

Государственное
учреждение
здравоохранения «Тульский
областной клинический
онкологический диспансер»
(Тула, Россия)

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ: У КОГО МОЖНО ОТКАЗАТЬСЯ?

Е.В. Карабина

INDIVIDUALIZATION OF ADJUVANT THERAPY: WHO CAN I REFUSE?

Е.В. Карабина

*Заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии,
врач-онколог, ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер»,
300053, Тула, ул. Яблочкова, д. 1 Б.*

E.V. Karabina

*Head of Antitumour Drug Treatment Department, the Oncologist,
Tula Regional Clinical Oncology Center,
300053, Tula, ul. Yablochkova, 1 B.*

Реализация адьювантной противоопухолевой лекарственной терапии, охватывающей всех пациентов, которым показан данный вид лечения по набору формальных групповых критериев, обеспечивает выигрыш лишь для отдельной категории больных, неоправданно подвергая терапии тех, кто уже выздоровел и не нуждается в указанном лечении, а также когорту пациентов, прогрессирующих на фоне адьювантной лекарственной терапии. В данной статье освещены проблемы неопределенности при анализе потенциальной пользы и вреда от адьювантной терапии, а также представлен обзор современных исследований, изучающих применение молекулярных методов для более глубокой стратификации рисков и определения показаний к адьювантному лечению при локализованных формах злокачественных новообразований.

Ключевые слова: адьювантная терапия, польза и вред адьювантной терапии, стратификация рисков адьювантной терапии, циркулирующая опухолевая ДНК, профилирование экспрессии генов, имитационное моделирование.

The implementation of adjuvant antitumor drug therapy, covering all patients who are prescribed this type of treatment according to a set of formal group criteria, provides a benefit for a separate category of patients, unjustifiably subjecting to therapy those who are cured and do not need this treatment, as well as a cohort of patients progressing against the background of adjuvant drug therapy. This article highlights the problems of uncertainty in the analysis of the potential benefits and harms of adjuvant therapy, as well as provides an overview of current research studying the use of molecular methods for deeper risk stratification and determining indications for adjuvant treatment in localized forms of malignant tumors.

Key words: adjuvant therapy, benefits and harms of adjuvant therapy, risk stratification of adjuvant therapy, circulating tumor DNA, gene expression profiling, simulation modeling.

Проблема неопределенности при анализе потенциальной пользы и вреда от адьювантной терапии у каждого конкретного пациента

Адьювантная системная противоопухолевая лекарственная терапия, назначаемая при резектабельных солидных злокачественных опухолях и направленная на эрадикацию микрометастазов, демонстрирует

преимущества с точки зрения снижения риска рецидива и, в большинстве случаев, улучшения общей выживаемости (ОВ). Как правило, выигрыш в ОВ более скромнен по сравнению с преимуществами в безрецидивной выживаемости (БРВ) и в других суррогатных маркерах, а в некоторых случаях вообще не доказан. Реализация адъювантной противоопухолевой лекарственной терапии, охватывающей всех пациентов, которым показан данный вид лечения по набору формальных групповых критериев (стадия, неблагоприятные факторы прогноза и т.д.), обеспечивает выигрыш только для отдельной категории больных, неоправданно подвергая терапии тех, кто уже выздоровел и не нуждается в вышеуказанном лечении, а также когорту пациентов, прогрессирующих на фоне адъювантной лекарственной терапии.

M.J. Piccart et al., анализируя проблемы деэскалационных исследований адъювантной терапии колоректального рака и рака молочной железы, обозначили следующие недостатки данного метода: это избыточное лечение пациентов, излеченных с помощью локорегионарной терапии; краткосрочная токсичность; возникновение хронических, долгосрочных, а иногда и опасных для жизни нежелательных явлений (НЯ) и финансовая токсичность [1].

При внедрении новых классов дорогостоящих препаратов в сегмент адъювантной и постнеоадъювантной терапии (ИИКТ, ингибиторы циклин-зависимых киназ, конъюгаты и т.д.) проблема перелечивания не исчезла и даже приобрела новый характер ввиду отсроченных и необратимых НЯ, способных оказывать серьезное влияние на качество жизни [2–11]. При этом, как правило, все пациенты, которым планируется назначение адъювантной терапии, имеют риски токсических осложнений.

