007. Vol. 52. No. 1. Pp. 41–43. (In Russ.).
5. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркита. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2014. Т. 7. № 1. С. 46–56. Valiev T.T., Baryakh E.A. Evolution of views on the diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice. 2014. Vol. 7. No. 1. Pp. 46–56.
6. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Самойлова Р.С., Горгидзе Л.А., Рыжикова Н.А., Валиев Т.Т., Гилязитдинова Е.А., Дзулакян У.Л., Егорова Е.К., Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Магомедова А.У., Марголин О.В., Марин Д.С., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Воробьев А.И. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. Терапевтический архив. 2008. Т. 80. № 7. С. 33–37. Vinogradova Yu.E., Lutsenko I.N., Kaplanskaya I.B., Vorobyov I.A., Samoylova R.S., Gorgidze L.A., Ryzhikova N.A., Valiev T.T., Gilyazitdinova E.A., Dzulakyan U.L., Egorova E.K., Zvonkov E.E., Krasilnikova B.B., Magomedova A.U., Margolin O.V., Marinn D.S., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., Vorobyov A.I. Effectiveness of therapy of different variants of anaplastic T-cell lymphomas. Therapeutic archive. 2008. T. 80. No. 7. P. 33–37.

- Zvonkov E.E., Krasnikova B.B., Magomedova A.U., Margolin O.V., Maryin D.S., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., Vorobyov A.I. Efficiency of therapy of various variants of anaplastic large T-cell lymphomas. *Therapeutic archive*. 2008. Vol. 80. No. 7. P. 33–37. (In Russ.).
7. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН. Москва, 2014. Valiev T.T. Modern strategy for diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. Abstract of a dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences / Russian Oncology Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).
 8. Jain D, Russell RR, Schwartz RG et al. Cardiac Complications of Cancer Therapy: Pathophysiology, Identification, Prevention, Treatment, and Future Directions 2017 May; 19(5):36. DOI: 10.1007/s11886-017-0846-x.
 9. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н., Синягина Ю.В. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология*. 2016. Т. 18. № 1. С. 55–60.
 10. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н., Синягина Ю.В. Remote consequences of therapy for malignant tumors in children: 35 years of clinical observations. *Modern oncology*. 2016. Vol. 18. No. 1. P. 55–60. (In Russ.).
 11. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология*. 2022. Т. 17. № 3. С. 137–159.
 12. Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Evaluation of toxicity of therapy for acute lymphoblastic leukemia according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Oncohematology*. 2022. Vol. 17. No. 3. P. 137–159. (In Russ.).
 13. Сачук О.В., Валиев Т.Т., Кравченко Н.Е., Суетина О.А. Вопросы качества жизни при лимфомах у детей. *MD-Onco*. 2022. Т. 2. № 1. С. 65–73.
 14. Sachuk O.V., Valiev T.T., Kravchenko N.E., Suetina O.A. Quality of life issues in children with lymphomas. *MD-Onco*. 2022. Vol. 2. No. 1. P. 65–73. (In Russ.).
 15. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020. Т. 3. № 2. С. 149–153.
 16. Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for the treatment of children with advanced Hodgkin's lymphoma. *RMJ. Mother and Child*. 2020. Vol. 3. No. 2. P. 149–153. (In Russ.).
 17. Said R., Nickolich M., Lenihan D.J., Tsimberidou A.M. Cardiotoxicity of anticancer therapies // *Cardio-Oncology: Clin. Overlap Cancer Heart Dis*. 5 (February). 2017: 15–42.
 18. Giantis A., Abdurahman L., Hinkle A., Asselin B., Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults *Crit Rev Oncol Hematol*. 1998 Jan;27(1):53–68. DOI: 10.1016/S1040-8428(97) 10007-5.
 19. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. (2020) 7:26. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026.
 20. Hequet O., Le QH, Moullet I, Pauli E, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1864–1871.
 21. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Шевелев А.А., и др. Отдаленная кардиотоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных дисфузной В-крупноклеточной лимфомой // *Терапевтический архив* 2015 № 7 С. 51–57. DOI: 10.17116/terarkh201587751–57
 22. Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Shevelev A.A., et al. Remote cardiotoxicity of high-dose chemotherapy according to the modified NHL-BFM-90 program in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Therapeutic archive* 2015 No. 7 pp. 51–57. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587751–57
 23. Zeina N., Al-Mahayri, Mohammad M., AlAhmad, Bassam R., Ali. Long-Term Effects of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy: Can Recent Findings Inform Old Strategies? (Review). *eCollection* 2021. Oct 15;11:710163. DOI: 10.3389/fonc.2021.710163.
 24. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, Colan SD. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629–2636.
 25. Pepe A., Pizzino F., Gargiulo P., et al. Cardiovascular imaging in the diagnosis and monitoring of cardiotoxicity: cardiovascular magnetic resonance and nuclear cardiology // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2016. Vol. 17, Suppl 1. P. S45–S4.
 26. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review *Ann Oncol*. 2002. 13(6):819–29. DOI: 10.1093/annonc/mdf167.
 27. Haddy TB, Adde M.A., Calla J. Mc, et al. Late effects in long-term survivors of high-grade non-Hodgkin's lymphomas *J Clin Oncol*. 6 (1998), pp. 2070–2079
 28. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T., et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity *Nat Med*. 2012. 18. P. 1639–42. DOI:10.1038/nm.2919
 29. Qiu S., Zhou T., Qiu B., Zhang Y., et al. Risk factors for anthracycline-induced cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. (2021) 8:736854. DOI: 10.3389/fcvm.2021.736854
 30. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021. Т. 8. № 4. С. 60–70.
 31. Guryeva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021. Vol. 8. No. 4. P. 60–70. (In Russ.).
 32. Krajcinovic M., Elbared J., Drouin S., Bertout L, et al. Polymorphisms of ABCG5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. (2016) 16:530–5. DOI: 10.1038/tpj.2015.63
 33. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European hematology association (EHA), the European society for therapeutic radiology and oncology (ESTRO) and the international cardio-oncology society (IC-OS). *Eur Heart J*. (2022) 43(41):4229–361. 10.1093/eurheartj/ehac244 14. Chang VY, Wang JJ. Pharmacogenetics of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Curr Oncol Rep*. (2018) 20:52. DOI: 10.1007/s11912-018-0696-8
 34. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1042–1049.15.
 35. Gimeno E, Gomez M, Gonzalez JR, Comin J, et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Res* 2011; 35: 715–720.
 36. Ratosa I, Pantar M. Cardiotoxicity of mediastinal radiotherapy. *Pract Oncol Radiother*. 2019 Nov-Dec;24(6):629–643. DOI: 10.1016/j.rpor.2019.09.002.
 37. Bricker J.T., Green D.M., D'Angio G.J. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. NY: Wiley-Liss, Inc. 1994.
 38. Fajardo L. F, Berthrong M, Anderson R.E. Radiation pathology. Oxford University press, 2001; 165–80.
 39. Mettler F. A, Upton A. S. Medical effects of ionizing radiation. Philadelphia, 1995; 430.
 40. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl 7): vii155–vii166.
 41. Aleman B.M.P, Belt-Dusebout A.W, Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma *Blood*. 2007;109(5):1878–86. DOI: 10.1182/blood-2006-07-034405.
 42. Groarke J D, Tanguturi VK, Hainer J et al. Abnormal exercise response in long-term survivors of hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes *J Am Coll Cardiol* 2015 17:65(6):573–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.035
 43. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK., et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation *J Am Coll Cardiol* 2003 20:42(4):743–9. DOI: 10.1016/S0735-1097(03) 00759-9.
 44. Adams M.J., Lipsitz S.R. Colan S.D., et. al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J. Clin. Oncol* 2004 Aug 1;22(15):3139–48. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.109
 45. Феоктистов Р.И., Щурова О.А., Абугова Ю.Г., и др. Кардиотоксичность химиотерапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. *Онкогематология*. № 12010;(1):31–36.
 46. Feoktistov R.I., Shchurova O.A., Abugova Yu.G., et al. Cardiotoxicity of chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Oncohematology*. No. 12010; (1): 31–36. (In Russ.).
 47. Куликина Н.С., Беляева Е.С., Попа А.В., Валиев Т.Т., Одзарова А.А., Менткевич Г.А. Роль промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в тактике лечения лимфомы Ходжкина у детей. *Современная онкология*. 2017. Т. 19. № 3. С. 52–56.
 48. Kulichkina N.S., Belyaeva E.S., Popa A.V., Valiev T.T., Odzharaova A.A., Mentkevich G.L. The role of intermediate positron emission tomography combined with computed tomography in the treatment tactics of Hodgkin's lymphoma in children. *Modern oncology*. 2017. Vol. 19. No. 3. P. 52–56. (In Russ.).
 49. Podlesnikar T., Bertout B., Dolenc J., Gorjanc K., Marinko T. Radiotherapy-Induced Cardiotoxicity: The Role of Multimodality Cardiovascular Imaging. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;9:887705. DOI: 10.3389/fcvm.2022.887705.
 50. Кравченко Н.Е., Суетина О.А., Сачук О.В., Валиев Т.Т. Нарушения психического здоровья при онкогематологических заболеваниях у детей и подростков. *Медицинский алфавит*. 2023. № 17. С. 26–31.
 51. Kravchenko N.E., Suetina O.A., Sachuk O.V., Valiev T.T. Mental health disorders in oncohematological diseases in children and adolescents. *Medical alphabet*. 2023. No. 17. P. 26–31. (In Russ.).

Вклад авторов: Концепция и дизайн исследования: Е.И. Кузнецова, Д.Д. Цыренов. Сбор материала и написание текста: Е.И. Кузнецова.
Authors' contributions: Study concept and design: E.I. Kuznetsova, D.D. Tsyrenov. Collection of materials and writing of the text: E.I. Kuznetsova.

Статья поступила / Received 03.06.2025
 Получена после рецензирования / Revised 10.06.2025
 Принята в печать / Accepted 29.10.2025

Сведения об авторах

Кузнецова Елена Ивановна, д.б.н., научный сотрудник отделения функциональной диагностики. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9341-316X
Цыренов Дамба Дамдинович, к.м.н., врач-кардиолог, заведующий отделением функциональной диагностики. E-mail: tsyrenov.damba@yandex.ru. SPIN-код автора: 9196-5380. ORCID: 0000-0002-1723-0780

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

Автор для переписки: Кузнецова Елена Ивановна. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

Для цитирования: Кузнецова Е.И., Цыренов Д.Д. Отдаленные кардиальные осложнения противоопухолевого лечения у больных с гемобластозами. *Медицинский алфавит*. 2025; (33): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-39-44>

About authors

Kuznetsova Elena I., Dr Bio Sci (habil.), researcher at Dept of Functional Diagnostics. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9341-316X
Tsyrenov Damba D., PhD Med, cardiologist, head of Dept of Functional Diagnostics. E-mail: tsyrenov.damba@yandex.ru. Author SPIN: 9196-5380. ORCID: 0000-0002-1723-0780

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

Corresponding author: Kuznetsova Elena I. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

For citation: Kuznetsova E.I., Tsyrenov D.D. Long-term cardiology side effects of antitumor therapy in patients with hemoblastosis. *Medical alphabet*. 2025; (33): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-39-44>



Деэскалация системной терапии раннего и местно-распространенного тройного негативного рака молочной железы

Е. И. Ратова¹, В. В. Савчина¹, Л. В. Болотина¹, А. Д. Каприн^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) раннего и местно-распространенного тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) является обязательным звеном в составе радикального лечения. Достижение полного патоморфологического регресса (пПР) определяет прогноз заболевания, позволяет провести органосохраняющее лечение, а также снижает риск рецидива и улучшает общую выживаемость. В последнее время наблюдается увеличение количества исследований, направленных на интенсификацию НАХТ, что объясняется известной агрессивностью данного подтипа рака молочной железы. Однако, увеличение частоты и тяжести нежелательных явлений, часто нивелирующих улучшение эффекта лечения, привели к появлению исследований, направленных на снижение химиотерапевтической нагрузки НАХТ ТНРМЖ без потери его эффективности. Изучаемые схемы химиотерапии могут стать новыми стандартами неоадьювантного этапа комплексного лечения резектабельных форм ТНРМЖ. В этом обзоре рассмотрен текущий стандарт системного лечения раннего и местно-распространенного ТНРМЖ, а также возможные варианты деэскалации лекарственной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тройной негативный рак молочной железы, платиносодержащая неоадьювантная химиотерапия, деэскалация неоадьювантной химиотерапии, BRCA-ассоциированный тройной негативный рак молочной железы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

De-escalation of systemic therapy for early and locally advanced triple negative breast cancer

E. I. Ratova¹, V. V. Savchina¹, L. V. Bolotina¹, A. D. Kaprin^{1,2}

¹ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

SUMMARY

Neoadjuvant chemotherapy (NACT) for early and locally advanced triple negative breast cancer (TNBC) is a mandatory component of radical treatment. Achieving complete pathomorphological regress determines prognosis of the disease, allows for organ-preserving treatment, and also reduces the risk of recurrence and improves overall survival. Recently, there has been an increase number of studies aimed at intensifying NACT, which is explained by the well-known aggressiveness of this subtype of breast cancer. However, an increase frequency and severity of adverse events, which often offset the improvement in the effect of treatment, led to the emergence of studies aimed at reducing the chemotherapeutic burden of NACT breast cancer without losing its effectiveness. The studied chemotherapy regimens may become new standards for the neoadjuvant stage of complex treatment of resectable breast cancer. This review examines the current standard of systemic treatment for early and locally advanced breast cancer, as well as possible options for de-escalation of drug therapy.

KEYWORDS: triple negative breast cancer, platinum-containing neoadjuvant chemotherapy, de-escalation of neoadjuvant chemotherapy, BRCA-associated triple negative breast cancer.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в мире в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Согласно базе данных GLOBOCAN в 2022 году в мире было выявлено 2,3 миллиона новых случаев РМЖ. Данная патология является наиболее значимой причиной смерти женщин от рака во всем мире. Так, в 2022г было зарегистрировано 666 тысяч смертей. [1]

ТНРМЖ имеет наиболее неблагоприятный прогноз в сравнении с другими молекулярными подтипами. Со-

гласно данным программы SEER национального института рака США при оценке общей выживаемости на популяционном уровне, показатель относительной пятилетней выживаемости у больных ранним и местно-распространенным ТНРМЖ составляет 92 % и 66,8 % соответственно, тогда как при люминальных подтипах – 100 % и 90,5 % [2]. Риск возникновения локального рецидива при ТНРМЖ в 2,6 раза выше в сравнении с другими биологическими типами (HR 2,6; 95 % ДИ 2,0–3,5; P <0,0001), а среднее время реализации рецидива короче

и составляет 2,6 лет против 5 лет соответственно. Появление отдаленного метастазирования при ТНРМЖ в сравнение с другими типами составляет 33,9% против 20,4% соответственно [3].

Столь неблагоприятный прогноз заболевания был оценен в ретроспективном анализе Cornelia Liedtke и соавт. В исследование всего было включено 1118 больных раком молочной железы, из них 250 был установлен тройной негативный тип. Всем участникам было проведено радикальное комплексное лечение, включающее НАХТ, хирургическое вмешательство. Стоит отметить важность данной работы, так как авторами была установлена высокая чувствительность ТНРМЖ к цитостатикам. Так, достижение пПР чаще наблюдалось у пациенток с ТНРМЖ в сравнении с другими подтипами: 22% против 11% соответственно (OR = 1,53; 95% ДИ, 1,03–2,26; P = 0,034). Но, несмотря на это, отдаленные результаты выживаемости при ТНРМЖ были самыми скромными. Трехлетняя ВБП составила 63% у пациенток с ТНРМЖ и 76% у пациенток с другими типами. Аналогичная закономерность наблюдалась и в отношении ОВ: 74% для ТНРМЖ против 89% для других типов (OR = 2,53; 95% ДИ, 1,77–3,57; P = 0,0001). [4].

Существенная роль в общих результатах противоопухолевого лечения женщин с резектабельными формами ТНРМЖ принадлежит НАХТ, позволяющей провести органосохранное хирургическое вмешательство, оценить непосредственную чувствительность опухоли к использованным лекарственным препаратам, определить прогноз заболевания. Достижение пПР коррелирует с лучшим прогнозом.

В случае пПР при ТНРМЖ показатели выживаемости сравнимы с показателями, наблюдаемым при менее агрессивных подтипах, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях.

В анализе CTNeoBC, (2014 г «The Lancet») проводилось изучение возможности выбора пПР как суррогатной конечной точки для прогнозирования долгосрочного клинического эффекта, определяемого ВБП и ОВ после проведенной НАХТ и последующего хирургического вмешательства. В анализ было включено 12 клинических исследований, объединивших 11955 женщин с ранним и местно-распространенным РМЖ различных биологических типов. Частота достижения пПР среди всех типов РМЖ была низкая и составила 22%. Наиболее часто пПР регистрировалась у пациенток с HER2/neu позитивным РМЖ (50,3% при нелюминальном типе и 30,9% при люминальном типе), а также у пациенток с ТНРМЖ – 33,6%. Медиана ВБП составила 5,4 лет, ОВ – 5,37 лет для всех подтипов РМЖ.

В случаях достижения пПР риск развития рецидива снижался на 52% (HR 0,48 [95% CI 0,43–0,54]), а риск смерти на 64% (HR 0,36 [95% CI 0,31–0,42]).

В подгруппе ТНРМЖ также отмечалась корреляция между достижением пПР и ВБП. При достижении пПР риск рецидива снижался на 76% (HR 0,24 [95% CI 0,18–0,33]).

Результаты представленного обзора подтверждают данные более ранних исследований. По заключению авторов протокола B-182001г, в котором проводилась оценка

влияния НАХТ на отдаленные результаты лечения при раннем и местно-распространенном РМЖ независимо от биологического типа, при девятилетнем наблюдении оказалось, что ОВ у пациенток, достигших пПР, составила 85% по сравнению с 73% у пациенток с наличием остаточной опухоли. Для ВБП соответствующие показатели составили 75% и 58% соответственно. [5]

Более поздние работы по оценке вклада НАХТ при ТНРМЖ также подтвердили клиническую значимость пПР, что позволяет рассматривать ее в качестве суррогатной точки для прогнозирования долгосрочного клинического эффекта.

