



© Л.С. Бабошкина<sup>1</sup>, С.А. Проценко<sup>1</sup>, А.В. Новик<sup>1,2</sup>, Д.Х. Латипова<sup>1,2</sup>,  
 К.Ю. Капуста<sup>1</sup>, Д.Л. Стрекалов<sup>2</sup>, А.И. Семенова<sup>1</sup>, Г.М. Телетаева<sup>1</sup>,  
 Т.Ю. Семиглазова<sup>1,3</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,2</sup>

## Новые терапевтические подходы для опухолей с мутациями генов семейства RAS (клиническое исследование NTO-RAS)

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Lilia S. Baboshkina<sup>1</sup>, Svetlana A. Protsenko<sup>1</sup>, Aleksei V. Novik<sup>1,2</sup>, Dilorom Kh. Latipova<sup>1,2</sup>,  
 Kristina Yu. Kapusta<sup>1</sup>, Denis L. Strekalov<sup>2</sup>, Anna I. Semenova<sup>1</sup>, Gulfia M. Teletaeva<sup>1</sup>,  
 Tatiana Yu. Semiglazova<sup>1</sup>, Evgenii N. Imyanitov<sup>1,2</sup>

## New Therapeutic Approaches for Tumors with RAS Gene Mutations (Clinical Trial NTO-RAS)

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

**Введение.** Для онкологических пациентов, исчерпавших возможности стандартной терапии, представляется допустимым использование безопасных лекарственных препаратов, продемонстрировавших признаки противоопухолевой активности в доклинических исследованиях. Например, ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH) лефлуномид, используемый для противовоспалительной терапии, может обладать определённой активностью по отношению к KRAS-мутированным новообразованиям. Помимо этого, в ходе лабораторных исследований и единичных клинических наблюдений получены сведения о перспективности комбинирования MEK-ингибиторов с гидроксихлорохином для карцином, характеризующихся активацией генов семейства RAS.

**Материалы и методы.** Нами выполняется многоцентровое, проспективное, когортное исследование фазы II NTO-RAS, которое направлено на изучение потенциальной эффективности упомянутых подходов.

**Выводы.** Данная статья посвящена обоснованию целесообразности и описанию дизайна этого исследования.

**Ключевые слова:** мутации семейства RAS, KRAS, NRAS, HRAS; колоректальный рак; меланома; лефлуномид; MEK-ингибитор; гидроксихлорохин

**Для цитирования:** Бабошкина Л.С., Проценко С.А., Новик А.В., Латипова Д.Х., Капуста К.Ю., Стрекалов Д.Л., Семенова А.И., Телетаева Г.М., Семиглазова Т.Ю., Имянитов Е.Н. Новые терапевтические подходы для опухолей с мутациями генов семейства RAS (клиническое исследование NTO-RAS). *Вопросы онкологии*. 2024;

**Introduction.** For cancer patients who have failed all existing treatment standards, the use of safe drugs that have demonstrated evidence of antitumor activity in preclinical studies may be acceptable. For example, the dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) inhibitor leflunomide, used for anti-inflammatory therapy, may have some activity against KRAS-mutated neoplasms. In addition, laboratory studies and a few clinical cases have provided information on the promising potential of combining MEK inhibitors with hydroxychloroquine for carcinomas characterized by activation of RAS family genes.

**Materials and Methods.** We are conducting a multicenter, prospective, cohort phase II NTO-RAS trial to investigate the potential efficacy of these approaches.

**Conclusion.** This article describes the rationale and design of the trial.

**Keywords:** RAS, KRAS, NRAS, HRAS gene mutations; colorectal cancer; melanoma; leflunomide; MEK inhibitor; hydroxychloroquine

**For Citation:** Lilia S. Baboshkina, Svetlana A. Protsenko, Aleksei V. Novik, Dilorom Kh. Latipova, Kristina Yu. Kapusta, Denis L. Strekalov, Anna I. Semenova, Gulfia M. Teletaeva, Tatiana Yu. Semiglazova, Evgenii N. Imyanitov. New Therapeutic Approaches for Tumors with RAS Gene Mutations (Clinical Trial NTO-RAS). *Voprosy Onkologii* =

