

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ IIA ФАЗЫ ИНГИБИТОРА RAS-ГТФАЗЫ («ИНГ-РАС») ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Т. М. Кулинич, Е. А. Куколева, С. В. Гончаров, Е. А. Кудинова, И. А. Пучков [✉], О. И. Гончарова, В. В. Каминский, В. К. Боженко

Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва, Россия

Перитонеальный канцероматоз остается одним из самых сложных вариантов диссеминации при раке желудка и толстой кишки. Он напрямую определяет прогноз заболевания и весьма резистентен к лечению. Использование существующих терапевтических подходов часто ограничено низким соотношением «польза–риск». Необходима разработка инновационных стратегий, направленных на преодоление молекулярных механизмов прогрессирования опухолей, ассоциированных с мутациями RAS, играющими важную роль в канцерогенезе как колоректального рака, так и рака желудка. Целью работы было оценить безопасность и эффективность нового пептидного ингибитора RAS-ГТФазы «Инг-Рас» при его включении в схему лечения пациентов с диагнозом рак желудка и толстой кишки III–IV стадий, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом. В исследование было включено 35 пациентов с подтвержденными диагнозами рак желудка и толстой кишки III–IV стадий. Препарат «Инг-Рас» вводили в дозе 1,8 мг/кг двукратно с интервалом семь дней с помощью технологии внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC). Оценку первичной эффективности проводили на основании сравнения показателей общей (OS) и безрецидивной (PFS) одногодичной выживаемости пациентов КИ с группами исторического контроля. Показатели OS и PFS для пациентов клинического исследования составили 92,1 и 84,22% соответственно, что достоверно ($p < 0,05$) превышает значения данных показателей для группы исторического контроля — 50,8 и 65,25%. Таким образом, применение препарата «Инг-Рас» позволяет существенно повысить результаты лечения пациентов с распространенными формами колоректального рака и рака желудка.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, ингибитор RAS-ГТФазы, PIPAC-терапия, выживаемость без прогрессирования, безопасность, мутация KRAS G12C, KRAS, HRAS, NRAS

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, рег. № ЕГИСУ 1023021500033-4-3.2.21;3.1.5.

Вклад авторов: Т. М. Кулинич — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Е. А. Куколева — формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ результатов, написание текста; С. В. Гончаров — дизайн экспериментальной части, формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ результатов; Е. А. Кудинова, О. И. Гончарова — анализ клинико-экспериментальных результатов, написание и редактирование текста; И. А. Пучков, В. В. Каминский — формирование групп пациентов, анализ результатов, написание и редактирование текста; В. К. Боженко — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом при ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (протокол заседания № 4 от 28 апреля 2023 г.). Исследование 2022-1-«Инг-Рас» одобрено Минздравом России разрешением № 177 на проведение клинических исследований от 30.03.2023. Проведено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

✉ **Для корреспонденции:** Илья Александрович Пучков
ул. Профсоюзная, 86, 117997, г. Москва, Россия; poutchkov@mail.ru

Статья получена: 23.10.2025 **Статья принята к печати:** 21.11.2025 **Опубликована онлайн:** 09.12.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.065

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

RESULTS OF PHASE IIA CLINICAL TRIAL OF THE RAS-GTPASE INHIBITOR («ING-RAS») FOR TREATMENT OF GASTROINTESTINAL TUMORS

Kulinich TM, Kukoleva EA, Goncharov SV, Kudina EA, Puchkov IA [✉], Goncharova OI, Kaminsky VV, Bozhenko VK

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

Peritoneal carcinomatosis remains one of the most challenging forms of dissemination in gastric and colorectal cancer. It directly determines the disease prognosis and is highly resistant to treatment. The use of the existing therapeutic approaches is often limited by low benefit-risk ratio. It is necessary to develop innovative strategies aimed at overcoming the molecular mechanisms of tumor progression associated with RAS mutations, which play a crucial role in the carcinogenesis of both colorectal and gastric cancer. The study aimed to estimate safety and preliminary efficacy of the novel peptide RAS-GTPase inhibitor «Ing-Ras» when included in the treatment regimen of patients with stage III–IV gastric and colorectal cancer, including patients with peritoneal carcinomatosis. A total of 35 patients with the confirmed diagnosis of stage III–IV gastric and colorectal cancer were included in the study. The «Ing-Ras» drug was administered at a dose of 1.8 mg/kg twice with a 7-day interval using the Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) technique. Primary efficacy was assessed by comparing the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates of the clinical trial patients with historical control groups. The OS and PFS rates for patients in the clinical trials were 92.1% and 84.22%, respectively, which significantly ($p < 0.05$) exceeded the values of these rates for the historical control group (50.8% and 65.25%). Thus, the use of «Ing-Ras» can significantly improve the treatment results for patients with advanced forms of colorectal and gastric cancer.

Keywords: peritoneal carcinomatosis, RAS-GTPase inhibitor, PIPAC therapy, progression-free survival, safety, KRAS G12C mutation, KRAS, HRAS, NRAS

Funding: the study was conducted with financial support from the Ministry of Health of the Russian Federation, the State Task project EGISU No. 1023021500033-4-3.2.21;3.1.5.

Author contribution: Kulinich TM — research concept and design, material collection and processing, data analysis, manuscript writing; Kukoleva EA — formation of patient groups, a set of clinical material, analysis of results, manuscript writing; Goncharov SV — design of the experimental part of the study, formation of patient groups, a set of clinical material, analysis of results; Kudina EA, Goncharova OI — analysis of the clinical and experimental research results, manuscript writing and editing; Puchkov IA, Kaminsky VV — formation of patient groups, analysis of results, manuscript writing and editing; Bozhenko VK — research concept and design, manuscript editing and approval.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (protocol No. 4 dated 28 April 2023). The 2022-1-«Ing-Ras» trial was approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (approval No. 177 for the clinical trial dated 30.03.2023). It was conducted in accordance with the ethical principles set out in the World Medical Association Declaration of Helsinki.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ilya A. Puchkov
Profsoyuznaya, 86, 117997, Moscow, Russia; poutchkov@mail.ru

Received: 23.10.2025 **Accepted:** 21.11.2025 **Published online:** 09.12.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.065

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Перитонеальный канцероматоз является одним из наиболее прогностически неблагоприятных осложнений злокачественных новообразований. Его агрессивное течение и резистентность к стандартной системной химиотерапии обусловлены анатомо-физиологическими особенностями брюшины, включая ее ограниченную васкуляризацию и формирование биологических барьеров, что приводит к быстрому прогрессированию и негативному прогнозу, а также препятствует проникновению цитостатиков [1]. Системная химиотерапия демонстрирует ограниченную эффективность. С целью улучшения результатов лечения разрабатываются и внедряются методы локальной лекарственной терапии, такие как PIPAC (внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением) и HIPAC (гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия).

