

¹ Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Национальный
медицинский
исследовательский центр
радиологии» Минздрава РФ
(Москва, Россия)

² Медицинский институт
РУДН

ИММУНОТЕРАПИЯ: НЕОАДЪЮВАНТ И/ИЛИ АДЪЮВАНТ? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.А. Фалалеева, Е.А. Быкова, Л.Ю. Гривцова, А.С. Белохвостова,
А.А. Даниленко, И.С. Пимонова, П.В. Шегай, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

IMMUNOTHERAPY: NEOADJUVANT AND/OR ADJUVANT? LITERATURE REVIEW

Н.А. Фалалеева¹

Доктор медицинских наук, зав. отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Обнинск, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.
ORCID: 0000-0002-0023-4216.

Е.А. Быкова¹

Врач-онколог отдела противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Обнинск.
ORCID: 0000-0001-8218-6774.

Л.Ю. Гривцова¹

Доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, зав. отделением клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск.
ORCID: 0000-0001-9103-9688.

А.С. Белохвостова¹

Кандидат медицинских наук, врач-онколог отдела противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ.
ORCID: 0000-0002-4709-1726.

А.А. Даниленко¹

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Обнинск.
ORCID: 0000-0002-6798-6076.

И.С. Пимонова¹

Врач-онколог отдела противоопухолевого лекарственного лечения МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Обнинск.
ORCID: 0009-0002-3355-6980.

П.В. Шегай¹

Кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ.
ORCID: 0000-0001-8901-4596.

С.А. Иванов¹

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный врач РФ, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Минздрава РФ.
ORCID: 0000-0001-7689-6032.

А.Д. Каприн^{1,2}

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАО, президент АОР, президент АДИОР, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. Академика РАН В.П. Харченко Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог (ПФО, ЦФО, СКФО) Минздрава РФ.
ORCID: 0000-0001-8784-8415.

N.A. Falaleeva¹

Doctor of Medical Sciences, Head of department of drug treatment of malignant neoplasms A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, 125284, Moskva, 2-j Botkinskij proezd, d. 3.
ORCID: 0000-0002-0023-4216.

E.A. Bykova¹

Oncologist, department of Antitumor Drug Treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk.
ORCID: 0000-0001-8218-6774.

L.Yu. Grivtsova¹

Doctor of Biological Sciences, Candidate of Medical Sciences, Head. The Department of Clinical Immunology of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center is a branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Obninsk.
ORCID: 0000-0001-9103-9688.

A.S. Belokhvostova¹

Candidate of Medical Sciences, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Treatment of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia.
ORCID: 0000-0002-4709-1726.

A.A. Danilenko¹

MD, Senior Researcher at the Department of Radiation and Drug Therapy of Hemoblastoses of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Obninsk.
ORCID: 0000-0002-6798-6076.

I.S. Pimonova¹

Oncologist of the Department of Antitumor Drug Treatment of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Obninsk.
ORCID: 0009-0002-3355-6980.

P.V. Shegai¹

Candidate of Medical Sciences, Deputy General Director for Science National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.
ORCID: 0000-0001-8901-4596.

S.A. Ivanov¹

MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of the A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, chief freelance oncologist of the Central Federal District of the Ministry of Health of Russia.
ORCID: 0000-0001-7689-6032.

A.D. Kaprin^{1,2}

MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of AOR, President of ADIOR, Head of the Department of Oncology and Radiology. Academician of the Russian Academy of Sciences V.P. Kharchenko of the RUDN Medical Institute, General Director of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, Director of the P.A. Herzen Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, chief freelance oncologist (PFD, CFD, SC FO) of the Ministry of Health of Russia.
ORCID: 0000-0001-8784-8415.

За последние два десятилетия иммунотерапия быстро развивается и производит настоящую революцию в онкологии. Но к сожалению, не все ожидания, связанные с ней, на сегодняшний день оправдались, и относительно невысокая (около 30%) эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) заставляет клиницистов двигаться вперед в поиске новых стратегий. Шестивие иммунотерапии, начавшееся у метастатических больных, продолжившееся в первой линии и адъювантной терапии, достигло начальной точки лечения операбельных больных – неоадъювантной системной терапии. В данном обзоре представлены новейшие результаты исследований по применению различных иммуноонкологических препаратов в лечении больных неметастическими солидными опухолями. Кроме этого, освещается роль неспецифической иммунокоррекции, так как нет никаких сомнений, что онкологический пациент – это иммуноскомпрометированный больной, нуждающийся в сопроводительной терапии.

Ключевые слова: Неоадъювантная иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, рак молочной железы, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, неспецифическая иммунотропная терапия.

Over the past two decades, immunotherapy has been developing rapidly and is making a real revolution in oncology. But unfortunately, not all expectations have been fulfilled to date, the relatively low effectiveness of immune checkpoint inhibitors (about 30%) forces clinicians to move forward in the search for new strategies. The march of immunotherapy, which began in metastatic patients, continued in the first line and adjuvant therapy, reached the starting point of treatment

of operable patients – neoadjuvant systemic therapy. This review presents the latest research results on the use of various immuno-oncological drugs in the treatment of patients with non-metastatic solid tumors. In addition, the role of nonspecific immunocorrection is sanctified, since there is no doubt that an oncological patient is an immunocompromised patient in need of accompanying therapy.

Key words: Neoadjuvant immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, breast cancer, colorectal cancer, non-small cell lung cancer, nonspecific immunotropic therapy.

Введение

На сегодняшний день существует несколько направлений системной противоопухолевой терапии, в т. ч. традиционная цитостатическая химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия. Последние достижения науки привели к развитию нового направления противоопухолевого лечения – иммуноонкологии [1, 2]. За последние два десятилетия иммунотерапия быстро развивается, производя настоящую революцию в лечении поздних стадий некоторых видов злокачественных опухолей.

Иммунотерапевтические методы терапии рака привлекают все большее внимание во всем мире [3]. Существует огромный потенциал для разнообразных терапевтических воздействий, направленных как на активацию иммунной системы (вакцины, технологии адоптивной пересадки Т-лимфоцитов, провоспалительные цитокины, ко-активирующие молекулы), так и на блокаду иммуносупрессивных компонентов (ингибиторы контрольных точек иммунитета или иммуносупрессивных цитокинов и метаболитов) [4]. Из-за универсальности действия и вероятности «бесконечности» эффекта иммуноонкологические методы и препараты постепенно становятся одной из ведущих опций в терапии всех видов рака. Однако в настоящее время мы находимся лишь на начальных этапах понимания и осознания места и роли этого вида лечения онкологических пациентов. Очевидно, требуется проведение дальнейших исследований режимов терапии с использованием как специфических иммуноонкологических препаратов, так и неспецифической иммунотерапии для оптимизации лечения больных в клинической практике.

Основы иммуноонкологии

Иммунная система может бороться с опухолью посредством различных клеток, специализированных к выполнению определенных функций [5]. Иммунологические препараты усиливают естественную способность иммунной системы бороться с опухолью. Эти препараты воздействуют на различные компоненты иммунной системы, прежде всего на так называемые иммунные контрольные точки, являющиеся основными регуляторами работы иммунной системы [1, 2].

Иммунный ответ можно разделить на два типа: врожденный и приобретенный. Врожденный иммунный ответ является первой линией защиты против злокачественных опухолей и не включает специфическое распознавание антигенов [6]. Врожденный иммунный ответ осуществляется при помощи макро-

фагов, натуральных киллеров и дендритных клеток [7]. Приобретенный иммунный ответ специфичен к конкретным патогенам и антигенам, ассоциированным с опухолью [6]. Ключевыми клеточными компонентами реализации иммунного ответа являются Т-клетки и В-клетки. Антигенпрезентирующие клетки, включающие дендритные клетки, активируют Т-лимфоциты путем предоставления антигенов и дополнительной стимуляции. CD4+Т-лимфоциты и их субпопуляции – Т-хелперы 2-го типа – стимулируют формирование В-клеток памяти и выработку В-клетками специфических антител или запускают Т-клеточный иммунный ответ (Т-хелперы 1-го типа) [6].

Основным условием нормального функционирования иммунной системы является иммунная регуляция [8].

В процессе своего формирования опухоль проходит несколько стадий взаимодействия с иммунной системой хозяина: фазы элиминации, равновесия и ускользания. Эти три процесса могут происходить независимо друг от друга или последовательно. В конечном итоге опухолевые клетки приобретут способность избегать иммунного контроля посредством механизмов ускользания. Среди механизмов ускользания опухоли от иммунного ответа можно отметить следующие: потерю опухолевых антигенов, секрецию иммуносупрессивных цитокинов и активацию иммуносупрессивных клеток, а также использование сигнальных путей иммунных контрольных точек [2].

Воздействуя на сигнальные пути иммунных контрольных точек, можно регулировать активность Т-клеток во время иммунного ответа. Такие регуляторные молекулы, как CTLA-4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4), PD-1 (programmed cell death protein 1) и LAG-3 (lymphocyte activation gene 3) работают на разных этапах иммунного ответа и регулируют интенсивность и выраженность Т-клеточного иммунного ответа. Сигнальный путь CTLA-4 регулирует начальную фазу Т-клеточной активации. Сигнальный путь PD-1 регулирует, главным образом, эффекторную фазу Т-клеточного ответа, а такие регуляторные молекулы ИКТ, как LAG-3, воздействуют на эффекторные Т-клетки и регуляторные Т-клетки. Связывание PD-1 рецептора с лигандами PD-L1 и PD-L2 снижает Т-клеточную активность [2, 9].

Активно ведутся исследования и других контрольных точек иммунитета, таких, как V-доменный иммуноглобулиновый супрессор активации Т-клеток (V-domain Ig suppressor of T-cell activation, VISTA),

T-клеточный иммуноглобулин и муциновый белок-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-3, TIM-3), CD276, иммуноглобулиноподобный рецептор киллерных клеток-3 (killer immunoglobulin-like receptor-3, KIR-3) [10].

Ингибиторы иммунных контрольных точек

ИКТ (CTLA-4, анти PD-(L)1) нашли свое широкое применение при лечении метастатических злокачественных опухолей. Эти препараты реактивируют опухолеспецифические цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли (ТМЕ), запуская тем самым противоопухолевый иммунный ответ [11]. ИКТ продемонстрировали высокую эффективность при широком спектре злокачественных опухолей, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, рак мочевого пузыря, лимфому Ходжкина [12]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 8 препаратов на основе ИКТ, одобренных для применения: Пембролизумаб (анти-PD-1), Ниволумаб (анти-PD-1), Ипилимумаб (анти-CTLA-4), Атезолизумаб (анти-PD-L1), Авелумаб (анти-PD-L1), Дурвумаб (анти-PD-L1), Пролголимаб (первый отечественный PD-1 ингибитор изотипа IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом) и BCD-201 (Пемброриа®, МНН: Пембролизумаб, АО «БИОКАД»).

Однако несмотря на многообещающие результаты использования всех этих лекарственных средств, в 60% случаев отмечается либо первичная, либо приобретенная резистентность опухоли к вышеперечисленным препаратам, что, в свою очередь, подтверждает необходимость дальнейших исследований, направленных на улучшение результатов лечения пациентов [13, 14]. Клинические исследования расширяются от метастатических опухолей до местнораспространенных и локализованных. Взгляды мирового сообщества в отношении ИКТ постепенно меняются – предполагается, что использование иммунотерапии в неoadъювантном режиме будет важным шагом к улучшению ответа опухоли на ранних стадиях заболевания [13, 14].

Неoadъювантная химиотерапия может уменьшить объем опухоли до операции, а неoadъювантная иммунотерапия направлена на усиление системного иммунитета против опухолевых антигенов. Она устраняет микрометастатические опухолевые отсева, которые могли бы стать источником рецидива. В отличие от адъювантной терапии, направленной только против микрометастатического заболевания после резекции первичной опухоли, неoadъювантная блокада PD-(L)1 воздействует на более высокие уровни эндогенного опухолевого антигена, следствием чего является усиление праймирования Т-клеток [14].

Обсуждаются научные данные, подтверждающие две разные, но не взаимоисключающие модели, согласно которым неoadъювантная блокада PD-(L)1

может способствовать развитию системного противоопухолевого иммунитета. Во-первых, анти-PD-(L)1 ремодулирует опухолеспецифические цитотоксические Т-клетки, вызывая их активацию, пролиферацию и транспортировку в микрометастатические очаги. Во-вторых, лимфатические узлы, дренирующие опухоль, являются, по-видимому, фокусом активности анти-PD-(L)1, где усиливается презентация дендритными клетками опухолевых антигенов Т-клеткам; эти опухолеспецифические Т-клетки, входя в кровоток, мигрируют к местам опухоли. Именно уничтожение микрометастазов посредством блокады иммунных контрольных точек обуславливает улучшение безрецидивной и общей выживаемости у операбельных пациентов при применении ее в неoadъювантном режиме.