✉ Контакты: Бабошкина Лилия Сергеевна, lilya\_baboshkina@mail.ru

### Введение

Гены *RAS* (*KRAS*, *HRAS*, *NRAS*) часто мутируют в различных разновидностях злокачественных опухолей, включая рак легкого, поджелудочной железы, колоректальный рак [1, 2, 3]. Поиск лекарственных препаратов, которые либо действуют на регуляцию белков *RAS*, либо нивелируют последствия их активации, имеет важное значение для улучшения результатов терапии. Разработан ряд *KRAS* G12C-специфических препаратов [4, 5, 6], которые показали свою клиническую эффективность. Другие разновидности мутаций *RAS* остаются недоступными для терапевтического воздействия.

Вызывают интерес работы, посвящённые изучению противоопухолевого потенциала препаратов, которые используются для лечения воспалительных заболеваний [7, 8, 9, 10]. Среди таких лекарственных средств следует отметить препарат лефлуномид, с его активным метаболитом терифлуномидом, ингибирующим фермент дигидрооротатдегидрогеназу (*DHODH*). *DHODH* является одним из ферментов, необходимых для биосинтеза нуклеотидов, и представляет собой терапевтическую мишень в лечении многих опухолей [11]. Ее ингибирование истощает внутриклеточный пул пириимидиновых нуклеотидов и приводит к остановке клеточного цикла в S-фазе [12]. Следовательно, терапия, нацеленная на *DHODH*, имеет потенциальную перспективность для лечения онкологических заболеваний. Предклинические исследования указывают на возможную эффективность данного препарата по отношению к опухолям, содержащим мутацию в гене *KRAS* [13].

Учитывая характерное для опухолей с мутациями *KRAS*, *NRAS*, *HRAS* повышение активности киназы *MEK*, целесообразной является попытка терапии *MEK*-ингибиторами. Однако применение *MEK*-ингибиторов в виде монотерапии, несмотря на многообещающие результаты доклинических исследований, показало недостаточную эффективность, т. к. *RAS*-мутированные опухоли способны избегать ингибирования за счет способности к аутофагии. Скорректировать данный механизм возможно добавлением противомаларийного препарата гидроксихлорохина, который является известным фармакологическим регулятором аутофагии (рис. 1) [14, 15, 16, 17, 18]. Использование бевацизумаба в комбинации представляется практически целесообразным, учитывая накопленный опыт зна-

чимой эффективности данного препарата при лечении пациентов с колоректальным раком, в т. ч. с мутациями в гене *KRAS*. Таким образом, цель исследования — получить сведения о потенциальной клинической эффективности представленных выше подходов.

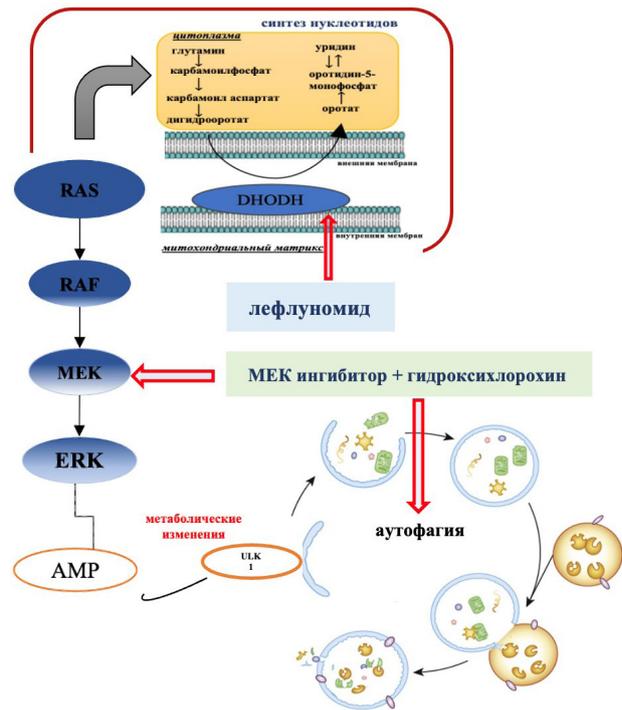


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов дигидрооротатдегидрогеназы (лефлуномида), комбинации *MEK*-ингибитора с гидроксихлорохином  
Fig. 1. Mechanism of action of dihydroorotate dehydrogenase inhibitors (leflunomide), combination of *MEK* inhibitor with hydroxychloroquine

### Материалы и методы

Настоящее исследование (NTO-RAS) является многоцентровым, проспективным, когортным, нерандомизированным исследованием фазы II препарата лефлуномид в виде монотерапии или комбинации *MEK*-ингибитора с гидроксихлорохином (± бевацизумаб) при опухолевых заболеваниях, имеющих активирующую мутацию в генах семейства *RAS*.