Технология PIPAC, предполагающая распыление аэрозоля цитостатика под повышенным давлением углекислоты, обеспечивает равномерное распределение его в брюшной полости даже при имеющемся спаечном процессе после хирургических вмешательств и способствует его дальнейшему проникновению в опухолевые ткани на глубину до 500 мкм, что в 3–5 раз превышает показатели при традиционной интраперитонеальной химиотерапии [2]. Использование данного подхода особенно актуально для лечения опухолей с RAS-мутациями, которые характеризуются повышенной предрасположенностью к диссеминации.

Мутации генов семейства RAS (KRAS, HRAS, NRAS) обнаруживаются в 30–90% случаев аденокарцином желудочно-кишечного тракта, включая случаи развития колоректального рака (40–50%), рака поджелудочной железы (90%) и рака желудка (> 8%) [3, 4]. Онкогенные факторы стабилизируют Ras-белки в GTP-связанном состоянии, блокируя гидролиз GTP до GDP. Это приводит к гиперстимуляции сигнальных путей MAPK/ERK и PI3K/AKT, что усиливает пролиферацию, ангиогенез и метастатический потенциал аденокарциномы [5].

Для преодоления устойчивости опухолей с мутациями в генах RAS необходима разработка высокоселективных ингибиторов, способных точно подавлять активность гиперэкспрессированных Ras-белков. Ингибитор RAS-ГТФазы пептидный препарат «Инг-Рас», разработанный в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, нарушает образование комплекса Ras-Raf-GTP, подавляя передачу сигналов с помощью каскадного пути MAPK/ERK [6]. Доклинические исследования продемонстрировали, что «Инг-Рас» активно проникает через мембраны клеток, избирательно связываясь с онкогенными Ras-изоформами, и индуцирует апоптоз в клеточных линиях колоректального рака (HT-29) и рака яичников (OVCAR-3) [7].

Для пациентов с перитонеальным канцероматозом предложена комбинированная стратегия включения в стандартную схему лечения препарата «Инг-Рас» при его внутрибрюшинном способе введения с помощью процедуры PIPAC, что обеспечивает высокую внутрибрюшинную концентрацию препарата. Такая стратегия позволит преодолеть ограничения, связанные с применением системной химиотерапии, дополнить ее, увеличивая эффективность лечения.

Комбинация PIPAC-терапии с таргетными ингибиторами RAS, такими как «Инг-Рас», представляет собой перспективный подход в лечении перитонеального канцероматоза. Этот подход объединяет специфическое подавление онкогенных сигнальных путей и оптимизированную доставку препаратов, обеспечивая высокую эффективность при опухолях с RAS-мутациями [8].

В ходе ранее проведенной I фазы клинического исследования препарата «Инг-Рас» по Протоколу № 2022-1-Инг-Рас, которое стало первым клиническим исследованием ингибитора RAS-ГТФазы в Российской Федерации, были успешно выполнены задачи, связанные с оценкой безопасности и переносимости исследуемого препарата [6].

Целью работы было провести предварительную оценку IIа фазы клинического исследования (второй этап протокола клинического исследования № 2022-1-Инг-Рас) эффективности препарата «Инг-Рас» для лечения пациентов с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты и дизайн исследования

Исследование проводили в формате проспективного открытого нерандомизированного многоцентрового исследования I–IIа фазы с адаптивным дизайном для изучения безопасности и первичной эффективности, с установлением максимально переносимой дозы препарата на основе ингибитора RAS-ГТФазы («Инг-Рас»).

В рамках этапа II была проведена оценка безопасности дозы 1,8 мг/кг препарата «Инг-Рас», определенной по результатам I этапа, данная доза была одобрена на заседании от 05.12.2023 Независимого комитета по мониторингу данных (НКМД), созданному при ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России [6]. Также была проведена первичная оценка эффективности оптимальной дозы препарата в сравнении с группой исторического контроля. II этап исследования состоял из следующих периодов: скрининг — предварительное обследование пациентов (длительность до 14 дней); в 1-й день исследования пациентам в условиях стационара внутривнутрибрюшинно (методом PIPAC) вводили исследуемый препарат в дозе 1,8 мг/кг. На 8-й день исследования было проведено второе введение препарата тем же методом в дозе 1,8 мг/кг. В последующем пациенты совершили восемь амбулаторных визитов в исследовательский центр, начиная с 21 до 360 дня участия в исследовании. На каждом визите проводилась оценка параметров и безопасности и эффективности.

Исследование проходило в период с 19.06.2023 по 25.12.2024. Результаты I фазы исследования были опубликованы ранее [6]. Фаза IIа клинического исследования была проведена на клинической базе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. В исследование были включены 35 пациентов с морфологически подтвержденным перитонеальным канцероматозом при раке желудка и толстой кишки, проходивших комбинированную терапию «Инг-Рас» и PIPAC (ITT-популяция). Из них 23 пациента соответствовали протоколу исследования (PP-популяция). Эффективность оценивали по критериям RECIST 1.1, динамике индекса перитонеального канцероматоза (PCI). Оценку безопасности проводили в соответствии с общепринятой шкалой Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версии 5.0. Связь нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) с исследуемым препаратом определяли на основании клинической оценки исследователя. Медианная продолжительность наблюдения составила 388 дней. Количество пациентов для оценки безопасности и первичной оценки эффективности препарата было установлено в соответствии с рекомендациями по объему

выборки для ранних фаз разработки лекарственных препаратов [9]. Анализ эффективности был проведен в отношении всей популяции пациентов, включенных в исследование (ITT, intention-to-treat) ($n = 35$).

Критерии включения: наличие хирургического вмешательства по поводу одного из состояний, перечисленных ниже.

- Резектабельный рак желудка, имеющий признаки прорастания в серозную оболочку, (T3) с наличием опухолевых клеток при исследовании перитонеального смыва по данным цитологического/иммуноцитохимического исследования и/или имеющий признаки инвазии в соседние органы (T4) по данным предоперационного обследования и/или интраоперационной ревизии, либо после проведенного радикального хирургического лечения с гистологически подтвержденным наличием региональных метастазов (N+).

- Резектабельный рак ободочной кишки, имеющий признаки прорастания серозной оболочки (T3) и/или инвазии в соседние органы (T4) по данным предоперационного обследования и/или интраоперационной ревизии.

- Резектабельный рак ободочной кишки после проведенного радикального хирургического лечения с гистологически подтвержденным наличием региональных метастазов (N+).

- Резектабельный рак прямой кишки, имеющий признаки инвазии мезоректальной фасции и/или наличия метастатических лимфоузлов в мезоректуме по данным предоперационного обследования.