Попытки увеличить частоту достижения пПР при ТНРМЖ предпринимались за счет добавления к стандартным химиотерапевтическим режимам дополнительных цитостатиков или агентов с иным механизмом действия. В исследовании BrighTNess 2022г коллективом исследователей проводилось изучение эффективности и токсичности антрациклин-содержащей НАХТ с добавлением карбоплатина и велипариба, в сравнении режимом паклитаксел+карбоплатин с последующим введением доксорубина и циклофосфида (PCarb → AC) и режимом паклитаксел с последующим AC (P → AC). При анализе отдаленных результатов выживаемости, авторы отметили, что в случаях достижения пПР, отмечалось значительное увеличение частоты четырехлетней ВБП (89% у пациенток с пПР и 67% у пациенток без пПР) [6]. В более ранней публикации этого исследования от 2018г, проведено сравнение одной из первичных конечных точек – пПР среди исследуемых групп. У участников исследования, получавших PCarb → AC пПР наблюдался значительно чаще, чем в группе P → AC (58% против 31%, p = 0,00001). Однако добавление к НАХТ велипариба не привело к увеличению частоты пПР – 53% [7]. Полученные результаты доказывают значимость применения карбоплатина в неоадьювантных режимах ТНРМЖ.

В связи с отсутствием или низкой экспрессией рецепторов эстрогенов, прогестерона и рецепторов эпидермального фактора роста человека при ТНРМЖ, варианты лекарственного лечения для этого биологического подтипа в настоящее время ограничиваются использованием цитостатиков. Безусловно продолжаются активные исследования, посвященные поискам мишеней для интенсификации, тем самым улучшения результатов лечения данного биологического подтипа РМЖ. Следует отметить, что для ТНРМЖ характерно наличие мутаций в гене BRCA1. Около 13% случаев ТНРМЖ ассоциированы с молекулярно-генетическим нарушением такого рода [8,9]. В настоящее время пациенткам с ранним и местно-распространенным BRCA- ассоциированным ТНРМЖ при наличии остаточной опухоли после ранее проведенной НАХТ рекомендуется назначение PARPi олапариба в качестве адьювантного этапа лечения. Исходно высокая эффективность таргетных препаратов этой группы (олапариб, талазопариб) была продемонстрирована в клинических исследованиях при диссеминированном HER2-негативном BRCA-ассоциированном РМЖ.

Отдельного интереса заслуживает возможность применения иммунотерапии для данного биологического

типа РМЖ. На сегодняшний день, при метастатических формах ТНРМЖ в случае экспрессии PD-1 для пациенток существует возможность применения нескольких режимов химио-иммунотерапии. Что касается возможности использования данной комбинации на раннем этапе болезни, в настоящее время на территории РФ не зарегистрирован режим терапии с добавлением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на неоадьювантном и адьювантном этапах лечения, который активно применяется в зарубежных странах. Основанием для регистрации химио-иммунотерапии при резектабельных формах ТНРМЖ послужили результаты рандомизированного клинического исследования (РКИ) KEYNOTE 522, которое подробно будет описано ниже.

Большинство современных стратегий системного лечения ТНРМЖ направлены на интенсификацию возможных схем терапии, что приводит к существенному увеличению частоты и тяжести нежелательных явлений. Стремление увеличить объем системного лечения обусловлено известной агрессивностью данного подтипа РМЖ, а также ограниченностью вариантов последующего возможного воздействия, в сравнении с другими типами РМЖ.

Для пациенток с ранними формами заболевания крайне актуальным является вопрос безопасности терапии РМЖ и максимальное нивелирование негативного влияния противоопухолевой терапии на здоровые органы и ткани. В настоящее время этому аспекту уделяется огромное внимание, так как качество жизни после завершения лечения РМЖ остается важнейшей целью. В связи с этим возникает вопрос, возможна ли деэскалация системного лечения раннего и местно-распространенного ТНРМЖ без потери его эффективности? Может ли исключение одного из цитостатиков привести к улучшению переносимости терапии, снижению частоты развития и тяжести нежелательных явлений?

Современная неоадьювантная терапия ТН РМЖ

Стандартом НАХТ раннего и местно-распространенного ТНРМЖ являются схемы содержащие антрациклины и таксаны.

Некоторые исследователи предполагали, что препараты платины в качестве компонента неоадьювантного лечения могут увеличить частоту достижения пПР, а также безрецидивную и общую выживаемость при резектабельном ТНРМЖ. Эти предположения основывались на работах по изучению чувствительности к платиновым производным ТНРМЖ с мутацией в гене BRCA 1 и дикого типа. В исследовании Т. Byrski и соавт. 2009г изучалась частота пПР после неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) цисплатином у пациенток с ранним и местно-распространенным ТНРМЖ с мутацией в гене BRCA1. В исследование было включено 10 пациенток, которым на первом этапе комплексного лечения провели 4 курса химиотерапии с включением цисплатина 75 мг/м² с последующим хирургическим этапом. В послеоперационном периоде назначали адьювантную химиотерапию адриамицином и циклофосфамидом. Было отмечено, что у 9 из 10 пациенток был достигнут пПР (90%) [10]. В 2010 г.

в журнале «Journal of Clinical Oncology» было опубликовано исследование Daniel P Silver и соавт., в котором также изучалась эффективность цисплатина в качестве НАХТ ТНРМЖ. Из 28 включенных в анализ пациенток, у 2х была выявлена мутация в гене BRCA1. Частота пПР составила 64% после 4 курсов НАХТ цисплатином, включая пациенток с мутацией в гене BRCA1 [11]. В протокол онкологической группы Университета Брауна 2009г было включено 55 пациенток с РМЖ IА – IIIВ стадии различных биологических типов, которым проводилась неоадьювантная терапия карбоплатином, паклитакселом и трастузумабом. Обращают на себя внимание данные о том, что наибольшее число пПР наблюдалось в группах HER2/neu- позитивного РМЖ без экспрессии рецепторов эстрогенов и ТНРМЖ, при этом частота пПР в группе ТНРМЖ составила 67%. [12]

Вопрос о добавлении к терапии раннего и местно-распространенного ТНРМЖ препарата платины обсуждался на 14-й международной конференции рака молочной железы в Сан-Галене в 2015 г. Согласно полученным данным исследований CALGB 40603 (Alliance), GeparSixto у пациенток с ТНРМЖ II и III стадий был достигнут пПР в 60% и 53,2% соответственно за счет включения платинового компонента (карбоплатина) в неоадьювантный режим лечения. Однако комиссия не одобрила использование платинового режима для неоадьювантного лечения ТНРМЖ и, вероятно, данное решение было принято в связи с отсутствием информации об отдаленных результатах выживаемости (ВВП, ОВ) [13–15].

В последующем, в 2018г Poggio F. и соавт. вновь исследовали вопрос о роли неоадьювантной химиотерапии на основе платины у пациентов с ранним и местно-распространенным ТНРМЖ в своем метаанализе РКИ. В данный анализ были включены 9 подходящих РКИ (2109 пациентов), авторам удалось выявить достоверное преимущество от проведения НАХТ с добавлением препарата платины в сравнении со схемами, не содержащими платинового агента. Полный патоморфологический регресс составил 44,5% и 37,0% соответственно. В трех РКИ изучалась целесообразность добавления карбоплатина к еженедельному введению паклитаксела с последующими 4 курсами АС. В результате пПР был достигнут у 55% пациенток в группе платино-содержащей химиотерапии в сравнении с 33% в группе бесплатиновой химиотерапии. Также сообщалось о проведенном подгрупповом анализе в двух исследованиях у пациенток с наличием мутации в генах BRCA, согласно которому не было выявлено достоверного преимущества платиносодержащей НАХТ (OR 1.17, 95% CI 0.51–2.67, P=0.711; P=0.615), что могло быть связано с малой численностью больных, включенных в анализ (n=94). Примечательно, что в этой популяции наблюдалась более высокая частота достижения пПР при использовании даже бесплатиновых схем (54,3%) по сравнению с пациентками без мутаций в генах BRCA1/2 (32,7%). Авторы предполагают, что данный феномен может объясняться сниженной способностью опухолей, ассоциированных с мутациями в генах BRCA1/2, к эффективной репарации ДНК, вследствие чего такие опухоли демонстрируют

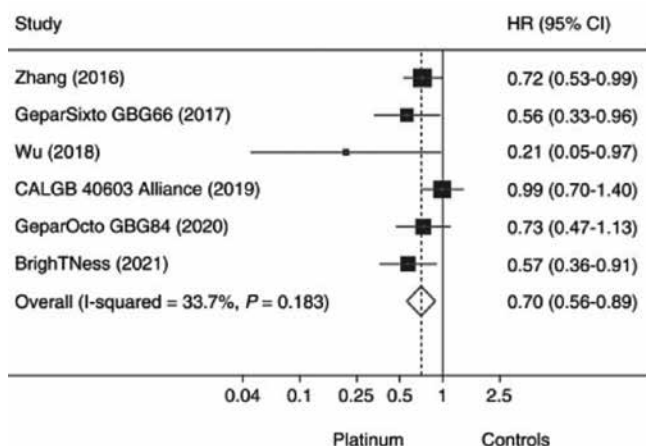


Рисунок. Соотношение рисков (HR) бессобытийной выживаемости

повышенную чувствительность к индуцируемым антрациклинами одно- и двухпочечным разрывам ДНК. Это согласуется с биологическими особенностями BRCA-дефицитных опухолей, характеризующихся нарушением механизмов гомологичной рекомбинации. Данное предположение подтверждает вторичный анализ исследования GeparSixto, проведенный в 2017 г. [16], [17]

В 2022г в журнале *Annals of Oncology* было опубликовано обновление приведенного выше метаанализа, в связи с представлением отдаленных результатов выживаемости некоторых обзореваемых авторами исследований. Медиана наблюдения во включенных протоколах колебалась от 47 до 67 месяцев. Как видно на рисунке, платиносодержащая НАХТ по сравнению со схемами, не содержащими платину, ассоциировалась со значительным увеличением бессобытийной выживаемости (HR 0,70, 95 % ДИ 0,56–0,89).

Среди анализируемых Poggio F. и соавт. РКИ хотелось бы обратить внимание на исследование BrighTNess 2021г, поскольку в данном протоколе проводилось сравнение схем НАХПТ, которые в данное время включены в стандарты лечения раннего и местнораспространенного РМЖ. Контрольной группе проводилась терапия по схеме АС → Р, исследуемая группа получала тот же режим НАХПТ с добавлением к паклитакселу карбоплатина. При оценке отдаленных результатов выживаемости обращает внимание увеличение четырехлетней бессобытийной выживаемости у пациенток получавших платиносодержащую НАХПТ в сравнении с бесплатиновой (79 % и 69 % [ОР 0,57, 95 % ДИ 0,36–0,91, P=0,02]). [18]

Улучшение отдаленных результатов выживаемости при применении платиносодержащей НАХТ у пациенток с ТНРМЖ также было получено в РКИ III фазы Gupta S. и соавт., которое было представлено на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио в 2022г (SABCS 2022). Авторы сравнили эффективность стандартного объема НАХТ (Р → АС) и схему с добавлением к паклитакселу препарата платины. Всем пациенткам на первом этапе проводилось еженедельное введение паклитаксела, к которому в исследуемой группе добавляли карбоплатин. Вторым блоком всем участникам назначали 4 курса по схеме АС. При пятилетней оценке

результатов лечения отмечается, что ВБП в исследуемой группе составила 70,7% по сравнению с 64,1 % в группе контроля. Соответственно, частота пПР была выше при применении платиносодержащей НАХТ (54,5 % против 40,3 %). Что очередной раз доказывает важную предиктивную роль пПР в отношении отдаленных результатов выживаемости [19].

Невозможно не говорить о попытках внедрения в НАХТ ТНРМЖ иммунотерапии. В 2021г были опубликованы результаты исследования III фазы KEYNOTE-522, в котором пациенткам с ТНРМЖ II и III стадии в рамках комплексной терапии на первом этапе проводилась НАХТ, и, в зависимости от рандомизации, пациентки были поделены на группы, одна из которых получала ХТ по схеме паклитаксел и карбоплатин с последующими 4 курсами АС (PCarb → АС) вторая группа – аналогичный режим в комбинации с анти-PD-1 препаратом – пембролизумабом, который продолжали в постнеоадьювантном этапе до 9 циклов. При добавлении пембролизумаба отмечалось увеличение частоты пПР по сравнению с группой химиотерапии (64,8% против 51,2 %). Трехлетняя ВБП также оказалась выше в исследуемой группе – 91,3 % против 85,3 % в группе химиотерапии. Авторы отметили, что улучшение показателей пПР и ВБП не было связано с уровнем экспрессии PD-L1 [20]. Впоследствии данный вариант НАХТ вошел в клинические рекомендации ESMO и NCCN лечения раннего ТНРМЖ. [21]. Однако в исследовании Gepar-Douze, представленном на SABS 2024, изучавшим эффективность атезолизумаба в сочетании с НАХТ (PCarb → АС), различия ВБП не достигли статистической значимости в группах с иммунотерапией и без нее (87,7 % против 83,8 %, HR 0,8 [95 % ДИ 0,62–1,03]). [22,23]

Несмотря на возможность увеличения эффективности химиотерапии при добавлении препарата платины к таксан- и антрациклин-содержащим режимам, нельзя не упомянуть о том, что применение платиносодержащей НАХТ сопряжено с увеличением токсичности лекарственного лечения и с худшей его переносимостью. Так, согласно метаанализу Poggio F. и соавт. 2018 г. было отмечено, что при добавлении препарата платины к стандартному объему НАХТ наблюдается заметное увеличение частоты гематологической токсичности за счет развития нейтропении 3, 4 степени у 53 % пациенток в группе платиносодержащей НАХТ в сравнении с 23 % в группе бесплатинового режима НАХТ, анемии 3, 4 степени у 11 % пациенток в группе химиотерапии на основе платины и у 0,4 % в группе химиотерапии без платины, а также тромбоцитопении 3, 4 степени у 11 % в группе химиотерапии на основе платины и у 1 % в группе химиотерапии без платины. Однако, стоит отметить, что увеличения частоты и выраженности полинейропатии не наблюдалось [17]. Согласно анализу переносимости терапии в исследовании BrighTNess Geyer C. и соавт. было отмечено, что у 17 % пациенток, получавших режим PCarb → АС развивалась фебрильная нейтропения, тогда как в группе пациентов, не получавших карбоплатин, фебрильная нейтропения фиксировалась только у 5 %. [6].

Таким образом, в связи с имеющимися данными о потенциальной пользе применения платиносодержащих режимов в рамках предоперационной лекарственной терапии, несмотря на возросшую, по сравнению с бесплатиновыми режимами, токсичность, в настоящее время данный подход разрешен к активному использованию в рутинной клинической практике для лечения раннего и местнораспространенного ТНРМЖ. Однако актуальным остается поиск возможности нивелирования токсичности столь эффективной комбинации.

При обсуждении вопроса токсичности химиотерапии РМЖ нельзя не коснуться кардиальной токсичности, которая характерна для препаратов антрациклинового ряда. Применение доксорубина сопровождается развитием кардиотоксичности 1 типа, характеризующейся разрушением кардиомиоцитов связанным с образованием свободных радикалов при метаболизме антрациклинов, может привести к нарушению сократительной функции сердца, снижению фракции выброса левого желудочка, аритмии, а в последствии – может приводить к развитию сердечной недостаточности (СН) и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

В ретроспективном анализе трех исследований, изучавших развитие хронической сердечной недостаточности при терапии доксорубином РМЖ или мелко-клеточного рака легких Swain S. и соавт. 2003г, было отмечено, что у 5,1 % пациентов наблюдались признаки застойной СН или значительное снижение функции левого желудочка. Также авторы подтвердили кумулятивную дозозависимость кардиотоксичности доксорубина. У 24 % пациентов наблюдались ССО. А при суммарной дозе 150 мг/м² ССО развивались у 7 % пациентов, увеличение суммарной дозы доксорубина с шагом 100 мг/м² приводило к увеличению частоты ССО до 9 %, 18 %, 38 % и 65 % [24].

В журнале «Journal of Clinical Oncology» в июне 2024г Bostany G. S. и соавт. представили результаты исследования развития СН у пациенток, которым был проведен радикальный этап лечения РМЖ. Авторами было отмечено, что наиболее часто генез данного осложнения был связан проведением лечения с включением препаратов антрациклинового ряда, в особенности в сочетании с последующей лучевой терапией. Также отмечена тенденция к возрастанию симптомов проявления токсичности с 1,8 % через 2 года до 15,3 % через 15 лет после начала кардиотоксической терапии. При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено, что при терапии антрациклинами вероятность развития СН более чем в 2 раза выше, чем в группе пациентов, которым не проводилась антрациклинсодержащая терапия (OR 2,35 [95 % ДИ, от 1,25 до 4,4]) [25].

Эти и более ранние исследования кардиальной токсичности антрациклинов, увеличение частоты гематологической токсичности при применении антрациклинсодержащих режимов с добавлением препарата платины, определили появление исследований, изучавших платиносодержащую НАХТ без антрациклинов.

Безантрациклиновые варианты системной терапии ТНРМЖ

Изучение безантрациклиновых режимов химиотерапии с целью возможной деэскалации объема лечения при различных биологических типах РМЖ привело к проведению крупных исследований, изменивших стандарты лечения раннего РМЖ. Согласно результатам исследования Jones S. и соавт. в 2009г, а также исследования PlanB в 2019г было определено, что при раннем люминальном РМЖ без экспрессии Her2/neu и при ТНРМЖ адъювантная терапия (АХТ) доцетакселом и циклофосфамидом (ТС) в сравнении с АС с последующей терапией таксаном приводила к увеличению ВБП, а также характеризовалась лучшей переносимостью. [26,27] В связи с этим АХТ по схеме ТС в объеме 4 и 6 курсов была включена в стандарты терапии раннего люминального рака молочной железы без экспрессии Her2/neu и ТНРМЖ.