Существующие инструменты индивидуализации и повышения эффективности адъювантной лекарственной терапии при минимизации рисков ее использования далеки от идеала. В настоящее время с целью селекции пациентов, способных получить максимальный выигрыш от данного лечения, реализуются следующие модели:

1. Назначение и применение препаратов с доказанной эффективностью;
2. Учет групповых и индивидуальных характеристик заболевания (точное стадирование; морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности);
3. Стратификация рисков со стороны пациента (возраст; наличие сопутствующей патологии; полипрагмазия; противопоказания согласно инструкциям по медицинскому применению тех или иных лекарственных препаратов; послеоперационные осложнения);
4. Широкое внедрение неоадъювантного системного лечения при ранних формах ЗНО. ЗНО, позволяющее идентифицировать больных с высоким риском рецидива, которым потребуется дополнительная

пост-неоадъювантная терапия, т.е. лечение резидуального заболевания в виде остаточной инвазивной опухоли как в первичном очаге, так и в удаленных регионарных лимфатических узлах;

5. Соотношение индивидуальных характеристик заболевания с индивидуальными рисками пациента;
6. Деэскалация адъювантной терапии, основанная на высоко-доказательных исследованиях;
7. Соблюдение пациентом режима и сроков лечения;
8. Тщательный мониторинг НЯ во время адъювантной терапии;
9. Учет факта проведения неоадъювантной/предоперационной терапии и ее объема для некоторых локализаций (рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря).

Однако перечисленные инструменты не позволяют найти точные ответы на некоторые закономерные вопросы:

1. Обеспечивает ли адъювантная лекарственная терапия увеличение ОВ по сравнению с теми, кто получит лечение при прогрессировании?
 2. Как понять, у каких пациентов предотвращается прогрессия, а у кого происходит ее отсрочка?
 3. Как осуществлять селекцию пациентов, которые прогрессируют, несмотря на проведение адъювантного лекарственного лечения?
 4. Каким образом можно выделить пациентов, не нуждающихся в адъювантной лекарственной терапии?
 5. Что более выгодно с экономической точки зрения: перелечивание недорогими препаратами или селекция пациентов, не нуждающихся в избыточном лечении, с использованием дорогостоящих методов диагностики?
 6. Как сопоставить затраты на адъювантную лекарственную терапию с получаемой выгодой без маркеров предикции ответа на лечение?
 7. Какова мера расчета физических и моральных страданий, которые уже вылеченные пациенты испытывают от последствий необратимых НЯ при отсутствии предикторов их развития?
 8. Как измерить порог готовности пациентов принять риск долгосрочной токсичности?
 9. Каким образом снизить риски «финансового перелечивания» пациентов, которые могут быть излечены только хирургическим путем?
 10. Какова cost-эффективность адъювантной лекарственной терапии в глобальном масштабе и ее влияние на снижение смертности от ЗНО?
- Теоретически, существуют 2 основных инструмента усовершенствования и оптимизации адъювантной лекарственной терапии: селекция пациентов, не нуждающихся в применении данного метода лечения и создание высокоэффективных препаратов, применение которых сопряжено с минимальными рисками НЯ.

Оценка риска потенциальных негативных последствий адъювантной терапии

В существующих реалиях онкологии вынуждены рассуждать о балансе между ожидаемым терапевтическим результатом, рисками острой токсичности и долгосрочных НЯ, которые должны определяться индивидуально для каждого пациента. Модели объективной оценки риска негативных последствий адъювантной терапии отсутствуют. Как правило, если пациент не имеет абсолютных противопоказаний к тому или иному препарату или к комбинации препаратов адъювантной лекарственной терапии, архитектура принятия решений врачом или командой специалистов основывается на субъективном анализе соотношения риска и пользы. Поэтому стратегия отсекающих пациентов, не нуждающихся в адъювантной лекарственной терапии, выглядит более реализуемой и логичной по сравнению с концепцией поиска предикторов НЯ и их длительным высокозатратным мониторингом на протяжении всего периода лечения и после его завершения. Таким образом, основная задача, решение которой позволит оптимизировать адъювантную лекарственную терапию, заключается в поиске излеченных с помощью радикального хирургического вмешательства больных, и базируется на выявлении тех пациентов, у которых после радикального оперативного лечения сохраняется резидуальная опухолевая болезнь.