- Пациенты после хирургического лечения рака прямой кишки, имеющие критерии качества выполненной тотальной мезоректумэктомии (TME) по P. Quirke как удовлетворительное (grade 2), так и неудовлетворительное (grade 1) по данным морфологического исследования удаленного препарата.

- Пациенты с прогрессированием ранее радикально пролеченного рака желудка или колоректального рака в виде изолированного перитонеального канцероматоза.

Критерии исключения: наличие системных экстраперитонеальных метастазов, в том числе метастазов в центральной нервной системе, и/или карциноматозного менингита, а также наличие любой другой злокачественной опухоли, за исключением радикально пролеченного базальноклеточного рака, рака шейки матки *in situ*, в настоящее время либо в течение 5 лет до включения в исследование.

На основании публикаций, представленных в открытом доступе, была сформирована группа исторического контроля, в которую входили пациенты с диагностированными опухолями желудочно-кишечного тракта, имеющие высокий риск возникновения канцероматоза после оперативного вмешательства и пациенты с метастатическими формами, включая канцероматоз брюшины. Дополнительная ретроспективная группа была сформирована на основании базы результатов прослеживаемости пациентов с диагнозами рак желудка и колоректальный рак ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России [10]. Всего база содержит данные о ходе течения заболевания 1423 пациентов, 449 пациентов с диагнозом рак желудка, медиана наблюдения для данных пациентов составляет 27,7 месяцев, прогрессирование зафиксировано в 42,24% случаев и средний срок наступления рецидива составляет 18,7 месяцев с даты оперативного вмешательства. Пациентов, включенных в базу, с диагнозом колоректальный рак — 974, медиана наблюдения — 41,15 месяцев, рецидив

зафиксирован в 29,72% случаев с медианой наступления рецидива, составляющей 20,04 месяца.

Оценка безопасности

Оценка безопасности включала анализ результатов оценки жизненно важных показателей, данных физикального осмотра, результаты лабораторных и инструментальных исследований. Оценка общего состояния пациента проводили по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) [11].

Оценка прогрессирования заболевания

Оценку прогрессирования проводили на основании целевых-измеряемых и отобранных для контроля очагов и нецелевых очагов с помощью рентгенологических критериев и критериев по RECIST 1.1 [12].

Также проводили оценку индекса перитонеального канцероматоза (ИПК) (Peritoneal Cancer Index (PCI)) в соответствии с методикой, описанной в литературе [13].

Продолжительность исследования по протоколу на этапе IIa составила 388 дней (включая 14 дней скрининга).

Время выживаемости без прогрессирования (PFS) определяли как время от даты хирургического вмешательства до даты прогрессирования, смерти или последнего контакта с пациентом. Прогрессирование заболевания определяли в соответствии с критериями RECIST 1.1 на основе комплексной оценки ответа, проведенной во время текущего визита.

Оценка эффективности

Анализ эффективности препарата «Инг-Рас» проводили в отношении следующих показателей.

- Уровень общей выживаемости (OS) (доля пациентов, выживших в течение года). Общую выживаемость определяли как время от даты проведения хирургического вмешательства по поводу основного заболевания до даты смерти или документально подтвержденного последнего визита в исследовательский центр.

- Уровень выживаемости без прогрессирования (PFS) (доля пациентов, у которых не наступило прогрессирование заболевания в течение года). Выживаемость без прогрессирования определяли как время от даты проведения хирургического вмешательства до даты задокументированного факта прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями RECIST 1.1) или смерти (от любой причины).

- Медиана выживаемости без прогрессирования (mPFS) (период времени, в течение которого прогрессирование заболевания наступит у 50% пациентов).

- Динамика индекса перитонеального канцероматоза (ИПК). Была проведена сравнительная оценка эффективности метода с данными исторического контроля. В качестве популяции исторического контроля использовали данные нескольких статей, отражающих результаты лечения и наблюдения за ходом заболевания у пациентов с распространенными формами рака желудка и колоректального рака [14–22].

Статистические методы

Анализ данных был выполнен в программе R-Studio версии 2023.06.1 с использованием языка R версии

4.2.2. Статистический анализ базировался на данных всех пациентов, включенных в исследование, в рамках предварительно установленных аналитических когорт.

Непрерывные (количественные) данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ (если не указано иное). Оценку выживаемости проводили по методу Каплана–Мейера [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка безопасности

Оценка безопасности была проведена на популяции ИТТ по частоте, типу, связи с введением исследуемого препарата и тяжести нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) (в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров и результатов инструментальных обследований). Оценку безопасности проводили также по частоте НЯ, связанных с процедурой PIPAC (для которых связь с процедурой была классифицирована как «определенная» или «вероятная»). Количество пациентов, включенных в оценку безопасности на этапе IIa, составило 35 субъектов. В ходе выполнения IIa фазы исследования было зарегистрировано 276 НЯ у всех 35 пациентов в популяции безопасности. Среди всех 276 зарегистрированных нежелательных явлений 265 НЯ (96,01%) были легкой степени тяжести и 11 НЯ (3,99%) — умеренной. В ходе исследования были зарегистрированы следующие НЯ и СНЯ. В группе PP ($n = 23$) зарегистрировано пять случаев НЯ, из них два случая (8,7%) степени 3 (повышение АЛТ/АСТ), связанные с препаратом, у пациентов с раком желудка. В группе ИТТ ($n = 35$) было зарегистрировано 12 случаев НЯ, из них три случая (8,5%) степени 3 (повышение АЛТ/АСТ) и один случай (2,8%) степени 4 (панкреатит), также связанные с препаратом. Среди наиболее частых НЯ — тошнота (15% в ИТТ, 10% в PP), слабость (12% в ИТТ, 8% в PP) и боли в животе (10% в ИТТ, 5% в PP). Серьезных нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, не было. Все НЯ были купированы симптоматической терапией.

В ходе выполнения II этапа исследования было зарегистрировано три СНЯ. Таким образом, частота регистрации СНЯ составила 1,09% (3/276) среди всех НЯ. Связь всех СНЯ с применением исследуемого препарата и с проводимой процедурой PIPAC была расценена как «сомнительная». Анализ всех зарегистрированных НЯ в ходе IIa фазы показал, что ни одно из них не имело достоверной связи с исследуемым препаратом или процедурой исследования (связь была оценена как «сомнительная» по классификации ВОЗ). Также не было установлено связи зарегистрированных изменений лабораторных и жизненно-важных показателей с приемом исследуемого препарата.

Таким образом, терапия исследуемым препаратом «Инг-Рас» у пациентов с диагнозом опухоли желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом, была хорошо переносима пациентами, обладала благоприятным профилем безопасности и высоким соотношением польза–риск.