Протокол был одобрен комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 17 от 28.09.2023), исследование зарегистрировано с публикацией критериев включения и исключения на сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT06229340.

Запланирован отбор больных (n = 30), согласно критериям включения в исследование,

представленными ниже. Для подсчета размера выборки использовался двухстадийный адаптированный метод Симона [19]. Принимая во внимание оптимальный для исследования II фазы двухстадийный дизайн, с различием  $p_1 - p_0 = 20\%$  между «стандартной» терапией 3-ей линии и «новой терапией» ( $p_1 = 30\%$ ), при фиксированной вероятности ошибки ( $\alpha = 0,05$  и  $\beta = 0,20$ ), число больных для первой ступени исследования для каждой когорты запланировано 10. Если при промежуточном анализе первой ступени ответил на лечение хотя бы один пациент, то исследование переходит на вторую ступень, и будет осуществлен набор суммарно до 29. При отсутствии контроля над заболеванием хотя бы у одного пациента, набор больных в когорту будет завершен.

В исследование будут включены пациенты, удовлетворяющие следующим критериям:

- предоставление письменного информированного согласия;
- возраст  $\geq 18$  лет;
- оценка общего состояния здоровья по шкале ECOG 0–2;
- гистологически верифицированный диагноз злокачественного новообразования стадии IV;
- установленная по результатам молекулярно-генетического исследования на базе лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России мутация в генах семейства *RAS* (*KRAS*, *HRAS*, *NRAS*);

- получение не менее 2-х линий стандартной лекарственной противоопухолевой терапии;
- наличие прогрессирования заболевания, согласно критериям оценки RECIST 1.1;
- удовлетворительная функция костного мозга и внутренних органов, по результатам клинико-биохимических показателей, исследованных в течение последних 5 дней до момента начала терапии.

Участник исследования должен быть исключен из протокола при выявлении одного из критериев:

- отказ от продолжения участия;
- непереносимая токсичность, т. е. выявление нежелательных явлений 3–4 степени по СТСАЕ v5.0, вред которых преобладает над потенциальной эффективностью терапии;
- прогрессирование заболевания по критериям RECIST 1.1 или клинически значимое (по мнению врача) прогрессирование, требующее изменения противоопухолевого лечения;
- досрочное завершение терапии по решению исследователя.

Пациенты будут разделены на 3 группы (рис. 2). Рандомизация не предполагается, учитывая II фазу исследования. Пациентам 1-ой группы будет осуществляться лечение препаратом лефлуномид

Таблица 1. Перечень препаратов, режим дозирования и применения

Table 1. List of drugs, dosing and administration regimen

№	Препарат (международная непатентованная номенклатура)	Режим применения	Способ применения
1	Лефлуномид	100 мг ежедневно в течение 3 дней в нагрузочной дозе, далее по 20 мг в сутки ежедневно в стандартной дозе	перорально
2	Траметиниб	2 мг 1 раз в сутки ежедневно	перорально
3	Кобиметиниб	60 мг в 1–21-й дни, перерыв 7 дней, цикл 28 дней	перорально
4	Биниметиниб	45 мг 2 раза в сутки ежедневно	перорально
5	Гидроксихлорохин	600 мг 2 раза в сутки ежедневно	перорально
6	Бевацизумаб	7,5 мг/м <sup>2</sup> каждые 3 недели	внутривенно



Рис. 2. Дизайн исследования  
Fig. 2. Study design

(табл. 1). Пациентам 2-ой группы запланирована терапия комбинацией (табл. 1), включающей МЕК-ингибитор (возможно применение любого из доступных МЕК-ингибиторов) и гидроксиклорохин. Включение бевацизумаба в комбинацию (формирование 3 группы) будет рассматриваться в каждом случае отдельно, принимая во внимание практическую целесообразность применения препарата при различных гистологических типах опухолей, также на основании данных анамнеза заболевания и клинических проявлений.