Обзор современных исследований, изучающих применение молекулярных методов для более глубокой стратификации рисков и определения показаний к адъювантному лечению при локализованных ЗНО

Расширение возможностей клинического применения циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК)

В течение многих десятилетий клинико-патологические факторы риска рецидива определяют стратегию отбора пациентов для адъювантной терапии при ранних стадиях ЗНО. Указанный принцип стратификации рисков и селекции больных не является универсальным инструментом выявления минимальной резидуальной болезни и приводит либо к избыточному применению адъювантной лекарственной терапии, либо к недостаточному объему лечения значительного числа пациентов.

Появление технологий, позволяющих определять цОДНК даже при ее минимальном количестве, реализовало возможность выявления данного биомаркера у больных с локализованными формами ЗНО. В настоящее время проводится несколько проспективных клинических исследований, в которых изучается цОДНК в качестве интегрального биомаркера для стратификации рисков пациентов с колоректальным раком (КРР) и принятия решений о необходимости

адъювантной лекарственной терапии при данном заболевании, а также для рассмотрения вопроса об эскалации или деэскалации данного метода лечения [12–16]. Указанный маркер является индикатором высокого риска и индикатором рецидивирующего заболевания: у 95–100% пациентов с устойчиво выявляемой цОДНК после хирургического лечения КРР развивается рецидив в течение двух лет наблюдения при условии отсутствия системной терапии [17–19].

В рандомизированном исследовании II фазы DYNAMIC 455 пациентов с резецированным КРР II стадии были разделены на 2 группы: первая когорта больных получала лечение под контролем цОДНК, вторая – в рамках стандартных алгоритмов [20]. Анализ цОДНК проводился на образцах плазмы, собранных через 4 и 7 недель после операции. У пациентов с положительным результатом (наличие цОДНК) применялась адъювантная химиотерапия по выбору врача. При медиане наблюдения 37 месяцев 15,3% больных из группы, в которой лечение проводилось под контролем цОДНК, получали адъювантную химиотерапию, тогда как в когорте пациентов, проходивших лечение по стандартному алгоритму, адъювантная терапия использовалась в 27,9% случаев. Результаты исследования DYNAMIC подтвердили мнение о том, что наличие цОДНК является многообещающим фактором принятия решений о необходимости назначения адъювантной химиотерапии при II стадии КРР. Ввиду того, что эффективность данного метода лечения не оценивалась у пациентов с наличием и отсутствием цОДНК, предиктивная ценность указанного биомаркера остается неясной.

С целью устранения этого пробела в настоящее время продолжается накопление проспективных данных по изучению прогностических и предиктивных свойств цОДНК после хирургического лечения I–III стадий КРР. В одну из крупнейших проектных платформ CIRCULATE-Japan, объединяющую серию подобных исследований, осуществляется набор пациентов с резектабельным КРР для оценки клинической пользы детекции цОДНК, представляющей собой маркер минимальной резидуальной болезни [16]. Платформа включает наблюдательное исследование (GALAXY) и два рандомизированных исследования III фазы (VEGA и ALTAIR). Программа GALAXY представляет собой проспективный крупномасштабный реестр, предназначенный для мониторинга цОДНК у 5200 пациентов с клинической стадией II–IV или рецидивирующим КРР, перенесшим полную хирургическую резекцию, с использованием анализа крови Signatera MRD [21]. Сбор образцов крови осуществлялся до операции, а затем через 4, 12, 24, 36, 48, 72 и 96 недель после хирургического вмешательства. На основании статуса цОДНК пациенты включались в дочерние рандомизированные исследования или в когорту лечения по стандарту. В исследовании GALAXY оценивалось влияние послеоперационной

