ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Ежеквартальный тематический журнал

Практическая ОНКОЛОГИЯ

НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ



25-й год издания

Т. 25, №3, 2024

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® ТОМ 25, №3, 2024

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

СОДЕРЖАНИЕ

КАК ОЦЕНИТЬ КЛИНИЧЕСКУЮ ПОЛЬЗУ РЕЖИМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ И ОПРЕДЕЛИТЬ ПРИОРИТЕТЫ В РАСПРЕДЕЛЕНИИ СРЕДСТВ?
Н.М. Волков 191

ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (РАК ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ)
А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, О.А. Кузнецова, О.Б. Бжадуг 196

ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ
С.А. Рева, В.Д. Яковлев, А.В. Арнаутов, К.А. Никулина, С.Б. Петров 223

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
М.А. Фролова, М.Б. Стенина 241

НОВЫЕ РЕЖИМЫ В ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО
Ф.В. Моисеенко 265

ОЩЕЛАЧИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА
А.А. Богданов, Ан. А. Богданов, В.М. Моисеенко 272

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА В РАМКАХ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ
Д.П. Гужавин, Г.Г. Макиев, Р.Ш. Абдулаева, Е.С. Обаревич, И.А. Ваниев, О.А. Кузнецова, Д.А. Гаврилова, А.А. Трякин 281

ВНЕГОНАДНАЯ ГЕРМИНОГЕННАЯ ОПУХОЛЬ СРЕДОСТЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
И.Н. Рощин, П.В. Нестеров, О.А. Бартеньева, А.В. Ухарский 295

Редакционная коллегия журнала:
Главный редактор –
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
Зам. главного редактора –
С.А. Тюляндин, д.м.н., профессор (Москва)
Ответственный секретарь –
Н.Х. Абдулоева, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии:
А.А. Богданов, к.ф.-м.н. (Санкт-Петербург)
Н.М. Волков, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Ш.Х. Ганцев, д.м.н., профессор, член-корреспондент Академии наук Республики Башкортостан (Уфа)
Н.В. Деньгина, к.м.н. (Ульяновск)
Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
С.Я. Максимов, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Ф.В. Моисеенко, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Р.В. Орлова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
И.В. Решетов, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
М.Б. Стенина, д.м.н. (Москва)
В.А. Чубенко, к.м.н. (Санкт-Петербург)

Журнал учрежден
ООО «Центр ТОММ»,
директор *Д.В. Пеховский*

Журнал основан в 2000 г.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-55020 от 14.08.2013 г.

Электронная версия журнала на сайте:
http://www.practical-oncology.ru

Адрес для переписки:
198215, Санкт-Петербург,
Бульвар Новаторов, д. 84/2 – 28.
ООО «Центр ТОММ»

Отпечатано в типографии
ООО «Туруселл».
Номер подписан в печать 16.09.2024.
Тираж 1000 экз. Объем 14 п.л.

Распространяется по подписке.
Подписной индекс
АО «Почта России»: ПБ246

© Н.М. Волков, 2024
УДК 616-006-085.3
ББК 55.6-52
DOI: 10.31917/2503191

КАК ОЦЕНИТЬ КЛИНИЧЕСКУЮ ПОЛЬЗУ РЕЖИМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ И ОПРЕДЕЛИТЬ ПРИОРИТЕТЫ В РАСПРЕДЕЛЕНИИ СРЕДСТВ?

Н.М. Волков

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

HOW TO ASSESS THE CLINICAL BENEFIT OF ANTICANCER DRUG THERAPY REGIMENS AND ALLOCATE THE BUDGET?

Н.М. Волков
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по химиотерапевтическому и радиотерапевтическому лечению ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

N.M. Volkov
Candidate of Medicine, Assistant director for chemotherapy and radiotherapy St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of specialized types of medical care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit. A. SPIN-code: 1605-0256.

Возможности лекарственной терапии опухолей прогрессивно растут, однако с опережающим темпом их роста повышаются и затраты на инновационное лечение. В условиях возрастающего, но тем не менее все же ограниченного известными рамками объема финансирования, необходимы подходы, позволяющие определить приоритеты в затратах на те препараты, которые позволяют добиться наибольшего прироста эффективности, и ответить на вопрос: как использовать имеющиеся средства с максимальной пользой для больных онкопатологией? В лекции представлен краткий обзор инструментов, используемых для оценки и сравнения клинической пользы и экономической эффективности новых методов лекарственной терапии опухолей с присущими им преимуществами и недостатками, а также обозначены нерешенные задачи в этой области.

Ключевые слова: *Противоопухолевая лекарственная терапия, инновационные препараты, экономическая эффективность, клиническая польза.*

Cancer drug therapy is rapidly developing but even more rapid are the rising expenditures for innovative cancer drugs. Since the budget for cancer care is rising but still finite, robust approaches are needed which can help to prioritize the choice of more efficient drugs and spend the budget with maximal benefit for cancer patients. This lecture gives a brief overview of existing approaches to the assessment and comparison of clinical and economic efficacy of innovative cancer drugs with their advantages and deficiencies and the unmet need in this field.