По сравнению с адъювантной, неoadъювантная иммунотерапия представляется более предпочтительной [14, 15]. В 2016 году исследователи подтвердили эту идею на экспериментальных моделях метастатического рака молочной железы (РМЖ), в которых неoadъювантная терапия превосходила адъювантную иммунотерапию в уничтожении отдаленных микрометастазов [16]. В клинических исследованиях неoadъювантная иммунотерапия изучалась при различных опухолях, таких, как рак легких [17], меланома [18] и глиобластома [19].

В настоящее время продолжают или планируются более 100 клинических исследований неoadъювантной блокады анти-PD-(L)1 в качестве монотерапии или комбинированной терапии [14]. Результаты исследований неoadъювантной иммунотерапии могут выявить пути, механизмы и молекулы, которые можно использовать в новых комбинациях лечения для повышения эффективности анти-PD-1 и анти-PD-L1.

Существование множественных биологических механизмов уклонения опухоли от иммунологического разрушения обуславливает необходимость применения мультимодального подхода, предполагающего использование двух иммунотерапевтических препаратов, либо совместного применения иммунотерапевтических препаратов с химио- и/или радиотерапией, или с таргетными препаратами [13, 20]. Так, сочетание анти-PD-1 с анти-CTLA-4 или в комбинации с химиотерапией при трижды негативном РМЖ и раке легких привело к более выраженному патологическому ответу.

Опухоли, резецированные после неoadъювантной иммунотерапии, являются материалом для углубленных научных исследований с целью получения дополнительных данных относительно механизмов ответа на терапию и резистентность, а также идентификации путей и молекул, которые могут способствовать созданию новых терапевтических комбинаций для повышения эффективности анти-PD-(L)1-терапии. Обсуждаются результаты недавних клинических испытаний неoadъювантного анти-PD-(L)1, показыва-

ющие, что патологическая регрессия опухоли может опережать рентгенографическую, и демонстрируют участие в этом процессе различных типов клеток [14].

Таким образом, иммунотерапия прочно вошла в онкологическую практику. К сожалению, на сегодняшний день оправдались не все ожидания, связанные с ней. Относительно невысокая эффективность ИКТ (около 30%) побуждает клиницистов двигаться вперед в поиске новых стратегий. Многообещающим представляется неоадьювантное использование иммунотерапии при локализованных и местнораспространенных опухолевых процессах. Вероятно, неоадьювантная иммунотерапия может дать реальную возможность глубже понять механизмы развития и биологические особенности опухоли, ее взаимодействие с иммунной системой и микроокружением, а также определить причины неэффективности иммунотерапии и разработать пути преодоления резистентности.

Новые стандарты адьювантной терапии больных меланомой

Меланома кожи – чрезвычайно агрессивная опухоль, резистентная к стандартной цитостатической терапии. Ранее в течение долгого времени для лечения меланомы использовался только хирургический метод, а разработка эффективных методов лекарственной терапии сталкивалась со значительными трудностями. Ситуация резко изменилась с момента разработки препаратов, ингибирующих контрольные точки иммунного ответа. Эти препараты были испытаны прежде всего у больных с меланомой.

20 декабря 2017 г. Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило анти-PD-1 моноклональное антитело Ниволумаб (Опдиво) в качестве адьювантной терапии больных меланомой с поражением лимфатических узлов. Одобрение относилось также к применению препарата у больных с распространенным заболеванием, перенесших хирургическое вмешательство в полном объеме. Необходимо отметить, что ранее Ниволумаб уже был одобрен для лечения больных нерезектабельной или метастатической меланомой.

Решение, принятое FDA, было основано на данных по безрецидивной выживаемости (БРВ), полученных в крупном рандомизированном, с двойным ослеплением, исследовании CheckMate238, в котором приняли участие 906 больных меланомой (IIIb/c и IV стадии), перенесших полную хирургическую резекцию. Участники были рандомизированы на 2 равные по количеству пациентов группы, одна из которых получала Ниволумаб (3 мг/кг каждые 2 недели), а вторая – Ипилимумаб (10 мг/кг каждые 3 недели, 4 введения; затем каждые 12 недель, начиная с 24 недели до 1 года лечения). Главным критерием включения

было наличие полного объема резекции с отсутствием элементов опухоли в краях иссеченного образца ткани («негативные» края) в течение 12 недель до рандомизации. Основным критерием эффективности был показатель БРВ, который определялся как период времени от рандомизации до возникновения первого рецидива (локального, регионарного или отдаленного метастазирования), развития новой первичной опухоли или наступления летального исхода независимо от его причины. В соответствии с полученными результатами у 154 (34%) больных в группе Ниволумаба и 206 (45,5%) пациентов в группе Ипилимумаба возник рецидив заболевания или наступил летальный исход (ОР=0,65; 95% ДИ 0,53–0,80; $p<0,0001$). Медиана БРВ не была достигнута ни в одной из сравниваемых групп. Медиана длительности терапии Ниволумабом составила 11,5 мес. Около 74% пациентов получали Ниволумаб более 6 месяцев. У 9% участников терапия Ниволумабом была прекращена в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ). Среди побочных эффектов, зарегистрированных не менее чем у 20% больных в группе Ниволумаба, были утомляемость, диарея, сыпь, скелетно-мышечная боль, зуд, головная боль, тошнота, инфекции верхних дыхательных путей и боль в животе. Среди иммуноопосредованных НЯ чаще всего были зарегистрированы сыпь (16%), диарея/колит (6%) и лекарственный гепатит (3%). При наблюдении не менее 4 лет Ниволумаб продемонстрировал устойчивое преимущество по безрецидивной выживаемости по сравнению с Ипилимумабом при удаленной меланоме стадии IIIb/c или IV, что указывает на долгосрочную пользу лечения Ниволумабом [21].

Таким образом, в клиническую практику прочно вошла адьювантная иммунотерапия меланомы, а выраженный клинический эффект ИКТ позволил этому классу препаратов стать лидером в разработке и внедрении эффективных иммуноонкологических методов лечения и других злокачественных опухолей в клинику.

Иммунотерапия тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) в неоадьювантном режиме

Интерес к иммунотерапии РМЖ в настоящее время крайне высок во всем мире. Попытки улучшения результатов неоадьювантного лечения привели и к активному изучению иммунотерапии ТНРМЖ.

Дурвалумаб

В исследовании GeparNuevo были набраны пациентки с ранним ТНРМЖ, которых рандомизировали на Дурвалумаб или плацебо, назначаемые каждые 4 недели в дополнение к Nab-паклитакселу с последующей стандартной химиотерапией. В фазе «окна» только Дурвалумаб/плацебо вводили за 2 недели до начала Nab-паклитаксела. Рандомизация была стратифицирована по стромальным лимфоцитам,

инфильтрирующим опухоль (sTILs). В общей сложности 174 пациентки были рандомизированы, 117 приняли участие в фазе «окна» и еще 54 получали Дурвалумаб/плацебо без фазы «окна». Частота достижения патоморфологического ответа при применении Дурвалумаба составила 53,4% по сравнению с плацебо (44,2%), причем эффект Дурвалумаба наблюдался только в когорте с фазой «окна». Интересно, что в обеих группах наблюдалось значительное повышение частоты патоморфологической регрессии при более высоких значениях sTILs. Имелась тенденция к увеличению частоты патоморфологического ответа в PD-L1-положительных опухолях, что было значимым как для PD-L1-опухолевых клеток при применении Дурвалумаба, так и для PD-L1-иммунных клеток в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с иммунитетом, были нарушения функции щитовидной железы у 47% пациенток [22].

Пембролизумаб

В III фазе исследования KEYNOTE-522 проводилось изучение влияния Пембролизумаба на полный патоморфологический ответ (pathologic Complete Response – pCR) и БРВ у пациенток с ТНРМЖ. В исследовании приняли участие 1174 пациентки с ранним ТНРМЖ. Пациентки были случайным образом распределены на 2 группы (2:1). В первую группу терапии Пембролизумабом входили 784 пациентки, получавшие неoadьювантную терапию по схеме: 4 цикла Пембролизумаба в дозе 200 мг каждые 3 недели с добавлением Паклитаксела (80 мг на квадратный метр поверхности тела раз в неделю) и Карбоплатина. Во вторую группу входили 390 пациенток, получавших плацебо каждые 3 недели с Паклитакселом и Карбоплатином. После этого обе группы испытуемых получали 4 цикла Пембролизумаба или плацебо с добавлением Доксорубина (60 мг на квадратный метр каждые 3 недели) и Циклофосфида (600 мг на квадратный метр каждые 3 недели). После первого или второго этапа лечения через 3-6 недель после последнего цикла неoadьювантной полихимиотерапии (ПХТ) пациенткам было показано хирургическое лечение в объеме мастэктомии с оценкой сторожевых лимфатических узлов/подмышечной лимфодиссекции или сохранение молочной железы при полном патоморфологическом ответе на проведенную терапию. На адьювантном этапе лечения проводилась лучевая терапия или терапия Пембролизумабом/плацебо каждые 3 недели в течение 9 циклов.

При первичном анализе полученных данных среди первых 602 пациенток, прошедших рандомизацию, 64,8% (260 из 401 больных), получавших терапию Пембролизумабом и 51,2% (103 из 201 больных), получавших плацебо, имели полный патоморфологический ответ. Доля пациенток с полным ответом была также значительно выше в подгруппах PD-L1-позитивном РМЖ (68,9%, 230 из 334 пациенток, получавших Пембролизумаб, и 54,9%, 90 из

164 пациенток, получавших плацебо), и в подгруппах PD-L1-негативном РМЖ (45,3%, 29 из 64 больных, получавших Пембролизумаб, и 30,3%, 10 из 33 больных, получавших плацебо). Безрецидивная выживаемость через 18 месяцев после окончания лечения среди 104 пациенток, получавших Пембролизумаб или плацебо, составляла 91,3% и 85,3% соответственно.

Частота НЯ 3 и 4 степени, связанных с лечением, составила для получивших Пембролизумаб или плацебо 78% и 73% соответственно. Наиболее часто развивались фебрильная нейтропения (14,6% и 12,1% соответственно) и анемия легкой и средней тяжести (2,6% и 0,3% соответственно). Доля пациенток, у которых из-за возникших побочных явлений был отменен один или более назначенных препаратов, составила 23,3% среди пациенток, получавших Пембролизумаб, и 12,3% среди получавших плацебо.

Данное исследование III фазы показало значительно более высокий уровень pCR и БРВ в группе терапии Пембролизумабом по сравнению с группой плацебо-терапии. Преимущество терапии Пембролизумабом было также отмечено в подгруппах как с высокой, так и с низкой экспрессией PD-L1. Нежелательные явления, развивавшиеся во время терапии Пембролизумабом, соответствовали стандартным профилям безопасности химиотерапии с содержанием платины. Добавление Пембролизумаба не усиливало токсический эффект, связанный с проведением химиотерапии [23].

На основании вышеприведенных данных 28 февраля 2022 г. ASCO внесла изменения в клинические рекомендации относительно неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) при ТНРМЖ. Для пациентов с T1cN1-2 или T2-4N0 (стадия II или III) ТНРМЖ рекомендуется применение Пембролизумаба (200 мг один раз в 3 недели или 400 мг один раз в 6 недель) в комбинации с неoadьювантной химиотерапией, а также в качестве адьювантной терапии Пембролизумабом после резекции опухоли. Необходимо отметить, что в некоторых странах, включая Российскую Федерацию, результаты этого исследования послужили основой для одобрения применения Пембролизумаба в перооперационной терапии в рутинной клинической практике.

Атезолизумаб

В исследование Impassion031 были включены 333 пациентки с ранним ТНРЖ, которые были рандомизированы (1:1) для получения ХТ (Nab-паклитаксел в дозе 125 г/м² каждую неделю в течение 12 недель, за которым следовали Доксорубин в дозе 60 мг/м² и Циклофосфамид в дозе 600 мг/м² каждые 2 недели в течение 8 недель) + введение Атезолизумаба в дозе 840 мг (165 человек) или плацебо каждые 2 недели на неoadьювантном этапе (168 человек). Патологический полный ответ был получен у 95 (58%) пациенток, получавших химиотерапию с Атезолизумабом, и у 69 (41%) пациенток в группе плацебо плюс химиотерапия.

В популяции с положительным PD-L1 патоморфологический полный ответ был задокументирован у 53 (69%) из 77 пациенток в группе химиотерапии с Атезолизумабом, в то время как в группе химиотерапии с плацебо-терапией – у 37 (49%) из 75 пациенток [24].