В марте 2024г, Mason S. и соавт представили данные метаанализа двадцати РКИ, оценивающих эффективность использования платиносодержащего режима химиотерапии при раннем ТНРМЖ [28]. Следует отметить, что в данный анализ было включено 7 исследований, в рамках терапии которых не использовались антрациклин-содержащие режимы, а также 4 исследования, оценивающие терапию в рамках адъювантного этапа.

В результате были сделаны выводы о том, что в отношении как ВБП, так и ОВ, химиотерапия на основе платины улучшала результаты лечения по сравнению с режимами лечения, не включающих платину: ВБП (HR 0,63, 95 % ДИ 0,53–0,75; P < 0,001), ОВ (HR 0,69, 95 % ДИ 0,55–0,86; P=0,001). Также было отмечено, что в отношении достижения пПР, режимы лечения, включающие платиновые производные, были сопряжены с улучшением данного показателя (OR 1,44, 95 % ДИ 1,31–1,59, P=0,009).

Что касается оценки развития нежелательных явлений, было отмечено, что как гематологическая, так и гастроинтестинальная токсичность 3,4 степени тяжести чаще наблюдалась у пациентов получающих НАХТ с препаратом платины: нейтропения (RR 1,53, 95 % ДИ 1,43–1,63; P < 0,001), анемия (RR 8,20, 95 % ДИ от 5,66 до 11,89; P < 0,001), тромбоцитопения (RR 7,59, 95 % ДИ от 5,10 до 11,29; P < 0,001), тошнота и рвота (RR 1,89, 95 % ДИ 1,30–2,74; P < 0,001), однако данный факт не послужил поводом к более частой отмене терапии и не приводил к развитию фебрильной нейтропении (RR 1,16, 95 % ДИ от 0,89 до 1,49; P=0,27), полинейропатии 3,4 степени (RR 1,22, 95 % ДИ от 0,95 до 1,57; P=0,12).

Важно отметить результаты подгруппового анализа ВБП у носителей мутации в генах BRCA1/2 которая была выявлена у 15,3 % пациенток. Авторами не было выявлено значимого расхождения показателя ВБП в зависимости от мутационного статуса (p = 0,76).

Среди анализируемых исследований было включено 6 протоколов, изучавших безантрациклиновые режимы НАХТ ТНРМЖ. При равной эффективности сравниваемых схем в отношении ВБП (p = 0,27), отмечалась

лучшая переносимость безантрациклиновых схем. Однако информации о пПР, частоты развития НЯ в зависимости от присутствия антрациклинов в изучаемых режимах авторами отмечено не было. В связи с этим представляется интересным рассмотреть данные исследования отдельно.

Согласно данным исследования Pin Zhang и соавт. 2016г, включенного в метаанализ, авторы оценили частоту достижения пПР, а также ВБП у 91 пациентки с ранним и местно-распространенным ТНРМЖ, которым проводилась предоперационная терапия на выбор исследователя по схемам PCarb 4–6 циклов или эпирубицин + паклитаксел 4–6 циклов [29]. В результате, в группе платиносодержащей НАХТ частота пПР была значительно выше по сравнению с группой бесплатинового режима (38,6% и 14,0% соответственно, $P=0,014$). Пятилетняя ВБП составила 77,6% в группе платиносодержащей НАХТ и 56,2% в группе бесплатинового режима. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3, 4 степени были нейтропения и гастроинтестинальная токсичность, без значимого различия по частоте в обеих группах.

В другом исследовании, NeoCART 2022г, также проводилось сравнение эффективности и безопасности антрациклин- и платиносодержащего режимов НАХТ. В протоколе приняло участие 88 пациенток с ТН РМЖ II – III клинической стадии, которым проводилась НАХТ по схеме эпирубицин 90 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² каждые 3 недели – 4 цикла, с последующим введением доцетаксела 100 мг/м² каждые 3 недели – 4 цикла (EC → D) или комбинации доцетаксел 75 мг/м² и карбоплатин AUC 6 каждые 3 недели – 6 циклов (DCb). Первичной конечной точкой являлась оценка частоты пПР, которая в группе EC → D составила 38,6%, а в группе DCb – 61,4%, однако трехлетняя ВБП существенно не отличалась между группами и составила 88,3% в группе EC → D и 90,3% DCb. Частота нежелательных явлений была сопоставима в обеих группах за исключением тромбоцитопении всех степеней, развившейся у 20,5% пациенток DCb, в сравнении с 2,3% группы EC → D. Однако частота тромбоцитопении 3 и 4 степени была одинаковой в обеих группах. Несмотря на профилактическое введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), нейтропения 3 и 4 степени чаще фиксировалась у пациенток, получавших стандартный объем НАХПТ.

Недостатком данного исследования можно отметить несопоставимость используемых режимов терапии, в связи с отсутствием препарата платины в группе контроля, как следствие, существенных отличий относительно токсичности. Отсутствие значимого различия отдаленных результатов лечения может быть связано с небольшим количеством участников исследования. Тем не менее полученные результаты заслуживают внимания и демонстрируют возможность проведения безантрациклинового варианта НАХТ при ТНРМЖ. [30]

В 2021 году в журнале «Clinical Cancer Research» было опубликовано исследование II фазы «NeoSTOP», в котором приняли участие 100 пациенток с ТНРМЖ I

(при $T > 1$ см), II и III клинической стадии. Участники были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1:1. Первая группа получала НАХТ по схеме PCb 4 цикла, с последующим переходом на dd AC – 4 цикла. Вторая группа получала безантрациклиновый режим: DCb – 6 циклов. Профилактика развития фебрильной нейтропении Г-КСФ проводилась в обеих группах в соответствии с рекомендациями ASCO. На втором этапе все пациентки, завершившие НАХТ, подвергались радикальному хирургическому вмешательству. Проведение послеоперационной лучевой и химиотерапии определялось лечащим врачом. Эффект оценивался по результатам гистологического исследования операционного материала – пПР, RCB. Также проводился анализ отдаленных результатов лечения – ВБП, ОВ. В результате частота пПР составила 54% в обеих группах, частота RCB 0+I была также сопоставимой в обеих группах и достигла 67%. При медиане наблюдения 38 месяцев ВБП и общая выживаемость (ОВ) оказались схожими. Авторами была выявлена зависимость отдаленных результатов лечения от достижения пПР. Независимо от режима терапии у пациенток с пПР, трехлетняя ВБП и ОВ составила 100%, тогда как при наличии резидуальной опухоли отмечалось снижение ВБП и ОВ на 19% и 14% (до 81% и 86%) соответственно. Нежелательные явления 3,4 степени наблюдались чаще в контрольной группе, чем в экспериментальной (73% и 21% соответственно). При этом наиболее значимые различия отмечены в частоте развития гематологической токсичности. В первой группе нейтропения 3,4 степени составила 60%, из которых 19% приходилось на фебрильную нейтропению, тогда как во второй группе – 8%. Анемия 3,4 степени наблюдалась у 46% и 4%, соответственно [31].

В одногрупповом исследовании 2020 г. О. О. Гордевой, И. В. Колядиной, Л. Г. Жуковой и соавт, проводилось изучение эффективности и безопасности режима НАХТ ТНРМЖ, содержащего цисплатин и паклитаксел. В протокол были включены 98 пациенток с ТНРМЖ II–III стадий, которым проводилась НАХТ по схеме: цисплатин 75 мг/м² в день 1 + паклитаксел 80 мг/м² в дни 1, 8, 15, курс каждые 28 дней, до 6 циклов. Частота достижения пПР составила 60,5%. Трехлетняя ВБП составила 68,4%, что меньше по сравнению с данными зарубежных рандомизированных исследований. Большинство рецидивов (92%) реализовывались в срок до 2 лет. Авторами отмечена умеренная гематологическая токсичность: нейтропения 3, 4 степени тяжести составила 4,1%. Наиболее частыми нежелательными явлениями были периферическая полинейропатия (18,5%) и нефротоксичность (24,5%) [32].

BRCA мутации и дефицит гомологичной рекомбинации при ТН РМЖ

Дефекты в механизмах репарации двухцепочечных разрывов ДНК (дцДНК) возникают в результате герминальных либо соматических мутаций в генах BRCA1/2 и других генах, участвующих в репарации ДНК. В связи с этим, агенты, повреждающие ДНК, такие как препараты

платины и PARP ингибиторы, могут быть эффективны в терапии РМЖ с дефектами генов репарации.

TNT 2014г было одним из первых исследований, в котором отмечалась польза у пациенток с метастатическим ТНРМЖ с мутацией в гене BRCA 1/2 при применении карбоплатина. В протокол было включено 376 пациенток, рандомизированных в 2 группы. Одной группе проводилась ХТ доцетакселом, вторая группа получала карбоплатин. Среди всех пациенток мутация в гене BRCA 1/2 была выявлена у 43. Согласно полученным результатам установлено достоверное увеличение частоты достижения объективного ответа (ЧОО) при применении карбоплатина в сравнении с доцетакселом у пациенток с наличием герминальных мутаций в гене BRCA 1/2 (68% по сравнению с 33,3%, $P=0,03$). Ограничением исследования является небольшое количество пациенток с мутацией в гене BRCA 1/2 [33].

В рамках предоперационного лечения добавление карбоплатина к режиму АС → Р позволило привести к увеличению частоты пПР у пациенток с ТНРМЖ без мутаций в генах BRCA с 29% до 59% (на 30%) согласно полученным результатам исследования BrightNess 2018 г. Что касается пациенток с BRCA- ассоциированным ТНРМЖ, частота пПР увеличилась в абсолютном выражении лишь на 9% – с 41% до 50%. [34]. В отношении отдаленных результатов выживаемости – статистически значимых различий ВБП у пациенток с мутацией в гене BRCA и без нее выявлено не было [6].

Исходя из данных приведенных исследований, можно говорить о повышенной чувствительности ТНРМЖ к препаратам платины независимо от наличия мутации в генах BRCA 1/2.

Перспективы развития безантрациклиновых вариантов лечения ТНРМЖ

В ноябре 2023г было опубликовано одногрупповое исследование II фазы NeoPACT, в котором, подобно исследованию KEYNOTE 522, авторы оценивали эффективность добавления пембролизумаба в составе периоперационной терапии лечения ТНРМЖ I–III клинической стадии у 115 пациенток, которым проводилось 6 циклов НАХТ по схеме карбоплатин + доцетаксел с иммунотерапией пембролизумабом. Согласно полученным результатам, 58% пациенток достигли пПР, а трехлетняя ВБП составила 86%. Сообщений о значимой и существенной токсичности не было, в связи с чем авторы полагают, что данный режим лекарственной терапии может служить альтернативой антрациклин-содержащей НАХТ. [34]

Однако для более убедительного суждения необходимы дальнейшие исследования предложенной схемы лечения, в связи с отсутствием группы сравнения, а также относительно небольшого числа участников, включенных в анализ.

Заключение

Безусловно, существующее разнообразие подходов к режимам и стратегиям лекарственного лечения свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения НАХТ

при ТНРМЖ. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, можно предположить, что исключение антрациклинов из неоадьювантного этапа терапии не приводит к снижению эффективности противоопухолевого лечения. Дальнейшее изучение эффективности добавления ингибиторов контрольных точек иммунного ответа к безантрациклиновым схемам лечения раннего и местно-распространенного ТНРМЖ представляется актуальным, учитывая их потенциальную способность обеспечить контроль над заболеванием, сопоставимый с антрациклин-содержащими режимами.

Список литературы / References

1. Cancer Today [Electronic resource]. URL: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&types=1&populations=900&sexes=2
2. S SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2024 Apr 17. [updated: 2024 Nov 5; cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>. Data source(s): SEER Incidence Data, November 2023 Submission (1975–2021). SEER 22 registries [Electronic resource]. URL: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=623&data_type=4&graph_type=5&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&series=9&hdn_sex=3&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=2#resultsRegion0
3. Rebecca Dent; Maureen Trudeau; Kathleen I. Pritchard et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence // Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2007. Vol. 13, № 15 Pt 1. P. 4429–4434. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/13/15/4429/194334/Triple-Negative-Breast-Cancer-Clinical-Features>
4. Cornelia Liedtke, Chafika Mazouni, Kenneth R. Hess et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer | Journal of Clinical Oncology 2008. Vol. 26, № 8. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147 [Electronic resource]. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.4147?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed
5. Norman Wolmark, Jiping Wang, Eleftherios Mamounas. et al. Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 // JNCI Monogr. 2001. Vol. 2001, № 30. P. 96–102. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469. URL: <https://academic.oup.com/jncimono/article/2001/30/96/936263?login=true>
6. C. E. Geyer, W. M. Sikov, J. Huober. et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrightNess, a randomized phase III trial // Ann. Oncol. Elsevier, 2022. Vol. 33, № 4. P. 384–394. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.009. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959275322000187?via%3Dihub>
7. Prof Sibylle Loibl MD, Joyce O'Shaughnessy MD, Prof Michael Untch MD. et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. Elsevier, 2018. Vol. 19, № 4. P. 497–509. DOI: 10.1016/S1470-2045 (18) 30111-6. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204518301116?via%3Dihub>
8. Hermela Shimelis, Holly LaDuca, Chunling Hu. et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing | JNCI: Journal of the National Cancer Institute // Oxford Academic, 2018. Vol. 110, № 8. P. 855–862. DOI: 10.1093/jnci/djy106. URL: <https://academic.oup.com/jnci/article/110/8/855/5062996?login=false>
9. Amanda B Spurdle, Fergus J Couch, Michael T Parsons. et al. Refined histopathological predictors of BRCA1 and BRCA2 mutation status: a large-scale analysis of breast cancer characteristics from the BCAC, CIMBA, and ENIGMA consortia. Breast Cancer Research, 16, 3419 (2014). DOI: 10.1186/s13058-014-0474-y. URL: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-014-0474-y>
10. T. Byrski, T. Huzarski, R. Dent. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. 2009. Vol. 115, № 2. P. 359–363. DOI: 10.1007/s10549-008-0128-9. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-008-0128-9>
11. Daniel P. Silver, Andrea L. Richardson, Aron C. Eklund. et al. Efficacy of Neoadjuvant Cisplatin in Triple-Negative Breast Cancer // J. Clin. Oncol. Wolters Kluwer, 2010. Vol. 28, № 7. P. 1145–1153. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4725. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.22.4725?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed
12. William M. Sikov, Don S. Dizon, Rochelle Strenger. et al. Frequent Pathologic Complete Responses in Aggressive Stages II to III Breast Cancers With Every-4-Week Carboplatin and Weekly Paclitaxel With or Without Trastuzumab: A Brown University Oncology Group Study | Journal of Clinical Oncology, 2009. Vol. 27, № 28. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.4163?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed
13. William M. Sikov, Donald A. Berry, Charles M. Perou. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB40603 (Alliance) // J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33, № 1. P. 13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.0572?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed

14. Prof Gunter von Minckwitz MD, Prof Andreas Schneeweiss MD, Prof Sibylle Loibl MD, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial – The Lancet Oncology, 2014. Vol. 15, № 7. P. 747–756. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70160-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70160-3/abstract).
15. Masashi Ando, Hideo Yamauchi, Kenjiro Aogi, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIa breast cancer without HER2 overexpression. Breast Cancer Research and Treatment, 2014. Vol. 145, P. 401–409. DOI: 10.1007/s10549-014-2947-1 URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-014-2947-1>.
16. Eric Hahnen, Ph D, Bianca Lederer, Ph D, Jan Hauke, Ph D, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. 2017. Vol. 3, № 10. P. 1378–1385. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.1007. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncol/fullarticle/2643514>.
17. F. Poggio, M. Bruzzzone, M. Ceppi, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology, 2018. Vol. 29, № 7. P. 1497–1508. DOI: 10.1093/annonc/mdy127. URL: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)32098-8/fulltext#secst0080](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)32098-8/fulltext#secst0080).
18. F. Poggio, M. Tagliamento, M. Ceppi, et al. Adding a platinum agent to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: the end of the debate // Ann. Oncol. Elsevier, 2022. Vol. 33, № 3. P. 347–349. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.11.016. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753421048316?via%3Dihub>.
19. Gupta S, Nair NS, Hawaldar RW, et al. Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial. Presented at: 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6–10, 2022; San Antonio, TX. Abstract GS5-01.
20. P. Schmid, J. Cortés, R.A. Dent, et al. LBA18 Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study // Ann. Oncol. 2023. Vol. 34, P. S1257. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.008. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753423004152?via%3Dihub>.
21. Loibl S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. Elsevier, 2024. Vol. 35, № 2. P. 159–182.
22. NSABP Foundation Inc. A Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of Atezolizumab or Placebo: Clinical trial registration NCT03281954. clinicaltrials.gov, 2024. SABCs2024.
23. Charles E. Geyer, Sibylle Loibl, Priya Rastogi, et al. NSABP B-59/GBG 96-GeparDouce: A randomized double-blind phase III clinical trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) with atezolizumab or placebo in patients (pts) with triple-negative breast cancer (TNBC) followed by adjuvant atezolizumab or placebo. // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2019. Vol. 37, № 15. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS605. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS605.
24. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin, 2003. Vol. 97, № 11. DOI: 10.1002/cncr.11407. URL: <https://acs-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11407>.
25. Geoffrey Bostany, BA, Yanjun Chen, MS, Lito Francisco, BA, et al. Cardiac Dysfunction Among Breast Cancer Survivors: Role of Cardiotoxic Therapy and Cardiovascular Risk Factors. Journal of Clinical Oncology, 2025. Vol. 43, № 1. P. 32–45. DOI: 10.1200/JCO.23.01779. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01779>.
26. Stephen Jones Steve, Frankie Ann Holmes, Joyce O'Shaughnessy, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. Journal of Clinical Oncology, 2009. Vol. 27, № 8. P. 1177–1183. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.4028. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2008.18.4028?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr-pub%20%200pubmed.
27. Ulrike Nitz, MD, Oleg Gluz, MD, Michael Clemens, MD, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer // J. Clin. Oncol. Walters Kluwer, 2019. Vol. 37, № 10. P. 799–808. DOI: 10.1200/JCO.18.00028. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00028?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr-pub%20%200pubmed.
28. Sofia Re Mason, Melina L Willson, Sam J Egger, et al. Platinum chemotherapy for early triple-negative breast cancer // Breast Edinb. Scotl. 2024. Vol. 75, P. 103712. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103712. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977624000432?via%3Dihub>.
29. Pin Zhang I, Yi Yin, Hongnan Mo, et al. Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial // Oncotarget. 2016. Vol. 7, № 37. P. 60647–60656. DOI: 10.18632/oncotarget.10607. URL: <https://www.oncotarget.com/article/10607/text/>.
30. Liulu Zhang, Zhi-Yong Wu, Jie Li, et al. Neoadjuvant docetaxel plus carboplatin vs epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel in triple-negative, early-stage breast cancer (NeoCART): Results from a multicenter, randomized controlled, open-label phase II trial // Int. J. Cancer, 2022. Vol. 150, № 4. P. 654–662. DOI: 10.1002/ijc.33830. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.33830>.
31. Priyanka Sharma; Bruce F. Kimler, Anne O'Dea, et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-Free and Anthracycline-Containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I–III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP) // Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2021. Vol. 27, № 4. P. 975–982. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3646. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/4/975/125183/Randomized-Phase-II-Trial-of-Anthracycline-free>.
32. О. О. Гордеева, И. В. Колядина, А. Г. Жукова et al. Эффективность и безопасность неадиувантной химиотерапии в режиме PlAtax у больных трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Опухоли женской репродуктивной системы, 2020. Vol. 16, № 2. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-25-37. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-neoadyuvantnoy-himioterapii-v-rezhime-platax-u-bolnyh-trizhdy-negativnym-rakom-molochnoy-zhelezy-ii-iii-viewer>
33. Andrew Tutt, Holly Tovey, Maggie Chon U, Cheang, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nature Medicine, 2018. Vol. 24, P. 628–637. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7. URL: https://www.nature.com/articles/s41591-018-0009-7?error=cookies_not_supported&code=012e3d9b-de01-4f5d-ab67-60343f10d4f8.
34. Priyanka Sharma, MD I, Shane R. Stecklein, MD, Ph D, Rachel Yoder, MS, et al. Clinical and Biomarker Findings of Neoadjuvant Pembrolizumab and Carboplatin Plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: NeoPACT Phase 2 Clinical Trial // JAMA Oncol. 2024. Vol. 10, № 2. P. 227–235. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.5033. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncol/fullarticle/2812294>

Участие авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. 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.