Оценка эффективности

Уровень общей выживаемости (OS)

Показатель одногодичной OS в популяции пациентов клинического исследования составил 92,1%. По данным официальных статистических отчетов, в РФ летальность в течение 12 месяцев с даты постановки диагноза для пациентов с диагнозом «колоректальный рак» составляет 19,6%; для пациентов с диагнозом «рак желудка» — 40,0% [14]. Усредненный показатель общей выживаемости в России в 2023 г. пациентов с диагнозами рак желудка и колоректальный рак составляет 70,2%. По данным публикаций [15–16], медианная выживаемость в течение года группы исторического контроля составляет 50,8% [95% ДИ: 33,77–67,83%].

В проведенном клиническом исследовании фазы IIa OS пациентов в течение года составила 92,1%, что практически в 2 раза превышает показатель выживаемости в течение года группы исторического контроля и на 42,45% — официальные статистические данные РФ.

Уровень и медиана одногодичной выживаемости без прогрессирования (PFS)

У двоих пациентов (5,7%) не было данных общей оценки ответа по RECIST 1.1 в связи с выбыванием из исследования до проведения визита 3.

За время исследования было зафиксировано девять случаев прогрессирования основного заболевания. Выживаемость без прогрессирования в течение года после проведенного оперативного вмешательства составила 84,22% [72,42–97,95%].

С учетом условий протокола клинического исследования, особенностей препарата «Инг-Рас» и популяции пациентов, включенных в исследование, для формирования группы исторического контроля был проведен подбор публикаций, включающих сведения о частоте возникновения рецидивов у пациентов с диагнозами рак желудка и колоректальный рак распространенных стадий с высоким риском канцероматоза и сроками наблюдения в исследовании не менее 12 месяцев [17–22]. Анализ сведений, представленных в открытом доступе, позволил определить ряд показателей для отдельных нозологий. Так, согласно публикациям, посвященным исследованиям рака желудка стадий III–IV показатель одногодичной PFS не превышает 65% [17, 18], mPFS находится в пределах от 0,9 месяцев до 7,0 месяцев [21]. Анализ данных открытых источников, в которых представлены результаты лечения пациентов с диагнозом «метастатический колоректальный рак» показал, что в зависимости от варианта лечения mPFS составляет от 5,5 до 12,3 месяцев [22].

Однако имеющиеся в открытых источниках данные о результатах лечения и наблюдения пациентов соответствующих групп не позволили нам провести необходимый статистический анализ и получить достоверные результаты. В связи с чем для дальнейшей оценки результатов первичной эффективности препарата «Инг-Рас» и получения статистически достоверных сведений была использована база результатов прослеживаемости пациентов с диагнозами рак желудка и колоректальный рак ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России [10].

В целях сопоставления пациентов, включенных в клиническое исследование 2022-1-Инг-Рас, и пациентов базы ФГБУ РНЦРР была проведена процедура цензурирования

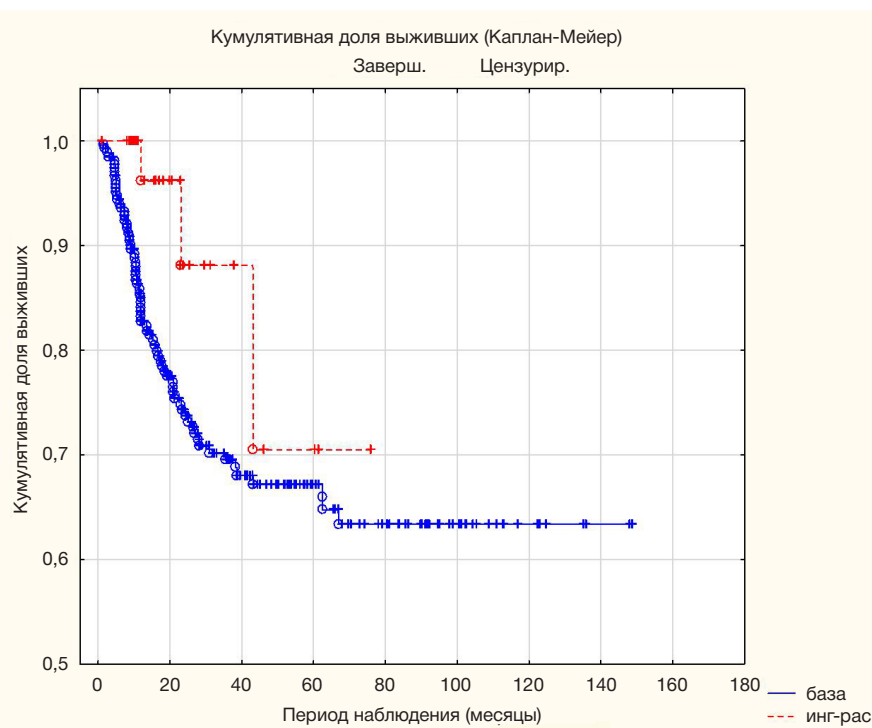


Рис. Сравнение безрецидивной выживаемости (PFS) в группах пациентов протокола клинического исследования 2022-1-Инг-Рас и группе пациентов базы ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России при сроке наблюдения 12 лет

базы и подобраны пациенты, наиболее близко по критериям пола, возраста, стадии заболевания и срокам наблюдения соответствующие пациентам клинического исследования. Личные данные пациентов контрольной группы были полностью заслеплены для участников исследовательской группы, проводивших ее создание и анализ данных.

Предварительную PFS определяли от даты проведения хирургического вмешательства (даты включения пациента в исследование, или даты начала наблюдения за пациентом, в случае контрольной группы) до даты смерти пациента или даты задокументированного факта наступления рецидива или прогрессирования заболевания (в соответствии с критериями RECIST 1.1). Анализ mPFS, проведенный с помощью метода Каплана-Мейера и позволяющий оценить вероятность наступления события (рецидива), при заданном сроке наблюдения в 12 лет представлен на рисунке.

Достоверность различий PFS между группами была доказана с помощью нескольких статистических методов/критериев: F-критерий Кокса ($T_1 = 65,99039$; $T_2 = 12,00962$; $F(6, 148) = 4,489096$; $p = 0,00033$); критерий Гехана-Уилкоксона ($WW = -1519$; сумма = 3881E3; Дисперсия = 4602E2; статистический критерий = -2,23850; $p = 0,02519$); критерий Кокса-Ментела ($I = 7,348708$; $U = -5,37040$; статистический критерий = -1,98108; $p = 0,04758$).

Проведенный анализ позволил сделать вывод о тенденциях увеличения времени безрецидивной выживаемости (PFS) в

исследуемой группе по сравнению с группой исторического контроля, а включение препарата «Инг-Рас» в схему лечения позволяет улучшить результат лечения пациентов с диагнозами рак желудка и колоректальный рак III-IV стадий.