Key words: *Cancer drug therapy, innovative therapies, economic efficiency, clinical benefit.*

Расходы на противоопухолевую лекарственную терапию прогрессивно растут во всем мире. По данным исследования, проведенного компанией IQVIA, в 2018 году глобальные расходы на противоопухолевые препараты составили 129 биллионов долларов США, в 2022 году эта цифра достигла уже 196 биллионов долларов США, а согласно прогнозу, основанному на анализе современных тенденций в онкологической статистике, разработке лекарств и ценообразовании, к 2027 году расходы должны вырасти до 375 биллионов долларов США [1].

Причин этого роста несколько. Во-первых, в мире увеличивается число вновь выявленных случаев злокачественных опухолей в связи с ростом численности и возраста населения планеты, – это результат социально-экономического развития и прогресса в медицине, в том числе и за счет повышения уровня диагностики, а также в связи с распространением факторов риска онкологической патологии. Если в 2020 году было зарегистрировано 19,3 миллиона новых случаев заболевания злокачественными новообразованиями, то по прогнозу Всемирной Организации Здравоохранения, к 2040 году ожидается, что эта цифра достигнет уровня 28,4 миллионов случаев [2].

В то же время с прогрессом онкологической науки активнейшим образом развиваются лечебные подходы, и в первую очередь, лекарственные методы. За последние 3 десятилетия число новых препаратов, одобренных к применению, а также новых зарегистрированных показаний возрастает едва ли не в геометрической прогрессии – по большей части, благодаря появлению новых молекулярно-направленных (таргетных) препаратов и противоопухолевых иммунотерапевтических средств. При этом также растет и цена вновь зарегистрированных лекарств. Если в 1960-е годы цена месяца терапии новыми препаратами составляла в среднем около 100 долларов США, то сегодня регистрируются лекарства со стоимостью около 10 000 долларов в месяц, а некоторые методы (как, например, терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором) достигают цены в полмиллиона долларов [3, 4].

Конечно, инновации в лекарственном лечении опухолей приносят свои результаты в виде повышения выживаемости больных, однако для большинства нозологий эти изменения нельзя назвать качественными. Весьма иллюстративны результаты крупного анализа данных ракового регистра в Голландии за 30 лет, в котором исследователи оценили изменения в одно- и пятилетней выживаемости больных с метастатическими формами опухолей различных локализаций и сравнили эти показатели между группами, в которых диагноз был установлен в 1989–1993 и 2014–2018 гг. Наибольший прирост в пятилетней выживаемости обнаружили у больных с гастроинтестинальными стромальными опухолями (абсолютный прирост 46%), также существенное улучшение было отмечено при нейроэндокринных опухолях, меланоме, раке предстательной железы и раке молочной железы, а также некоторых других. В то же время для таких опухолей, как, например, рак поджелудочной железы, желудка, тела матки, головы и шеи, мелкоклеточный рак легкого, сколько-нибудь значимого повышения выживаемости в течение 5 лет не было выявлено [5]. Показательно также, что корреляции между числом зарегистрированных за период анализа инновационных противоопухолевых препаратов и приростом выживаемости для каждой нозологии не обнаружено [5]. Как показывает другая работа, нет такой зависимости и между стоимостью новых лекарств и их эффективностью [6].

Изложенные факты позволяют сделать вывод, что новые дорогостоящие противоопухолевые препараты при разных опухолях обладают неодинаковым соотношением затрат и приносимой пользы. И в условиях, когда ни одна страна в мире не в состоянии обеспечить финансово весь растущий спектр лечебных опций для всего населения, необходимы подходы, позволяющие приоретизировать затраты на те препараты, которые позволяют добиться наибольшего прироста эффективности, и ответить на вопрос: как использовать имеющиеся средства с максимальной пользой для больных онкопатологией? То есть, принимая за константы объем финансирования и контингент онкологических больных с имеющимся распределением по нозологиям и показаниям, необходимо выбрать оптимальные рекомендации по применению тех или иных схем терапии и препаратов, при этом исходя из принципа, что если лечение рекомендовано, то оно должно быть обеспечено. И при кажущейся простоте постановки вопроса эта задача не так проста для решения.

Стоит также отметить, что ввиду неоднородности финансирования онкологической помощи как между субъектами страны, так и даже между отдельными медицинскими организациями, помимо регулирования и приоритезации на национальном уровне, эти инструменты неизбежно должны применяться на региональном уровне и даже в каждой онкологической клинике.

Нетрудно предположить, что предпочтительно применение более эффективных и при этом более дешевых средств. Однако в реальности таких лекарств практически не существует, а достижение большей эффективности потребует и больших затрат, и критерием для выбора оптимального решения является именно соотношение между затратами и достигаемым эффектом.