Author contributions. All authors participated equally in the preparation of this publication, including developing the article concept, obtaining and analyzing the evidence, writing and editing the article, and reviewing and approving the article. All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including appropriately investigating and resolving questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Статья поступила / Received 18.03.2025
Получена после рецензирования / Revised 01.12.2025
Принята в печать / Accepted 03.12.2025

Сведения об авторах

Ратова Евгения Игоревна, аспирант отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей¹. E-mail: ratovaevgenia@yandex.ru. eLibrary SPIN: 5434-0880. Web of Science ResearcherID: MDS-7101-2025. ORCID: 0000-0001-5505-037X

Савчина Виктория Владимировна, научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей¹. ORCID: 0000-0002-8721-8437X

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей¹. eLibrary SPIN: 2787-5414. AuthorID (Scopus): 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, генеральный директор¹, директор МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала¹, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. академика РАН В. П. Харченко². eLibrary SPIN: 1759-8101. AuthorID (Scopus): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Автор для переписки: Ратова Евгения Игоревна. E-mail: ratovaevgenia@yandex.ru

About authors

Ratova Evgeniya I., postgraduate student at Chemotherapy Dept, Dept of Drug Treatment of Tumors¹. E-mail: ratovaevgenia@yandex.ru. eLibrary SPIN: 5434-0880. Web of Science ResearcherID: MDS-7101-2025. ORCID: 0000-0001-5505-037X

Savchina Victoria V., researcher at Chemotherapy Dept, Dept of Drug Treatment of Tumors¹. ORCID: 0000-0002-8721-8437X

Bolotina Larisa V., Dr Med Sci (habil.), head of Chemotherapy Dept, Dept of Drug Treatment of Tumors¹. eLibrary SPIN: 2787-5414. AuthorID (Scopus): 594953. ORCID: 0000-0003-4879-2687

Kaprin Andrey D., Dr Med Sci (habil.), professor, RAS academician, academicien of the Russian Academy of Education, general director¹, director of P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch¹, head of V. P. Kharchenko Dept of Oncology and Roentgenology². eLibrary SPIN: 1759-8101. AuthorID (Scopus): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415

¹ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia
² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Corresponding author: Ratova Evgeniya I. E-mail: ratovaevgenia@yandex.ru

Для цитирования: Ратова Е.И., Савчина В.В., Болотина Л.В., Каприн А.Д. Деэскалация системной терапии раннего и местно-распространенного тройного негативного рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2025; (33): 45–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-45-52>

For citation: Ratova E.I., Savchina V.V., Bolotina L.V., Kaprin A.D. De-escalation of systemic therapy for early and locally advanced triple negative breast cancer. Medical alphabet. 2025; (33): 45–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-45-52>



Результаты лечения метастатической меланомы в реальной клинической практике: оптимальный выбор и последовательность применения лекарственных препаратов

Е. А. Андреева¹, С. В. Чепоров^{1,2}, Н. П. Ширяев^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

² ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Цели исследования: провести анализ эффективности в отношении показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с метастатической меланомой кожи и BRAF V600 мутацией в 1-й и 2-й линиях, в зависимости от стратегии выбора последовательности таргетных и иммуноонкологических препаратов. Оценить эффективность применения ингибиторов контрольных точек у пациентов без драйверной мутации. Сравнить профили безопасности данных групп препаратов.

Пациенты и методы. В рамках ретроспективного исследования проведен анализ результатов лечения 130 пациентов, получивших первую линию терапии метастатической меланомой кожи. Среди них 38 пациентов проходили вторую линию терапии. Лечение проводилось в ЯОКОБ в период с 2016 по 2024 год включительно. Для анализов результатов в первой линии терапии, определены 5 групп, в зависимости от наличия мутации BRAF и тактики выбранного лечения: I группа: пациенты с BRAF-мутацией и ингибиторами BRAF (iBRAF) в монорежиме N= 35 (27%). II группа: пациенты с BRAF-мутацией и комбинацией iBRAF+ iMEK N= 21 (16,1%). III группа: пациенты с BRAF-мутацией и анти-PD-1 препаратами N=22 (16,9%). IV группа: пациенты с меланомой «дикого типа» и анти-PD-1 препаратами N=42 (32,3%). V группа: пациенты с меланомой «дикого типа» с дублетом анти-PD-1 + анти-CTLA-4 препаратов N=10 (7,7%). Для оценки ОВ во второй линии у BRAF+ пациентов определены 4 клинических группы, согласно вариантам проводимой терапии в этой линии: I группа – iBRAF (26,31%; n=10); II группа – iBRAF + iMEK (10,53%; n=4); III группа – анти-PD-1 (52,63%; n=20); IV группа – комбинация ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ): анти-PD-1 и анти-CTLA-4 (10,53%; n=4).

Результаты: при сравнении полученных результатов у пациентов с мутацией в гене BRAF выявлена статистически значимая разница в общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от выбора препарата первой линии. Медиана ОВ в I группе составила 14 мес., во II группе 20 мес., а в III группе 41,5 мес. Медиана БРВ соответственно группам: 7,5 мес., 13 мес. и 28 мес. В группах с мМК без мутации BRAF V600 (wild type) показатели ОВ и БРВ выше в случае применения двойной иммунотерапии: анти-PD-1 и анти-CTLA-4. Медиана ОВ в IV группе 21,5 мес., БРВ 15,5 мес., показатели ОВ в V группе 36 мес. и БРВ 22 мес.

При проведении второй линии показатели выше в клинических группах с таргетными препаратами, ранее им предшествовала иммунотерапия ингибиторами контрольных точек. Показатели м(ОВ) в I группе – 19 мес., во II группе на момент исследования м(ОВ) не была достигнута. В группах пациентов с иммуноонкологическими препаратами показатели ниже, так в III группе 11,2 мес., а в IV-13 мес. Показатели м(БРВ) составляют: I группа-13 мес; II группа-14 мес; III группа-7,8; IV группа-8,6.

Заключение: иммуноонкологические препараты демонстрируют эффективность при лечении метастатической меланомой кожи как с мутацией BRAF, так и без нее (wt). У BRAF+ пациентов иммунотерапия первой линии превосходит таргетную по показателям выживаемости. При BRAF wt более эффективна двойная иммунотерапия. Второй линии таргетная терапия показывает лучшие результаты у пациентов, предварительно получавших иммунотерапию. Это свидетельствует о потенциальной выгоде последовательного применения иммуноонкологических и таргетных препаратов. Анализ нежелательных явлений выявил, что комбинированная таргетная терапия реже вызывает кожные осложнения по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF. Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA-4 препаратов в редких случаях может вызывать специфические иммуноопосредованные осложнения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатическая меланомы, BRAF мутированная меланома кожи, иммунотерапия, таргетная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of treatment of metastatic melanoma in real clinical practice: optimal choice and sequence of drug administration

E. A. Andreeva¹, S. V. Cheporov^{1,2}, N. P. Shiryayev^{1,2}

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To conduct an analysis of the effectiveness in terms of overall and relapse-free survival rates in patients with metastatic skin melanoma and BRAF V600 mutation in the 1st and 2nd lines, depending on the strategy of choosing the sequence of targeted and immunological drugs. To evaluate the effectiveness of the use of checkpoint inhibitors in patients without a driver mutation. To compare the safety profiles of these groups of drugs.

Patients and methods. A retrospective study was conducted to analyze the treatment outcomes of 130 patients who received the first line of therapy for metastatic skin melanoma. Among them, 38 patients received the second line of therapy. The treatment was provided at the Yaroslavl regional oncology hospital from 2016 to 2024. For the analysis of the results in the first line of therapy, 5 groups were defined, depending on the presence of a BRAF mutation and the chosen treatment strategy: Group I: patients with a BRAF mutation and BRAF inhibitors (iBRAF) in monotherapy N= 35 (27%). Group II: patients with BRAF mutation and iBRAF+ iMEK combination N=21 (16.1%). Group III: patients with BRAF mutation and anti-PD-1 drugs N=22 (16.9%). Group IV: patients with wild-type melanoma and anti-PD-1 drugs N=42 (32.3%). V group: patients with wild-type melanoma with a doublet of anti-PD-1 + anti-CTLA-4 drugs N=10 (7.7%). To assess OS in the second line in BRAF+ patients, 4 clinical groups were defined according to the options of the therapy performed in this line: I group – iBRAF (26.31%; n=10); II group – iBRAF + iMEK (10.53%; n=4); III group – anti-PD-1 (52.63%; n=20); IV group – combination of immune checkpoint inhibitors (ICI): anti-PD-1 and anti-CTLA-4 (10.53%; n=4).

Results. When comparing the results obtained in patients with a mutation in the BRAF gene, a statistically significant difference was found in overall and relapse-free survival depending on the choice of first-line drug. The median OS in Group I was 14 months, in Group II 20 months, and in Group III 41.5 months. The median PFS accordingly groups: 7.5 months, 13 months and 28 months. In groups with mMC without BRAF V600 mutation (wild type), OS and PFS rates are higher in case of use of dual immunotherapy: anti-PD-1 and anti-CTLA-4. The median OS in the IV group is 21.5 months, PFS is 15.5 months, OS rates in the V group are 36 months and PFS are 22 months.

During the second line, the indicators were higher in the clinical groups with targeted drugs, previously they were preceded by immunotherapy with checkpoint inhibitors. The indicators of m(s) in group I were 19 months old, and in group II, at the time of the study, m(OS) had not been reached. In the groups of patients with immuno-oncological drugs, the indicators are lower, so in the III group 11.2 months, and in the IV-13 months. The m(PFS) indicators are as follows: I group-13 months; II group-14 months; III group-7.8; IV group-8.6.

Conclusion. Immuno-oncology drugs demonstrate efficacy in the treatment of metastatic skin melanoma with and without BRAF mutation (wt). In patients with BRAF+, first-line immunotherapy surpasses targeted therapy in terms of survival rates. In the treatment of BRAF wt, dual immunotherapy is more effective. Second-line targeted therapy shows better results in patients previously treated with immunotherapy. This demonstrates the potential benefit of the sequential use of immuno-oncology and targeted drugs. An analysis of adverse events showed that combination targeted therapy is less likely to cause skin complications compared to BRAF inhibitor monotherapy. In rare cases, a combination of PD-1 and CTLA-4 inhibitors may cause specific immune-mediated complications.

KEYWORDS: metastatic melanoma, BRAF-mutated skin melanoma, immunotherapy, targeted therapy

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

Введение

Меланома является злокачественным новообразованием, развивающимся из меланоцитов. Биологические особенности придают опухоли высокую степень агрессивности. Для нее характерно быстрое формирование метастатических очагов и выраженная гетерогенность на молекулярно-генетическом уровне.

За минувшие десятилетия терапевтические подходы к лечению метастатической меланомы кожи претерпели определенную эволюцию, демонстрируя высокую динамику развития этого направления. Внедрение в общую практику современных молекулярно-генетических подходов диагностики и значительный прогресс в развитии иммуноонкологии привели к улучшению результатов лечения у пациентов с распространенными формами злокачественных опухолей [1]. Вместе с тем определение оптимальной последовательности применения иммунотерапевтических и таргетных препаратов в лечении метастатической меланомы остается актуальной задачей в реальной клинической практике.

Согласно данным Национального канцер-регистра, наблюдается устойчивый рост заболеваемости меланомой кожи. Анализ стандартизированных по возрасту показателей (на 100 тыс. населения) демонстрирует статистически значимое увеличение заболеваемости в течение периода, превышающего десятилетие. К 2023 году указанный показатель достиг уровня 75,5 случаев на 100 тыс. населения. Примечательно, что в структуре впервые выявленных случаев меланомы кожи метастатическая форма заболевания составляет значительную долю – 7,9% [2].

Анализ данных Cancer Genome Atlas показал, что активирующие мутации в гене BRAF обнаруживаются в половине случаев при выполнении молекулярно-генетических исследований [3]. Наиболее распространенная мутация происходит при замене валина на глутамин в 600-м кодоне 15 экзона (V600E) гена BRAF, реже обнаруживаются другие активирующие мутации: V600K и V600R [4]. Мутация в гене вызывает нарушение регуляции сигнального пути MAPK, что, в свою очередь, приводит к неконтролируемой пролиферации меланоцитарных клеток [5]. По некоторым данным, BRAF+ меланома более агрессивна. Из-за избыточной активности сигнального пути быстрее метастазирует, что чаще приводит к поражению ЦНС [6].

Меланома кожи традиционно рассматривалась как новообразование, обладающее низкой чувствительностью к цитостатической терапии. Вплоть до 2011 года химиотерапия являлась практически единственным методом лекарственного воздействия, доступным в арсенале онколога для борьбы с данным заболеванием [7]. Данный период характеризовался достаточно скромными показателями выживаемости и частыми осложнениями от проводимой системной терапии [8]. Первые успехи в лечении метастатической меланомы кожи (мМК) были получены, когда FDA зарегистрировало два принципиально новых препарата с разными механизмами действия: ипилимумаб и вемурафениб [9].

Преимущества таргетной терапии над химиотерапией были получены в ряде исследований. Так, в BRIM-3 при сравнении общей выживаемости (ОВ) (13,6 против 9,7 месяца, $p < 0,001$) и безрецидивной выживаемости (БРВ) (6,9 против 1,6 месяца, $p < 0,001$) в группах пациентов, получивших вемурафениб или дакарбазин, таргетная терапия показала достоверно лучшие результаты по сравнению с используемой в это время химиотерапией [10]. Схожие результаты были получены в исследовании BREAK-3, в котором были определены те же контрольные точки, а сравнение проводилось между дабрафенибом и дакарбазином [11].

Наличие мутации в гене – предиктивный фактор, который может определять клиническую эффективность BRAF-ингибиторов, таких как вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб, а в комбинации с MEK-ингибиторами, включая траметиниб, кобиметиниб и биниметиниб, позволяют разнонаправленно блокировать сигнальные пути, преодолевая резистентность опухоли к первым [12].

При выявлении мутации в гене BRAF в первой линии возникает дилемма в выборе оптимальной стратегии: применение таргетных препаратов, направленных на ингибирование сигнального каскада RAS-RAF-MEK-ERK (путь MAPK), либо иммунотерапия, нацеленная на стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа. В случае меланомы с «диким типом» выбор терапевтических стратегий ограничен. Существует два возможных подхода: анти-PD-1 препараты в монорежиме или в комбинации с анти-CTLA-4 моноклональными антителами. При выборе терапии вопрос решается индивидуально,

с учетом ряда клинически значимых факторов. Для принятия решения необходимо учитывать общее состояние пациента, распространенность опухолевого процесса, прогнозируемую продолжительность жизни, уровень ЛДГ в сыворотке крови, наличие и количество висцеральных метастазов, а также присутствие метастатического поражения головного мозга [13].

Таргетная терапия при BRAF+ мМК (метастатическая меланома кожи), согласно стандартам лечения NCCN, включает комбинацию BRAF и MEK ингибиторов или иммунотерапию [14].

Препараты, блокирующие активность BRAF-киназы, значительно снижают показатели смертности больных меланомой, однако часто оказываются неэффективны в долгосрочной перспективе, когда через 6–8 месяцев наступает прогрессирование заболевания [15]. Данный феномен может быть обусловлен рядом факторов, включая развитие резистентности к проводимому лечению, клональную эволюцию опухолевых клеток и изменения в микроокружении опухоли, способствующие ускользанию от иммунного надзора. Согласно данным литературы, существуют механизмы первичной резистентности опухолевых клеток к BRAF ингибиторам: наличие RAS-мутации, потерю функции PTEN, дисрегуляцию циклин-зависимой киназы-4 и циклин D1, инактивацию NF1, активацию киназы COT1, секрецию стромального фактора роста гепатоцитов и мутации в HOXD8. У большей части пациентов развивается вторичная резистентность, связанная с мутациями в генах NRAS и MEK, амплификация или альтернативный сплайсинг BRAF V600E, усиление передачи сигнала посредством пути PI3K/AKT/mTOR [16].