В недавнем исследовании NeoTRIP Michelangelo были оценены результаты лечения 280 пациенток с ранним ТНРМЖ. Больные были рандомизированы на неоадьювантную терапию Карбоплатином и Nab-паклитакселом в дозе 125 мг/м² внутривенно (в/в) на 1-й и 8-й дни, без (n=142) или с (n=138) Атезолизумабом в дозе 1200 мг внутривенно в 1-й день. Обе схемы были назначены за 3 недели до операции в течение 8 циклов, за которыми последовали 4 цикла адьювантной терапии Антрациклином. Частота полной патоморфологической регрессии после лечения Атезолизумабом (48,6%) не достигла статистической значимости по сравнению с отсутствием Атезолизумаба (44,4%). Побочные эффекты, связанные с лечением, были сходными при применении обоих режимов, за исключением существенного преобладания серьезных побочных эффектов и нарушений активности печеночных трансаминаз при применении Атезолизумаба [25].

Иммунотерапия при раннем гормонозависимом РМЖ

Иммунотерапия при раннем гормонозависимом РМЖ является новым направлением в периоперационной иммунотерапии РМЖ. Как уже было отмечено, частота достижения pCR при раннем рецептор-позитивном РМЖ варьирует, по данным разных авторов, от 0% до 18% [26].

KEYNOTE-756 – первые результаты

KEYNOTE-756 – исследование III фазы, основной задачей которого была оценка целесообразности добавления Пембролизумаба к НАПХТ на основе антрациклинов и таксанов. В исследование были включены больные РМЖ grade III, начиная со стадий T1c-T2 (≥2 см) cN1-2 или T3-T4 cN0-2. Пациенты были рандомизированы в две группы лечения (1:1):

– группа 1 (n=635) – 12 введений Паклитаксела 80 мг/м² 1 раз в 7 дней + Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 4 недели, далее АС/ЕС 1 раз в 2/3 недели + Пембролизумаб 200 мг 1 раз в 4 недели. После хирургического лечения больные в течение 6 мес. получали терапию Пембролизумабом и в течение 10 лет – эндокринотерапию.

– группа 2 (n=643) – 12 введений Паклитаксела 80 мг/м² 1 раз в 7 дней, далее АС/ЕС 1 раз в 2/3 недели. После хирургического лечения больные получали гормонотерапию до 10 лет.

Первичными конечными точками исследования были частота достижения pCR и БРВ. У большинства пациентов, включенных в работу, был зарегистрирован CPS≥1 (75,9% и 76,0%), имелась первичная опухоль T3/T4 (36,7% и 35,8%), и лимфатические узлы были

оценены как метастатические в 89,8% и 90,5% случаев в обеих группах соответственно.

Добавление Пембролизумаба к химиотерапии обеспечило увеличение частоты достижения ypT0/Tis ypN0 на 8,5% – с 15,6% до 24,3%. Fatima Cardoso, директор Отделения молочных желез клинического центра Шампалимо в Лиссабоне (Португалия), подчеркнула, что максимальный выигрыш от добавления иммунотерапии был отмечен у больных с уровнем эстрогенов <10%. НЯ любой степени отмечались у 98,4% и 98,6% больных в обеих группах лечения и были представлены преимущественно алопецией (60,4% и 60,9%), тошнотой (48,3% и 50,0%), анемией (32,3% и 25,5%), слабостью (30,0% и 28,0%), диареей (27,1% и 20,2%), повышением уровней АСТ (24,9% и 22,9%) и АЛТ (21,% и 16,7%), нейтропенией (23,0% и 24,6%), астенией (21,1% и 18,1%), рвотой (20,0% и 16,8%) и полинейропатией (17,5% и 20,2%) соответственно. НЯ 3 и 4 степени зарегистрированы у 52,5% и 46,4% соответственно. В группе иммунотерапии иммуноопосредованные НЯ любой степени были преимущественно представлены гипотиреозом (17,5%), гипертиреозом (9,0%), пневмонитом (2,8%), надпочечниковой недостаточностью (2,5%) [27].

Исследование CHECKMATE 7FL

Представлены первые результаты рандомизированного исследования III фазы CHECKMATE 7FL, посвященного целесообразности добавления Ниволумаба к химиотерапии (P+AC/ddAC) при раннем гормонозависимом РМЖ при T1c-T2 cN1-N2 или T3-T4 cN0-cN2. В 2 группы лечения был рандомизирован 521 больной. Первичной конечной точкой исследования была частота достижения pCR в лечебных группах, вторичными – pCR при PD-L1+, а также частота достижения RCB 0/1/2/3 в зависимости от статуса PD-L1. У большинства пациентов, включенных в исследование, имелись метастазы в подмышечные лимфоузлы (80% и 79%), PD-L1+ ≥34%, а степень злокачественности опухоли оценена как grade III (98% и 99%).

Добавление Ниволумаба к химиотерапии позволило увеличить частоту достижения pCR в ITT популяции с 13,8% до 24,5% (p=0,0021); при PD-L1≥1% комбинирование с иммунотерапией привело к росту pCR с 20,2% до 44,3%.

Комбинация ХТ с иммунотерапией также привела к росту RCB 0-1 при PD-L1≥1% с 26,2% до 54,5% (ОР 3,49; 95% ДИ 1,82–6,69).

НЯ всех степеней были зарегистрированы у 98% пациентов – как в группе с Ниволумабом, так и без него, причем НЯ, потребовавшие прекращения терапии, были отмечены у 10% больных в группе с иммунотерапией и у 3% при назначении только химиотерапии. Зарегистрировано 2 случая смерти, связанных с иммуноопосредованными НЯ [27].

Таким образом, иммунотерапия – вероятно, наиболее перспективная опция при раннем РМЖ, однако

ведущие мировые эксперты с осторожностью относятся к опубликованным данным и ждут отдаленных результатов этих работ.

Иммунотерапия колоректального рака в неоадьювантном режиме

Еще одним вариантом опухолей, при котором можно рассчитывать на существенный эффект ИКТ, является колоректальный рак (КРР) с микросателлитной нестабильностью/дефицитом системы репарации ошибочно спаренных оснований (MSI-high/dMMR). Иммунотерапия КРР с высоким уровнем микросателлитной нестабильности уже прочно вошла в лечение IV стадии заболевания и начала распространяться на лечение более ранних стадий. Известно, что местнораспространенный колоректальный рак (МРКРР) имеет высокий риск как послеоперационных местных рецидивов, так и отдаленных метастазов. Применение же неоадьювантной терапии может обеспечить дополнительную эффективность. Однако пациенты с MSI-high/dMMR-МРКРР получают, как правило, мало пользы от неоадьювантной химиолучевой терапии (nCRT) или неоадьювантной химиотерапии (nCT) [28]. Анализ подгруппы данных исследования FOXTROT, о котором было сообщено на ежегодном собрании ASCO в 2019 году, показал, что эффективная частота nCT при КРР у пациентов с MSI-high/dMMR составляла всего 4,7% [29]. У 73,6% больных наблюдалась регрессия опухоли по данным ее патоморфологического исследования, однако у 26,6% пациентов, опухоль которых была с pMMR/MSS, регрессии не было [29]. В статье, опубликованной в журнале *Clinical Cancer Research* за 2020 год, описано использование ПХТ по схеме FOLFOX в качестве режима nCT при раке прямой кишки. Это было сделано в ходе исследования, проведенного в Memorial Sloan Kettering Cancer Center (США). Результаты показали, что прогрессирование опухоли произошло у 29% пациентов в группе MSI-high/dMMR, но ни у одного из пациентов в группе pMMR [30]. Таким образом, оба эти исследования показали, что большинство пациентов с КРР с MSI-high/dMMR не получают преимуществ от режима ПХТ FOLFOX в неоадьюванте.

Для больных МРКРР в рекомендациях Национальной объединенной онкологической сети (NCCN) предложена «неоадьювантная химиолучевая терапия (nCRT) + тотальное мезоректальное иссечение + адьювантная химиотерапия» [31]. Тем не менее существуют различные мнения относительно эффективности nCRT у этих пациентов. Во-первых, nCRT при раке прямой кишки, снижая частоту местных рецидивов, не улучшает долгосрочную выживаемость пациентов. Во-вторых, nCRT при этой опухоли может привести к послеоперационным осложнениям – таким, как несостоятельность анастомоза и плохое заживление раны

промежности, а также к дисфункции мочевого пузыря, потере функции анального сфинктера и сексуальной дисфункции. Наконец, около 20% пациентов с МРКРР нечувствительны к nCRT, и если опухоль после nCRT прогрессирует, такие пациенты могут лишиться возможности радикальной операции. Ретроспективное исследование на материале Национальной базы данных о раке США показало, что послеоперационная частота pCR у пациентов с МРКРР после nCRT составляла 8,9% в группе MSS, а в группе MSI-high – 5,9% (P=0,01). Эти результаты показали, что пациенты МРКРР с MSI-high были менее чувствительны к лучевой терапии и химиотерапии [32].

Лечение КРР продолжает совершенствоваться. Молекулярное генотипирование и определение статуса микросателлитов внесли значительный вклад в разработку прецизионных методов лечения [33]. В мире было проведено обширное исследование влияния терапии анти-PD-1/анти-PD-L1 на неметастатический КРР, в котором было получено множество обнадеживающих результатов [28].

Исследование NICHE

Одногрупповое исследование NICHE из Нидерландов было опубликовано в журнале *Nature Medicine* в 2020 году [34]. В этой работе было обследовано 40 пациентов (21 пациент со статусом dMMR и 19 со статусом pMMR), больных раком толстой кишки I–III стадии. Двойная иммунная неоадьювантная терапия состояла из Ниволумаба в сочетании с Ипилимумабом. Примечательно, что все пациенты в группе dMMR выжили без каких-либо признаков заболевания, при этом средний срок наблюдения составил 8,1 месяца. Эти результаты доказывают, что схема Ниволумаб+Ипилимумаб для пациентов с dMMR, не относящимся к метастатическому КРР, является подходящей неоадьювантной иммунотерапией (nIT), и позволяют предположить, что иммунотерапия может обеспечить длительный лечебный эффект после первоначального положительного эффекта. Кроме того, nIT была безопасной, выполнимой и хорошо переносимой. Исследование NICHE стало первым в использовании nIT для лечения КРР и, следовательно, дало надежду пациентам с MSI-high/dMMR-МРКРР.

На ESMO-2022 были представлены результаты исследования NICHE-2, в котором 112 пациентов с II–III стадией рака ободочной кишки получили одно введение Ипилимумаба 1 мг/кг и два введения Ниволумаба 3 мг/кг с последующей резекцией через 6 недель. Все пациенты были прооперированы, у 67% зафиксирован полный лечебный патоморфоз, а у 95% – выраженный патоморфоз (<10% злокачественных клеток) [35]. Хочется отметить, что при медиане наблюдения 13,1 мес. ни у одного пациента не было зафиксировано прогрессирования болезни при том, что у 87% исходно имелась III стадия заболевания, а адьювантная химиотерапия была проведена лишь у 3 пациентов.

Исследование NICOLE

Исследование NICOLE (NCT04123925) стало первым исследованием, в котором изучалось влияние неоадьювантного Ниволумаба на лечение ранней стадии рака толстой кишки без отбора по статусу MMR. В это исследование были включены 44 пациента с резектабельным раком толстой кишки cT3/T4. Больные экспериментальной группы (86% с MSS) получили 2 цикла Ниволумаба с последующим хирургическим вмешательством, а больным контрольной группы (77% с MSS) проведено хирургическое лечение. Результаты показали, что более чем у 70% пациентов в группе Ниволумаба наблюдалась существенная регрессия опухоли и значительно более высокие уровни неингибирующих CD8- и CD8+ T-клеток [28].

Исследование VOLTAGE-A

Результаты сортировочного исследования фазы II VOLTAGE-A, проведенного в Японии, были опубликованы в Журнале клинической онкологии в 2020 году [36]. В этом исследовании сравнивались результаты лечения пациентов с МРККР в группе MSS и группе MSI-high, а также изучался эффект первоначальной долгосрочной nCRT с последующей nIT, хирургического лечения с последующей адьювантной химиотерапией. Обе группы достигли значимого патологического ответа (Major pathologic response – MPR). По состоянию на январь 2020 года медиана времени наблюдения составила 22,5 месяца для группы MSS и 6,6 месяца для группы MSI-high. В группе MSS у двух пациентов был локальный рецидив и еще у двух – отдаленные метастазы, в то время как в группе MSI-high рецидивов зарегистрировано не было.

Результаты исследования FOWARC показали, что частота pCR mFOLFOX6 в сочетании с предоперационной лучевой терапией составила 28% [37]. Однако это улучшение pCR не сопровождалось улучшением конечной выживаемости. Частота pCR в исследовании VOLTAGE составила 30%, однако успешность этого лечения, а также способность обеспечить улучшение выживаемости пациентов зависит, вероятно, от того, может ли nIT после nCRT активировать их иммунную систему и удалить небольшое остаточное поражение. Необходимо долгосрочное наблюдение выживаемости больных. Хотя размер выборки в исследовании VOLTAGE был небольшим, оно было первым, в котором сравнивалось применение nIT в сочетании с nCRT у пациентов с MSI-high и MSS МРККР. Более того, результаты этого исследования позволили предположить, что лучшей комбинацией биомаркеров для прогнозирования эффективности nIT является позитивность PD-L1 и высокое соотношение клеток CD8+/Treg. Такая комбинация биомаркеров имеет хороший потенциал для использования в последующих исследованиях.