Для оценки этого соотношения и сравнения медицинских технологий фармакоэкономика предлагает целый ряд инструментов. Один из самых простых и популярных методов оценки двух или более технологий – анализ «затраты – эффективность». Этот анализ предполагает расчет коэффициента, показывающего стоимость единицы эффективности (например, года жизни), для каждого рассматриваемого метода лечения по формуле:

CER= Cost / Ef, где:

CER – коэффициент «затраты – эффективность»;

Cost – затраты на технологию здравоохранения;

Ef – показатель эффективности лекарственного препарата.

Важно, что эффективность сравниваемых технологий должна выражаться в одних и тех же показателях. Предпочтение отдается лекарству с наименьшим

коэффициентом. Однако проблема, которая возникает при применении этого анализа в отношении лекарств, связана с тем, что новые препараты при большей эффективности и существенно более дороги, и закономерно коэффициент «затраты – эффективность» для них более высок, что автоматически делает их экономически неэффективными по этому критерию [7]. Для того, чтобы обойти эту проблему, разработан инкрементальный анализ «затраты – эффективность», который оценивает при сравнении нового метода терапии с референсным дополнительную стоимость дополнительной эффективности по формуле:

ICER=(Cost1 – Cost2) / (Ef1 – Ef2), где:

ICER – инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность»;

Cost1, Cost2 – соответственно затраты на анализируемый и референсный препараты;

Ef1, Ef2 – соответственно показатели эффективности анализируемого и референсного препаратов.

Отметим, что в данном типе анализа критерием приемлемости нового метода является соотношение результирующего коэффициента с так называемым порогом готовности платить (ПГП). Последний, согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, рассчитывается как утроенная величина валового внутреннего продукта на душу населения страны за предыдущий год [8]. У этого подхода также есть свои недостатки. Так, он чувствителен к выбору референсного препарата. Если в рассматриваемой нозологии существовали только малоэффективные дешевые лекарства, то при рассмотрении нового эффективного, но при этом дорогого препарата, коэффициент ICER закономерно будет высок и укажет на недостаточную экономическую эффективность. В то же время коэффициент будет приемлем при сравнении еще одного инновационного препарата с предыдущим при незначительной разнице как в эффективности, так и в стоимости. И этот феномен является следствием непропорционального роста цен на новые препараты относительно прироста эффективности.

Предложен еще один способ оценки экономической эффективности лекарств: анализ «относительной ценности» [7]. При этом подходе оценивают стоимость дополнительной единицы эффективности нового препарата по формуле:

RVR= Cost1 / (Ef1 – Ef2), где:

RVR – коэффициент «относительной ценности»

Cost1 – затраты на анализируемый ЛП

Ef1, Ef2 – соответственно показатели эффективности анализируемого и референсного препаратов.

Понятно, что в таком случае, с учетом схожести уровня стоимости выходящих на рынок препаратов, коэффициент будет варьировать в первую очередь благодаря величине различия в эффективности, что нивелирует недостатки анализа «затраты – эффективность». Помимо этого, в качестве критерия при анализе «относительной ценности» используется соответствие тренду значений для множества инновационных технологий, то есть одобряются технологии с коэффициентами, не превышающими уровень окружения.

Все описанные инструменты служат для принятия решений о включении новых препаратов в списки рекомендованных к применению лекарств, каковым в нашей стране является список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

В качестве примера использования фармакоэкономического подхода в регулировании государственного обеспечения лекарственными препаратами часто приводится работа Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) в Великобритании [9]. Одобренные NICE препараты являются обязательными для обеспечения в рамках государственного здравоохранения. При этом одобрение основано на детальном изучении данных о каждом препарате и сравнении с наиболее эффективными из ранее одобренных опций. Основным критерием экономической эффективности NICE принят инкрементальный коэффициент «затраты – полезность», который в качестве критерия полезности оценивает число дополнительных лет качественной жизни, то есть интегральный показатель, являющийся произведением уровня качества жизни в долях единицы на число дополнительных лет жизни, которые дает новая лечебная опция. Причем ориентировочное значение порога составляет 20–30 тыс. фунтов, хотя эти цифры критикуются различными организациями. Стоит отметить, что и такой подход не стал в Великобритании исчерпывающим решением, и для обеспечения больных препаратами, не одобренными NICE, был учрежден отдельный государственный фонд CDF (Cancer Drug Fund).

Механизм формирования списка ЖНВЛП, носящего на сегодняшний день в том числе и ограничительный характер, не предполагает полноценную оценку изменения использования выделенного бюджета в целом. Так, зачастую новые препараты, одобряемые к применению, используются не вместо имевшихся ранее опций, а помимо них/последовательно с ними. Кроме того, уже после включения в список спектр показаний для препарата может расширяться.