Динамика индекса перитонеального канцероматоза

Сравнительный анализ индекса перитонеального канцероматоза (ИПК) в динамике лечения для популяции ИТТ представлен в таблице.

Различия в оценке ИПК между визитами были оценены с помощью теста Фридмана. Полученное p -значение, равное 0,2484, не позволяет сделать вывод о различиях в ИПК между каждой парой визитов. Сравнение ИПК с показателями ИПК исторического контроля оказалось неприменимо в связи с отсутствием или недостаточностью данных группы сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В рамках IIa фазы клинического исследования была проведена первичная оценка эффективности препарата «Инг-Рас» (пептидный ингибитор Ras-ГТФазы) при двукратном интраперитонеальном введении в дозе 1,8 мг/кг с интервалом 7 дней пациентам с диагнозом опухоли

Таблица. Динамика индекса перитонеального канцероматоза в популяции ИТТ

Показатель	Визит	<i>n</i>	Med	Mean	95% CI	SD	min	max	Q1	Q3	IQR
ИПК, общий балл	Скрининг	35	0	2,09	[0,23–3,95]	5,41	0	22	0	0	0
	Визит 3, День 28 (±1)	33	0	2,24	[0,09–4,39]	6,06	0	24	0	0	0
	Визит 6, День 180 (±14)	27	0	1,63	[–0,63–3,89]	5,71	0	25	0	0	0
	Визит 7, День 270 (±14)	27	0	0,93	[–0,48–2,33]	3,56	0	17	0	0	0
	Визит 8, День 360 (±14)	12	0	1,42	[–1,7–4,53]	4,91	0	17	0	0	0
	Завершение исследования	26	0	0,65	[–0,69–2]	3,33	0	17	0	0	0

желудочно-кишечного тракта, включая пациентов с перитонеальным канцероматозом.

Было показано, что OS в течение года составила 100%, что практически в 2 раза превышает показатель выживаемости в течение года группы исторического контроля [15, 16] и на 42,45% превышает официальные статистические данные РФ [14].

Выживаемость без прогрессирования в течение года в популяции PP и ITT составила 100% и 84,22% соответственно. Медианная PFS для обеих популяций составила 4,45 лет.

Анализ зарегистрированных нежелательных явлений, выявленных в ходе IIa фазы исследования, показал, что ни одно из них не имело достоверной связи с исследуемым препаратом или процедурой исследования (связь была оценена как «сомнительная»).

Применение препарата «Инг-Рас» у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, включая случаи перитонеального канцероматоза, не сопровождалось развитием тяжелых побочных реакций, характеризовалось низкой частотой нежелательных эффектов и продемонстрировало оптимальное соотношение польза–риск. Данные подтверждают его перспективность для дальнейшего изучения в клинических исследованиях IIb–III фазы.

На сегодняшний день лишь два ингибитора Ras-ГТФазы одобрены для применения в клинической практике: Сотарасиб и Адаграсиб. Оба препарата селективно ингибируют мутацию KRAS G12C, что представляет собой важное, но узкоспецифичное достижение в области прецизионной онкологии. Сотарасиб (AMG-510), первый ковалентный ингибитор, направленный на KRAS(G12C)-позитивный немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) [22], получил ускоренное одобрение FDA в мае 2021 г. по результатам исследования CodeBreak 100 [24]. А уже в июле 2023 г. препарат под торговым названием Лумикрас® был зарегистрирован в России. В клинических испытаниях Сотарасиб при пероральном применении в дозе 960 мг один раз в сутки продемонстрировал эффективность у 37,1% пациентов со средней PFS, составившей 6,8 месяцев [25].

Адаграсиб (MRTX849/Krazati) стал вторым ингибитором [24, 26], получившим первоначальное одобрение FDA в 2022 г. для терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) с мутацией KRAS-G12C [27]. В 2024 г. после получения результатов клинического исследования, показавших значимый противоопухолевый ответ, комбинация Адаграсиба с Цетуксимабом получила статус «прорывной терапии» и ускоренное одобрение FDA для применения у пациентов с местно-распространенным или метастатическим колоректальным раком (КРР), ассоциированным с мутацией KRAS-G12C [27].

Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность, при применении обоих препаратов наблюдаются значительные побочные эффекты. В частности, Сотарасиб может вызывать гепатотоксичность, включая повышение уровней печеночных ферментов АЛТ/АСТ с появлением тяжелых случаев у 3% пациентов и критическими нарушениями (степень 3/4) у 6% и с последующим прекращением лечения. Среди тяжелых осложнений (у 50% пациентов), в том числе в ходе постмаркетинговых наблюдений, зафиксированы пневмония (8%), гепатотоксичность (3%), диарея (2%), а также летальные исходы (3%) и единичные случаи интерстициального поражения легких (0,8%) [28].

Адаграсиб способен вызывать гепатотоксичность, а также провоцировать нарушения ЖКТ, что часто требует коррекции дозировки [29, 30]. К особым рискам применения Адаграсиба относят удлинение интервала QT, повышающее вероятность аритмий при комбинации с другими QT-продолжающими препаратами, а также высокую частоту изменений дозы (52% пациентов) и временной отмены терапии (61%) [30, 31].

Оба ингибитора в целом демонстрируют серьезные токсические эффекты, но применение Адаграсиба связано с более частой коррекцией доз и кардиоваскулярных рисков [31].

Противоопухолевый препарат «Инг-Рас», созданный в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность в ходе проведения клинического исследования I–IIa фазы (2023–2024 гг.) при интраперитонеальном введении пациентам с диагнозом опухоли ЖКТ, в том числе пациентам с осложнениями в виде перитонеального канцероматоза. По результатам проведенного исследования зафиксированы следующие результаты: 100%-я общая выживаемость (OS) через 12 месяцев как в популяции PP и ITT. Медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) составила 4,45 года (53,4 месяца), а 84,22% пациентов в группе ITT не имели признаков прогрессирования заболевания [32]. Эти показатели существенно превосходят исторические данные по Сотарасибу и Адаграсибу, которые в исследованиях CodeBreak100 и KRYSTAL-1 при включении пациентов с метастатическим колоректальным раком продемонстрировали медиану выживаемости без прогрессирования 5,6 и 6,5 месяцев соответственно при годовой OS около 45% [33–35].

Механизм действия «Инг-Рас» принципиально отличается от такового у ковалентных ингибиторов KRAS-G12C (Сотарасиб, Адаграсиб). Препарат напрямую ингибирует GTP-активную форму RAS-белков, подавляя сигнальный путь MAPK/ERK вне зависимости от мутационного статуса опухоли [32]. Главное преимущество «Инг-Рас» — высокая терапевтическая эффективность у пациентов с перитонеальным канцероматозом, который традиционно характеризуется резистентностью к системной терапии. Применение метода PIPAC для локального введения препарата обеспечивает максимальную концентрацию в брюшной полости при минимальном системном воздействии, что снижает частоту возникновения НЯ [32, 35].