Исследование NRG-GI002

NRG-GI002 является текущей платформой клинических исследований II фазы, которая изучает эффек-

тивность тотальной неоадьювантной терапии (TNT) при КРР [38]. Исследователи оценили действенность и безопасность Пембролизумаба в TNT. Последние данные были представлены устно на ежегодном собрании ASCO-GI 2021 года. Результаты показали, что TNT, состоящая из комбинации Пембролизумаба с nCRT, была безопасной и не приводила к развитию непосредственной токсичности. Тем не менее улучшить показатель неоадьювантной ректальной терапии (NAR) не удалось. В отличие от предыдущего исследования последовательной иммунотерапии после лучевой терапии (VOLTAGE-A), в исследовании NRG-GI002 лучевая терапия и химиотерапия сочетались с иммунотерапией. Пока неизвестно, будет ли это комбинированное лечение повышать чувствительность к лучевой терапии или активировать иммунный ответ в сочетании с BRN, высвобождающих новые антигены в процессе лучевой терапии. Специалисты ожидают поступления новых данных о выживаемости.

Исследование NCT04231552

На ежегодном собрании ASCO-GI в 2021 г. профессор Чжан Тао сообщил об исследовании фазы II отсроченного хирургического лечения КРР после лучевой терапии в сочетании с CAPOX и Камрелизумабом (антитела против PD-1) [39]. Результаты этой работы показали, что у всех пациентов, включенных в исследование, наблюдался очень высокий уровень pCR независимо от статуса MMR. В исследовании NCT04231552 впервые был предложен новый режим неоадьювантного лечения – крупнофракционная лучевая терапия короткого действия в сочетании с химиотерапией и ингибитором PD-1 для больных КРР. Этот режим значительно сократил время и стоимость предоперационной терапии, обеспечил хорошее качество жизни пациентов и, следовательно, явился прекрасной основой для разработки новых стратегий неоадьювантного лечения. Результаты, изложенные профессором Чжан Тао, дарят пациентам с низким или очень низким КРР надежду на сохранение органов и на применение в будущем тактики «Наблюдай и выжидай».

Исследование AVANA

Исследование AVANA представляет собой многоцентровое исследование фазы II, в котором изучается эффективность nCRT в сочетании с Авелумабом (антителом против PD-L1) для лечения местнораспространенного рака прямой кишки [40]. Результаты показывают, что nCRT может стимулировать высвобождение антигена в опухолях с низким содержанием неоантигенов и активировать дендритные клетки, что приводит к опосредованному CD8+ T-лимфоцитами противоопухолевому иммунному ответу. В сочетании с Авелумабом nCRT еще больше увеличила экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках, поэтому исследователи убедительно рекомендовали использовать комбинацию nCRT с ингибиторами контрольных точек. Среди 96 пациентов, у которых можно было

оценить патологический ответ, 22 (23%) достигли pCR и 59 (61,5%) достигли MPR.

Таким образом, пациенты с МРКРР MSI-high/dMMR имеют уникальные клинико-патологические и молекулярно-биологические характеристики, а также, как правило, худший прогноз, чем больные с MSS. Крайне важно рекомендовать всем пациентам с впервые диагностированным местнораспространенным колоректальным раком проходить тестирование на MSI с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также на MMR с использованием иммуногистохимии (ИГХ), так как эта категория больных получает значительное преимущество от лечения ИКТ. Результаты шести приведенных исследований свидетельствуют о том, что MSI-high/dMMR МРКРР неотделим от неоадьювантной терапии, направленной против PD-(L)1. Исследование различных новых комбинаций и мишеней – таких, как химиоиммунотерапия, иммунорадиотерапия, комбинированная иммунотерапия контрольных точек и даже химиоиммунорадиотерапия, – может обеспечить новые направления для поиска наиболее подходящей терапии популяции больных как КРР, так и другими злокачественными опухолями [28].

В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям 2022 г. по лечению рака прямой кишки Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также Практическим рекомендациям RUSSCO, при местнораспространенном раке прямой кишки (T3-4N0-2M0) с микросателлитной нестабильностью (MSI-high) с целью достижения полного клинического эффекта рекомендуется проведение терапии анти-PD-антителами в течение 12–24 недель в режиме монотерапии или терапии комбинацией Ипилимумаба с Ниволумабом в качестве альтернативы другим видам предоперационного лечения. При достижении pCR можно рассмотреть вопрос об отказе от хирургического лечения с возможным продолжением иммунотерапии до 12 месяцев [41].

Неоадьювантная иммунотерапия при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)

Основной тенденцией в области терапевтических методов при НМРЛ являются попытки применения ИКТ на более ранних стадиях опухолевого процесса. Вот и исследование PACIFIC, хорошо известное специалистам, изменило обычную тактику ведения больных местнораспространенным НМРЛ в нерезектабельной III стадии и определило в качестве нового стандарта медицинской помощи проведение консолидирующей терапии Дурвалумабом в течение года после радикальной химиолучевой терапии [42].

В 2021 г. были представлены результаты адьювантного применения Атезолизумаба (исследование IMPower 010), позволившие достоверно повысить медиану безрецидивной выживаемости для больных

с II-III стадиями PD-L1 позитивного и негативного НМРЛ после хирургического лечения и адьювантной химиотерапии [43]. Принципиально сходные результаты были получены и для адьювантного Пембролизумаба в рамках исследования PEARLS [43]. Тем не менее результаты этих работ выявили и существенные различия между характеристиками наиболее чувствительных к адьювантной иммунотерапии групп пациентов, что существенно усложняет интерпретацию этих результатов, а главное – усложняет формирование обобщенного представления о роли ингибиторов PD-1 после радикального удаления опухоли.

В перспективе предстоит оценка вклада неоадьювантной химиоиммунотерапии в лечение пациентов с резектабельными опухолями III стадии. В исследовании NADIM – первой работе, систематически исследовавшей частоту морфологических ответов после применения нескольких введений Ниволумаба, – была выявлена очень высокая (40%) частота полных морфологических регрессов, что определило повышенный интерес именно к предоперационному применению ИКТ [44].

В настоящее время в работах CHECKMATE 816 и NADIM II, стимулированных итогами исследования NADIM, наступил этап получения первых результатов.

Исследование CHECKMATE 816

В это исследование включались больные гистологически подтвержденным НМРЛ со стадиями заболевания от IB (≥ 4 см) до IIIA, определенными в соответствии с 7-м изданием TNM; ECOG 0–1. Необходимым критерием было и наличие биопсии опухоли: оно позволяло определить, кроме морфологии, экспрессию PD-L1 (компания Dako, входящая в состав Agilent Technologies Inc., США, проводит тесты на антитела PD-L1 IHC 28-8), мутационную нагрузку, мутацию EGFR и транслокацию ALK. Больные с активирующими мутациями в исследовании не включались. Все пациенты, включенные в исследование, получали каждые 3 недели по 3 повторяющихся курса предоперационной химиотерапии (Цисплатин/Карбоплатин и Паклитаксел/Пеметрексед для аденокарциномы и Цисплатин/Гемцитабин для плоскоклеточного рака), после чего были рандомизированы в группу Ниволумаба 360 мг в 1 день каждого курса химиотерапии или плацебо. Резекция опухоли выполнялась в течение 6 недель после окончания предоперационной терапии, после чего по решению врача допускалось проведение 4-го курса адьювантной химиотерапии и лучевой терапии. В качестве конечных точек были выбраны частота pCR (отсутствие опухолевых клеток в первичной опухоли и удаленных лимфоузлах) и безрецидивная выживаемость; вторичными были общая выживаемость, частота R0 резекций, токсичность и частота послеоперационных осложнений. В исследование было включено 358 больных с медианой возраста 65 лет, преимущественно мужчины (71%), со стадией IIIA (64%), плоскоклеточным раком (51%) и экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ (50%). Полностью за-

планируемый объем предоперационной терапии получили 94% больных в группе Ниволумаба и 85% – в группе химиотерапии. Хирургическое лечение было выполнено у 83,2% и 71,4% соответственно. Наиболее частыми причинами отказа от оперативного вмешательства были прогрессирование болезни (6,5% и 9,5% соответственно), плохое функциональное состояние и отказы самих больных. Медиана продолжительности времени до выполнения операции и частота пневмонэктомий были ниже в группе Ниволумаба по сравнению с группой химиотерапии; частота выполнения R0 резекций составила 83,2% и 77,8% соответственно. Адьювантную химиотерапию получали 12% и 21% больных соответственно. При минимальном сроке наблюдения 21 мес. медиана безрецидивной выживаемости составила 31,6 мес. в группе Ниволумаба и 20,8 мес. в группе химиотерапии, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 37% (HR=0,63; p=0,005). Показатель двухлетней безрецидивной выживаемости составил 63,8% и 45,3% соответственно. При подгрупповом анализе наибольшее преимущество в увеличении безрецидивной выживаемости было зарегистрировано у больных аденокарциномой IIIA стадии и экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$. Частота pCR составила 24,0% в группе Ниволумаба и 2,2% – химиотерапии. У больных, достигших pCR, двухлетняя безрецидивная выживаемость составила >95%; у пациентов с резидуальной опухолью медиана этого показателя составила 26,6 мес. в группе Ниволумаба и 18,4 мес. в группе химиотерапии. Медиана общей выживаемости не была достигнута в обеих группах, двухлетняя общая выживаемость достигла 82,7% и 70,6% соответственно, что свидетельствует о тенденции уменьшения риска смерти на 43% (HR=0,53; p=0,008). Частота осложнений 3–4 степени при проведении неoadьювантной терапии составила 33,5% в группе Ниволумаба и 36,9% в группе химиотерапии. Среди НЯ чаще всего встречалась нейтропения. Прекращение лечения вследствие токсичности потребовалось у 10% больных в каждой группе. Частота иммуноопосредованных реакций 1–2 степени была низкой; наиболее часто встречалась кожная сыпь (8,5%). Фатальные исходы на фоне лечения были отмечены у 3 больных в группе химиотерапии. Выполнение операции было задержано по причине токсичности у 3,4% больных в группе Ниволумаба и у 5,1% в группе химиотерапии. Послеоперационные осложнения 3–4 степени были зарегистрированы у 11,4% и 14,8% больных соответственно. У двух больных в группе Ниволумаба в послеоперационном периоде наступила смерть в результате тромбоза и разрыва аорты. На основании проведенного исследования авторы сделали вывод, что добавление Ниволумаба к неoadьювантной химиотерапии обеспечивает большую частоту pCR и улучшает безрецидивную выживаемость без значимого увеличения токсичности и частоты послеоперационных осложнений. Еще одним выводом стала констатация

очевидного: выигрыш от добавления Ниволумаба получили только больные с экспрессией PD-L1. Увеличение безрецидивной выживаемости в значительной степени происходило за счет 24% больных, достигших pCR. У 76% больных с резидуальной опухолью прогноз остался неблагоприятным, так как у половины из них было зарегистрировано прогрессирование заболевания в течение 2,5 лет после хирургического лечения [45].

Исследование NADIM II

Показатели, полученные к настоящему времени в исследовании NADIM II, как выяснилось, свидетельствовали о тенденции к достижению очень высокой эффективности – 36,8% pCR и 52,6% MPR [46]. Тем не менее связь между pCR, достигнутым методом иммунотерапии, и длительной выживаемостью без рецидива заболевания требовала подтверждения. И в 2023 г. были представлены первые результаты, подтверждающие эту взаимосвязь. Среди больных, достигших pCR на фоне химиоиммунотерапии, медиана времени без прогрессирования не была достигнута, в то время как для больных без pCR она составила 27,8 мес. Любопытно, что в отличие от вероятности достижения, роль pCR была одинаковой для больных с PD-L1 (как <1%, так и ≥ 1). Очевидно, следующим этапом оптимизации такого варианта лечения будет подтвержденное излечение хотя бы части пациентов с помощью предоперационной химиоиммунотерапии.

Метод неoadьювантной химиоиммунотерапии, представленный в описанных выше исследованиях, был не единственным, и попытки его оптимизации уже начаты. Так, в 2023 г. была представлена работа, изучавшая вопрос оптимальной длительности (2 против 3 циклов) ХИТ. Несмотря на отсутствие достоверных различий, тенденция частоты pCR, равно как и MPR свидетельствует в пользу 3 циклов [47].