Теоретически, если бы все лечебные опции (лечение – показание) противоопухолевой терапии были выстроены в порядке уменьшения экономической эффективности, можно было бы принимать их последовательно с учетом числа нуждающихся пациентов до тех пор, пока не будет исчерпан имеющийся бюджет. В таком случае удалось бы получить список опций, полностью обеспеченный финансово и с максимально возможной в данных условиях эффек-

тивностью, а также вычислить на будущее пороговый коэффициент затраты – эффективность, который можно применять для оценки новых технологий. Однако фактически такая стратегия не применяется.

В итоге объем финансового обеспечения не может покрыть использование всех инновационных лекарств по всем зарегистрированным показаниям. Это диктует необходимость выбора оптимального использования препаратов и среди перечня рекомендованных. И тогда возникает вопрос о том, как оценить в сравнении пользу, приносимую разными препаратами при разных опухолях в различных клинических ситуациях. Самым верным и простым решением было бы сравнение по ключевым показателям результативности лечения – общей выживаемости и качеству жизни. Однако имеющиеся данные из клинических исследований нельзя однозначно экстраполировать на реальную популяцию больных в рутинной практике, так как они получены в смоделированных условиях в отобранных на основании жестких критериев группах, и кроме того, сами полученные данные по законам статистики предполагают, что реальные значения показателей находятся с определенной вероятностью в некотором интервале, а не являются точно определенной величиной. Еще большее затруднение вызывает то, что не для всех препаратов в исследованиях вообще получены надежные данные об общей выживаемости: зачастую основным критерием эффективности могут служить суррогатные показатели, такие, как выживаемость без прогрессирования или частота объективных ответов.

На сегодняшний день универсальные стратегии оценки пользы, приносимой противоопухолевыми препаратами, возможны только по категориальным шкалам. Например, разработаны алгоритмизированные критерии оценки клинической пользы Европейской ассоциации медицинской онкологии ESMO-MCBS (ESMO-Magnitude of clinical benefit scale) [10]. Согласно алгоритму, по отдельным критериям оцениваются:

– Адъювантная терапия и другие потенциально излечивающие подходы;

– Неизлечивающая терапия, первичной конечной точкой в исследованиях которой была общая выживаемость;

– Неизлечивающая терапия, первичной конечной точкой в исследованиях которой была выживаемость без прогрессирования;

– Неизлечивающая терапия, с другими конечными точками (не ОВ или ВБП), в том числе, эквивалентностью;

– Лечение, изученное в однорукавных исследованиях при орфанных заболеваниях или заболеваниях с «высокой неудовлетворенной потребностью» с первичными конечными точками ВБП или частотой объективных ответов.

На основании критериев, соответствующих той или иной категории, каждому виду терапии присваивается оценка A, B или C для излечивающих подходов или от 1 до 5 для неизлечивающих. Причем приносящими наибольшую клиническую пользу считаются виды терапии, получившие оценки A и B или 4 и 5.

ESMO-MCBS является значимым универсальным инструментом для оценки клинической пользы и приоритезации назначения препаратов, но имеет и некоторые ограничения. Если можно говорить в целом о большей или меньшей обоснованности применения препаратов и о преимуществе лекарств с бóльшим значением, руководствуясь оценкой по шкале, то уравнивать по эффективности подходы с одинаковой оценкой точно неправомерно. Так, все ингибиторы киназы Alk при раке легкого с транслокацией этого гена имеют одинаковую оценку 4, тогда как данные исследований показывают существенные различия в их эффективности [11]. Кроме того, дискретный характер оценки не позволяет напрямую соотнести стоимость препарата с его полезностью по шкале.

Еще одно немаловажное обстоятельство является препятствием для оптимального и достаточного использования новых лекарств. Все используемые подходы к оценке эффекта того или иного лечения основаны на данных клинических исследований и включают полную популяцию пациентов, соответствующих критериям включения. В то же время во многих исследованиях подгрупповой анализ показывает, что эффект может варьировать в неоднородной группе пациентов в зависимости от тех или иных клинических или биологических характеристик индивидов или опухолей. Однако в научном сообществе принято считать, что данные подгруппового анализа недостаточны для того, чтобы стать основанием для принятия решения о назначении лечения (или наоборот), а являются лишь информацией для формирования новой гипотезы, доказательство которой требует последующих исследований. В результате позитивные результаты исследования становятся основанием для рекомендации по применению лечебного подхода у всех пациентов в исследованной клинической ситуации, даже если не во всех подгруппах преимущество его очевидно. Неудивительно, что последующие исследования в подавляющем большинстве случаев не проводятся, так как проверка негативной гипотезы о неэффективности лечебного подхода в отдельных группах больных не является привлекательной для большей части научного сообщества и уж тем более фармацевтических компаний. Можно надеяться, что инструментом для получения массива информации, достаточной для выделения подгрупп пациентов, максимально выигрывающих или, наоборот, не получающих пользы от того или иного лечения, станет анализ данных из реальной клинической практики.