цодНК на результаты лечения 1039 пациентов с резецированным КРР, а также ее значение для выбора адъювантной терапии и связь между динамикой цодНК и прогнозом [21]. Среди 187 пациентов с выявленной цодНК через 4 недели после операции у 61,4% (115/187) возник рецидив – в отличие от 9,5% (81/852) пациентов с отсутствием данного маркера. Кроме того, было показано, что 18-месячная безрецидивная выживаемость у пациентов с цодНК и с ее отрицательным статусом составила 38,4% против 90,5% соответственно. Эти результаты согласуются с данными предыдущих исследований, демонстрирующих негативное прогностическое влияние маркера минимальной резидуальной болезни. Кроме того, пациенты со II/III стадиями КРР высокого риска, имевшие позитивный статус по цодНК через 4 недели, получили значительную пользу от адъювантной химиотерапии с 18-месячной БРВ, равной 61,6% и 22,0% в группах адъювантной терапии и наблюдения соответственно. Напротив, адъювантная химиотерапия не показала статистически значимого преимущества у пациентов с отрицательным результатом цодНК, продемонстрировав 18-месячную БРВ, равную 94,9% и 91,5% в группах адъювантной химиотерапии и наблюдения соответственно [21].

Таким образом, промежуточные результаты исследования CIRCULATE-Япон убедительно указывают на то, что пациенты с положительным статусом по цодНК получили больше пользы от адъювантной химиотерапии, чем пациенты с его отсутствием [16]. Кроме того, по мнению авторов, данный проект позволит определить прогностическую и/или предиктивную ценность послеоперационного определения цодНК, а также поможет оценить целесообразность терапевтической стратегии с усилением и деэскалацией адъювантной химиотерапии у пациентов в зависимости от указанного биомаркера [16].

Основной проблемой при использовании тестов, направленных на детекцию цодНК, является их недостаточная чувствительность, обуславливающая ложноотрицательные результаты при наличии рецидива заболевания. Повышение чувствительности анализа цодНК в плазме основывается на использовании мультимодальных подходов. В проспективном исследовании COSMOS-CRC-01 были проанализированы образцы плазмы 93 пациентов с резектабельным КРР 0–III клинической стадии. У 23 больных (25%) через четыре недели после операции была выявлена минимальная резидуальная болезнь. При этом промежуточные результаты анализа показали, что среди всех позитивных образцов 30%, 9% и 61% случаев детектированы по геномным признакам, эпигеномным сигналам и их комбинациям [22]. С целью повышения чувствительности тестов для детекции минимальной резидуальной болезни изучается интеграция методов нежидкостной биопсии и искусственного интеллекта.

Расширение возможностей клинического применения мультигенных сигнатур

Одномоментная оценка экспрессии большого количества генов в опухолевой ткани (профилирование экспрессии генов) позволяет получить информацию о молекулярном портрете опухоли, а также дает представление о прогнозировании отдаленных результатов и эффективности лечения. В частности, при раке молочной железы данные молекулярно-генетического профилирования с использованием мультигенных сигнатур способны индивидуализировать адъювантную противоопухолевую лекарственную терапию. В зависимости от задач исследования данные молекулярно-генетического профилирования с помощью новейших компьютерных технологий подвергаются обработке по программе разделения на биологические группы, которые затем соотносятся с определенным показателем (например, риском рецидива). В настоящее время в коммерческой доступности имеется ряд молекулярно-генетических тест-систем – OncotypeDX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna, Breast Cancer Index. Ретроспективные и проспективные исследования показали, что указанные тесты позволяют идентифицировать пациентов с низким риском рецидива заболевания. У таких больных можно безопасно отказаться от адъювантной химиотерапии [23]. Кроме того, в ряде работ была продемонстрирована возможность применения системы MammaPrint для принятия решений в отношении целесообразности проведения гормональной терапии у пациентов с ранним раком молочной железы [24–26]. Из 6693 пациентов, включенных в рандомизированное исследование III фазы MINDACT EORTC-10041/BIG-3-04, 70-генная сигнатура MammaPrint позволила выделить группу больных сверхнизкого риска (n=1000), ассоциированную с лучшим прогнозом, превосходной долгосрочной выживаемостью и наименьшим риском отдаленных метастазов или смерти, связанной с раком молочной железы [25]. Таким образом, пациенты с опухолями ультранизкого риска могут быть идеальными кандидатами для деэскалации адъювантной гормональной терапии раннего рака молочной железы [25].