Одной из важных особенностей клеток меланомы является их высокая мутационная нагрузка, что, в свою очередь, приводит к увеличению экспрессии неоантигенов на поверхности клеточных мембран. Именно их повышенный уровень при использовании иммуноонкологических препаратов позволяет добиться более эффективного противоопухолевого иммунного ответа [17].

Молекулы PD-1 и CTLA-4 занимают важную роль в регуляторном звене активации Т-киллеров, определяя баланс между стимулирующими и ингибирующими сигналами. CTLA-4 располагается на поверхности Т-супрессоров и Т-хелперов. В нормальных условиях отвечает за торможение избыточной активации недифференцированных Т-клеток, тем самым предупреждая развитие аутоиммунных реакций. Происходит это в результате конкурентного взаимодействия между молекулами CD28 на Т-лимфоцитах с белками семейства B7 (CD80 и CD86), представленными на антигенпрезентирующих клетках (АПК). Большим сродством к CD80/86 обладает белок CTLA-4, это используют клетки опухоли, для торможения противоопухолевого иммунного ответа [18]. PD-1 экспрессируется на поверхности уже активированных Т-лимфоцитов и осуществляет свою функцию только на эффекторной стадии. PD-1 имеет собственные лиганды – PD-L1 и PD-L2, которые могут находиться на поверхности как АПК, так и опухолевых

клеток. Экспрессия PD-L1 и PD-L2 на опухолевых клетках представляет собой один из механизмов ускользания опухоли от иммунного надзора, поскольку взаимодействие PD-L1/PD-L2 с PD-1 на Т-лимфоцитах приводит к ингибированию их цитотоксической активности и индукции апоптоза, что способствует выживанию и прогрессированию опухолевого очага [19].

В настоящее время выявлены факторы, дающие возможность прогнозировать эффективность иммунотерапевтического лечения. К ним относятся: относительное содержание лимфоцитов в крови, превышающее 17,5%, присутствие CD8+ Т-лимфоцитов в ткани опухоли. Кроме того, выделены прогностические маркеры, указывающие на более благоприятное течение заболевания: уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), не превышающий 2,5 верхних границ нормы отсутствие висцеральных метастазов или висцеральные метастазы только в легких [20].

Цели исследования

Провести анализ эффективности в отношении показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с метастатической меланомой кожи и BRAF V600 мутацией в 1-й и 2-й линиях, в зависимости от стратегии выбора последовательности таргетных и иммуноонкологических препаратов. Оценить эффективность применения ингибиторов контрольных точек у пациентов без драйверной мутации. Сравнить профили безопасности препаратов.

Материалы и методы

В рамках ретроспективного исследования проведен анализ результатов лечения 130 пациентов, получивших первую линию терапии метастатической меланомы кожи. Среди них 37 пациентов проходили вторую линию терапии. Лечение проводилось в ЯОКОБ в период с 2016 по 2024 год включительно. Средний возраст пациентов составил 57,5 (±28,2) лет. Из них – 72 женщины и 58 мужчин. Распределение по клиническим формам: поверхностно-распространяющаяся форма n=65 (50%), узловая меланома n=35 (26,9%), метастазы меланомы без первично выявленного очага n=23 (17,7%), 4 случая лентигино-меланомы (3,1%) и 3 случая акральной меланомы (2,3%).

До начала терапии всем больным было проведено молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в гене BRAF. Драйверная мутация в гене BRAF (V600E) была обнаружена в 60% случаев (n=78).

Для анализов результатов в первой линии терапии, определены 5 групп, в зависимости от наличия мутации BRAF и тактики выбранного лечения:

I группа: пациенты с BRAF-мутацией и ингибиторами BRAF (iBRAF) в монорежиме N= 35 (27%).

II группа: пациенты с BRAF-мутацией и комбинацией iBRAF+ iMEK N= 21 (16,1%).

III группа: пациенты с BRAF-мутацией и анти-PD-1 препаратами N=22 (16,9%).

IV группа: пациенты с меланомой «дикого типа» и анти-PD-1 препаратами N=42 (32,3%).

V группа: пациенты с меланомой «дикого типа» с дублетом анти-PD-1 + анти-CTLA-4 препаратов N=10 (7,7%).

Таблица 1. Характеристика пациентов (1 линия лечения)

Характеристика	I группа	II группа	III группа	IV группа	V группа
N=130 (100%)	35 (27%)	21 (16,1%)	22 (16,9%)	42 (32,3%)	10 (7,7%)
Статус по шкале ECOG					
0 (n=77) 59,23%	22	14	10	24	7
1 (n=44) 33,85%	11	6	8	16	3
2 (n=9) 6,92%	2	1	4	2	0
Локализация метастазов					
Кожа и мягкие ткани	16	11	9	20	5
Головной мозг	4	5	4	7	2
Печень	10	6	8	10	3
Легкие	9	7	14	12	5
Кости	6	4	2	6	3
Надпочечники	2	0	2	3	0
Олигометастазы (от 2 до 4 очагов)	2	3	1	3	2
Множественные мтс (>4 очагов)	1	1	2	2	1

Таблица 2. Характеристика пациентов (2 линия лечения)

Характеристика	I группа	II группа	III группа	IV группа
N=37 (100%)	10 (26,31%)	4 (10,53%)	20 (52,63%)	4 (10,53%)
Статус по шкале ECOG				
0 (n=24) 64,87%	8	1	11	4
1 (n=11) 29,73%	2	3	6	0
2 (n=2) 5,4%	0	0	2	0
Локализация метастазов				
Кожа и мягкие ткани	6	4	15	2
Головной мозг	0	2	3	2
Печень	2	2	9	1
Легкие	3	3	7	1
Кости	4	1	4	2
Надпочечники	1	0	3	1
Олигометастазы (от 2 до 4 очагов)	2	1	1	0
Множественные мтс (> 4 очагов)	0	0	1	2

Для оценки ОВ во второй линии у BRAF+ пациентов определены 4 клинических группы, согласно вариантам проводимой терапии в этой линии:

I группа – iBRAF (25,6%; n=10);

II группа – iBRAF + iMEK (12,8%; n=4);

III группа – анти-PD-1 (53,8%; n=20);

IV группа – комбинация ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ): анти-PD-1 и анти-CTLA-4 (7,8%; n=3).

В рамках проводимого исследования применялись стандартные протоколы терапии: вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки, дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки, дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг 1 раз в сутки. Иммуноterapia проводилась с использованием препаратов: пембролизумаб по 400 мг в/в 1 раз в 6 недель, ниволумаб по 480 мг в/в 1 раз в 4 недели и пролголимаб по 1 мг/кг каждые 14 дней, комбинированная иммуноterapia по схеме: ипилимумаб 3 мг / кг + ниволумаб 1 мг /кг в/в кап. 1 раз в 21 день, 4 введения. Препараты применялись до прогрессирования или непереносимой токсичности.

При ретроспективном анализе данных были определены первичные конечные точки исследования: общая и безрецидивная выживаемости. Дополнительно оценивалась токсичность проводимой терапии по СТС AE v 5.0. Для статистической обработки использовалась программа STATISTICA v. 10. Оценка ОВ и БРВ проводилась методом Kaplan – Meier. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении полученных результатов у пациентов с мутацией в гене BRAF выявлена статистически значимая разница в общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от выбора препарата первой линии. При значении $p=0,0016$ медиана ОВ в I группе составила 14 мес. (95% ДИ 11,2–16,5), во II группе 20 мес. (95% ДИ 18,8–25,7), в III группе 41,5 мес. (95% ДИ 36–55) (график 1). При $p=0,001$ медиана БРВ соответственно группам: 7,5 мес. (95% ДИ 6,8–8,3), 13 мес. (95% ДИ 12,1–14,2) и 28 мес. (95% ДИ 26,5–30,1) соответственно (график 2).

График 1. ОВ при мМК BRAF V600 на 1 линии

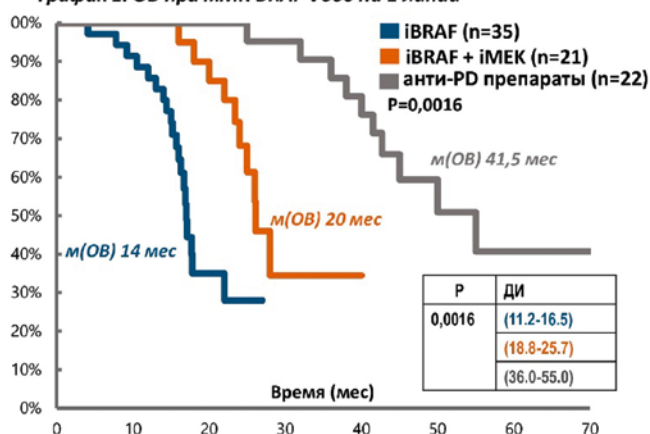
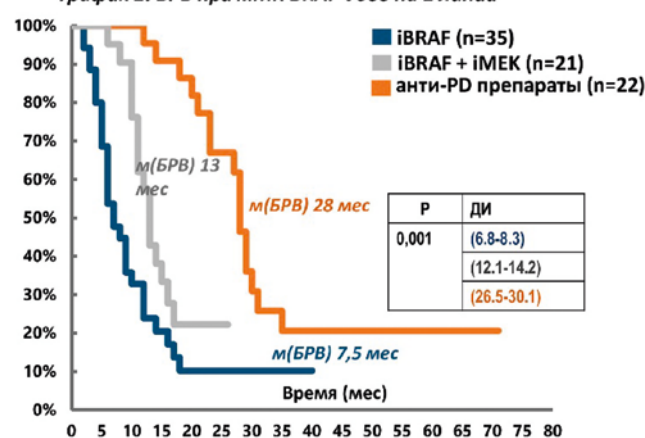


График 2. БРВ при мМК BRAF V600 на 1 линии



В группах с мМК без мутации BRAF V600 показатели ОВ и БРВ выше в случае применения двойной иммунотерапии: анти-PD-1 и анти-CTLA-4. При $p=0,007$ медиана ОВ в IV группе 28,5 мес. (95 % ДИ 26,8–30,3), в V группе 34 мес. (95 % ДИ 31,2–38,1). При значении $p=0,024$ в IV группе медиана БРВ 15,5 мес. (95 % ДИ 14,2–16,9) и БРВ 22 мес. в V группе (95 % ДИ 19,5–25,8) (график 3–4).

При проведении второй линии показатели выше в клинических группах с таргетными препаратами, ранее им предшествовала иммунотерапия ингибиторами контрольных точек. При $p=0,09$ показатели м(ОВ) в I группе – 19 мес. (95 % ДИ 17,4–20,8), во II группе на момент исследования м(ОВ) не была достигнута. В группах пациентов с иммуноонкологическими препаратами показатели ниже, так в III группе 11,2 мес. (95 % ДИ 10,5–12,1), а в IV группе – 13 мес. (95 % ДИ 11,8–14,7) (график 5). При $p=0,083$ показатели м(БРВ) составляют: I группа – 13 мес. (95 % ДИ 12,1–14,8), II группа – 14 мес. (95 % ДИ 13,2–15,3), III группа – 7,8 мес. (95 % ДИ 7,1–8,5), IV группа – 8,6 мес. (95 % ДИ 7,4–10,2) (график 6).

В большинстве случаев, на фоне проведения таргетной терапии, развивалась кожная токсичность 1–2 степени по СТС АЕ. Чаще всего это были: сыпь, эритема, зуд и гиперкератоз. Анализ частоты возникновения данных осложнений показал, что при комбинированном применении ингибиторов iBRAF и iMEK было зафиксировано 11 случаев. Монотерапия iBRAF ассоциировалась с 22 случаями кожных осложнений. Потенциально жизнеугрожающие осложнения 3–4 ст. выявлены у двух пациентов при проведении двойной иммунотерапии, что связано с развитием иммуноопосредованного тиреоидита и гепатита. Это потребовало немедленной отмены иммунотерапии, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга пациентов на предмет признаков аутоиммунной токсичности при проведении подобного лечения.

Обсуждение результатов

Анализ нашей работы демонстрирует, что у пациентов с BRAF V600 мутацией иммуноонкологические препараты в первой линии терапии оказывают более выраженный эффект. При прогрессировании заболевания рекомендуется переход на вторую линию терапии с использованием таргетных препаратов.

В III фазе исследования DREAMSeq получены данные о преимуществе одной лекарственной последовательности над другой при мМК. В нем принимали участие 265 пациентов, имеющих распространенную меланому кожи с драйверной мутацией в гене BRAF. У большинства имелись отдаленные метастазы, а у 40 % пациентов ЛДГ был выше верхней границы нормы (ВГН). Рандомизация проводилась на две клинические группы пациентов: первые получали в первой линии терапии комбинированную иммунотерапию (ниволумаб + ипилимуаб), вторые таргетную (дабрафениб + траметиниб).

По окончании исследования: преимущество 2-летней выживаемости на 20 % было больше в группе, начавшей с комбинации препаратов ниволумаб + ипилимуаб: 72 %

График 3. ОВ при мМК BRAF wt на 1 линии

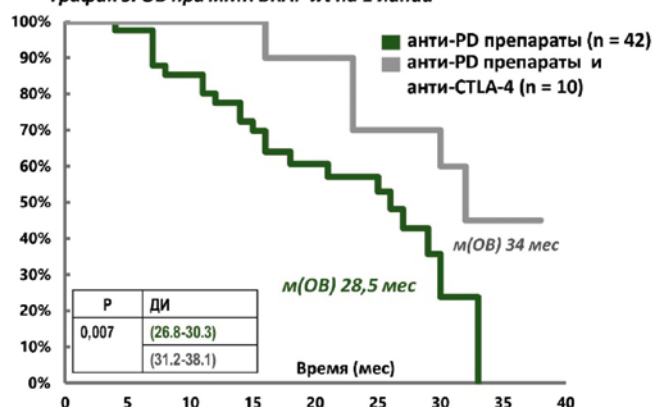


График 4. БРВ при мМК BRAF wt на 1 линии

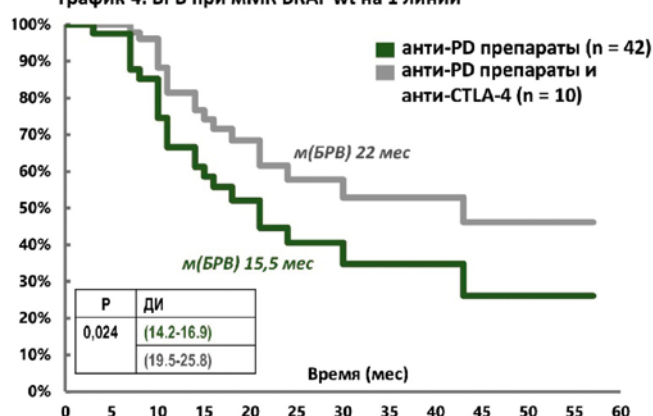


График 5. ОВ при мМК BRAF V600 на 2 линии

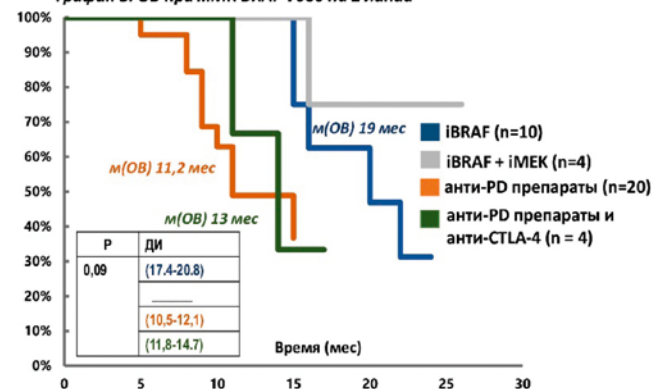
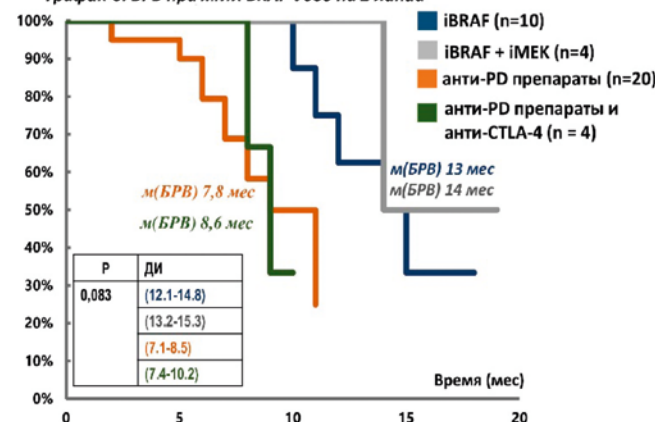


График 6. БРВ при мМК BRAF V600 на 2 линии



против 52% в группе с таргетными препаратами в первой линии. Двухлетняя ВВП различалась вдвое, составив 42% против 19% соответственно [21, 22].

Однако, первые результаты исследования, полученные через 10 мес, имели другие тенденции. Около 20% больных, которым первоначально назначили схему лечения, включающую ниволумаб и ипилимумаб, не пережили первые десять месяцев терапии [23]. Процесс формирования эффективного противоопухолевого иммунитета требует больше времени, чем ответ опухоли на таргетные препараты, поэтому при наличии у пациентов нескольких метастатических очагов, считается более рациональным начать лечения с таргетных средств [24].

В 2021 на ESMO были освещены результаты II фазы исследования SECOMBIT, которое проводилось в период с ноября 2016 года по май 2019. В рамках исследования 251 пациент с ранее нелеченой метастатической меланомой и мутацией BRAFV600 были рандомизированы на три группы: первая получала энкорафениб + биниметиниб в первой линии с переходом на ниволумаб + ипилимумаб при прогрессировании, вторая группа получила терапию в обратной последовательности, а в третьей была проведена схема «сэндвич» – начало лечения с таргетной терапией, переключение на комбинированную иммунотерапию не дожидаясь прогрессирования, а после продолжение комбинацией энкорафениб + биниметиниб. При медиане наблюдения 37,1 месяца, показатели 2-х и 3-летней ОВ, а также БРВ выше во второй и третьей группах [25]. Показатели БРВ через 4 года составили 29% (95% ДИ 18–40), 55% (95% ДИ 43–67) и 54% (95% ДИ 42–66) для групп соответственно. Также были определены прогностически неблагоприятные для БРВ факторы, которыми стали: ЛДГ выше верхней границы нормы (ВГН) и количество метастатических очагов больше трех [26].