Исходя из изложенных тезисов, представляется, что универсального подхода, позволяющего в рамках конечного объема финансирования распределить объемы обеспечения теми или иными противоопухолевыми препаратами так, чтобы достичь максимального эффекта «на круг», пока нет. Это возможно для отдельных клинических показаний, но не для всего спектра онкологических патологий в целом. Вероятно, путь к достижению этой цели может лежать через анализ – возможно, с использованием искусственного интеллекта, – огромных массивов данных, включающих и клинические исследования, и реальную практику.

Список литературы

1. IQVIA Institute for human data science. Global Oncology Trends 2023. Outlook to 2027 2023 [Available from: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-oncology-trends-2023.]

2. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA: a cancer journal for clinicians. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249.

3. *Prasad V., De Jesus K., Mailankody S.* The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions // Nature reviews Clinical oncology. – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 381-90.

4. *Leighl N.B., Nirmalakumar S., Ezeife D.A., Gyawali B.* An Arm and a Leg: The Rising Cost of Cancer Drugs and Impact on Access // American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. – 2021. - № 41. - P. 1–12.

5. *Luyendijk M., Visser O., Blommestein H.M., de Hingh I., Hoebers F., Jager A., et al.* Changes in survival in de novo metastatic cancer in an era of new medicines // J Natl Cancer Inst. – 2023. – Vol. 115, № 6. – P. 628-35.

6. *Vokinger K.N., Hwang T.J., Grischott T., Reichert S., Tibau A., Rosemann T., et al.* Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 664-70.

7. *Серпик В.Г. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю.* Фармакоэкономика инноваций или инновации в фармакоэкономике: анализ «относительной ценности» вместо анализа «затраты – эффективность»? // ФАРМАКОЭКОНОМИКА: Теория и практика. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 5–8.

8. *Ягудина Р.И. Куликов А.Ю., Нгуен Т.* Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 7–12.

9. National Institute for Health and Care Excellence [Available from: https://en.m.wikipedia.org/wiki/National_Institute_for_Health_and_Care_Excellence.]

10. ESMO-Magnitude of clinical benefit scale [Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs.]

11. *Hendriks L.E., Kerr K.M., Menis J., Mok T.S., Nestle U., Passaro A., et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 4. – P. 339-57.

References

1. IQVIA Institute for human data science. Global Oncology Trends 2023. Outlook to 2027 2023 [Available from: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-oncology-trends-2023.]

2. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021; 71(3): 209-49.

3. *Prasad V., De Jesus K., Mailankody S.* The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. Nature reviews Clinical oncology. 2017; 14(6): 381-90.

4. *Leighl N.B., Nirmalakumar S., Ezeife D.A., Gyawali B.* An Arm and a Leg: The Rising Cost of Cancer Drugs and Impact on Access. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2021; 41: 1-12.

5. *Luyendijk M., Visser O., Blommestein H.M., de Hingh I., Hoebers F.J.P., Jager A., et al.* Changes in survival in de novo metastatic cancer in an era of new medicines. J Natl Cancer Inst. 2023; 115(6): 628-35.

6. *Vokinger K.N., Hwang T.J., Grischott T., Reichert S., Tibau A., Rosemann T., et al.* Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. Lancet Oncol. 2020; 21(5): 664-70.

7. [*Serpik V.G., Yagudina R.I., Kulikov A.Y.U.* Farmakoekonomika innovacij ili innovacii v farmakoekonomike: analiz «otnositel'noj cennosti» vmesto analiza «zatraty-effektivnost'»? // FARMAKOEKONOMIKA: Teoriya i praktika. 2019; 7(2): 5-8 (In Russ.)].

8. [*Yagudina R.I., Kulikov A.Y.U., Nguen T.* Opredelenie «poroga gotovnosti platit'» v Rossii, v Evropejskih stranah i v stranah SNG. FARMAKOEKONOMIKA. 2011; 4(1): 7-12 (In Russ.)].

9. National Institute for Health and Care Excellence [Available from: https://en.m.wikipedia.org/wiki/National_Institute_for_Health_and_Care_Excellence.]

10. ESMO-Magnitude of clinical benefit scale [Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs.]

11. *Hendriks L.E., Kerr K.M., Menis J., Mok T.S., Nestle U., Passaro A., et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023; 34(4): 339-57.

© А.А. Трякин и др., 2024
УДК 616.33-006-085.37
ББК 55.694.133-589
DOI: 10.31917/2503196

ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (РАК ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И ТОЛСТОЙ КИШКИ)

А.А. Трякин[1], М.Ю. Федянин[1,2,3], И.А. Покатаев[4], О.А. Кузнецова[1], О.Б. Бжадуг[5]

IMMUNOTHERAPY OF GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES (GASTROESOPHAGEAL AND COLORECTAL CARCINOMA)

[1] НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, (Москва, Россия)

[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

[3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

[4] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

[5] Отдел глобальных клинических исследований «Фортреа»

А.А. Трякин[1]
Доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2 отдела лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23.
ORCID: 0000-0003-2245-214X.
SPIN-code: 7708-5775.