Имитационное моделирование

Имитационное моделирование – это метод сравнительной эффективности, объединяющий существующие данные в математическую модель, позволяющую проводить сгенерированные компьютерными технологиями «клинические исследования in silico», в ходе которых моделируемая когорта пациентов «рандомизируется» для лечения и демонстрирует различные клинические исходы в соответствии с заранее заданными вероятностями изменения состояния здоровья. По сравнению с использованием только ретроспективного анализа баз данных, имитационное моделирование имеет преимущество, заключающееся в интеграции сведений из многих достоверных источников, включая рандомизированные клинические

исследования, что позволяет генерировать персонализированные рекомендации по лечению для широкого спектра профилей пациентов и может учитывать параметры качества жизни, часто отсутствующие в наблюдательных исследованиях [27]. В 2022 году A. Leiter и соавторы опубликовали результаты симуляционного исследования по изучению пользы и рисков адъювантной химиотерапии при локорегионарном немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) IV–IIIА стадий у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), застойная сердечная недостаточность (ЗСН) и ишемическая болезнь сердца). Исследователи применили модель, оценивающую годы жизни с поправкой на качество (QALYs quality-adjusted life years), у пациентов, получавших адъювантную химиотерапию после лобэктомии, и у больных, находившихся на наблюдении, стратифицировав их по возрасту, сопутствующим заболеваниям и стадиям. Модель базировалась на сведениях о результатах лечения и качестве жизни из рандомизированных клинических исследований и опиралась на информацию, извлеченную из крупных баз данных. Адъювантная химиотерапия была связана с увеличением QALY и 5-летней общей выживаемости на 1–3% у пациентов с ХОБЛ независимо от возраста и стадии, за исключением больных старше 80 лет с НМРЛ IV–IIА стадий. Для пациентов с ЗСН и стадией IV–IIА адъювантная химиотерапия не имела преимуществ, тогда как у молодых больных с более распространенным процессом, страдающих ЗСН, напротив, профилактическая терапия была ассоциирована с увеличением QALY. Подавляющее большинство пациентов с НМРЛ IV–IIIА стадий получали пользу от адъювантной химиотерапии (увеличение 5-летней ОВ от 2 до 5% в разных моделируемых подгруппах). При этом больные с наличием нескольких сопутствующих патологий извлекали меньшую пользу от адъювантного лекарственного лечения по сравнению с пациента-

ми, имевшими одно сопутствующее заболевание [27]. Описанная имитационная модель применима в проецировании результатов клинических исследований на неизученные группы пациентов с высокими рисками декомпенсации сопутствующих заболеваний, для которых имеются ограниченные сведения, и сможет также уменьшить клиническую неопределенность в отношении использования адъювантной терапии у сложной категории больных.

Выводы

Понимание соотношения пользы и рисков адъювантной терапии у пациентов с локализованными ЗНО, подвергнутыми радикальному хирургическому вмешательству, имеет важное значение для оптимизации результатов лечения и принятия правильных клинических решений. Назначение адъювантной терапии регулируется существующими медицинскими и правовыми аспектами клинических рекомендаций, однако сегодня эта проблема в основном решается с учетом наличия или отсутствия показаний и противопоказаний. Вопрос о том, кому можно без каких-либо негативных последствий отказаться от указанного метода лечения, как правило, даже не обсуждается. Применяющиеся в настоящее время инструменты индивидуализации и повышения эффективности адъювантной лекарственной терапии при минимизации рисков ее использования несовершенны. Поэтому сейчас назрела объективная потребность в проведении проспективных исследований, в которых изучалось бы применение молекулярных методов и моделей принятия решений наряду с исследованиями по деэскалации терапии для более глубокой стратификации рисков и определения показаний к адъювантному лечению при локализованных формах ЗНО и интеграции высокодоказательных тестов в клинические рекомендации и рутинную клиническую практику.