В каждом случае будет проводиться оценка промежуточной эффективности через каждые 6–8 нед. терапии. В данный период пациенты будут выполнять плановые визиты на осмотр к лечащему врачу для мониторинга безопасности, самочувствия и изменений статуса заболевания. Противоопухолевую эффективность будут определять на основании радиологических оценок, выполняемых через 6–8 нед., 16 нед., 24 нед. и далее каждые 12 нед. Безопасность будет оцениваться на основании мониторинга побочных эффектов, случаев прекращения терапии вследствие нежелательных явлений, результатов физикального осмотра, показателей жизненно важных функций, а также показателей общего клинического и биохимического анализов крови. Все токсические реакции будут описываться в соответствии с общими критериями токсичности NCI CTC AE v.5.0. Исследуемая терапия может быть приостановлена в ситуациях, отличающихся от нежелательных явлений, связанных непосредственно с лечением, например, в случаях медицинских / хирургических событий или логистических причин, не связанных с исследуемой терапией.

Оценка качества жизни пациентов будет проводиться на основании опросника по оценке качества жизни Европейской Организации по Исследованию и Лечению Рака (EORTC-QLQ30, версии 3.0).

В качестве первичной конечной точки исследование запланировано определение частоты клинического эффекта (достижение контроля над заболеванием), по данным инструментального обследования, оцененные по RECIST 1.1.

Вторичные конечные точки:

- оценка качества жизни пациентов, частота нежелательных явлений;
- время до прогрессирования заболевания;
- общая продолжительность жизни.

При наличии эффективности (достижение контроля над заболеванием) по итогам инструментальных, клинических данных в результате анализа промежуточных исследований в каждую из групп будет проводиться дополнительный набор пациентов. При достижении длительного контроля над заболеванием, возможно рассмо-

треть дополнительно применение хирургических вмешательств.

В случае зафиксированного отсутствия эффекта от проводимого лечения набор пациентов в группу будет завершен ранее запланированного времени. В рамках данного этапа при зафиксированном прогрессировании на фоне лечения одним из вариантов терапии, возможен переход на другой вариант лечения при отсутствии противопоказаний со стороны соматического статуса пациента.

## Обсуждение

Первичной конечной точкой исследования определена оценка частоты клинического ответа. Изучение данного параметра наиболее приемлемо, т. к. позволяет оценить эффективность терапии на ранних сроках лечения, что необходимо для группы больных с ожидаемой низкой продолжительностью жизни, ввиду исчерпанных возможностей стандартного лечения. Наиболее оптимальным, с нашей точки зрения, является применение адаптированного двухстадийного дизайна Симона [19], позволяющего прекратить исследование досрочно в случае неэффективности терапии при промежуточном анализе.

Планируемое исследование — нерадомизированное, поэтому не исключает систематическое смещение при отборе больных, что является ограничением исследования. Учитывая дизайн, все когорты будут сравниваться с опытом лечения больных в условиях реальной клинической практики. Для обеспечения сопоставимости групп при таком сравнении запланировано использование метода propensity score и методов многофакторного анализа.

В исследование предполагается включение гетерогенной популяции пациентов с различными мутациями RAS и гистологическими типами, т. к. потенциальная эффективность терапии строится на результатах доклинических исследований, включающих различные локализации. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов, получивших не менее 2 линий лекарственной противоопухолевой терапии, низкая вне зависимости от гистологического и молекулярно-генетического типа опухоли, что позволяет объединить их в общую группу без стратификации по нозологиям, как это делалось в других исследованиях у подобной категории больных [20, 21].

Учитывая предлеченность пациентов, истощение резервов костного мозга, наличие генерализованного процесса, ограничивающего функциональные резервы, требуется применения эффективных и потенциально безопасных

препаратов. Оценка нежелательных явлений и качества жизни являются одним из ключевых пунктов проведения исследования [22].