Исследование NEOSTAR

В исследовании II фазы NEOSTAR использование комбинации Ниволумаба и Ипилимумаба в качестве неoadьювантной терапии увеличило частоту pCR до 38% по сравнению с 10% при назначении только Ниволумаба [48]. Эта комбинация рекомендована для дальнейшего изучения в качестве предоперационной терапии, в том числе и вместе с химиотерапией. Принципиальная возможность их совместного использования была продемонстрирована в исследовании CheckMate 9LA у больных метастатическим НМРЛ [49].

Исследование COAST

Недавно опубликованные результаты исследования фазы II COAST показывают, что комбинация Дурвалумаба с Олеклумабом или Монализумабом обеспечивает лучшую ВВП, чем монотерапия Дурвалумабом. Это выдвигает комбинации иммунотерапевтических препаратов в качестве новой возможности улучшить терапию больных в III стадии НМРЛ.

Также изучаются результаты предоперационного применения и новых лекарственных средств. Тори-

плимаб в комбинации с цитостатическим дуплетом был изучен у пациентов с местнораспространенным резектабельным НМРЛ IIIA и IIIB (сТЗ-4N2). В рамках этой работы одно- и двухлетняя безрецидивная выживаемость после 3 циклов неоадьювантного лечения и хирургического удаления составила 87,8% и 67,9% соответственно. У половины пациентов был зарегистрирован полный патоморфологический регресс, а аналогичные показатели безрецидивной выживаемости для этой группы составили 95% и 76,9%. В то же время при использовании Кармелизумаба в комбинации с Nab-паклитакселом и препаратами платины частота полного ответа составила 38,5%, а полного патоморфологического регресса – 19,2%.

Исследование INCREASE

Нельзя не обратить внимание на впервые представленные результаты исследования INCREASE, в котором больным с погранично резектабельными опухолями сТЗ-4 проводилась стандартная химиолучевая терапия, дополненная Ипилимумабом и Ниволумабом. Подобный агрессивный подход позволил достичь полного патоморфологического регресса у 63%, а значительного – у 79% больных.

Таким образом, вышеприведенные результаты исследований требуют дальнейшего детального изучения для определения оптимального режима предоперационной химиоиммунотерапии для лечения операбельных больных НМРЛ.

Неспецифическая иммулотропная терапия

Нет никаких сомнений, что онкологический пациент – это иммунокомпрометированный больной, а каждая стадия опухолевого процесса коррелирует с тяжестью иммунологических нарушений, представляя собой особую форму вторичного иммунодефицита [50]. Уже на самых ранних этапах лечения существует объективная необходимость борьбы со вторичным иммунодефицитом онкологического пациента с применением методов неспецифической иммунокоррекции. К сожалению, несмотря на большое количество методологий и препаратов, существующих в Российской Федерации, этот вид сопроводительной терапии до сих пор не внедрен в широкую клиническую практику.

Иммуномодуляторы

Эта группа препаратов подразделяется на низкомолекулярные и высокомолекулярные. К первым относятся Галавит, Гепон, Глутаксим и Аллоферон. Из высокомолекулярных соединений к настоящему времени зарегистрирован только один препарат – азокисмера бромид (Полиоксидоний).

Гепон

Синтетический пептид Гепон оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. В основе этих видов активности препарата лежат такие меха-

низмы, как мобилизация и активация клеток моноцитарно-макрофагального ряда, индукция синтеза ИФН- α и - β , подавление репликации вирусов в клетке, ингибирование продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО и стимуляция синтеза антител к различным антигенам инфекционной природы. Влияние Гепона на механизмы иммунной защиты выражается в повышении устойчивости организма к патогенным и условно-патогенным вирусам, бактериям и грибам. Этот препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), уменьшая концентрацию вируса в крови, увеличивая содержание CD4 Т-и NK-клеток в крови, повышая функциональную активность CD8 Т-киллеров и уровень антител к ВИЧ и возбудителям оппортунистических инфекций. Целесообразно рассмотреть возможность применения Гепона в комплексной терапии онкологических больных с ВИЧ-инфекцией.

Глутоксим

Также достаточно привлекательным для включения в схемы лечения онкологического пациента является, на наш взгляд, препарат Глутоксим – синтетический аналог окисленного глутатиона (дисульфид глутатиона), который вместе с восстановленной формой глутатиона образует в клетке одну из основных редокс-систем, осуществляющих регуляцию множества клеточных функций [51]. Препарат разрешен к применению в онкологической практике. Согласно официальной инструкции производителя, препарат может быть применен в составе комплексной терапии злокачественных опухолей для профилактики и лечения токсических проявлений химио- и лучевой терапии (способствует снижению гемо- и гепатотоксического действия). Включение Глутоксима в стандартную периоперационную терапию больных, прооперированных по поводу рака молочной железы, привело к достоверно более коротким срокам заживления операционной раны (в основной группе – $33,0 \pm 1,1$ суток, в контрольной – $39,1 \pm 0,9$, $p < 0,001$), что свидетельствует о положительном влиянии Глутоксима на репаративные процессы у больных, перенесших радикальное хирургическое лечение. Проведенное исследование позволило авторам не без основания рекомендовать препарат Глутоксим в качестве сопроводительной терапии при химиотерапевтическом и хирургическом лечении пациенток как с местнораспространенным, так и с диссеминированным раком молочной железы [52].

Галавит

Основные фармакологические эффекты Галавита – иммунорегулятора разнонаправленного действия, – связаны с влиянием на функциональную активность макрофагов, а также с регуляцией функционально-метаболической активности клеток врожденного и адаптивного иммунитета (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров и др.). Восста-

навливая пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, препарат повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций. В контексте гуморального иммунитета Галавит нормализует процесс образования антител, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ) клетками-продуцентами. В экспериментах *in vivo* была продемонстрирована противоопухолевая и антиметастатическая активность Галавита. Так, в МРНЦ им. А.Ф. Цыба провели экспериментальное изучение противоопухолевой активности и влияния Галавита на рост и метастазирование экспериментальной карциномы Льюиса. Эффективность Галавита была исследована в качестве средства монотерапии, а также в сочетании его с противоопухолевым препаратом Циклофосфаном. Существует острая необходимость дальнейшего изучения противоопухолевых свойств препарата при метастатических раках. Уже показано, что применение Галавита на фоне химиотерапии по схеме CAF у 56 больных диссеминированным раком молочной железы привело к улучшению иммунного статуса пациенток, уменьшило их восприимчивость к инфекционным агентам и повысило качество жизни больных [53].

Полиоксидоний

Особого внимания к использованию в онкологической практике заслуживает еще один иммунокорректор с разнонаправленным действием – высокомолекулярный химически чистый иммуномодулятор со свойствами иммуноадьюванта Полиоксидоний (ПО). Этот препарат обладает доказанной разнонаправленностью действия на иммунную систему и обеспечивает нейтрализацию и вывод из организма токсических соединений (включая металлы и различные токсины), превосходя Гемодез, Полиглокин, Альбумин и др.; ковалентное связывание с антигенами (в т. ч. вакцинами). Эти свойства делают его идеальным пролонгированным носителем, определяя ПО как иммуноадьювант (к примеру, включение ПО в вакцину Гриппол обеспечивает увеличение иммуногенности и стабильности антигенов, позволяет повысить иммунологическую память, существенно снизить прививочную дозу антигенов, повысить устойчивость организма к другим инфекциям за счет коррекции иммунного статуса).

Именно этот препарат наиболее активно исследовался у онкологических пациентов в различных режимах. С учетом смены тенденций в лечении онкологических больных и все более частого применения ХТ в неoadьювантном режиме при ряде нозологических форм, была изучена возможность применения препарата в предоперационном периоде у больных с РМЖ.

Целью исследования была оценка влияния ПО на опухолевое микроокружение. В исследование были включены 20 больных раком молочной железы, подтвержденным морфоиммуногистохимическим исследованием материала кор-биопсии, получивших терапию ПО с последующим оперативным лечением. Внутримышечное введение в разовой дозе 12 мг проводилось в 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й дни (1-й день – день кор-биопсии). Резекцию молочной железы осуществляли на следующий день после последнего введения препарата. Авторами отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов. Ни у кого из больных во время проведения иммуномодулирующей терапии и в послеоперационном периоде не было зафиксировано инфекционных заболеваний. При ИГХ-оценке интратуморальных лимфоцитов в материале кор-биопсии и операционном материале опухоли было установлено, что ПО обладает иммуномодулирующим действием на интратуморальные клетки. Дополнительно установили, что препарат оказывает положительный эффект в отношении опухоли (индукция патоморфоза), ассоциируемый с субпопуляцией интратуморальных CD4+ лимфоцитов и снижением индекса CD8/CD4. По результатам гистологического исследования хирургически удаленной опухоли после проведения иммунотерапии Полиоксидонием у 30% больных был отмечен лечебный патоморфоз (градация по шкале Лавниковой). Так, у трех больных – I степени (более 50% опухолевой паренхимы сохранено), у двух больных – II степени (сохранено 20–50% опухолевой паренхимы), а у одной больной выявлено полное отсутствие опухолевой паренхимы в удаленной ткани молочной железы (патоморфоз IV степени) [54].

Возможности применения терапевтических вакцин

Несмотря на все попытки определить наиболее значимые опухолевые антигены для большинства злокачественных новообразований, эта проблема остается недостаточно изученной. Именно по этой причине многие подходы при создании вакцин в онкологии основываются на опухолевых клетках как источнике антигенов. Эффективность клеточной вакцинации зависит от способности организма формировать более стойкий иммунитет против опухолевых антигенов, чем против собственных антигенов, экспрессируемых в пределах опухоли.

Клеточные раковые вакцины первого поколения состояли из убитых немодифицированных опухолевых клеток или опухолевых лизатов, смешанных с адьювантами, такими как *Bacillus Calmette Guerin* (BCG), *Corynebacterium parvum* или с вирусом болезни Ньюкастла. Результаты этих исследований можно интерпретировать двояко: с одной стороны, они свидетельствуют о низкой эффективности метода, но с другой – также и о принципиальной возмож-

ности получения с помощью противоопухолевых вакцин объективных лечебных эффектов, в том числе с полным исчезновением или уменьшением более чем на 50% клинических проявлений заболевания (полный, частичный регресс). Однако реальная, зарегистрированная эффективность от таких вакцин оказалась значительно ниже ожидаемой, что привело к ограничению исследований в этом направлении вплоть до временного отказа от использования данного метода [55].

Кроме аутологичных вакцин на основе опухолевых клеток больного сегодня применяются пептидные вакцины и ДНК-вакцины. Изучается также переносимость и эффективность аллогенных и ксеногенных вакцин [56].

Важно, что применение этих вакцин не сопровождается системной токсичностью и индуцирует пролиферативный и цитолитический ответ лимфоцитов крови против модифицированных и неизмененных опухолевых клеток. Вероятно, преодолеть ограниченные возможности вакцин, описанных выше, могли бы вирусные и бактериальные антигенные вакцины и адъювантная терапия цитокинами. Однако их разработка все еще находится на ранних стадиях.

Адоптивная клеточная терапия (АИТ)

При этом подходе иммунные клетки (аутологичные или аллогенные) генетически модифицируются или обрабатываются химическими веществами *ex vivo* для усиления их активности, а затем повторно вводятся пациенту с целью улучшения противоопухолевого ответа иммунной системы. В качестве альтернативного источника клеток для АИТ используются мононуклеарные клетки крови пациента или пуповинной крови. Разработано несколько стратегий для индукции дифференцировки различных иммунных клеток из стволовых кроветворных клеток.

В МРНЦ им А.Ф. Цыба проводятся исследования по изучению переносимости и эффективности сопроводительной АИТ активированными цитотоксическими лимфоцитами у онкологических больных [57]. К настоящему моменту в исследование включен 61 пациент с диссеминированными формами рака ЖКТ в возрасте от 25 до 79 лет (средний возраст 54 года). У 23 пациентов диагностирован КРР. АИТ состояла из нескольких последовательных внутрикожных введений, активированных с помощью комбинации цитокинов (ИЛ-2+ ИЛ-12 или ИЛ-2+ИЛ-15) *in vitro* лимфоцитов в несколько точек паравертебрально на 3-й, 5-й, 7-й и 9-й дни после активации в количестве 2–10 млн. Продолжительность одного курса АИТ в среднем длилась 1–3 месяца. Всем больным было проведено от 1 до 8 курсов АИТ. Выявлена безопасность использования активированных лимфоцитов для адоптивной иммунотерапии. У трех пациентов (4,8%) был зафиксирован частичный регресс (уменьшение первичного очага и метастатических очагов

на 15–30%) продолжительностью 7–10 месяцев. Одна больная неоперабельным раком поджелудочной железы IV стадии получила 8 курсов АИТ параллельно с химиотерапией. У десяти больных (43,4%) была зафиксирована стабилизация болезни. Продолжительность эффекта составила от 2 до 21 месяцев. Максимальное время наблюдения составило 37 мес. Среди больных с ответом, полученным на лечение, медиана его продолжительности составила 9,7 мес. Медиана времени до достижения клинического ответа составила в среднем 2,1 мес. [58].