Применение Сотарасиба и Адаграсиба сопровождается серьезными побочными эффектами. Перспективность применения «Инг-Рас» связана с его способностью преодолевать резистентность опухолевых клеток к препарату, что не характерно для ингибиторов RAS-ГТФазы первого поколения. В то время как у 60% пациентов, проходящих терапию препаратами первого поколения, прогрессирование заболевания развивается в период 6–12 месяцев из-за активации альтернативных сигнальных путей (PI3K/AKT, STAT3), у 84,22% больных, находящихся на лечение «Инг-Рас», не выявлено признаков прогрессирования в течение 4,45 лет. Это может быть связано с одновременным воздействием препарата на микроокружение опухоли помимо прямого ингибирования RAS-ГТФазы [32].

ВЫВОДЫ

В рамках клинических исследований I и IIa фаза препарата «Инг-Рас» при внутривнутрибрюшинном введении методом PIPAC

у пациентов с опухолями ЖКТ (включая перитонеальный канцероматоз) отмечены высокая эффективность, благоприятный профиль безопасности и оптимальное соотношение польза–риск. Данные показывают, что более 80% пациентов не имели прогрессирования заболевания, а безрецидивная выживаемость увеличилась почти на 30%. Эти результаты требуют подтверждения в рандомизированных исследованиях IIb и III фаз. Планируется

проведение исследований IIb фазы для расширения анализа долгосрочной безопасности и эффективности на увеличенной когорте пациентов, а также валидации результатов на независимых группах. Препарат «Инг-Рас» продемонстрировал более высокую эффективность и безопасность по сравнению с зарубежными аналогами ингибиторов Ras-ГТФазы, что позиционирует его как перспективный таргетный противоопухолевый препарат.

Литература

- Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Iusco D, Ghermandi C, Melotti R, Baiocchi G, Giulini SM, Ansaloni L, Catena F. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (41): 6979–94. DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.6979.
- Solass W, Kerb R, Mürdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21 (2): 553–9. DOI: 10.1245/s10434-013-3213-1.
- Wu X, Song W, Cheng C, Liu Z, Li X, Cui Y, et al. Small molecular inhibitors for KRAS-mutant cancers. *Front Immunol*. 2023; 14: 1223433. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1223433. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1223433/full>. English.
- Wu L, Rao W, Guo L, Zhang F, Li W, Ying J. Pan-cancer analysis to character the clinicopathological and genomic features of KRAS-mutated patients in China. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2025; 151 (2): 94. DOI: 10.1007/s00432-025-06118-9.
- Wiechmann S, Maisonneuve P, Grebbin BM, Hoffmeister M, Kaulich M, Clevers H, et al. Conformation-specific inhibitors of activated Ras GTPases reveal limited Ras dependency of patient-derived cancer organoids. *J Biol Chem*. 2020; 295 (14): 4526–40. DOI: 10.1074/jbc.RA119.011025.
- Боженко В. К., Гончаров С. В., Кудинова Е. А., Кулинич Т. М., Куколева Е. А., Филиппов М. С., и др. Оценка безопасности с установлением максимально переносимой дозы ингибитора RAS-ГТФазы («Инг-Рас») для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительные результаты исследования I фазы. *Альманах клинической медицины*. 2023; 51 (7): 376–96. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-045.
- Кулинич Т. М., Шишкин А. М., Иванов А. В., Каминский В. В., Боженко В. К. Изучение противоопухолевых свойств пептидной конструкции, включающей интернализируемую последовательность и ингибитор RAS-ГТФазы, в отношении клеток линий рака толстой кишки (HT29) и рака яичника (OAW-42, OVCAR-3). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2021; 4 (21). Доступно по ссылке: https://vestnik.mrcr.ru/vestnik/v21/docs/kulinich_t4.pdf.
- Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SHI, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med*. 2023; 388 (1): 44–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2212419.
- Миронов А. Н., редактор. *Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств*. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
- Гончаров С. В., Боженко В. К., Захаренко М. В., Киселева Я. Ю., Чаптыков А. А., Кулинич Т. М., и др. Анализ молекулярных фенотипов эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки в нормальной слизистой оболочке и при колоректальном раке. *Альманах клинической медицины*. 2023; 51 (8): 441–55. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-046.
- Farias ST, Weakley A, Harvey D, Chandler J, Huss O, Mungas D. The Measurement of Everyday Cognition (ECog): Revisions and Updates. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2021; 35 (3): 258–64. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000450.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45 (2): 228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- Рубцова Н. А., Левшакова А. В., Пешков А. О., Хомяков В. М., Уткина А. Б., Сидоров Д. В., и др. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике перитонеального карциноматоза. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019; 2 (10): 32–41. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-2-32-41.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О., редакторы. *Состояние онкологической помощи населению в 2023 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024; 262 с.
- O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, Elez E, Raimbourg J, Gomez-Roca C, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One*. 2017; 12 (12): e0189848. DOI: 10.1371/journal.pone.0189848. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189848>. English.
- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 398 (10294): 27–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- Sánchez-Hidalgo JM, Rodríguez-Ortiz L, Arjona-Sánchez Á, Rufián-Peña S, Casado-Adam Á, Cosano-Álvarez A, et al. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (27): 3484–502. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3484.
- Nors J, Iversen LH, Erichsen R, Gotschalck KA, Andersen CL. Incidence of Recurrence and Time to Recurrence in Stage I to III Colorectal Cancer: A Nationwide Danish Cohort Study. *JAMA Oncol*. 2024; 10 (1): 54–62. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.5098.
- Balboa-Barreiro V, Pértiga-Díaz S, García-Rodríguez T, González-Martín C, Pardeiro-Pértiga R, Yáñez-González-Doposo L, Seoane-Pillado T. Colorectal cancer recurrence and its impact on survival after curative surgery: An analysis based on multistate models. *Dig Liver Dis*. 2024; 56 (7): 1229–36. DOI: 10.1016/j.dld.2023.11.041.
- Zhang ZT, Xiao WW, Li LR, Wu XJ, Wang QX, Chang H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable locally advanced colon cancer: short-term outcomes of an open-label, single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *EClinicalMedicine*. 2024; 76: 102836. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102836. Available from: [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(24\)00488-6/fulltext](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(24)00488-6/fulltext).
- Joshi SS, Maron SB, Catenacci DV. Pembrolizumab for treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2018; 14 (5): 417–30. DOI: 10.2217/for-2017-0436.
- Федянин М. Ю., Полянская Е. М., Эльснукеева Х. М., Трякин А. А., Покатаев И. А., Буланов А. А., и др. Метаанализ исследований по сравнению эффективности режимов FOLFOXIRI и FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF. *Медицинский Совет*. 2020; (20): 125–32. DOI: 10.21518/2019-701X-2020-20-125-132.
- Огородникова С. Ю., Константинова Е. Д. Методы визуализации данных в медико-биологических исследованиях. *Траектория исследований — человек, природа, технологии*. 2022; 3 (3): 4–18. Доступно по ссылке: <https://restrajjectory.ru/3-2.pdf>.
- Mahran R, Kapp JN, Valtonen S, Champagne A, Ning J, Gillette W, et al. Beyond KRAS(G12C): Biochemical and Computational