Список литературы

1. Piccart M.J., Hilbers F.S., Bliss J.M. Road Map to Safe and Well-Designed De-escalation Trials of Systemic Adjuvant Therapy for Solid Tumors // *J Clin Oncol.* – 2020 Dec 1. – Vol. 38, № 34. – P. 4120–4129.
2. Duma N., Lambertini M. It Is Time to Talk About Fertility and Immunotherapy // *Oncologist.* – 2020 Apr. – Vol. 25, № 4. – P. 277–278.
3. Jacobs F., Agostinetti E., Miggiano C. Hope and Hype around Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer // *Cancers (Basel).* – 2023 May 26. – Vol. 15, № 11. – P. 2933.
4. Lavafian A., Pezesbki P.S., Rezaei N. Investigation of the female infertility risk associated with anti-cancer therapy // *Clin Transl Oncol.* – 2023 Jul. – Vol. 25, № 7. – P. 1893–1905.
5. Himpe J., Lammerant S., Van den Bergh L., et al. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults-A Systematic Review // *Life (Basel).* – 2023 May 18. – Vol. 13, № 5. – P. 1209.
6. Tanda E.T., Croce E., Spagnolo F., et al. Immunotherapy in Adolescents and Young Adults: What Remains in Cancer Survivors? // *Front Oncol.* – 2021 Sep 23. – Vol. 11. – P. 736123.
7. Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbone F., et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2022 Dec. – Vol. 33, № 12. – P. 1217–1238.

8. Barron C.C., Stefanova I., Cha Y., Elsolb K., Zereskian A., Gaafour N., McWhirter E. Chronic immune-related adverse events in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review // *J Immunother Cancer*. – 2023 Aug. – Vol. 11, № 8. – P. e006500.
9. Dixon-Douglas J., Loibl S., Denkert C., Telli M., Loi S. Integrating Immunotherapy Into the Treatment Landscape for Patients With Triple-Negative Breast Cancer // *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. – 2022 Apr. – Vol. 42. – P. 1–13.
10. Garutti M., Lambertini M., Puglisi F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review // *ESMO Open*. – 2021 Oct. – Vol. 6, № 5. – P. 100276.
11. Bai X., Lin X., Zheng K., Chen X., Wu X., Huang Y., Zhuang Y. Mapping endocrine toxicity spectrum of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase // *Endocrine*. – 2020 Sep. – Vol. 69, № 3. – P. 670–681.
12. Slater S., Bryant A., Chen H.C., et al. ctDNA guided adjuvant chemotherapy versus standard of care adjuvant chemotherapy after curative surgery in patients with high risk stage II or stage III colorectal cancer: a multi-centre, prospective, randomised control trial (TRACC Part C) // *BMC Cancer*. – 2023 Mar 20. – Vol. 23, № 1. – P. 257.
13. Morris V.K., et al. (2020). Phase II/III study of circulating tumor DNA as a predictive biomarker in adjuvant chemotherapy in patients with stage II colon cancer: NRG-GI005 (COBRA), American Society of Clinical Oncology.
14. Bent A., Raghavan S., Dasari A., et al. The Future of ctDNA-Defined Minimal Residual Disease: Personalizing Adjuvant Therapy in Colorectal Cancer // *Clin Colorectal Cancer*. – 2022 Jun. – Vol. 21, № 2. – P. 89–95.