Приведенные результаты демонстрируют положительный эффект АИТ, который может способствовать снижению риска метастазирования и рецидива опухолевого роста. Кроме того, в сочетании с химиотерапией метод обеспечивает полноценность реализации противоопухолевого лечения с меньшим количеством побочных эффектов.

Иммунотерапия на основе цитокинов

На тему применения цитокинов у онкологических больных было проведено огромное количество исследований, однако открытие ингибиторов контрольных точек сместило фокус научного и практического интереса. Тем не менее цитокинотерапия является одним из многообещающих разделов иммунотропной терапии в онкологии, несмотря на сложность разработок, связанную с плеойотропностью цитокинов, что выражается в большом количестве и спектре побочных эффектов.

Результаты клинических испытаний показали, что добавление к традиционной химиотерапии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и IL-2 (режим GOLFIG) приводит к увеличению общей выживаемости и длительной ремиссии у больных КРР [59].

Исследования российских ученых продемонстрировали, что включение рекомбинантного IL-2 (Ронколейкин) в схемы комплексной терапии распространенного КРР совместно с традиционной химиотерапией позволяет добиться положительного эффекта у 77,2% пациентов, а также приводит к задержке роста печеночных метастазов и уменьшению их размеров при комбинации этого иммунопрепарата с регионарной артериальной химиоэмболизацией [60].

Особого внимания также заслуживает российский препарат Рефнол, рекомбинантный препарат, полученный путем слияния генов фактора некроза опухоли (ФНО) и тимозина альфа 1. Этот препарат продемонстрировал небольшую системную токсичность, сохранив при этом противоопухолевые способности природного ФНО и получив новые иммуностимулирующие свойства. С 2006 года препарат зарегистрирован и разрешен для применения у онкологических пациентов. Его клинические исследования продолжаются.

Заключение

В последние десятилетия противоопухолевая иммунотерапия превратилась из многообещающего терапевтического варианта в надежную клиническую реальность. Многие схемы иммунотерапии одобрены в настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейским агентством по лекарственным средствам для применения у больных раком, множество других оценивается в клинических исследованиях в качестве самостоятельного применения или в сочетании с традиционными методами лечения. При этом существенно, что наи-

более раннее применение различных методов иммунотропной терапии было признано оправданным и перспективным, а с учетом собственного опыта авторы считают целесообразным и более широкое использование адоптивной клеточной иммунотерапии цитокин-активированными лимфоцитами, комбинации препаратов цитокинов и иммуноадьювантов в комплексном лечении метастатических и диссеминированных форм рака. Важным представляется клиническое продвижение комплексных подходов к терапии онкологических пациентов, в которые будут интегрированы принципы иммунотропной терапии – в первую очередь в неоадьювантном режиме.

Список литературы

1. Eggermont A.M. Can immuno-oncology offer a truly pan-tumour approach to therapy? // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23, suppl. 8. – P. 53–57.
2. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Nat Rev Cancer.* – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 252–264.
3. Guo Z.S., Lu B., Guo Z., Giebl E., Feist M., Dai E., Liu W., Storkus W.J., He Y., Liu Z., Bartlett D.L. Vaccinia virus-mediated cancer immunotherapy: cancer vaccines and oncolytics // *J Immunother Cancer.* – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 6.
4. Kimiz-Gebologlu I., Gulce-Iz S., Biray-Avci C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy // *Mol Biol Rep.* – 2018. – Vol. 45, № 6. – P. 2935–2940.
5. Norwell A. In: Prendergast G.C., Jaffee E.M. Components of the Immune System // *Cancer Immunotherapy. Immune Suppression and Tumor Growth.* – 2013. – Vol. 684, № 2. – P. 11–24.
6. Disis M.L. Immune regulation of cancer // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 29. – P. 4531–8.
7. May K.F., Jinushi M., Dranoff G. Immunosurveillance: innate and adaptive antitumor immunity // *Cancer Immunother.* – 2013. – Vol. 684, № 2. – P. 101–113.
8. Murphy K. Janeway's Immunobiology – New York, NY: Garland Science. – 2012. – Vol. 868, № 8.
9. Quezada S.A., Peggs K.S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer // *Br J Cancer.* – 2013. – Vol. 108, № 8. – P. 1560–5.
10. Dougan M., Dranoff G., Dougan S.K. Cancer Immunotherapy: Beyond Checkpoint Blockade // *Annu Rev Cancer Biol.* – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 55–75.
11. Dai L., Li K., Li M., Zhao X., Luo Z., Lu L., Luo Y., Cai K. Size/Charge Changeable Acidity-Responsive Micelleplex for Photodynamic-Improved PD-L1 Immunotherapy with Enhanced Tumor Penetration // *Advanced Functional Materials.* – 2018. – Vol. 28. – P. 1707249.
12. Sharma P., Allison J.P. The future of immune checkpoint therapy // *Science.* – 2015. – Vol. 348, № 3. – P. 56–61.
13. Yang C., Xia B.R., Zhang Z.C., Zhang Y.J., Lou G., Jin W.L. Immunotherapy for Ovarian Cancer: Adjuvant, Combination, and Neoadjuvant // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11, № 57786.
14. Topalian S.L., Taube J.M., Pardoll D.M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy // *Science.* – 2020. – Vol. 367, № 367. – P. 6477.
15. Robert C. Is earlier better for melanoma checkpoint blockade? // *Nat Med.* – 2018. – Vol. 24, № 11. – P. 1645–1648.
16. Liu J., Blake S.J., Yong M.C., Harjunpää H., Ngiew S.F., Takeda K., Young A., O'Donnell J.S., Allen S., Smyth M.J., Teng M.W. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease // *Cancer Discov.* – 2016. – Vol. 6, № 12. – P. 1382–1399.
17. Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N., Anagnostou V., Cottrell T.R., Hellmann M.D., Zaburak M., Yang S.C., Jones D.R., Broderick S., Battafarano R.J., Velez M.J., Rebkman N., Olab Z., Naidoo J., Marrone K.A., Verde F., Guo H., Zhang J., Caushi J.X., Chan H.Y., Sidhom J.W., Scharpf R.B., White J., Gabrielson E., Wang H., Rosner G.L., Rusch V., Wolchok J.D., Merghoub T., Taube J.M., Velculescu V.E., Topalian S.L., Brahmer J.R., Pardoll D.M. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378, № 21. – P. 1976–1986.
18. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., Davies M.A., Ross M.I., Glitza I.C., Cormier J.N., Lewis C., Hwu W.J., Hanna E., Diab A., Wong M.K., Royal R., Gross N., Weber R., Lai S.Y., Eblers R., Blando J., Milton D.R., Woodman S., Kageyama R., Wells D.K., Hwu P., Patel S.P., Lucci A., Hessel A., Lee J.E., Gershenwald J., Simpson L., Burton E.M., Posada L., Haydu L., Wang L., Zhang S., Lazar A.J., Hudgens C.W., Gopalakrishnan V., Reuben A., Andrews M.C., Spencer C.N., Prieto V., Sharma P., Allison J., Tetzlaff M.T., Wargo J.A. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma // *Nat Med.* – 2018. – Vol. 24, № 11. – P. 1649–1654.

19. Schalper K.A., Rodriguez-Ruiz M.E., Diez-Valle R., López-Janeiro A., Porciuncula A., Idoate M.A., Inogés S., de Andrea C., López-Díaz de Cerio A., Tejada S., Berraondo P., Villarroya-Espindola F., Choi J., Gúrpide A., Giraldez M., Goicoechea I., Gallego Perez-Larraya J., Sanmamed M.F., Perez-Gracia J.L., Melero I. Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma // *Nat Med.* – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 470–476.
20. Tang C., Wang X., Sob H., Seyedin S., Cortez M.A., Krishnan S., Massarelli E., Hong D., Naing A., Diab A., Gomez D., Ye H., Heymach J., Komaki R., Allison J.P., Sharma P., Welsh J.W. Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors? // *Cancer Immunol Res.* – 2014. – Vol. 2, № 9. – P. 831–8.
21. Ascierto P.A., Del Vecchio M., Mandalá M., Gogas H., Arance A.M., Dalle S., Cowey C.L., Schenker M., Grob J.J., Chiarion-Sileni V., Márquez-Rodas I., Butler M.O., Maio M., Middleton M.R., de la Cruz-Merino L., Arenberger P., Atkinson V., Hill A., Fecher L.A., Millward M., Khusbalani N.I., Queirolo P., Lobo M., de Pril V., Loffredo J., Larkin J., Weber J. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. 1465–1477.
22. Loibl S., Untch M., Burchardi N., Huober J., Sinn B.V., Blohmer J.U., Grischke E.M., Furlanetto J., Tesch H., Hanusch C., Engels K., Rezaei M., Jackisch C., Schmitt W.D., von Minckwitz G., Thomalla J., Kimmell S., Rautenberg B., Fasching P.A., Weber K., Rhiem K., Denkert C., Schneeweiss A. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study // *Ann Oncol.* – 2019. – Vol. 30, № 8. – P. 1279–1288.
23. Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C., Berger R., Gupta S., Geva R., Pusztai L., Pathiraja K., Aktan G., Cheng J.D., Karantza V., Buisseret L. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34, № 21. – P. 2460–7.
24. Mittendorf E.A., Zhang H., Barrios C.H., Saji S., Jung K.H., Hegg R., Koehler A., Sobn J., Iwata H., Telli M.L., Ferrario C., Punie K., Penault-Llorca F., Patel S., Duc A.N., Liste-Hermoso M., Maiya V., Molinero L., Chui S.Y., Harbeck N. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396, № 10257. – P. 1090–1100.
25. Gianni L., Huang C.S., Egle D., Bermejo B., Zamagni C., Thill M., Anton A., Zambelli S., Bianchini G., Russo S., Ciruelos E.M., Greil R., Semiglazov V., Colleoni M., Kelly C., Mariani G., Del Mastro L., Maffei I., Valagussa P., Viale G. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study // *Ann Oncol.* – 2022. – Vol. 33, № 5. – P. 534–543.
26. Loi S., et al. A randomized, double-blind trial of nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by adjuvant endocrine therapy (ET) ± NIVO in patients (pts) with high-risk, ER+ HER2–primary breast cancer (BC). ESMO Congress 2023, LBA20.
27. Cardoso F., et al. KEYNOTE-756: Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + chemotherapy (chemo), followed by adjuvant pembro or pbo + endocrine therapy (ET) for early-stage high-risk ER+/HER2– breast cancer. ESMO Congress 2023, LBA21.
28. Zhang X., Wu T., Cai X., Dong J., Xia C., Zhou Y., Ding R., Yang R., Tan J., Zhang L., Zhang Y., Wang Y., Dong C., Li Y. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 795972.
29. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13, № 11. – P. 1152–60.
30. Cercek A., Dos Santos Fernandes G., Roxburgh C.S., Ganesh K., Ng S., Sanchez-Vega F., Yaeger N., Segal N.H., Reidy-Lagunes D.L., Varghese A.M., Markowitz A., Wu C., Szeglin B., Sauvè C.G., Salo-Mullen E., Tran C., Patel Z., Krishnan A., Tkachuk K., Nash G.M., Guillem J., Paty P.B., Shia J., Schultz N., Garcia-Aguilar J., Diaz L.A., Goodman K., Saltz L.B., Weiser M.R., Smith J.J., Stadler Z.K. Mismatch Repair-Deficient Rectal Cancer and Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy // *Clin Cancer Res.* – 2020. – Vol. 26, № 13. – P. 3271–3279.
31. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Cederquist L., Chen Y.J., Ciombor K.K., Cohen S., Cooper H.S., Deming D., Engstrom P.F., Grem J.L., Grothey A., Hochster H.S., Hoffe S., Hunt S., Kamel A., Kirilcuk N., Krishnamurthi S., Messersmith W.A., Meyerhardt J., Mulcahy M.F., Murphy J.D., Nurkin S., Saltz L., Sharma S., Shibata D., Skibber J.M., Sofocleous C.T., Stoffel E.M., Stotsky-Himelfarb E., Willett C.G., Wutrick E., Gregory K.M., Gurski L., Freedman-Cass D.A. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2018. – Vol. 16, № 7. – P. 874–901.
32. Al-Sukhni E., Attwood K., Mattson D.M., Gabriel E., Nurkin S.J. Predictors of Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer // *Ann Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 1177–86.
33. Malone E.R., Oliva M., Sabatini P.J.B., Stockley T.L., Siu L.L. Molecular profiling for precision cancer therapies // *Genome Med.* – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 8.
34. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., Van den Berg J.G., Aalbers A.G., Sikorska K., Lopez-Yurda M., Grootsholten C., Beets G.L., Snaebjornsson P., Maas M., Mertz M., Veninga V., Bounova G., Broeks A., Beets-Tan R.G., de Wijkerslooth T.R., van Lent A.U., Marsman H.A., Nuijten E., Kok N.F., Kuiper M., Verbeek W.H., Kok M., Van Leerdam M.E., Schumacher T.N., Voest E.E., Haanen J.B. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers // *Nat Med.* – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 566–576.