При назначении таргетной терапии независимо от порядка линии стоит учитывать, что показатели эффективности и безопасности выше при схемах с комбинацией ингибиторов серин-треониновых киназ BRAF и MEK, чем в монорежиме iBRAF. Это было проверено и доказано в ряде международных рандомизированных исследований. Данные нашего анализа совпадают с представленными. Так в Co-BRIM сравнивалась группа пациентов с комбинацией вемурафениб + кобиметиниб с группой контроля вемурафениб + плацебо. Результаты показали, что БРВ выше при комбинации препаратов – 12,3 месяца (ДИ 95% 9,5–13,4), в группе с плацебо – 7,2 месяца (ДИ 95% 5,6–7,5). При финальном анализе ОВ также достигла более высоких значений в первой группе – 22,3 месяца (95% ДИ 20,3–28,8) против значения 17,4 месяцев (95% ДИ 15,0–19,8) в группе с монотерапией [27]. В исследовании COMBI-d изучалась другая зарегистрированная комбинация препаратов: дабрафениб + траметиниб против дабрафениб + плацебо. Как и в прошлом исследовании результаты выживаемости выше при комбинированном лечении [28].

Комбинация iBRAF с iMEK снижают проявления токсичности, которая чаще развивается при использовании монотерапии. Китайской командой выполнен метаанализ, который включал в себя 652 статьи и 5 РКИ. Он достоверно показано, что при использовании монотерапии iBRAF чаще развивается

кожная сыпь, алопеция, гиперкератоз, ладонно-подошвенный синдром, плоскоклеточный рак кожи и кератоакантомы [29]. Такие же данные имеются в обзоре клинических рекомендаций по тактике ведения пациентов с кожной токсичностью на фоне применения iBRAF и iMEK [30]. В нашем исследовании осложнения в группе пациентов с iBRAF случалось в 2 раза чаще, чем в группе с комбинацией iMEK.

При сравнении показателей выживаемости в группах с комбинированной и моиммунотерапией видно, что в группе с двойной иммунотерапией пациенты живут дольше. В исследовании CheckMate 067 сравнивалась эффективность комбинации ниволумаб + ипилимумаб с ниволумабом и ипилимумабом в монорежимах. В этих группах 1/3 пациентов имела мутацию BRAF из 945 участвующих. Показатели общей и безрецидивной выживаемости выше в случае комбинации препаратов [31, 32]. В нашем исследовании двойная иммунотерапия была назначена BRAF- пациентам в первой линии лечения. Показатели выживаемости в этой группе достоверно выше, чем в группе с монорежимом.

Не смотря на значительную эффективность комбинированное применение анти-PD-1 и анти-CTLA-4 препаратов, как свидетельствуют результаты нашего и других исследований, ассоциировано с более высокой частотой нежелательных явлений (НЯ) 3–4 степени тяжести по сравнению с монотерапией анти-PD-1 препаратами [33]. Так еще в I фазе исследования комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4 (CheckMate 004) из 53 пациентов 11 прекратили терапию из-за развития осложнений. Во II фазе этого исследования (CheckMate 069) иммуноопосредованные реакции также развивались чаще в группе с комбинированной терапией, на их фоне были зафиксированы три смерти. В III фазе исследования, (CheckMate 067) нежелательные иммуноопосредованные реакции 3–4-й степени тяжести в группе ниволумаб + ипилимумаб развивались в 59% случаев, при терапии ниволумабом–24%, ипилимумабом–28% [34]. Ряд исследователей связывают это с повышением провоспалительных медиаторов: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IFN- α 2 и IL-12p70. Как считает группа исследователей именно эти цитокины вовлекаются в аутоиммунный каскад и вызывают тяжелые осложнения [35].

Заключение

Иммуноонкологические препараты демонстрируют эффективность при лечении метастатической меланомы кожи как с мутацией BRAF, так и без нее (wt). У BRAF+ пациентов иммунотерапия первой линии превосходит таргетную по показателям выживаемости. При BRAF wt более эффективна двойная иммунотерапия.

Интересно, что во второй линии таргетная терапия показывает лучшие результаты у пациентов, предварительно получавших иммунотерапию. Это свидетельствует о потенциальной выгоде последовательного применения иммуноонкологических и таргетных препаратов.

Анализ нежелательных явлений выявил, что комбинированная таргетная терапия реже вызывает кожные осложнения по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF. Комбинация анти-PD-1 и анти-CTLA-4 препаратов в редких случаях может вызывать специфические иммуноопосредованные осложнения.

Список литературы / References

1. Самоиленко И. В., Демидов Л. В. Подходы к терапии метастатической меланомы кожи в 2020 году: динамичное движение вперед. Медицинский совет. 2020; 9: 80–93. Samoylenko IV., Demidov LV. Approaches to treatment of metastatic skin melanoma in 2020: a dynamic way forward. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020; (9): 80–93 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-80-93>
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 262 с. ISBN 978-5-85502-297-1. Kaprin AD., Starinsky VV., Shakhzadova AO., et al. State of Cancer Care for the Population of Russia in 2023. Moscow: P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 2024. 262 p. ISBN 978-5-85502-297-1 (In Russ.).
3. The Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. Cell. 2015 Jun 20; 161 (7): 1681–96. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>
4. Chapman PB., Hauschild A., Robert C., et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011; 364 (26): 2507–16. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>
5. Казубская Т., Мехеда Л., Трофимов Е., и др. Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: классификация, этиология, факторы риска, BRAF, NRAS мутации. Вопросы онкологии. 2022; 68 (6): 725–732. Kazubskaya T., Mekheda LV., Trofimov E., et al. Melanoma, molecular and genetic aspects of etiopathogenesis: classification, epidemiology, risk factors, BRAF and NRAS mutations. Voprosy onkologii. 2022; 68 (6): 725–732. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732>
6. Rutkowski P., Wosinski P.J., Nasierowski-Guttmeier A., et al. Cutaneous melanoma. Oncology in clinical practice. 2020; 16 (4): 163–82. <http://dx.doi.org/10.5603/OCP.2018.0055>
7. Корман Д. Б. Эволюция лекарственной терапии меланомы. Вопросы онкологии. 2017; 63 (3): 358–367. Korman DB. Evolution of drug therapy for melanoma. Voprosy Onkologii. 2017; 63 (3): 358–367. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-3-358-367>
8. Yang HS., Chapman PB. The history and future of chemotherapy for melanoma. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2009; 23:583–590. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2009.03.006>
9. Орлова К. В., Харкевич Г. Ю., Утяшев И. А., и др. Персонализированная терапия метастатической меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2016; (39): 16–21. Orlova KV., Kharkevich GY., Utyashev IA., et al. Personalized therapy of metastatic skin melanoma. Effective pharmacotherapy. 2016; (39): 16–21. (In Russ.)
10. McArthur GA., Chapman PB., Robert C., et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014; 5 (3): 323–32. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70012-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70012-9)
11. Hauschild A., Grob JJ., Demidov LV., et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3). J Clin Oncol. 2012; 30 (18 Suppl): LBA8500. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.30.18_suppl.lba8500
12. Amann VC., Ramey E., Thurneysen S et al. Develop-ments in Targeted Therapy in Melanoma. Eur. J. Surg. Oncol. 2017; 43 (3): 581–593. <http://dx.doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732>
13. Kakadia S., Yarlagaadda N., Awad R., et al. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. Onco Targets Ther. 2018; 11: 7095–7107. <https://doi.org/10.2147/ott.s182721>
14. Swetter SM., Johnson D., Albertini MR., et al. Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024 Featured Updates to the NCCN Guidelines. JNCN J Natl Compr Canc Netw. 2024 Jan; 22 (5): 290–298. <https://doi.org/10.6004/jncn.2024.0036>
15. Flaherty KT., Puzanov I., Kim KB., et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363 (9): 809–19. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1002011>
16. Проценко С. А., Анохина Е. М., Новик А. В., и др. Комбинация вемурафениб + кобиметиниб принципиально меняет прогноз метастатической меланомы. Фарматека. 2016 (8): 56–66. Protsenko SA., Semenova A., Oganeyan A., et al. PCombination of vemurafenib + kobimetinib fundamentally changes prognosis for metastatic melanoma. Farmateka. 2016 (8): 56–66. (In Russ.)
17. Tran KB., Buchanan CM., Shepherd PR. Evolution of molecular targets in melanoma treatment. Curr Pharm Des. 2020; 26 (4): 396–414. <http://dx.doi.org/10.2174/138161282666200130091318>
18. Канунова Т. А., Макарова Ю. А., Белова Л. А., и др. Патологические механизмы использования ингибиторов контрольных точек в регуляции противоопухолевого иммунного ответа. Научное обозрение. Медицинские науки. 2020 (4): 33–37. Kanunova YA., Makarova LA., Belova EA., et al. Pathophysiological mechanisms of using checkpoint inhibitors in regulating anti-tumor immune response. Scientific Review. Medical Sciences. 2020 (4): 33–37. (In Russ.)
19. Шубникова Е. В., Букатина Т. М., Вельс Н. Ю., и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8 (1): 9–22. Shubnikova EV., Bukatina TM., Velts N. Yu., et al. Inhibitors of immune response checkpoints: new risks of a new class of antitumor agents. Safety and risk of pharmacotherapy. 2020; 8 (1): 9–22. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>
20. Jil RR., Chasalow SD., Wang L. et al. An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab. Cancer Immunol Immunother 2012; 61 (7): 1019–31. <https://doi.org/10.1007/s00262-011-1172-6>
21. Atkins MB., Lee SJ., Chmielowski B. et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: the DREAMseq Trial – ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol. 2023; 41 (2): 186–197. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.01763>
22. Killock D. DREAMseq of therapy for BRAF-mutant melanoma. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20(1). <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00708-z>
23. Еремина, Е. Н. Гаврилюк Д. В., Зуков Р. А. Длительная комбинированная таргетная терапия метастатической меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (2): 74–78. Eremina, E. N. Gavriluk D. V., Zukov R. A. Long-term combined targeted therapy for metastatic skin melanoma. Effective Pharmacotherapy. 2021; 17 (2): 74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-2-74-78>
24. Султанбаев А. В. Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета в лечении меланомы: достижения и препятствия. Креативная хирургия и онкология. 2025;15 (1): 57–65. Sultanbayev A. V. The use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of melanoma: achievements and obstacles. Creative Surgery and Oncology. 2025; 15 (1): 57–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-1-57-65>
25. Ascierto P. A., Mandalà M., Ferrucci PF., et al. Phase II study SECOMBIT (sequential combo immuno and target therapy study): A subgroup analysis with a longer follow. J Clin Oncol. 2022; 40 (16):9535. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9535
26. Ascierto P. A., Casula M., Bulgarini J. et al. Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial. Nature Communications. – 2024;15 (1):146. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-023-44475-6>
27. Ascierto PA., McArthur GA., Dréno B et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248–60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-x](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-x)
28. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015;372(11):30–39. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412690>
29. Qian J., Wan J., Yao Q., Chen Y., et al. Cutaneous adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Front. Pharmacol. 2024; 15:1457226. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1457226>
30. Мищенко А. В., Круглова Л. С., Орлова К. В. и др. Зуд и другие проявления кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: обзор клинических рекомендаций по тактике ведения. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(17):26–35. Michenko A. V., Kruglova L. S., Orlova K. V., et al. Itching and Other Manifestations of Cutaneous Toxicity in Patients with Melanoma on BRAF and MEK Inhibitors: A Review of Clinical Guidelines for Management. Effective Pharmacotherapy. 2022;18(17):26–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-17-26-34>
31. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015; 373 (1): 23–34. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504030>
32. Wolchok JD., Kluger H., Callahan MK., et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013; 369 (2): 122–33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302369>
33. Willmsore ZN., Coumbe BGT., Crescioli S., et al. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. Eur J Immunol. 2021 Mar; 51 (3): 544–556. <http://dx.doi.org/10.1002/eji.202048747>
34. Vázquez-Montero L., de la Gala MDCÁ., de la Cruz-Merino L. Nivolumab plus ipilimumab in metastatic melanoma: a critical appraisal focused on specific subpopulations. Front Oncol. 2023 Jun 19; 13: 1187840. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1187840>
35. Urwyler P., Earnshaw I., Bermudez M., et al. Mechanisms of checkpoint inhibition-induced adverse events. Clin Exp Immunol. 2020 May; 200 (2): 141–154. <https://doi.org/10.1111/cei.13421>

Статья поступила / Received 31.07.2025

Получена после рецензирования / Revised 12.11.2025

Принята в печать / Accepted 03.12.2025

Сведения об авторах

Андреева Елизавета Алексеевна, студентка¹. E-mail: Elizaveta1523@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-8837-4089

Чепоров Сергей Валентинович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с гематологией¹, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии². E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-2776-4994

Ширяев Николай Павлович, ассистент кафедры онкологии с гематологией¹, врач-онколог². E-mail: shiryaev.nikolay89@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9267-2730

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

² ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

Автор для переписки: Андреева Елизавета Алексеевна. E-mail: Elizaveta1523@yandex.ru

About authors

Andreeva Elizaveta A., student¹. E-mail: Elizaveta1523@yandex.ru. ORCID: 0009-0004-8837-4089

Cheporov Sergey V., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Hematology¹, head of Dept of Antitumor Drug Therapy². E-mail: sergey.cheporov@rambler.ru. ORCID: 0000-0003-2776-4994

Shiryaev Nikolai P., assistant professor at Dept of Oncology and Hematology¹, oncologist². E-mail: shiryaev.nikolay89@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9267-2730

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia

Corresponding author: Andreeva Elizaveta A. E-mail: Elizaveta1523@yandex.ru

Для цитирования: Андреева Е. А., Чепоров С. В., Ширяев Н. П. Результаты лечения метастатической меланомы в реальной клинической практике: оптимальный выбор и последовательность применения лекарственных препаратов. Медицинский алфавит. 2025; (33): 53–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-53-59>

For citation: Andreeva E. A., Cheporov S. V., Shiryaev N. P. Results of treatment of metastatic melanoma in real clinical practice: optimal choice and sequence of drug administration. Medical alphabet. 2025; (33): 53–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-53-59>

Клинический случай лечения дедифференцированной липосаркомы забрюшинного пространства

Ю. В. Батухтина^{1,2}, И. П. Сафонцев^{1,2}, Т. Е. Забродская¹, Д. В. Гаврилюк^{1,2}, Р. А. Зуков^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Организация помощи пациентам с саркомами мягких тканей, несмотря на низкую частоту встречаемости заболевания, является одной из актуальных задач современной онкологии. Высокий уровень смертности среди пациентов в течение первого года после установления диагноза, а также низкая пятилетняя выживаемость свидетельствуют о необходимости не только своевременной диагностики данной патологии, но и внедрения современной противоопухолевой лекарственной терапии, демонстрирующей высокую эффективность в клинической практике. В статье представлены данные клинического случая лечения пациента с рецидивирующей дедифференцированной липосаркомой забрюшинного пространства с оценкой динамики и дальнейшего прогноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: саркомы мягких тканей, заболеваемость, эпидемиология, Красноярский край, противоопухолевая лекарственная терапия, трабектедин, клинический случай.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of treatment of dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma

Yu. V. Batukhtina^{1,2}, I. P. Safontsev^{1,2}, T. E. Zabrodskeya¹, D. V. Gavriluk^{1,2}, R. A. Zukov^{1,2}

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A. I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk, Russia

SUMMARY

Despite the low incidence of soft tissue sarcomas, providing care to patients with this condition is an important mission of current oncology. The high mortality rate among patients within the first year of diagnosis, as well as the low five-year survival rate, highlight the need for timely diagnosis and the implementation of modern anti-cancer drug therapies that have proven to be highly effective in clinical practice. This article presents a clinical case study of a patient with recurrent dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma, evaluating disease progression and prognosis of disease.

KEYWORDS: soft tissue sarcomas, incidence, epidemiology, Krasnoyarsk region, antitumor drug therapy, trabectedin, case report

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

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) относятся к редким видам опухолей [1]. В 2023 году в Российской Федерации (далее – РФ) зарегистрировано 4590 новых случаев злокачественных новообразований (далее – ЗНО) мягких тканей (С48 и С49 по МКБ-10), что составляет всего 0,7% среди всех онкологических заболеваний, выявленных в 2023 году. На долю мужчин приходится 2011 новых случаев, среди женщин выявлено 2579 случаев [2].

Грубый показатель заболеваемости ЗНО мягких тканей на 100 тыс. населения России в 2023 году составил 3,1 на 100 тыс. населения, в сравнении с показателем 2022 года (3,2 на 100 тыс. населения – 4636 случаев) отмечается его снижение на 0,8%. Максимальный уровень заболеваемости ЗНО мягких тканей среди субъектов РФ отмечается в Орловской области (5,9 на 100 тыс. населения), Забайкальском крае (5,2 на 100 тыс. населения), Омской области (4,7 на 100 тыс. населения), Саратовской области (4,5 на 100 тыс. населения) и Челябинской области (4,4 на 100 тыс. населения) [2].

Региональный анализ показал, что Сибирский федеральный округ (далее – СФО) занимает 4-е место по уровню заболеваемости ЗНО мягких тканей среди всех федеральных округов, уступая Дальневосточному федеральному округу (3,9 на 100 тыс. населения), Уральскому федеральному округу (3,6 на 100 тыс. населения) и Приволжскому федеральному округу (3,5 на 100 тыс. населения).

В 2023 году Красноярский край занимает 7-е место по уровню заболеваемости данной патологии среди субъектов СФО, уступая по «грубому» показателю заболеваемости Омской области (4,7 на 100 тыс. населения), Алтайского края (4,1 на 100 тыс. населения), Томской области (3,9 на 100 тыс. населения), Иркутской области (3,6 на 100 тыс. населения), Республики Хакасия (3,4 на 100 тыс. населения) и Новосибирской области (3,3 на 100 тыс. населения) (рис. 1) [2].