М.Ю. Федянин[1,2,3]
Доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы, с.н.с. НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; зав. кафедрой онкологии института постдипломного образования ФГБУ «НМЦХ им Н.И. Пирогова» Минздрава России,
ORCID 0000-0001-5615-7806
SPIN-code: 4381-5628.

И.А. Покатаев[4]
Доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», 115446, г. Москва, Коломенский проезд, 4.
ORCID: 0000-0001-9864-3837.
SPIN-code: 7338-9428.

О.А. Кузнецова[1]
Младший научный сотрудник, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственной терапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: 0000-0001-7753-3081.
SPIN-code: 9210-5594.

О.Б. Бжадуг[5]
Кандидат медицинских наук, медицинский директор отдела глобальных клинических исследований «Фортреа».
ORCID: 0009-000-9265-018X.

A.A. Tryakin[1]
PhD., deputy director, head of chemotherapy department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moskva, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID: 0000-0003-2245-214X.
SPIN-code: 7708-5775.

M.Yu. Fedyanin[1,2,3]
MD. PhD, head of chemotherapy department, City Budgetary Hospital MMCC «Kommunarka» of the Health Department of Moscow, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of oncology department of Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
ORCID: 0000-0001-5615-7806.
SPIN-code: 4381-5628.

I.A. Pokataev[4]
PhD., head of the department of medical oncology, Moscow state budgetary healthcare institution «City clinical hospital named after S.S. Yudin, Moscow City Health Department», 115446, Moskva, Kolomenskiy proyezd, 4.
ORCID: 0000-0001-9864-3837.
SPIN-code: 7338-9428.

O.A. Kuznetsova[1]
MD, chemotherapy department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of the Russian Federation,
ORCID: 0000-0001-7753-3081.
SPIN-code: 9210-5594.

O.B. Bzhadug[5]
MD. PhD., Medical Director. Global Clinical Development Fortrea.
ORCID 0009-000-9265-018X.

В настоящей статье охарактеризовано современное представление о месте и роли ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении плоскоклеточного рака пищевода, рака желудка и колоректального рака. Отражены наиболее актуальные исследования по данному вопросу, проанализированы факторы, предсказывающие эффективность или резистентность к иммунотерапии в лечении как распространенных, так и локализованных стадий. Также представлено место иммунотерапии в лечении данных заболеваний в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России.

Ключевые слова: *рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, опухоли желудочно-кишечного тракта, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, анти-PD-1/L1 антитела, анти-CTLA4 антитела; микросателлитная нестабильность.*

This article presents a contemporary overview of the role and place of immune checkpoint inhibitors in the treatment of esophageal squamous cell carcinoma, gastric cancer, and colorectal cancer. The most relevant studies on this topic are highlighted, and factors predicting the effectiveness or resistance to immunotherapy in the treatment of both advanced and localized stages are analyzed. The role of immunotherapy in the treatment of these diseases is also presented in accordance with the clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia.

Key words: *esophageal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, gastrointestinal tract tumors, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, anti-PD-1/L1 antibodies, anti-CTLA4 antibodies, microsatellite instability.*

Вступление

Возможности цитостатической терапии к концу XX века достигли своего плато, основными препаратами в лечении распространенных карцином органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являлись производные платины, таксаны, фторпиримидины, иринотекан. Последовательное их применение позволило, в среднем, удвоить медиану общей выживаемости (ОВ), которая тем не менее оставалась достаточно низкой – 10–12 мес. при карциномах пищевода, желудка, поджелудочной железы и 18–20 мес. при колоректальном раке (КРР) [1, 2]. Значимым шагом вперед стало появление на рубеже второго тысячелетия таргетной терапии и ее дальнейшее активное развитие. Однако при большинстве опухолей ЖКТ ее возможности оставались ограниченными HER2neu-позитивностью у 10% больных раком желудка и практическим отсутствием эффективных опций таргетной терапии при раке поджелудочной железы и плоскоклеточном раке пищевода. Лишь при КРР интеграция в программы лечения ряда таргетных препаратов привела к значимому росту медианы ОВ до 30–40 мес. в случае левосторонней локализации опухоли и диком типе генов *KRAS* и *BRAF*.

Расширить возможности противоопухолевой терапии в лечении многих опухолей смогли новые классы препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа – анти-PD1/PD-L1 и анти-CTLA-4. Настоящая статья посвящена современному состоянию иммунотерапии в лечении опухолей ЖКТ – рака пищевода, желудка, толстой и прямой кишки.