15. Kasi P.M., Sawyer S., Guilford J., et al. BESPOKE study protocol: a multicentre, prospective observational study to evaluate the impact of circulating tumour DNA guided therapy on patients with colorectal cancer // *BMJ Open*. – 2021 Sep 24. – Vol. 11, № 9. – P. e047831.
16. Sato S., Nakamura Y., Oki E., et al. Molecular Residual Disease-guided Adjuvant Treatment in Resected Colorectal Cancer: Focus on CIRCULATE-Japan // *Clin Colorectal Cancer*. – 2023 Mar. – Vol. 22, № 1. – P. 53–58.
17. Tie J., Wang Y., Tomasetti C., et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer // *Sci Transl Med*. – 2016. – Vol. 8, № 346. – P. ra92.
18. Tie J., Coben J.D., Wang Y., et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer // *JAMA Oncol*. – 2019. – Vol. 5. – P. 1710–1717.
19. Reinert T., Henriksen T.V., Christensen E., et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer // *JAMA Oncol*. – 2019. – Vol. 5. – P. 1124–1131.
20. Tie J., Coben J.D., Labouel K., et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in Stage II colon cancer // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 386. – P. 2261–2272.
21. Kotaka M., Shirasu H., Watanabe J., et al. Association of circulating tumor DNA dynamics with clinical outcomes in the adjuvant setting for patients with colorectal cancer from an observational Galaxy study in CIRCULATE-Japan // *J Clin Oncol*. – 2022. – Vol. 40. – P. 9.
22. Tsukada Y., Matsubashi N., Murano T., et al. Impact of post-operative integrated genomic and epigenomic signatures of circulating tumor DNA (ctDNA) on recurrence in resected colorectal cancer: Initial report of a prospective ctDNA monitoring study COSMOS-CRC-01 // *J Clin Oncol*. – 2022. – Vol. 40. – P. 168.
23. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P., et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 // *Ann Oncol*. – 2017 Aug 1. – Vol. 28, № 8. – P. 1700–1712.
24. Luyendijk M., Jager A., Buijs S.M., Siesling S., Groot C.A.U., Blommestein H.M. Cost-Effectiveness Analysis of MammaPrint® to Guide the Use of Endocrine Therapy in Patients with Early-Stage Breast Cancer // *Pharmacoeconomics*. – 2023 Aug. – Vol. 41, № 8. – P. 981–997.
25. Lopes Cardozo J.M.N., Drukker C.A., Rutgers E.J.T., Schmidt M.K., Glas A.M., Witteveen A., Cardoso F., Piccart M., Esserman L.J., Poncet C., van 't Veer L.J. Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial // *J Clin Oncol*. – 2022 Apr 20. – Vol. 40, № 12. – P. 1335–1345.
26. Rastogi P., Bandos H., Lucas P.C., et al. Utility of the 70-gene MammaPrint assay for prediction of benefit from extended letrozole therapy (ELT) in the NRG Oncology/NSABP B-42 trial // *J Clin Oncol* 39. – 2021 (suppl 15; abstr 502).
27. Leiter A., Kong C.Y., Gould M.K., et al. The benefits and harms of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer in patients with major comorbidities: A simulation study // *PLoS One*. – 2022 Nov 15. – Vol. 17, № 11. – P. e0263911.