В 2024 году в Красноярском крае выявлено 88 новых случаев ЗНО мягких тканей, что составляет 0,5% в общей

структуре онкологической патологии (23-е место), при этом 40 случаев зарегистрировано среди мужского населения и 48 случаев среди женского. За период 2020–2024 гг. выявлен 451 случай ЗНО мягких тканей, пик приходится на 2020 год – 105 случаев (рис. 2).

За последние 5 лет показатель заболеваемости ЗНО мягких тканей в Красноярском крае снизился на 15,4% – с 3,7 на 100 тыс. населения в 2020 году до 3,1 в 2024 году (рис. 3). За период 2022–2023 гг. краевые показатели не превышали показатель по СФО и РФ в целом. В 2023 году грубый показатель заболеваемости в Красноярском крае был ниже показателя СФО на 15,3% (СФО – 3,4 на 100 тыс. населения), а РФ – на 7,1% (РФ – 3,1 на 100 тыс. населения).

Средний возраст пациентов с ЗНО мягких тканей в РФ в 2023 году составляет 58,5 лет: 56,6 лет – для мужчин и 60,0 лет – для женщин [1]. В Красноярском крае в 2024 году средний возраст заболевших выше федеральных значений и составляет 58,8 лет (мужчины – 56,0 лет, женщины – 61,0 год).

В справочнике «Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году» учитываются только ЗНО с кодом МКБ-10 – С49, поэтому дальнейшее сравнение федеральных и региональных показателей будет производиться по данной локализации, исключая ЗНО забрюшинного пространства и брюшины (код МКБ-10 – С48) [3].

Показатель ранней диагностики ЗНО мягких тканей в 2024 году в Красноярском крае превышает федеральные и окружные значения (57,4% против 57,1% и 53,4% соответственно) (рис. 4) [3].

Показатель одногодичной летальности пациентов с установленным диагнозом ЗНО соединительных и других мягких тканей в Красноярском крае составляет 19,6%, что уступает федеральному значению (РФ – 17,5%), но лучше СФО – 20,8% [3].

Доля лиц с С49, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более, в Красноярском крае ниже среднероссийского показателя (РФ – 69,7%) и окружного (СФО – 72,7%) и составляет 68,4% [3].

Высокий уровень запущенности и летальности пациентов на первом году после установления диагноза, а также низкие показатели раннего выявления и пятилетней выживаемости пациентов, говорят о необходимости организации не только раннего выявления данной патологии, но и применения эффективных методов лечения. Наиболее актуально это для редких разновидностей саркомы.

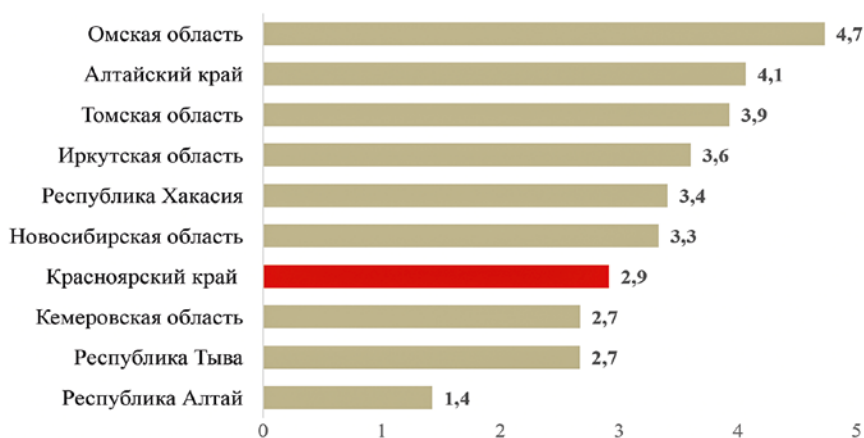


Рисунок 1. Грубый показатель заболеваемости ЗНО мягких тканей среди регионов Сибирского федерального округа (на 100 тыс. населения)

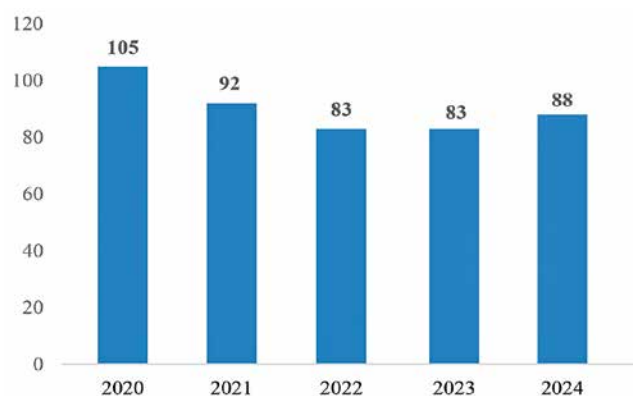


Рисунок 2. Количество выявленных случаев ЗНО мягких тканей в Красноярском крае за период 2020–2024 гг.

СМТ забрюшинного пространства составляют 10–15% от всех сарком. Саркомы забрюшинного пространства могут иметь различные гистологические типы, но наиболее частыми являются лейомиосаркома (ЛМС) и высокодифференцированная/дифференцированная липосаркома (ЛПС)[4].

Липосаркома (ЛПС) представляет собой наиболее распространенную мягкотканную СМТ у взрослых, составляя до 25% до 50% всех случаев. На основании

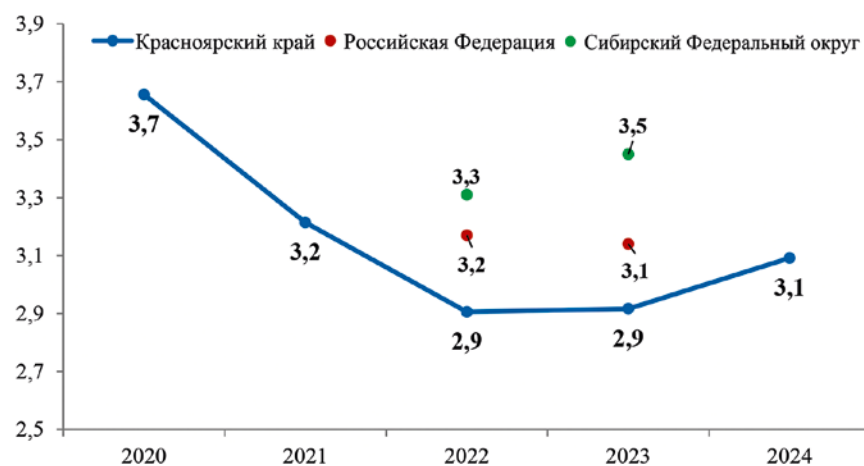


Рисунок 3. Динамика грубого показателя заболеваемости ЗНО мягких тканей в Красноярском крае в 2020–2024 гг.

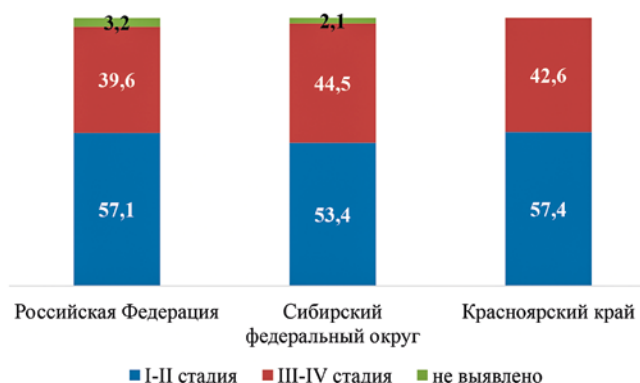


Рисунок 4. Распределение по стадиям выявленных в 2024 году ЗНО соединительных и других мягких тканей, %

специфических и отличительных гистологических, молекулярных и клинических характеристик ЛПС можно разделить на различные подтипы, включая высокодифференцированный ЛПС (ВДЛПС), дедифференцированный ЛПС (ДДЛПС), миксоидно-круглоклеточный и плеоморфный. ВДЛПС и ДДЛПС представляют собой два наиболее распространенных подтипа [5–7].

Известно, что ВДЛПС – это низкоккачественное местно-распространяющееся новообразование, чаще всего встречающееся в области конечностей, реже – в забрюшинном пространстве и средостении. Риск отдаленного метастазирования зависит от развития дедифференцировки при рецидивах. Прогноз у пациентов с ВДЛПС зависит от локализации опухоли. Более высокая смертность, связанная с заболеванием, наблюдается для забрюшинных ВДЛПС из-за тенденции к более высокой частоте рецидивов и последующему риску дедифференцировки и метастазирования. [5–7]. Частота ДДЛПС в забрюшинном пространстве значительно превышает иные локализации (соотношение 5:1). Более чем в 90 % случаев ДДЛПС диагностируется *de novo*, тогда как оставшаяся их часть возникает при рецидивах высокодифференцированной липосаркомы (ВДЛПС). Независимо от анатомической локализации, ДДЛПС отличается от ВДЛПС более агрессивным течением, а также наличием метастатического потенциала. Отдаленные метастазы наблюдаются в 15–50 % случаев ДДЛПС, местные рецидивы – в 40 % случаев. При этом смертность, связанная с заболеванием, в шесть раз выше, чем при ВДЛПС [7].

В представленном клиническом случае описано агрессивное течение ДДЛПС забрюшинного пространства с высокой частотой рецидивов, а также основные методы лечения СМТ забрюшинного пространства, используемые в рутинной практике в настоящее время.

Цель – продемонстрировать потенциал применения препарата трабектедин, обеспечивающего стабилизацию заболевания и увеличивающего безрецидивную выживаемость пациентов с ДДЛПС.

Клинический случай

Представлен клинический случай лечения рецидивирующей ДДЛПС забрюшинного пространства.

Пациентка Н., 56 лет. В январе 2017 г. обратилась в КГБУЗ «КККОД им А. И. Крыжановского» (КККОД) с жалобами на слабость и самостоятельно обнаруженное опухолевое образование в правой области живота. В марте 2017 г. выполнено удаление опухоли забрюшинного пространства, адrenaлэктомия. Из протокола операции: при ревизии тканевое образование 40х30 см интимно спаянно с аортой, нижней полую вену, правой долей печени; правая почка в опухолевом конгломерате. Дополнительный поперечный разрез в правом подреберье. Длительная мобилизация опухоли. Выраженные технические сложности при выделении правой почки – последняя декапсулирована. Длительное отхождение от нижней полую вены, адrenaлэктомия справа. Опухоль удалена. По результатам иммуногистохимического исследования (ИГХ): дедифференцированная липосаркома, Grade 3 по FNCLCC.

Установлен диагноз: Дедифференцированная липосаркома забрюшинного пространства III стадия T2bN0M0G3.

Далее пациентка находилась на динамическом наблюдении.

Через 3 года в марте 2020 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование заболевания. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружено объемное образование правого подреберья без органопринадлежности (в воротах правой почки конгломерат лимфоузлов 3х5 см, опухоль до 7 см прилежит к желчному пузырю, ДПК и антральному отделу желудка).

В марте 2020 г. выполнено повторное удаление опухоли забрюшинного пространства, нефрэктомия справа, дренирование правой плевральной полости. ИГХ: иммуноморфологическая картина соответствует дедифференцированной липосаркоме, Grade 3 по FNCLCC.

В мае 2020 г. при контрольном обследовании по данным МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства справа (уровень Th12-L1), под куполом диафрагмы, паракавально, по дорзальной поверхности нижней полую вены, определяется объемное образование, имеющее неоднородную структуру, размерами 3,1х2,5 см, также на уровне верхнего этажа брюшной полости, в левом поддиафрагмальном пространстве, прилежащее к передней поверхности тела желудка определяется объемное образование размерами 5,3х4,0 см, регионарные лимфатические узлы панкреатодуоденальной зоны и ворот печени размерами до 1,5х0,6 см.

С мая 2020 по сентябрь 2020 г. проводилась химиотерапия по схеме доксорубицин 60 мг/м² 1 день 21-дневного цикла суммарно 6 курсов. В сентябре 2020 г. при контрольном обследовании по данным МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства – стабилизация. Рекомендовано динамическое наблюдение.

В октябре 2021 г. при контрольном осмотре по данным МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства справа (уровень Th12-L1), под куполом диафрагмы, паракавально, по дорзальной поверхности нижней полую вены, определяется объемное образование размерами 3,0х4,3 см (было 3,1х2,5 см). На уровне верх-

него этажа брюшной полости, в левом поддиафрагмальном пространстве, прилежащее к передней поверхности тела желудка, определяется объемное образование гетерогенной структуры с преимущественной липоидной структурой, размерами 5,5х7,6 см (было 5,3х4,0), в толще правой большой поясничной мышцы, на уровне L1-L2 и L3 позвонков и в структуре большого сальника, определяются пять четко визуализируемых образований размерами 2,8х3,7 см, 1,2х1,4 см, 5,5х7,5 см, 1,8х2,2 см, в правом латеральном кармане, между петель кишечника: 1,4х1,8 см, в мягких тканях передней брюшной стенки, на уровне нижней трети, в толще прямой мышцы живота слева образование 1,4х2,9 см (рис. 5 а, б).

Данная картина расценена как прогрессирование заболевания и с октября 2021 г. в КККОД начата монотерапия по схеме трабектедин 2,8 мг (1,5 мг/м²) в каждый 1-й день 21-дневного цикла с динамическим контролем МРТ каждые 3 месяца.

В декабре 2021г и марте 2022 г. выполнено контрольное обследование, по данным МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства в сравнении с данными МРТ от октября 2021 г. картина стабильная.

В связи со стабилизацией заболевания продолжена монотерапия по схеме трабектедин 2,8 мг в каждый 1-й день 21-дневного цикла, до прогрессии или непереносимой токсичности с динамическим контролем МРТ.

В марте 2023 (через 18 месяцев от начала терапии трабектедином) после 21 курса монотерапии трабектедином при контрольном обследовании по данным МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства МР-картина множественных разнокалиберных образований брюшной полости и забрюшинного пространства, с инвазией поясничной мышцы справа, мягких тканей передней брюшной стенки (вторичного характера), динамика отрицательная в виде роста ранее выявленных образований и появления нескольких новых крупных образований (рис. 6).

Учитывая прогрессирование заболевания, рекомендована третья линия химиотерапии. С мая 2023 г. по июнь 2023 г. проведено 2 курса по схеме гемцитабин 675 мг/м² 1-й, 8-й дни + доцетаксел 75 мг/м² в 8-й день. Во время лечения отмечались нежелательные явления: цитостатический мукозит G2, ферментопатия G2, выраженный астенический синдром.

В июле 2023 г. выполнено МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастированием, по данным которой справа (уровень Th12-L1) под куполом диафрагмы, паракавально определяется

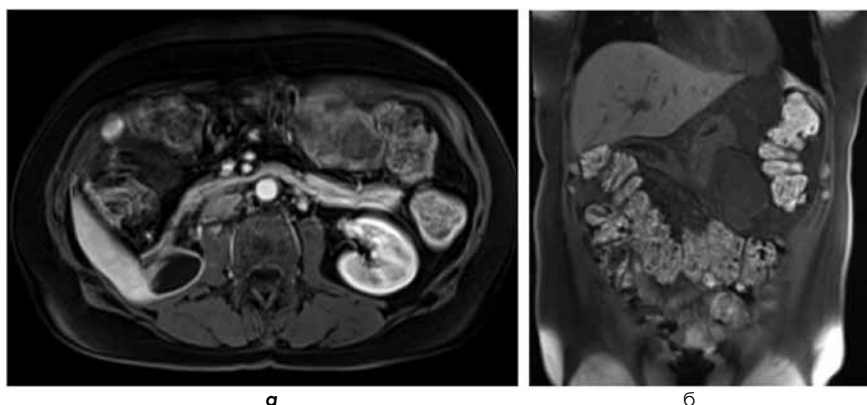


Рисунок 5. МР-картина объемных образований брюшной полости и забрюшинного пространства, октябрь 2021 г. (рис. а, б)

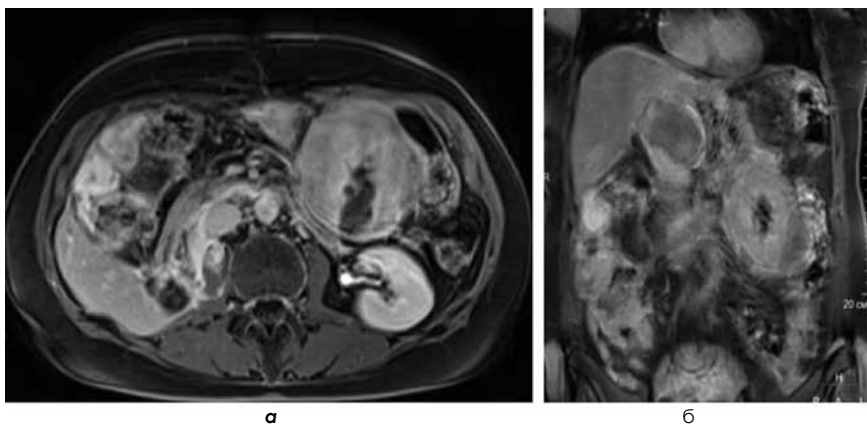


Рисунок 6. МР-картина множественных разнокалиберных образований брюшной полости и забрюшинного пространства, с инвазией поясничной мышцы справа, мягких тканей передней брюшной стенки (вторичного характера), март 2023 г.

объемное образование 55х52 мм, на уровне верхнего этажа брюшной полости, в левом поддиафрагмальном пространстве, прилежащее к передней поверхности тела желудка объемное образование гетерогенной преимущественно жировой структуры, размерами 128х103 мм, в остальных отделах брюшной полости, вдоль боковых каналов, забрюшинно справа в ложе удаленной почки с признаками вовлечения поясничной мышцы, сохраняются множественные гетерогенные образования, неоднородной липосолитной структуры, различных размеров, максимальными размерами в правом латеральном кармане до 114х72 мм, окутывающее толстую кишку, в области ворот печени аналогичное образование размером до 74х57 мм, сохраняются лимфатические узлы панкреатодуоденальной зоны и в области ворот печени, размерами до 0,9 см, брыжеечной группы до 0,7 см, парааортакавальной до 0,8 см.