Плоскоклеточный рак пищевода

Первая линия терапии

Стандартными комбинациями первой линии терапии плоскоклеточного рака пищевода на протяжении многих лет были комбинации цисплатина с фторурацилом или цисплатина с таксанами, медиана ОВ при использовании которых составляла около 8–10 мес. Эффективность иммунотерапии ингибиторами PD-1 в поздних линиях лечения плоскоклеточного рака пищевода позволила сделать шаг вперед в первой линии лечения в комбинации с химиотерапией (ХТ). На сегодняшний день известны результаты 7 рандомизированных исследований, в которых сравнивались комбинации анти-PD1-антител с ХТ и 2 – с добавлением анти-TIGIT-антител. В качестве цитостатических партнеров выступали комбинации цисплатина с фторурацилом (чаще на европейской популяции больных) или с паклитакселом (на азиатской). Добавление иммунотерапии приводило к достоверному увеличению частоты объективных ответов (ЧОО) на 10–20%, выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 0,5–2,2 мес. и ОВ (табл. 1). Эффективность иммунотерапии явно не зависела от режима ХТ. Более того, проведенный в дальнейшем сетевой метаанализ исследований в первой линии лечения выявил преимущество режимов с паклитакселом [3]. Однако сложно определить, связано ли это с самой химиотерапией или с популяцией пациентов (таксаны, как мы уже упоминали, применялись только в исследованиях, проводившихся в Азии). Альтернативой химиоиммунотерапии может быть и безхимиотерапевтическая комбинация ипилимумаба с ниволумабом, которая все-таки демонстрировала меньшую эффективность в отношении ЧОО и даже худшие показатели ВБП по сравнению с режимом PF (цисплатин, фторурацил) [4].

В качестве другой опции иммунотерапии изучалось применение анти-TIGIT моноклонального антитела тираголумаба. В исследовании SKYSCRAPER-08 (11) последний в комбинации с атезолизумабом и ХТ показал достоверное улучшение всех первичных и вторичных точек эффективности по сравнению с ХТ, однако вклад каждого из препаратов при данном дизайне оценить невозможно в связи с отсутствием группы комбинации химиотерапии только

Таблица 1.

Рандомизированные исследования режимов иммунотерапии в первой линии терапии плоскоклеточного рака пищевода

Исследование	Группы	ЧОО	ВБП, мес.	ОР (95% ДИ) ВБП	ОВ, мес.	ОР (95% ДИ) ОВ
Исследования III фазы						
Checkmate 648 (4)	• ниволумаб + PF [а] • PF [а]	54% 20%	5,8 5,6	0,82 (0,68–1,00)	13,2 10,7	0,77 (0,65–0,92)
Checkmate 648 (4)	• ниволумаб + ипилимумаб • PF [а]	35% 20%	2,9 5,6	1.25 (1,04–1,51)	12,7 10,7	0,78 (0,65–0,92)
KEYNOTE-590 (5)	• пембролизумаб + PF [а] • PF [а]	44% 31%	6,3 5,8	0,65 (0,54–0,78)	12,6 9.8	0,71 (0,60–0,75)
ORIENT-15 (6) n=659	• синтилимаб + XT [б] • XT [б]	66% 45%	7,2 5,7	0,56 (0,46–0,68)	16,7 12,5	0,63 (0,51–0,78)
ESCORT-1st (7) N=596	• камрелизумаб + PF [а] • PF [а]	72% 62%	7,6 5,8	0,54 (0,45–0,65)	15,6 12,6	0,70 (0,58–0,84)
JUPITER-06 (8)	• торипалимаб + PC [г] • PC [г]	69% 52%	5,7 5,5	0,58 (0,46–0,74)	17,0 11,0	0,58 (0,43–0,78)
RATIONALE-306 (9)	• тислелизумаб + XT [в] • XT [в]	– –	7,3 5,6	0,60 (0,50–0,72)	17,2 10,6	0,70 [0,59–0,83]
ASTRUM-007 (10)	• серпулимаб + PF [а] • PF [а]	59% 42%	6,5 5,3	0,58 (0,47–0,72)	14,6 11,2	0,70 (0,57–0,86)
SKYSCRAPER-08 (11)	• тираголумаб + атезолизумаб + PC [г] PC [г]	60% 46%	6,2 5,4	0,56 (0,45–0,70)	15,7 11,1	0,70 (0,55–0,88)
Исследования II фазы						
MORPHEUS-EC (12) n=127	• тираголумаб + атезолизумаб + PC [г] • атезолизумаб + PC [г] • PC [г]	68% 54% 48%	6,9 6,8 4,1	0,66 (0,44–0,99)[д]	16,0 13,1 9,9	0,80 (0,49–1,30)[д]

Примечание: [а] PF – цисплатин+фторурацил; [б] XT: паклитаксел+цисплатин (93%), PF (7%); [в] XT: паклитаксел+цисплатин (55% больных), PF (45% больных). [г] PC – паклитаксел + цисплатин; [д] сравнение между экспериментальными группами.