35. Yuki S., Bando H., Tsukada Y., Inamori K., Komatsu Y., Homma S., Uemura M., Kato T., Kotani D., Fukuoka S., Nakamura N., Fukui M., Wakabayashi M., Kojima M., Sato A., Togashi Y., Nishikawa H., Ito M., Yoshino T. Short-Term Results of VOLTAGE-A: Nivolumab Monotherapy and Subsequent Radical Surgery Following Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer // *J Clin Oncol.* – 2020. – Vol. 38(15 suppl). – P. 4100.
36. Cheng Y.K., Qin Q.Y., Huang X.Y., Lan P., Wang L., Gao X., Ma T.H. Effect of interval between preoperative radiotherapy and surgery on clinical outcome and radiation proctitis in rectal cancer from FOWARC trial // *Cancer Med.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 912–919.
37. Deng Y., Chi P., Lan P., Wang L., Chen W., Cui L., Chen D., Cao J., Wei H., Peng X., Huang Z., Cai G., Zhao R., Huang Z., Xu L., Zhou H., Wei Y., Zhang H., Zheng J., Huang Y., Zhou Z., Cai Y., Kang L., Huang M., Wu X., Peng J., Ren D., Wang J. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 34. – P. 3223–3233.
38. Rabma O.E., Yothers G., Hong T.S., Russell M.M., You Y.N., Parker W., Jacobs S.A., Colangelo L.H., Lucas P.C., Gollub M.J., Hall W.A., Kachnic L.A., Vijayvergia N., O'Rourke M.A., Faller B.A., Valicenti R.K., Schefter T.E., George S., Kainthla R., Stella P.J., Sigurdson E., Wolmark N., George T.J. Use of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results From the Pembrolizumab Arm of a Phase 2 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* – 2021. – Vol. 7, № 8. – P. 1225–1230.
39. Wang Y.Q., Shen L.J., Wan J.F., Zhang H., Wang Y., Wu X., Wang J.W., Wang R.J., Sun Y.Q., Tong T., Huang D., Wang L., Sheng W.Q., Zhang X., Cai G.X., Xu Y., Cai S.J., Zhang Z., Xia F. [Short-course radiotherapy combined with CAPOX and PD-1 inhibitor for the total neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer: the preliminary single-center findings of a prospective, multicentre, randomized phase II trial (TORCH)] // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2023. – Vol. 26, № 5. – P. 448–458.
40. Salvatore L., Bensi M., Corallo S., Bergamo F., Pellegrini I., Rasola C., Borelli B., Tamburini E., Randon G., Galuppo S., Boccaccino A., Giuseppe V.M., Auriemma A., Fea E., Barbara C., Bustreo S., Smioldo V., Barbaro B., Antonietta G.M., Tortora G. Phase II Study of Preoperative (PREOP) Chemoradiotherapy (CTRT) Plus Avelumab (AVE) in Patients (PTS) With Locally Advanced Rectal Cancer (LARC): The AVANA Study // *J Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 39 (no. 15 suppl). – P. 3511.
41. Клинические рекомендации «Рак прямой кишки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022 г. – [Электронный источник]. – <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/07/rak-pryamoi-kishki.pdf>. Дата обращения: 27.11.2023.
42. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R., Kurata T., Chiappori A., Lee K.H., de Wit M., Cho B.C., Bourbaba M., Quantin X., Tokito T., Mekhail T., Planchard D., Kim Y.C., Karapetis C.S., Hiret S., Ostoros G., Kubota K., Gray J.E., Paz-Ares L., de Castro Carpeño J., Faivre-Finn C., Reck M., Vansteenkiste J., Spigel D.R., Wadsworth C., Melillo G., Taboada M., Dennis P.A., Özgüroğlu M.; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379, № 24. – P. 2342–2350.
43. Felip E., Altorki N., Zhou C., Csösz T., Vynnychenko I., Goloborodko O., Luft A., Akopov A., Martinez-Marti A., Kenmotsu H., Chen Y.M., Chella A., Sugawara S., Voong D., Wu F., Yi J., Deng Y., McClelland M., Bennett E., Güllitz B., Wakelee H.; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398, № 10308. – P. 1344–1357.
44. Provencio M., Serna-Blasco R., Nadal E., Insa A., Garcia-Campelo M.R., Casal Rubio J., Dómine M., Majem M., Rodríguez-Abreu D., Martínez-Marti A., De Castro Carpeño J., Cobo M., López Vivanco G., Del Barco E., Bernabé Caro R., Viñolas N., Barneto Aranda I., Viteri S., Pereira E., Royuela A., Calvo V., Martín-López J., Garcia-García F., Casarrubios M., Franco F., Sánchez-Herrero E., Massuti B., Cruz-Bermúdez A., Romero A. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial) // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 25. – P. 2924–2933.
45. Forde P.M., Spicer J., Lu S., Provencio M., Mitsudomi T., Awad M.M., Felip E., Broderick S.R., Brahmer J.R., Swanson S.J., Kerr K., Wang C., Ciuleanu T.E., Saylor G.B., Tanaka F., Ito H., Chen K.N., Liberman M., Vokes E.E., Taube J.M., Dorange C., Cai J., Fiore J., Jarkowski A., Balli D., Sausen M., Pandya D., Calvet C.Y., Girard N.; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 386, № 21. – P. 1973–1985.
46. Kato K., Cho B.C., Takahashi M., Okada M., Lin C.Y., Chin K., Kadowaki S., Abn M.J., Hamamoto Y., Doki Y., Yen C.C., Kubota Y., Kim S.B., Hsu C.H., Holved E., Xynos I., Kodani M., Kitagawa Y. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 1506–1517.
47. Shao M., Yao J., Wang Y., Zhao L., Li B., Li L., Wu Z., Chen Z., Fan J., Qiu F. Two vs three cycles of neoadjuvant sintilimab plus chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: neoSCORE trial // *Signal Transduct Target Ther.* – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 146.
48. Provencio M., Nadal E., Insa A., Garcia-Campelo M.R., Casal-Rubio J., Dómine M., Majem M., Rodríguez-Abreu D., Martínez-Marti A., De Castro Carpeño J., Cobo M., López Vivanco G., Del Barco E., Bernabé Caro R., Viñolas N., Barneto Aranda I., Viteri S., Pereira E., Royuela A., Casarrubios M., Salas Antón C., Parra E.R., Wistuba I., Calvo V., Laza-Briviesca R., Romero A., Massuti B., Cruz-Bermúdez A. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. 1413–1422.

49. Paz-Ares L., Ciuleanu T.E., Cobo M., Schenker M., Zurawski B., Menezes J., Richardet E., Bennouna J., Felip E., Juan-Vidal O., Alexandru A., Sakai H., Lingua A., Salman P., Souquet P.J., De Marchi P., Martin C., Pérol M., Scherpereel A., Lu S., John T., Carbone D.P., Meadows-Sbropshire S., Agrawal S., Oukessou A., Yan J., Reck M. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 198–211.
50. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // *Science.* – 2011. – Vol. 331, № 6024. – P. 1565–70.
51. Filomeni G., Rotilio G., Cirio M.R. Cell signalling and the glutathione redox system // *Biochem Pharmacol.* – 2002. – Vol. 64, № 5–6. – P. 1057–64.
52. Шемеровский А.К. Роль глутоксима в химиотерапевтическом и хирургическом лечении рака молочной железы автореф. канд. дисс. – СПб. – 2013. – 27 с.
53. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б., и др. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 78–84.
54. Шамилов Ф.А., Ельшина Г.А., Буров Д.А., Вишневская Я.В., Чхиквадзе Н.В., Зернов Д.И., Тимошенко В.В., Сельчук В.Ю., Тулицын Н.Н. Влияние Полиоксидония на субпопуляции интратуморальных лимфоцитов у больных раком молочной железы // *Иммунология.* – 2013. – № 4. – С. 207–211.
55. Arora S.P., Mabalingam D. Immunotherapy in colorectal cancer: for the select few or all? // *J Gastrointest Oncol.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 170–179.
56. Seledtsova G.V., Shishkov A.A., Kaschenko E.A., Seledtsov V.I. Xenogeneic cell-based vaccine therapy for colorectal cancer: Safety, association of clinical effects with vaccine-induced immune responses // *Biomed Pharmacother.* – 2016. – Vol. 24. – P. 1247–1252.
57. Абакушина Е.В., Пасова И.А., Почуев Т.П., Евдокимов Л.В., Бердов Б.А., Каприн А.Д. Адоптивная иммунотерапия активированными лимфоцитами в комплексной терапии больных раком желудочно-кишечного тракта // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2017. – Т. 16 (S1). – С. 3.
58. Abakushina E.V., Gelm Y.V., Pasova I.A., Bazhin A.V. Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of Colorectal Cancer // *Biochemistry (Mosc).* – 2019. – Vol. 84, № 7. – P. 720–728.
59. Kit O.I., Kirichenko E.Y., Novikova I.A., Maksimov A.Y., Filippova S.Y., Grankina A.O., Zlatnik E.Y. Colorectal Cancer Immunotherapy: Current State and Prospects (Review) // *Sovremennye tehnologii v medicine.* – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 138.
60. Correale P., Botta C., Rotundo M.S., Guglielmo A., Conca R., Licchetta A., Pastina P., Bestoso E., Ciliberto D., Cusi M.G., Fioravanti A., Guidelli G.M., Bianco M.T., Misso G., Martino E., Caraglia M., Tassone P., Mini E., Mantovani G., Ridolfi R., Pirtoli L., Tagliaferri P. Gemcitabine, oxaliplatin, lefornolate, 5-fluorouracil, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-2 (GOLFIG) versus FOLFOX chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients: the GOLFIG-2 multicentric open-label randomized phase III trial // *J Immunother.* – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 26–35.

References

1. Eggermont A.M. Can immuno-oncology offer a truly pan-tumour approach to therapy? *Ann Oncol.* 2012 Sep; 23 Suppl. 8: 53–57. Doi: 10.1093/annonc/mds264. PMID: 22918930.
2. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22; 12(4): 252–64. Doi: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870; PMCID: PMC4856023.
3. Guo Z.S., Lu B., Guo Z., Giehl E., Feist M., Dai E., Liu W., Storkus W.J., He Y., Liu Z., Bartlett D.L. Vaccinia virus-mediated cancer immunotherapy: cancer vaccines and oncolytics. *J Immunother Cancer.* 2019 Jan 9; 7(1): 6. Doi: 10.1186/s40425-018-0495-7. PMID: 30626434.
4. Kimiz-Gebologlu I., Gulce-Iz S., Biray-Avci C. Monoclonal antibodies in cancer immunotherapy. *Mol Biol Rep.* 2018 Dec; 45(6): 2935–2940. Doi: 10.1007/s11033-018-4427-x. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311129.
5. Norwell A. In: Prendergast G.C., Jaffee E.M. Components of the Immune System. *Cancer Immunotherapy. Immune Suppression and Tumor Growth.* 2013; 684(2): 11–24.
6. Disis M.L. Immune regulation of cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 10; 28(29): 4531–8. Doi: 10.1200/JCO.2009.27.2146. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20516428.
7. May K.F., Jinushi M., Dranoff G. Immunosurveillance: innate and adaptive antitumor immunity. *Cancer Immunother.* 2013; 684(2): 101–113.
8. Murphy K. *Janeway's Immunobiology* – New York, NY: Garland Science. 2012; 868(8).
9. Quezada S.A., Peggs K.S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer.* 2013 Apr 30; 108(8): 1560–5. Doi: 10.1038/bjc.2013.117. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23511566; PMCID: PMC3668483.
10. Dougan M., Dranoff G., Dougan S.K. Cancer Immunotherapy: Beyond Checkpoint Blockade. *Annu Rev Cancer Biol.* 2019 Mar; 3: 55–75. Doi: 10.1146/annurev-cancerbio-030518-055552. Epub 2018 Nov 7. PMID: 37539076.
11. Dai L., Li K., Li M., Zhao X., Luo Z., Lu L., Luo Y., Cai K. Size/Charge Changeable Acidity-Responsive Micelleplex for Photodynamic-Improved PD-L1 Immunotherapy with Enhanced Tumor Penetration. *Advanced Functional Materials.* 18(28): 1707249, 2018. Doi: 10.1002/adfm.201707249.