- Characterization of Sotorasib and Adagrasib Binding Specificity and the Critical Role of H95 and Y96. *ACS Chem Biol.* 2024; 19 (10): 2152–64. DOI: 10.1021/acscchembio.4c00315.
25. Miyashita H, Kato S, Hong DS. KRAS G12C inhibitor combination therapies: current evidence and challenge. *Front Oncol.* 2024; 14: 1380584. DOI: 10.3389/fonc.2024.1380584. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1380584/full>.
 26. Prajapati V, Singh AK, Kumar A, Singh H, Pathak P, Grishina M, et al. Structural insights, regulation, and recent advances of RAS inhibitors in the MAPK signaling cascade: a medicinal chemistry perspective. *RSC Med Chem.* 2025; 5 (16): 1923–40. DOI: 10.1039/d4md00923a. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2025/md/d4md00923a>.
 27. Haddad SF, Bouferraa Y, Nair KG. Adagrasib in the treatment of colorectal cancer. *Future Oncol.* 2025; 21 (18): 2275–85. DOI: 10.1080/14796694.2025.2524311. Epub 2025 Jul 6. PMID: 40619745; PMCID: PMC12323406.
 28. Ding Y, Su H, Shu Y, Chen J. Post-marketing safety concerns of sotorasib: A disproportionality analysis based on FDA adverse event reporting system. *Heliyon.* 2024; 10 (9): e30437. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30437. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844024064685?via%3Dihub>.
 29. Luo J, Florez N, Donnelly A, Lou Y, Lu K, Ma PC, et al. Adagrasib Treatment After Sotorasib-Related Hepatotoxicity in Patients With KRAS-G12C-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Series and Literature Review. *JCO Precis Oncol.* 2024; 8: e2300644. DOI: 10.1200/PO.23.00644. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/PO.23.00644>.
 30. Zhang J, Johnson M, Barve M, Bazhenova L, McCarthy M, Schwartz R, et al. Practical Guidance for the Management of Adverse Events in Patients with KRASG12C-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Adagrasib. *Oncologist.* 2023; 28 (4): 287–96. DOI: 10.1093/oncolo/oyad051.
 31. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med.* 2022; 387 (2): 120–31. DOI: 10.1056/NEJMoa2204619.
 32. Кулинич Т. М., Шишкин А. М., Иванов А. В., Каминский В. В., Пучков И. А., Боженко В. К. Разработка инновационных противоопухолевых препаратов на основе таргетных пептидных конструкций. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России* 2024; (2): 59–68. Доступно по ссылке: https://vestnik.rncrr.ru/vypusk/vypusk-ub100/?ELEMENT_ID=172.
 33. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med.* 2021; 384 (25): 2371–81. DOI: 10.1056/NEJMoa2103695.
 34. Parums DV. Editorial: Recent Approval of Sotorasib as the First Targeted Therapy for KRAS G12C-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Med Sci Monit.* 2022; 28: e938746. DOI: 10.12659/MSM.938746. Available from: <https://medscimonit.com/abstract/full/idArt/938746>.
 35. Xia W, Geng Y, Hu W. Peritoneal Metastasis: A Dilemma and Challenge in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2023; 15 (23): 5641. DOI: 10.3390/cancers15235641.

References

1. Cocolini F, Gheza F, Lotti M, Virzì S, Iusco D, Ghermandi C, Melotti R, Baiocchi G, Giulini SM, Ansaloni L, Catena F. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (41): 6979–94. DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.6979.
2. Solass W, Kerb R, Mürdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21 (2): 553–9. DOI: 10.1245/s10434-013-3213-1.
3. Wu X, Song W, Cheng C, Liu Z, Li X, Cui Y, et al. Small molecular inhibitors for KRAS-mutant cancers. *Front Immunol.* 2023; 14: 1223433. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1223433. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1223433/full>. English.
4. Wu L, Rao W, Guo L, Zhang F, Li W, Ying J. Pan-cancer analysis to character the clinicopathological and genomic features of KRAS-mutated patients in China. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2025; 151 (2): 94. DOI: 10.1007/s00432-025-06118-9.
5. Wiechmann S, Maisonneuve P, Grebbin BM, Hoffmeister M, Kaulich M, Clevers H, et al. Conformation-specific inhibitors of activated Ras GTPases reveal limited Ras dependency of patient-derived cancer organoids. *J Biol Chem.* 2020; 295 (14): 4526–40. DOI: 10.1074/jbc.RA119.011025.
6. Bozhenko VK, Goncharov SV, Kudinova EA, Kulnich TM, Kukoleva EA, Filippov MS, i dr. Ocenka bezopasnosti s ustanovleniem maksimal'no perenosimoy dozy ingibitora RAS-GTFazy («Ing-Ras») dlya lecheniya opuholej zheludochno-kishchechnogo trakta: predvaritel'nye rezul'taty issledovaniya I fazy. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2023; 51 (7): 376–96. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-045. Russian.
7. Kulnich TM, Shishkin AM, Ivanov AV, Kaminskij VV, Bozhenko VK. Izuchenie protivopuholevykh svoystv peptidnoy konstrukcii, vkhlyuchayushchej internalizuemuyu posledovatel'nost' i ingibitor RAS-GTFazy, v otnoshenii kletok linij raka tolstoj kishki (NT29) i raka yaichnika (OAW-42, OVCAR-3). *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii.* 2021; 4 (21). Dostupno po ssylke: https://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v21/docs/kulnich_t4.pdf. Russian.
8. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SHI, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023; 388 (1): 44–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2212419.
9. Mironov AN, redaktor. *Rukovodstvo po provedeniyu klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv.* M.: Grif i K; 2012. 944 s. Russian.
10. Goncharov SV, Bozhenko VK, Zaharenko MV, Kiseleva YaYu, Chaptikov AA, Kulnich TM, i dr. Analiz molekulyarnykh fenotipov embrional'no-anatomicheskikh otdelov tolstoj kishki v normal'noj slizistoj obolochke i pri kolorektal'nom rake. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2023; 51 (8): 441–55. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-046. Russian.
11. Farias ST, Weakley A, Harvey D, Chandler J, Huss O, Mungas D. The Measurement of Everyday Cognition (ECog): Revisions and Updates. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2021; 35 (3): 258–64. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000450.
12. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45 (2): 228–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
13. Rubcova NA, Levshakova AV, Peshkov AO, Homjakov VM, Utkina AB, Sidorov DV, i dr. Komp'yuternaya i magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike peritoneal'nogo karcinomatoma». *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2019; 2 (10): 32–41. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-2-32-41. Russian.
14. Kaprin AD, Starinskij VV, SHahzadova AO, redaktory. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu v 2023 godu.* M.: MNIOL im. P.A. Gercena, 2024; 262 s. Russian.
15. O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, Elez E, Raimbourg J, Gomez-Roca C, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One.* 2017; 12 (12): e0189848. DOI: 10.1371/journal.pone.0189848. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189848>. English.
16. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 398 (10294): 27–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
17. Sánchez-Hidalgo JM, Rodríguez-Ortiz L, Arjona-Sánchez Á,