Далее пациентка отказалась от проведения лекарственной терапии и в октябре 2023 г. обратилась самостоятельно в другой медицинский центр, где было выполнено циторедуктивное удаление множественных рецидивных опухолей брюшной полости и забрюшинного пространства, экстирпация большого сальника, спленэктомия, экономная резекция желудка, левосторонняя гемиколэктомия. В ноябре 2023 г. констатирована смерть пациентки, причиной которой явились осложнения после оперативного лечения.

Обсуждение

На сегодняшний день из-за клинко-анатомических особенностей (отсутствия четких границ роста опухоли, бессимптомного течения) лечение СМТ забрюшинного пространства представляет собой огромные трудности. Единственным потенциально излечивающим методом лечения первичных СМТ забрюшинного пространства является хирургическое вмешательство [8–10]. Липосаркома является самой часто встречающейся забрюшинной саркомой. Забрюшинные липосаркомы в преобладающем большинстве случаев представлены высокодифференцированной ЛС (58,5 %) и дедифференцированной ЛС (39 %). Крайне редко первичная ЗЛПС представлена миксоидной ЛС (2 %) и плеоморфной ЛС (0,5 %) [11].

В данной работе мы обсуждаем клинический случай пациентки с рецидивирующим течением дедифференцированной липосаркомы G3 забрюшинного пространства. Первичным лечением в 2017 году было оперативное вмешательство. Однако, анатомические особенности ограничивают достижение широких краев резекции, в связи с чем локальный рецидив встречается гораздо чаще, чем в любой другой анатомической области и является основной причиной смерти. Это объясняет, почему СМТ забрюшинного пространства имеют худший исход по сравнению с саркомами других областей, несмотря на относительно вялотекущее течение [5]. Даже при первичной радикальной резекции более чем у 50 % пациентов с забрюшинными неорганными липосаркомами развивается локальный рецидив [12].

После первичного хирургического вмешательства безрецидивный период у данной пациентки составил 3 года. Через 3 года выявлено прогрессирование заболевания, что потребовало повторного оперативного вмешательства. К сожалению, при контрольном обследовании через 2 месяца выявлены новые образования в брюшной полости. В этой ситуации варианты лечения для пациентов с неоперабельной и/или метастатической ВДЛПС и ДДЛПС ограничены [8, 13]. Как и для других подтипов СМТ, стандартная терапия первой линии заключается в химиотерапии на основе антрациклинов [8, 10, 14–16]. Однако частота ответа, зарегистрированная при ВДЛПС и ДДЛПС при лечении данными препаратами низка, что позволяет традиционно рассматривать эту подгруппу СМТ как подтип с низкой химиочувствительностью [17]. В исследовании роли химиотерапии на основе антрациклинов при СМТ различных гистологических подтипов, доксорубин в качестве монотерапии показал частоту объективную ответа от 9 % до 27 %, а для комбинированных схем от 35 % до 60 % [6]. По данным А. Italiano исследования пациентов с распространенной стадией ВДЛПС/ДДЛПС, получивших химиотерапию в 11 медицинских организациях, 82 % получали антрациклинсодержащую схему, при этом объективный ответ наблюдался у 12 % [18]. В связи с этим принято решение о лекарственной монотерапии доксорубином в первой линии, на фоне которой безрецидивный период составил 1 год.

В октябре 2021 г. у пациентки вновь прогрессирование заболевания. После неэффективности терапии первой линии трабектедин является одним из наиболее эффективных препаратов, одобренных в настоящее время [8,10,20].

Трабектедин – тетрагидроизохинолиновый алкалоид, который первоначально был выделен из оболочника Карибского бассейна *Ecteinascidaturbinata* и в настоящее время производится химическим синтезом [18]. Его молекула содержит 3 тетрагидроизохинолиновых функциональных домена, 2 из которых ковалентно связываются с гуанином узкой бороздки ДНК и изгибают молекулу в сторону широкой бороздки, а 3-я находится вне дуплекса и, вероятно, взаимодействует с белками в месте аддукта, такими как XPG или РНК-полимераза II (Pol II). Аддукты трабектедина связывают белки эксцизионной репарации, препятствуя их нормальному функционированию и индуцируя разрывы ДНК. Трабектедин влияет на медленно растущие клетки и клетки, находящиеся в фазе G1 клеточного цикла [21–23].

В многоцентровом рандомизированном международном клиническом исследовании III фазы подтвержден предыдущий опыт, документирующий эффективность трабектедина в контроле распространенных СМТ после неэффективности предшествующей цитотоксической химиотерапии. Исследованные пациенты проходили интенсивное предварительное лечение (системную терапию, хирургическое вмешательство и лучевую терапию) и у них наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания. В этой группе высокого риска применение трабектедина привело к статистически значимому снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 45 % по сравнению с активной контрольной терапией дакарбазином ($p < 0,001$). Это преимущество в контроле заболевания наблюдалось независимо от гистологии заболевания, предыдущих линий системной терапии и клинических факторов, таких как возраст, пол, этническая принадлежность или исходное состояние здоровья [13, 25].

В исследовании С. Fabbroni с соавторами, у 49 пациентов с распространенными ВДЛПС/ДДЛПС, получавших лечение трабектедином и стратифицированных в соответствии со степенью злокачественности опухоли, наблюдали общий уровень ответа 20 % с медианой выживаемости без прогрессирования 13,7 мес. для когорты пациентов с низкой степенью злокачественности и 3,2 мес. для когорты с высокой степенью злокачественности. Более того, частичный ответ был достигнут у 35 % пациентов в когорте пациентов с низкой степенью злокачественности опухоли по сравнению с 9 % в когорте с высокой. Соответственно, ввиду более высокой клинической пользы пациенты в когорте с низкой степенью злокачественности получили большее количество циклов трабектедина (8 циклов по сравнению с 4) [26].

В нашем случае пациентке проведен 21 курс лечения трабектедином во второй линии, достигнута стабилизация заболевания и период без прогрессирования составил 18 месяцев.

Перспективы применения трабектедина видятся также в первой линии терапии СМТ. В исследовании 3 фазы LMS-04 трабектедин в комбинации с доксорубицином показал многообещающие результаты в качестве первой линии терапии метастатической лейомиосаркомы. Медиана выживаемости без прогрессирования была значительно выше при применении трабектедина в комбинации с доксорубицином по сравнению с монотерапией доксорубицином (12,2 мес. [95% ДИ 10,1–15,6] против 6,2 мес. [4,1–7,1]; скорректированное отношение рисков 0,41 [95% ДИ 0,29–0,58]; $p < 0,0001$) [27]. Медиана общей выживаемости значимо выше при применении комбинации трабектедин + доксорубицин по сравнению с монотерапией доксорубицином, 33,1 мес. vs 23,8 мес, HR 0,65 [95% ДИ 0,44–0,95]; $p = 0,025$ [28].

Другие варианты лечения СМТ весьма ограничены, особенно у пациентов с ЛПС, у которых гемцитабин и таргетная терапия часто используются в качестве поздней линии лечения. Анализируемый случай показал низкую эффективность доксорубицина и гемцитабина в комбинации с доцетакселом.

Некоторые таргетные препараты, например ингибиторы MDM2, все еще находятся на стадии клинической оценки и в настоящее время не доступны в клинической практике [29].

Заключение

В представленном клиническом случае показано агрессивное течение ДДЛПС забрюшинного пространства с высокой частотой рецидивов, а также основные методы лечения СМТ забрюшинного пространства, используемые в рутинной практике в настоящее время. Несмотря на ограниченные возможности лекарственной терапии ДДЛПС, в арсенале врача-онколога имеются препараты, обеспечивающие стабилизацию заболевания и увеличивающие безрецидивную выживаемость. Представленный случай демонстрирует контроль над заболеванием более 80 мес. Особый интерес представляет трабектедин, примененный во второй линии терапии и позволивший добиться длительного периода без прогрессирования у пациентки с рецидивирующей ДДЛПС забрюшинного пространства.

Список литературы / References

1. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Год утверждения: 2025. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9824-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. Дата обращения: 10.10.2025. List of rare (orphan) diseases. Year of approval: 2025. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9824-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>. Date of access: 10.10.2025. (In Russ.).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. и др. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2024. 276 с. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. et al. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). M.: P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 276 p. (In Russ.).
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2025. 275 с. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological care for the population of Russia in 2024. M.: P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2025. 275 p. (In Russ.).
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed. Vol. 3). <https://publications.iarc.fr/588/>.

5. Sbaraglia M., Bellan E., Dei Tos A.P. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2021; 113 (2): 70–84. DOI: 10.32074/1591-951X-213
6. Comandone A., Petrelli F., Boglione A. et al. Salvage Therapy in Advanced Adult Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *The Oncologist* 2017; 22: 1518–1527.
7. Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строганова А.М., Архир П.П., Антонова Е.Ю., Привезенцев С.А. Забрюшинные дедифференцированные липосаркомы: полуклиническая оценка дедифференцированного компонента и прогноз. *Архив патологии* 2020, т. 82, № 5, с. 25–32. <https://doi.org/10.17116/patol20208205125>
8. Клинические рекомендации. Забрюшинные неорганные саркомы. Год утверждения: 2024. Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/618_3. Дата обращения: 14.11.2025. Clinical guidelines. Retroperitoneal non-organ sarcomas. Year of approval: 2024. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/618_3. Date of access: 14.11.2025. (In Russ.).
9. Приказ Минздрава России от 11.05.2023 N 223н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при саркомах мягких тканей». <https://bazanpra.ru/minzdrav-rossii-prikaz-n223n-of11052023-h6023811/>. Дата обращения: 15.10.2025
10. Order of the Ministry of Health of Russia dated May 11, 2023 N223n «On approval of standards of medical care for adults with soft tissue sarcomas». <https://bazanpra.ru/minzdrav-rossii-prikaz-n223n-of11052023-h6023811/>. Date of access: 15.10.2025. (In Russ.).
11. Егоренков В.В., Бояня А.Ю., Конев А.А. и др. Саркомы мягких тканей. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024; 14 (352): 393–413. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-352-1.2-15>
12. Егоренков В.В., Бояня А.Ю., Конев А.А. et al. Soft tissue sarcomas. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant neoplasms 2024; 14 (352): 393–413. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-352-1.2-15>
13. Волков А.Ю., Неред С.Н., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Архир П.П., Антонова Е.Ю., Привезенцев С.А. Прогностические группы при забрюшинных высокодифференцированных и дедифференцированных липосаркомах. *Медицинский совет*. 2021; (45): 94–102. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-45-94-102
14. Volkov A. Yu., Nered S.N., Kozlov N.A., Stilidi I.S., Arkhri P.P., Antonova E. Yu., Privezentsev S.A. Prognostic groups for retroperitoneal well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Medical Council*. 2021; (45): 94–102. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-45-94-102
15. Колесников Е.Н., Максимов Р.А., Демидов С.И., Кожушко М.А., Санамянц С.В., Аверкин М.А. Отдаленная общая и безрецидивная выживаемость больных с забрюшинными неорганными липосаркомами. *Современные проблемы науки и образования*. 2024. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33581> (дата обращения: 18.12.2025. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33581>
16. Kolesnikov E.N., Maksimov R.A., Demidov S.I., Kozhushko M.A., Sanamyants S.V., Averkin M.A. Remote overall and relapse-free survival of patients with retroperitoneal non-organ liposarcomas. *Modern problems of science and education*. 2024. No. 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33581> (accessed: 12/18/2025). (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.33581>
17. Demetri G.D., Mehren M., Jones R.L. et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*; 34(8):786–793. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.4734
18. Клинические рекомендации. Саркомы мягких тканей. Год утверждения: 2025. Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/515_3. Дата обращения: 14.11.2025. Clinical guidelines. Soft tissue sarcomas. Year of approval: 2025. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/515_3. Date of access: 14.11.2025. (In Russ.).
19. Kawai A., Araki N., Sugiura H. et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (4): 406–416. DOI: 10.1016/S1470-2045 (15) 70098-7
20. Barone A., Chi D.C., Theoret M.R. et al. FDA Approval Summary: Trabectedin for Unresectable or Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma Following an Anthracycline-Containing Regimen. *Clin Cancer Res*. 2017; 23 (24): 7448–7453. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0898
21. Le Cesne A., Blay J.Y., Cupissol D. et al. A randomized phase III trial comparing trabectedin to best supportive care in patients with pre-treated soft tissue sarcoma: T-SAR, a French Sarcoma Group trial. *Ann Oncol*. 2021; 32 (8): 1034–1044. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.04.014
22. Italiano A., Toulmonde M., Cioffi A. et al. Advanced well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas: role of chemotherapy and survival. *Ann Oncol*. 2012; 23 (6): 1601–1607. DOI: 10.1093/annonc/mdr485
23. Феденко А.А., Горбунова В.А. Трабектедин: новые возможности химиотерапии диссеминированных сарком мягких тканей. *ПМЖ*. 2009; 617 с. Fedenko A.A., Gorbunova V.A. Trabectedin: new possibilities of chemotherapy of disseminated soft tissue sarcoma. *Breast cancer*. 2009; 617 p. (In Russ.).
24. Феденко А.А., Трякин А.А., Жукова Л.Г. и др. Национальное руководство по лекарственному лечению злокачественных опухолей. М: 2020. 408 с. Fedenko A.A., Tryakin A.A., Zhukova L.G. et al. National guidelines for drug treatment of individual malignant tumors. M: 2020. 408 p. (In Russ.).
25. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А. и др. Трабектедин – лиганд узкой бороздки ДНК. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015; 2: 41–49. Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A. et al. Trabectedin – a DNA minor groove ligand. *Advances in Molecular Oncology*. 2015; 2: 41–49. (In Russ.).
26. D'Incalci M., Badri N., Galmarini C.M. et al. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *Br J Cancer*. 2014; 111 (4): 646–650. DOI: 10.1038/bjc.2014.149

23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ионделис (трабектедин). https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=abc18c75-60ae-4278-a726-8bf1d125ce2a. Дата обращения: 14.11.2025.
24. Araki N., Takahashi S., Sugiura H. et al. Retrospective inter- and intra-patient evaluation of trabectedin after best supportive care for patients with advanced translocation-related sarcoma after failure of standard chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2016; 56: 122–130. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.014
25. Demetri G.D., von Mehren M., Jones R.L. et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (8): 786–793.
26. Fabbroni C., Fucà G., Ligorio F. et al. Impact of Pathological Stratification on the Clinical Outcomes of Advanced Well-Differentiated, Dedifferentiated Liposarcoma Treated with Trabectedin. *Cancers (Basel)*; 13 (6): 1453. DOI: 10.3390/cancers13061453
27. Pautier P., Italiano A., Piperno-Neumann S. et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23 (8): 1044–1054. DOI: 10.1016/S1470-2045 (22) 00380-1
28. A randomised, multicenter phase-III study comparing doxorubicin (dox) alone versus dox with trabectedin (trab) followed by trab in non-progressive patients (pts) as firstline therapy, in pts with metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS): Final results of the LMS-04 study *Annals of oncology*? Volume 34 – Issue S2–2023 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1142>
29. Gamboa A.C., Gronchi A., Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70 (3): 200–229. DOI: 10.3322/caac.21605

Статья поступила / Received 02.12.2025
Получена после рецензирования / Revised 06.12.2025
Принята в печать / Accepted 08.12.2025

Сведения об авторах

Батухтина Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО¹, заведующий отделом телемедицинских консультаций², E-mail: BatukhtinaUV@onkolog24.ru. eLibrary SPIN: 6966-7085. ORCID: 0009-0008-0155-0510

Сафонцев Иван Петрович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО¹, заместитель главного врача по организационно-методической работе², E-mail: safoncev@gmail.com. eLibrary SPIN: 1548-5565. ORCID: 0000-0002-8177-6788

Забродская Татьяна Евгеньевна, врач-статистик организационно-методического отдела², E-mail: ng286329@mail.ru. eLibrary SPIN: 8365-3582. ORCID: 0000-0003-4987-5222

Гаврилюк Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО¹, врач-онколог приемного отделения², E-mail: gavrilukdv@mail.ru. eLibrary SPIN: 1316-9230. ORCID: 0000-0001-8015-9422

Зуков Руслан Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО¹, главный врач², E-mail: zukov_rus@mail.ru. eLibrary SPIN: 3632-8415. ORCID: 0000-0002-7210-3020

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

² КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск, Россия

Автор для переписки: Сафонцев Иван Петрович. E-mail: safoncev@gmail.com

Для цитирования: Батухтина Ю. В., Сафонцев И. П., Забродская Т. Е., Гаврилюк Д. В., Зуков Р. А. Клинический случай лечения дедифференцированной липосаркомы забрюшинного пространства. *Медицинский алфавит*. 2025; (33): 60–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-60-66>

About authors

Batukhtina Yulia V., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course¹, head of Dept of Telemedicine Consultations², E-mail: BatukhtinaUV@onkolog24.ru. eLibrary SPIN: 6966-7085. ORCID: 0009-0008-0155-0510

Safontsev Ivan P., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course¹, deputy chief physician for Organizational and Methodological Work², E-mail: safoncev@gmail.com. eLibrary SPIN: 1548-5565. ORCID: 0000-0002-8177-6788

Zabrodskaya Tatyana E., medical statistician of Organizational and Methodological Dept², E-mail: ng286329@mail.ru. eLibrary SPIN: 8365-3582. ORCID: 0000-0003-4987-5222

Gavriluk Dmitry V., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course¹, oncologist at Emergency Dept², E-mail: gavrilukdv@mail.ru. eLibrary SPIN: 1316-9230. ORCID: 0000-0001-8015-9422

Zukov Ruslan A., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course¹, chief physician², E-mail: zukov_rus@mail.ru. eLibrary SPIN: 3632-8415. ORCID: 0000-0002-7210-3020

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasnetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A. I. Kryzhanovskiy, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author: Safontsev Ivan P. E-mail: safoncev@gmail.com

For citation: Batukhtina Yu. V., Safontsev I. P., Zabrodskaya T. E., Gavriluk D. V., Zukov R. A. A clinical case of treatment of dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma. *Medical alphabet*. 2025; (33): 60–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-60-66>