References

1. Piccart M.J., Hilbers F.S., Bliss J.M., et al. Road Map to Safe and Well-Designed De-escalation Trials of Systemic Adjuvant Therapy for Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1; 38(34): 4120–4129. Doi: 10.1200/JCO.20.01382.
2. Duma N., Lambertini M. It Is Time to Talk About Fertility and Immunotherapy. *Oncologist*. 2020 Apr; 25(4): 277–278. Doi: 10.1634/theoncologist.2019-0837.
3. Jacobs F., Agostinetto E., Miggiano C., et al. Hope and Hype around Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 May 26; 15(11): 2933. Doi: 10.3390/cancers15112933.
4. Lavafian A., Pezeski P.S., Rezaei N. Investigation of the female infertility risk associated with anti-cancer therapy. *Clin Transl Oncol*. 2023 Jul; 25(7): 1893–1905. Doi: 10.1007/s12094-023-03087-8.

5. *Himpe J., Lammerant S., Van den Berg L., et al.* The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults-A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2023 May 18; 13(5): 1209. Doi: 10.3390/life13051209.
6. *Tanda E.T., Croce E., Spagnolo F., et al.* Immunotherapy in Adolescents and Young Adults: What Remains in Cancer Survivors? *Front Oncol*. 2021 Sep 23; 11: 736123. Doi: 10.3389/fonc.2021.736123.
7. *Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbone F., et al.* ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Dec; 33(12): 1217-1238. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.
8. *Barron C.C., Stefanova I., Cha Y., Elsolh K., Zeresbkian A., Gaafour N., McWhirter E.* Chronic immune-related adverse events in patients with cancer receiving immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *J Immunother Cancer*. 2023 Aug; 11(8): e006500. Doi: 10.1136/jitc-2022-006500.
9. *Dixon-Douglas J., Loibl S., Denkert C., Tellì M., Loi S.* Integrating Immunotherapy Into the Treatment Landscape for Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022 Apr; 42: 1-13. Doi: 10.1200/EDBK_351186.
10. *Garutti M., Lambertini M., Puglisi F.* Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO Open*. 2021 Oct; 6(5): 100276. Doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100276.
11. *Bai X., Lin X., Zheng K., Chen X., Wu X., Huang Y., Zhuang Y.* Mapping endocrine toxicity spectrum of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. *Endocrine*. 2020 Sep; 69(3): 670-681. Doi: 10.1007/s12020-020-02355-9.
12. *Slater S., Bryant A., Chen H.C., et al.* ctDNA guided adjuvant chemotherapy versus standard of care adjuvant chemotherapy after curative surgery in patients with high risk stage II or stage III colorectal cancer: a multi-centre, prospective, randomised control trial (TRACC Part C). *BMC Cancer*. 2023 Mar 20; 23(1): 257. Doi: 10.1186/s12885-023-10699-4.
13. *Morris V.K., et al.* (2020). Phase II/III study of circulating tumor DNA as a predictive biomarker in adjuvant chemotherapy in patients with stage II colon cancer: NRG-GI005 (COBRA), American Society of Clinical Oncology.
14. *Bent A., Raghavan S., Dasari A., et al.* The Future of ctDNA-Defined Minimal Residual Disease: Personalizing Adjuvant Therapy in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2022 Jun; 21(2): 89-95. Doi: 10.1016/j.clcc.2022.03.004.
15. *Kasi P.M., Sawyer S., Guilford J., et al.* BESPOKE study protocol: a multicentre, prospective observational study to evaluate the impact of circulating tumour DNA guided therapy on patients with colorectal cancer. *BMJ Open*. 2021 Sep 24; 11(9): e047831. Doi: 10.1136/bmjopen-2020-047831.
16. *Sato S., Nakamura Y., Oki E., et al.* Molecular Residual Disease-guided Adjuvant Treatment in Resected Colorectal Cancer: Focus on CIRCULATE-Japan. *Clin Colorectal Cancer*. 2023 Mar; 22(1): 53-58. Doi: 10.1016/j.clcc.2022.12.001.
17. *Tie J., Wang Y., Tomasetti C., et al.* Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016; 8(346): ra92.
18. *Tie J., Cohen J.D., Wang Y., et al.* Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol*. 2019; 5: 1710-1717.
19. *Reinert T., Henriksen T.V., Christensen E., et al.* Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 2019; 5: 1124-1131.
20. *Tie J., Cohen J.D., Labouel K., et al.* Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in Stage II colon cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386: 2261-2272. Doi: 10.1056/NEJMoa2200075.
21. *Kotaka M., Shirasu H., Watanabe J., et al.* Association of circulating tumor DNA dynamics with clinical outcomes in the adjuvant setting for patients with colorectal cancer from an observational Galaxy study in CIRCULATE-Japan. *J Clin Oncol*. 2022; 40: 9. Doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.009.
22. *Tsukada Y., Matsubashi N., Murano T., et al.* Impact of post-operative integrated genomic and epigenomic signatures of circulating tumor DNA (ctDNA) on recurrence in resected colorectal cancer: Initial report of a prospective ctDNA monitoring study COSMOS-CRC-01. *J Clin Oncol*. 2022; 40: 168. Doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.168.
23. *Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P., et al.* De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1; 28(8): 1700-1712. Doi: 10.1093/annonc/mdx308.
24. *Luyendijk M., Jager A., Buijs S.M., Siesling S., Groot C.A.U., Blommestein H.M.* Cost-Effectiveness Analysis of MammaPrint® to Guide the Use of Endocrine Therapy in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2023 Aug; 41(8): 981-997. Doi: 10.1007/s40273-023-01277-4.
25. *Lopes Cardozo J.M.N., Drukker C.A., Rutgers E.J.T., Schmidt M.K., Glas A.M., Witteveen A., Cardoso F., Piccart M., Esserman L.J., Poncet C., van 't Veer L.J.* Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20; 40(12): 1335-1345. Doi: 10.1200/JCO.21.02019.
26. *Rastogi P., Bandos H., Lucas P.C., et al.* Utility of the 70-gene MammaPrint assay for prediction of benefit from extended letrozole therapy (ELT) in the NRG Oncology/NSABP B-42 trial. *J Clin Oncol* 39. 2021 (suppl 15; abstr 502).
27. *Leiter A., Kong C.Y., Gould M.K., et al.* The benefits and harms of adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer in patients with major comorbidities: A simulation study. *PLoS One*. 2022 Nov 15; 17(11): e0263911. Doi: 10.1371/journal.pone.0263911.