- Rufián-Peña S, Casado-Adam Á, Cosano-Álvarez A, et al. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (27): 3484–502. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3484.
18. Nors J, Iversen LH, Erichsen R, Gotschalck KA, Andersen CL. Incidence of Recurrence and Time to Recurrence in Stage I to III Colorectal Cancer: A Nationwide Danish Cohort Study. *JAMA Oncol*. 2024; 10 (1): 54–62. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.5098.
 19. Balboa-Barreiro V, Pérttega-Díaz S, García-Rodríguez T, González-Martín C, Pardeiro-Pérttega R, Yáñez-González-Doposo L, Seoane-Pillado T. Colorectal cancer recurrence and its impact on survival after curative surgery: An analysis based on multistate models. *Dig Liver Dis*. 2024; 56 (7): 1229–36. DOI: 10.1016/j.dld.2023.11.041.
 20. Zhang ZT, Xiao WW, Li LR, Wu XJ, Wang QX, Chang H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable locally advanced colon cancer: short-term outcomes of an open-label, single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *EClinicalMedicine*. 2024; 76: 102836. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102836. Available from: [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(24\)00488-6/fulltext](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(24)00488-6/fulltext).
 21. Joshi SS, Maron SB, Catenacci DV. Pembrolizumab for treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol*. 2018; 14 (5): 417–30. DOI: 10.2217/fon-2017-0436.
 22. Fedyanin MYu, Polyanskaya EM, Elsnukaeva HM, Tryakin AA, Pokataev IA, Bulanov AA, i dr. Metaanaliz issledovanij po sravneniyu effektivnosti rezhimov FOLFOXIRI i FOLFOX ili FOLFIRI s targetnoj terapij pri metastaticheskom rake tolstoj kishki s mutacij v gene BRAF. *Medicinskij Sovet*. 2020; (20): 125–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-20-125-132. Russian.
 23. Ogorodnikova SYu, Konstantinova ED. Metody vizualizacii dannyh v mediko-biologicheskikh issledovaniyah. *Traektoriya issledovanij — chelovek, priroda, tekhnologii*. 2022; 3 (3): 4–18. Dostupno po ssylke: <https://restrajectory.ru/3-2.pdf>. Russian.
 24. Mahran R, Kapp JN, Valtonen S, Champagne A, Ning J, Gillette W, et al. Beyond KRAS(G12C): Biochemical and Computational Characterization of Sotorasib and Adagrasib Binding Specificity and the Critical Role of H95 and Y96. *ACS Chem Biol*. 2024; 19 (10): 2152–64. DOI: 10.1021/acscchembio.4c00315.
 25. Miyashita H, Kato S, Hong DS. KRAS G12C inhibitor combination therapies: current evidence and challenge. *Front Oncol*. 2024; 14: 1380584. DOI: 10.3389/fonc.2024.1380584. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2024.1380584/full>.
 26. Prajapati V, Singh AK, Kumar A, Singh H, Pathak P, Grishina M, et al. Structural insights, regulation, and recent advances of RAS inhibitors in the MAPK signaling cascade: a medicinal chemistry perspective. *RSC Med Chem*. 2025; 5 (16): 1923–40. DOI: 10.1039/d4md00923a. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2025/md/d4md00923a>.
 27. Haddad SF, Bouferraa Y, Nair KG. Adagrasib in the treatment of colorectal cancer. *Future Oncol*. 2025; 21 (18): 2275–85. DOI: 10.1080/14796694.2025.2524311. Epub 2025 Jul 6. PMID: 40619745; PMCID: PMC12323406.
 28. Ding Y, Su H, Shu Y, Chen J. Post-marketing safety concerns of sotorasib: A disproportionality analysis based on FDA adverse event reporting system. *Heliyon*. 2024; 10 (9): e30437. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30437. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844024064685?via%3Dihub>.
 29. Luo J, Florez N, Donnelly A, Lou Y, Lu K, Ma PC, et al. Adagrasib Treatment After Sotorasib-Related Hepatotoxicity in Patients With KRAS-G12C-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Series and Literature Review. *JCO Precis Oncol*. 2024; 8: e2300644. DOI: 10.1200/PO.23.00644. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/PO.23.00644>.
 30. Zhang J, Johnson M, Barve M, Bazhenova L, McCarthy M, Schwartz R, et al. Practical Guidance for the Management of Adverse Events in Patients with KRASG12C-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Adagrasib. *Oncologist*. 2023; 28 (4): 287–96. DOI: 10.1093/oncolo/oyad051.
 31. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SHI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *N Engl J Med*. 2022; 387 (2): 120–31. DOI: 10.1056/NEJMoa2204619.
 32. Kulinich TM, Shishkin AM, Ivanov AV, Kaminskij VV, Puchkov IA, Bozhenko VK. Razrabotka innovacionnyh protivopuholevyh preparatov na osnove targetnyh peptidnyh konstrukcij. *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii* 2024; (2): 59–68. Dostupno po ssylke: https://vestnik.mncr.ru/vypusk/vypusk-ub100/?ELEMENT_ID=172. Russian.
 33. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021; 384 (25): 2371–81. DOI: 10.1056/NEJMoa2103695.
 34. Parums DV. Editorial: Recent Approval of Sotorasib as the First Targeted Therapy for KRAS G12C-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Med Sci Monit*. 2022; 28: e938746. DOI: 10.12659/MSM.938746. Available from: <https://medscimonit.com/abstract/full/idArt/938746>.
 35. Xia W, Geng Y, Hu W. Peritoneal Metastasis: A Dilemma and Challenge in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (23): 5641. DOI: 10.3390/cancers15235641.