Профиль токсичности и безопасности ингибитора DNODH, препарата лефлуномид, давно установлен на основании длительного опыта применения у больных аутоиммунными заболеваниями [23]. Изученный профиль токсичности стал основным аргументом выбора дозы препарата. Следует отметить, что анализ зарубежных и отечественных литературных источников, таких как медицинские базы данных PUBMED, Medline, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Global Health, Cyber Leninka, РИНЦ, базы данных клинических исследований ClinicalTrials.gov., в период с июня 2023 по март 2024 г. свидетельствует об отсутствии опыта применения лефлуномида у пациентов, несущих мутации генов семейства RAS. Данное проспективное исследование на момент подготовки статьи являлось единственным из зарегистрированных для данной группы пациентов.

На основании клинических данных следует отметить потенциально более высокую токсичность второго варианта терапии, представленного комбинацией МЕК-ингибитора и гидроксихлорохина ± бевацизумаб. По результатам исследований при монотерапии МЕК-ингибиторами возникновение частоты нежелательных явлений — 42,8 % [24]. Пик токсичности чаще возникает в первые месяцы лечения МЕК-ингибиторами, может быть представлен в первую очередь кожной и кардиологической токсичностью. Токсический профиль препарата гидроксихлорохин достаточно изучен и является приемлемым для данной когорты больных.

Таким образом, потенциальная токсичность запланированной терапии является управляемой, что позволяет применить её для предложенных пациентов с удовлетворительным общим статусом.

### Заключение

Результаты данного исследования позволяют оценить эффективность, а также токсичность терапии лефлуномидом или комбинации МЕК-ингибитора (траметиниба или биниметиниба или кобиметиниба) в сочетании с гидроксихлорохином с добавлением бевацизумаба или без него. Положительные сведения об эффективности представленных препаратов позволят улучшить результаты лечения онкологических больных с мутациями генов семейства RAS в практическом здравоохранении.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Протокол № 17 от 28.09.2023.

#### Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia. Protocol No. 17, dated 28.09.2023.

#### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### Financing

The study was performed without external funding.

#### Участие авторов

Имянитов Е.Н., Проценко С.А., Новик А.В., Бабошкина Л.С. — создание концепции и дизайна исследования; Бабошкина Л.С., Имянитов Е.Н., Новик А.В. — написание текста рукописи;

Семиглазова Т.Ю., Латипова Д.Х., Семенова А.И., Стрекалов Д.Л., Капуста К.Ю., Телетаева Г.М. — редактирование текста рукописи.

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

#### Authors' contributions

Imyanitov E.N., Protsenko S.A., Novik A.V., Baboshkina L.S. — conceived and designed the study;

Baboshkina L.S., Imyanitov E.N., Novik A.V. — drafted the manuscript;

Semiglazova T.Yu., Latipova D.Kh., Semenova A.I., Strelakov D.L., Kapusta K.Yu., Teletaeva G.M. — edited the text of the article.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including appropriate checking and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Martianov A.S., Mitiushkina N.V., Ershova A.N., et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI status in a large consecutive series of colorectal carcinomas. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5): 4868.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054868>.
- Simanshu D.K., Nissley D.V., McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell.* 2017; 170(1): 17-33.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.009>.
- Prior I.A., Hood F.E., Hartley J.L. The frequency of RAS mutations in cancer. *Cancer Res.* 2020; 80(14): 2969-2974.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3682>.
- Huang L., Guo Z., Wang F., Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2021; 6(1): 386.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00780-4>.
- Negrao M.V., Spira A.I., Heist R.S., et al. Intracranial efficacy of adagrasib in patients from the KRYSTAL-1 trial with KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer who have untreated CNS metastases. *J Clin Oncol.* 2023; 41(28): 4472-4477.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00046>.