12. *Sharma P., Allison J.P.* The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015 Apr 3; 348(6230): 56-61. Doi: 10.1126/science.aaa8172. PMID: 25838373.
13. *Yang C., Xia B.R., Zhang Z.C., Zhang Y.J., Lou G., Jin W.L.* Immunotherapy for Ovarian Cancer: Adjuvant, Combination, and Neoadjuvant. *Front Immunol*. 2020 Oct 6; 11: 577869. Doi: 10.3389/fimmu.2020.577869. PMID: 33123161.
14. *Topalian S.L., Taube J.M., Pardoll D.M.* Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science*. 2020 Jan 31; 367(6477): eaax0182. Doi: 10.1126/science.aax0182. PMID: 32001626;
15. *Robert C.* Is earlier better for melanoma checkpoint blockade? *Nat Med*. 2018 Nov; 24(11): 1645-1648. Doi: 10.1038/s41591-018-0250-0. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401867.
16. *Liu J., Blake S.J., Yong M.C., Harjupa H., Ngiew S.F., Takeda K., Young A., O'Donnell J.S., Allen S., Smyth M.J., Teng M.W.* Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov*. 2016 Dec; 6(12): 1382-1399. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0577. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27663893.
17. *Forde P.M., Chaft J.E., Smith K.N., Anagnostou V., Cottrell T.R., et al.* Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 24; 378(21): 1976-1986. Doi: 10.1056/NEJMoa1716078. Epub 2018 Apr 16. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29; 379(22):2185. PMID: 29658848;
18. *Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., Davies M.A., Ross M.I., et al.* Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*. 2018 Nov; 24(11): 1649-1654. Doi: 10.1038/s41591-018-0197-1. Epub 2018 Oct 8. Erratum in: *Nat Med*. 2018 Oct 25; Erratum in: *Nat Med*. 2018 Oct 25; PMID: 30297909.
19. *Schalper K.A., Rodriguez-Ruiz M.E., Diez-Valle R., López-Janeiro A., Porciuncula A., et al.* Neoadjuvant nivolumab modifies the tumor immune microenvironment in resectable glioblastoma. *Nat Med*. 2019 Mar; 25(3): 470-476. Doi: 10.1038/s41591-018-0339-5. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30742120.
20. *Tang C., Wang X., Sob H., Seyedin S., Cortez M.A., et al.* Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors? *Cancer Immunol Res*. 2014 Sep; 2(9): 831-8. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0069. PMID: 25187273;
21. *Ascierto P.A., Del Vecchio M., Mandalá M., Gogas H., Arance A.M., et al.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Nov; 21(11): 1465-1477. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0. Epub 2020 Sep 19. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Oct; 22(10):e428. PMID: 32961119.
22. *Loibl S., Untch M., Burchardi N., Huober J., Sinn B.V., Blohmer J.U., et al.* A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1; 30(8): 1279-1288. Doi: 10.1093/annonc/mdz158. Erratum in: *Ann Oncol*. 2022 Jul; 33(7):743-744. PMID: 31095287.
23. *Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C., Berger R., Gupta S., Geva R., Pusztaí L., Patbiraja K., Aktan G., Cheng J.D., Karantzis V., Buisseret L.* Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 20; 34(21): 2460-7. Doi: 10.1200/JCO.2015.64.8931. Epub 2016 May 2. PMID: 27138582.
24. *Mittendorf E.A., Zhang H., Barrios C.H., Saji S., Jung K.H., Hegg R., et al.* Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Oct 10; 396(10257): 1090-1100. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966830.
25. *Gianni L., Huang C.S., Egle D., Bermejo B., Zamagni C., Thill M., Anton A., et al.* Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol*. 2022 May; 33(5): 534-543. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.004. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35182721.
26. *Loi S., et al.* A randomized, double-blind trial of nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by adjuvant endocrine therapy (ET) ± NIVO in patients (pts) with high-risk, ER+ HER2- primary breast cancer (BC). *ESMO Congress 2023, LBA20*.
27. *Cardoso F., et al.* KEYNOTE-756: Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + chemotherapy (chemo), followed by adjuvant pembro or pbo + endocrine therapy (ET) for early-stage high-risk ER+/HER2- breast cancer. *ESMO Congress. 2023, LBA21*.
28. *Zhang X., Wu T., Cai X., Dong J., Xia C., Zhou Y., Ding R., Yang R., Tan J., Zhang L., Zhang Y., Wang Y., Dong C., Li Y.* Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol*. 2022 Mar 17; 13: 795972. Doi: 10.3389/fimmu.2022.795972. PMID: 35371084; PMCID: PMC8968082.
29. *Foxtrot Collaborative Group.* Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Nov; 13(11): 1152-60. Doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23017669; PMCID: PMC3488188.
30. *Cercek A., Dos Santos Fernandes G., Roxburgh C.S., Ganesb K., Ng S., et al.* Mismatch Repair-Deficient Rectal Cancer and Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2020 Jul 1; 26(13): 3271-3279. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3728. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32144135; PMCID: PMC7348681.
31. *Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Cederquist L., Chen Y.J., et al.* Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jul; 16(7): 874-901. Doi: 10.6004/jccn.2018.0061. PMID: 30006429; PMCID: PMC10203817.

32. Al-Sukbni E., Attwood K., Mattson D.M., Gabriel E., Nurkin S.J. Predictors of Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Apr; 23(4): 1177-86. Doi: 10.1245/s10434-015-5017-y. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26668083; PMCID: PMC5295136.
33. Malone E.R., Oliva M., Sabatini P.J.B., Stockley T.L., Siu L.L. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Med.* 2020 Jan 14; 12(1): 8. Doi: 10.1186/s13073-019-0703-1. PMID: 31937368; PMCID: PMC6961404.
34. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., Van den Berg J.G., Aalbers A.G., et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med.* 2020 Apr; 26(4): 566-576. Doi: 10.1038/s41591-020-0805-8. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32251400.
35. Yuki S., Bando H., Tsukada Y., Inamori K., Komatsu Y., Homma S., et al. Short-Term Results of VOLTAGE-A: Nivolumab Monotherapy and Subsequent Radical Surgery Following Preoperative Chemoradiotherapy in Patients With Microsatellite Stable and Microsatellite Instability-High Locally Advanced Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15 suppl): 4100. Doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4100.
36. Cheng Y.K., Qin Q.Y., Huang X.Y., Lan P., Wang L., Gao X., Ma T.H. Effect of interval between preoperative radiotherapy and surgery on clinical outcome and radiation proctitis in rectal cancer from FOWARC trial. *Cancer Med.* 2020 Feb; 9(3): 912-919. Doi: 10.1002/cam4.2755. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31828956; PMCID: PMC6997091.
37. Deng Y., Chi P., Lan P., Wang L., Chen W., Cui L., et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 1; 37(34): 3223-3233. Doi: 10.1200/JCO.18.02309. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31557064; PMCID: PMC6881102.
38. Rabma O.E., Yothers G., Hong T.S., Russell M.M., You Y.N., et al. Use of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results From the Pembrolizumab Arm of a Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Aug 1; 7(8): 1225-1230. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1683. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2022 Jul 1; 8(7): 1073. PMID: 34196693; PMCID: PMC8251652.
39. Wang Y.Q., Shen L.J., Wan J.F., Zhang H., Wang Y., et al. [Short-course radiotherapy combined with CAPOX and PD-1 inhibitor for the total neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer: the preliminary single-center findings of a prospective, multicentre, randomized phase II trial (TORCH)]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2023 May 25; 26(5): 448-458. Chinese. Doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20230107-00010. PMID: 37217353.
40. Salvatore L., Bensi M., Corallo S., Bergamo F., Pellegrini L., et al. Phase II Study of Preoperative (PREOP) Chemoradiotherapy (CTRT) Plus Avelumab (AVE) in Patients (PTS) With Locally Advanced Rectal Cancer (LARC): The AVANA Study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(no. 15 suppl): 3511. Doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3511.
41. [Clinical recommendations "Rectal cancer" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022 – [Electronic source]. – <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/07/rak-pryamoj-kishki.pdf>. Date of application: 27.11.2023. (in Russ)].
42. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., et al. PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC/ *N Engl J Med.* 2018 Dec 13; 379(24): 2342-2350. Doi: 10.1056/NEJMoa1809697. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280658.
43. Felip E., Altorki N., Zhou C., Csösz T., Vymnychenko I., et al. IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Oct 9; 398(10308): 1344-1357. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5. Epub 2021 Sep 20. Erratum in: *Lancet.* 2021 Sep 23; PMID: 34555333.
44. Provencio M., Serna-Blasco R., Nadal E., Insa A., Garcia-Campelo M.R., et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *J Clin Oncol.* 2022 Sep 1; 40(25): 2924-2933. Doi: 10.1200/JCO.21.02660. Epub 2022 May 16. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022 Nov 10; 40(32): 3785. PMID: 35576508; PMCID: PMC9426809.
45. Forde P.M., Spicer J., Lu S., Provencio M., Mitsudomi T., et al. CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 May 26; 386(21): 1973-1985. Doi: 10.1056/NEJMoa2202170. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403841; PMCID: PMC9844511.
46. Kato K., Cho B.C., Takahashi M., Okada M., Lin C.Y., Chin K., et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Nov; 20(11): 1506-1517. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6. Epub 2019 Sep 30. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019 Nov; 20(11): e613. PMID: 31582355.
47. Shao M., Yao J., Wang Y., Zhao L., Li B., Li L., Wu Z., Chen Z., Fan J., Qiu F. Two vs three cycles of neoadjuvant sintilimab plus chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: neoSCORE trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Apr 10; 8(1): 146. Doi: 10.1038/s41392-023-01355-1. PMID: 37032401; PMCID: PMC10083171.
48. Provencio M., Nadal E., Insa A., Garcia-Campelo M.R., Casal-Rubio J., et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Nov; 21(11): 1413-1422. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979984.
49. Paz-Ares L., Ciuleanu T.E., Cobo M., Schenker M., Zurawski B., Menezes J., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb; 22(2): 198-211. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0. Epub 2021 Jan 18. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Mar; 22(3): e92. PMID: 33476593.

50. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011 Mar 25; 331(6024): 1565-70. Doi: 10.1126/science.1203486. PMID: 21436444.
51. Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M.R. Cell signalling and the glutathione redox system. *Biochem Pharmacol*. 2002 Sep; 64(5-6): 1057-64. Doi: 10.1016/s0006-2952(02)01176-0. PMID: 12213605.
52. [Shemerovskiy A.K. The role of glutoxim in the chemotherapeutic and surgical treatment of breast cancer abstract of the cand. diss. SPB. 2013; 27. (in Russ)].
53. [Korobkova L.I., Velsber L.Z., Germanov A.B., et al. The role of the immunomodulator Galavit in oncological and surgical practice. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2004; 3(3): 78-84. (in Russ)].
54. [Shamilov F.A., Yelshina G.A., Burov D.A., Vishnevskaya Ya.V., Chkbikvadze N.V., Zernov D.I., Timoshenko V.V., Selchuk V.Yu., Tupitsyn N.N. Influence of Polyoxidonium on subpopulations of intratumoral lymphocytes in patients with breast cancer. *Immunology*. 2013; 4: 207-211. (in Russ)].
55. Arora S.P., Mahalingam D. Immunotherapy in colorectal cancer: for the select few or all? *J Gastrointest Oncol*. 2018 Feb; 9(1): 170-179. Doi: 10.21037/jgo.2017.06.10. PMID: 29564183; PMCID: PMC5848030.
56. Seledtsova G.V., Shishkov A.A., Kaschenko E.A., Seledtsov V.I. Xenogeneic cell-based vaccine therapy for colorectal cancer: Safety, association of clinical effects with vaccine-induced immune responses. *Biomed Pharmacother*. 2016 Oct; 83: 1247-1252. Doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.050. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27565847.
57. [Abakushina E.V., Pasova I.A., Pochuev T.P., Evdokimov L.V., Berdov B.A., Kaprin A.D. Adaptive immunotherapy with activated lymphocytes in the complex therapy of patients with gastrointestinal cancer. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2017; 16(S1): 3 (in Russ)].
58. Abakushina E.V., Gelm Y.V., Pasova I.A., Bazbin A.V. Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of Colorectal Cancer. *Biochemistry (Mosc)*. 2019 Jul; 84(7): 720-728. Doi: 10.1134/S0006297919070046. PMID: 31509724.
59. Kit O.I., Kirichenko E.Y., Novikova I.A., Maksimov A.Y., Filippova S.Y., Grankina A.O., Zlatnik E.Y. Colorectal Cancer Immunotherapy: Current State and Prospects (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(3): 138, Doi: 10.17691/stm2017.9.3.18.
60. Correale P., Botta C., Rotundo M.S., Guglielmo A., Conca R., Licchetta A., et al. Gemcitabine, oxaliplatin, levofolinate, 5-fluorouracil, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-2 (GOLFIG) versus FOLFOX chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients: the GOLFIG-2 multicentric open-label randomized phase III trial. *J Immunother*. 2014 Jan; 37(1): 26-35. Doi: 10.1097/CJI.0000000000000004. PMID: 24316553.