6. Sacher A., LoRusso P., Patel M.R., et al. Single-agent davarasib (GDC-6036) in solid tumors with a KRAS G12C mutation. *N Engl J Med.* 2023; 389(8): 710-721.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303810>.
7. Jin R., Liu B., Liu X., et al. Leflunomide suppresses the growth of LKB1-inactivated tumors in the immune-competent host and attenuates distant cancer metastasis. *Mol Cancer Ther.* 2021; 20(2): 274-283.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0567>.
8. O'Donnell E.F., Kopparapu P.R., Koch D.C., et al. The aryl hydrocarbon receptor mediates leflunomide-induced growth inhibition of melanoma cells. *PLoS One.* 2012; 7(7): e40926.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040926>.
9. Hanson K., Robinson S.D., Al-Yousuf K., et al. The anti-rheumatic drug, leflunomide, synergizes with MEK inhibition to suppress melanoma growth. *Oncotarget.* 2017; 9(3): 3815-3829.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23378>.
10. Alamri R.D., Elmeligy M.A., Albalawi G.A., et al. Leflunomide an immunomodulator with antineoplastic and antiviral potentials but drug-induced liver injury: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol.* 2021; 93: 107398.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107398>.
11. Cheng L., Wang H., Wang Z., et al. Leflunomide inhibits proliferation and induces apoptosis via suppressing autophagy and PI3K/Akt signaling pathway in human bladder cancer cells. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 1897-1908.-DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S252626>.
12. Madak J.T., Bankhead A. 3rd, Cuthbertson C.R., et al. Revisiting the role of dihydroorotate dehydrogenase as a therapeutic target for cancer. *Pharmacol Ther.* 2019; 195: 111-131.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.012>.
13. Koundinya M., Sudhalter J., Courjaud A., et al. Dependence on the pyrimidine biosynthetic enzyme DHODH is a synthetic lethal vulnerability in mutant KRAS-driven cancers. *Cell Chem Biol.* 2018; 25(6): 705-717.e11.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.03.005>.
14. Orlov S.V., Urtenova M.A., Sviridenko M.A., et al. Rapid improvement of the performance status and reduction of the tumor size in KRAS-mutated colorectal cancer patient receiving binimetinib, hydroxychloroquine, and bevacizumab. *Case Rep Oncol.* 2020; 13(2): 985-989.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000509241>.
15. Yaeger R., Corcoran R.B. Targeting alterations in the RAF-MEK pathway. *Cancer Discov.* 2019; 9(3): 329-341.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1321>.
16. Stalneck C.A., Der C.J. RAS, wanted dead or alive: Advances in targeting RAS mutant cancers. *Sci Signal.* 2020; 13(624): eaay6013.-DOI: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aay6013>.
17. Bryant K.L., Stalneck C.A., Zeitouni D., et al. Combination of ERK and autophagy inhibition as a treatment approach for pancreatic cancer. *Nat Med.* 2019; 25(4): 628-640.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0368-8>.
18. Kinsey C.G., Camolotto S.A., Boespflug A.M., et al. Protective autophagy elicited by RAF→MEK→ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers. *Nat Med.* 2019; 25(4): 620-627.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0367-9>.
19. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials.* 1989; 10(1): 1-10.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90015-9).
20. Mross K., Frost A., Steinbild S., et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(9): 2658-67.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1900>.
21. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010; 28(19): 3167-75.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609>.
22. Saint-Raymond A., Hill S., Martinez J., et al. CONSORT 2010. *Lancet.* 2010; 376(9737): 229-30.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61134-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61134-8).
23. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D., et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(6): 1939-50.-DOI: <https://doi.org/10.1002/art.20253>.
24. Gonzalez-Cao M., Mayo de Las Casas C., Oramas J., et al. Intermittent BRAF inhibition in advanced BRAF mutated melanoma results of a phase II randomized trial. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 7008.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26572-6>.

Поступила в редакцию / Received / 05.06.2024  
 Прошла рецензирование / Reviewed / 07.06.2024  
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

#### Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Лилия Сергеевна Бабошкина / Lilia S. Baboshkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5079-3382>.  
 Светлана Анатольевна Проценко / Svetlana A. Protsenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>.  
 Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>.  
 Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8906-0370>.  
 Кристина Юрьевна Капуста / Kristina Yu. Kapusta / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9037-3617>.  
 Денис Львович Стрекалов / Denis L. Strekalov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1465-3286>.  
 Семенова Анна Игоревна/ Anna I. Semenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4538-8646>.  
 Телетаева Гульфия Мидхатовна/ Gulfia M. Teletayeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9365-8554>.  
 Семглазова Татьяна Юрьевна / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.  
 Имянитов Евгений Наумович/ Evgenii N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