с анти-PD(L)1-антителом. В меньшем по объему (n=127) рандомизированном исследовании II фазы MORPHEUS-EC сравнили уже 3 группы. Достоверное преимущество в отношении ЧОО и ВБП наблюдалось в группе тираголумаб+атезолизумаб+XT перед комбинацией атезолизумаб+XT. Все это дает надежду на возможность применения комбинированной иммунотерапии, если данные результаты будут подтверждены в исследовании III фазы.

Комбинация ингибиторов тирозинкиназ (ТКИ) с иммунотерапией

Комбинация мультикиназных (прежде всего, антиангиогенных) ТКИ с иммунотерапией демонстрирует синергизм при ряде ЗНО. При плоскоклеточном раке пищевода в небольших исследованиях II фазы были показаны противоречивые результаты у пациентов во второй – третьей линиях. Так, в когорте 30 пациентов комбинация ниволумаба с регорафенибом показала впечатляющую ЧОО соответственно 83% и 36% у пациентов с PD-L1+ и PD-L1– [13]. Совместное применение камрелизумаба с апатинибом у 49 пациентов в Китае, ранее уже предлеченных иммунотерапией, также позволило достичь ЧОО 37% и медианы ВБП 4,6 мес. [14]. Менее впечатляющие результаты (23% ЧОО) были получены при использовании режима регорафениба с авелумабом у пациентов во Франции [15]. В отсутствии рандомизированных исследований сложно определить отношение к месту данных комбинаций в лечении плоскоклеточного рака.

Предиктивное значение экспрессии PD-L1 в первой линии

В двух исследованиях, которые впервые были проведены с ниволумабом и пембролизумабом (CM648 и KN590), отмечалась четкая тенденция к эффективности экспериментальных режимов лишь при экспрессии PD-L1, однако в исследованиях, выполненных затем в Китае, такой зависимости отмечено уже не было. Тем не менее в проведенном нами метаанализе не удалось показать статистически значимый выигрыш (p=0,1) у пациентов без или с низкой экспрессией PD-L1 в опухоли. При этом достоверный выигрыш в отношении ОВ отмечался при PDL-экспрессии вне зависимости от методики оценки – TPS или CPS, применяемых для тестирования антител [16] (рис. 1 и 2).

В то же время в другом метаанализе были получены несколько иные результаты: пациенты с PD-L1 TPS <1% получали пользу от химиоиммунотерапии (ОВ: HR = 0,65, 95% ДИ 0,46–0,93; ВБП: HR = 0,56, 95% ДИ 0,46–0,69). Однако при оценке экспрессии по CPS при значении < 1 достоверного выигрыша от добавления иммунотерапии уже достичь не удалось (ОВ: HR = 0,89, 95% ДИ 0,42–1,90; ВБП: HR = 0,71, 95% ДИ 0,47–1,08) [17]. Это можно объяснить тем, что оценка по TPS проводилась в основном в исследованиях на азиатской популяции пациентов, а также тем, что группа низкого TPS может включать пациентов с CPS 1 и более.

Многообещающим подходом, позволяющим предсказывать эффективность иммунотерапии, являются сигнатуры на основе транскриптомного анализа. Так, в исследовании Checkmate 648 удалось выделить inflammatory low фенотип (около трети пациентов), которые не выигрывали от добавления ниволумаба к ХТ или от комбинации ипилимумаб+ниволумаб [18].

Вторая и последующие линии терапии плоскоклеточного рака пищевода

До недавнего времени отсутствовали стандартные подходы к терапии второй линии плоскоклеточного рака пищевода. Монотерапия таксанами и иринотеканом демонстрировала скромные результаты. На сегодняшний день известны результаты 5 рандомизированных исследований, в которых сравнивались анти-PD-1 моноклональные антитела с терапией по выбору врача (таксаны или иринотекан) (табл. 2). При их объединенном анализе иммунотерапия достоверно увеличила ЧОО (ОР 2,07) и ОВ (HR 0,73), не влияя на показатели ВБП [19]. Иммунотерапия также демонстрировала лучшую переносимость по сравнению с химиотерапией.

Предикторы ответа во второй линии терапии

Метаанализ всех 5 рандомизированных исследований показал достоверный выигрыш в отношении ЧОО и ОВ [19]. Влияние экспрессии PD-L1 на эффективность иммунотерапии сложно оценить из-за разных критериев оценки и выбора пороговых значений. Во всех исследованиях прослеживалась тенденция к большей эффективности лечения. По данным метаанализа, иммунотерапия была эффективна вне зависимости от экспрессии по TPS (при TPS≥1% ОВ HR 0,65 (95% ДИ 0,53–0,79); при TPS<1% ОВ 0,82; 95% ДИ 0,70–0,96), однако при использовании критерия CPS удалось выделить группу «ответчиков»: в исследованиях KN-181 и ORIENT-2 при CPS<10 HR составило 0,9 против 0,66 при CPS≥10 [19].

Затрудняет интерпретацию предиктивности экспрессии PD-L1 в исследованиях и дискордантность между применяемыми в них различными диагностическими антителами: Dako 22C3, VENTANA SP263,

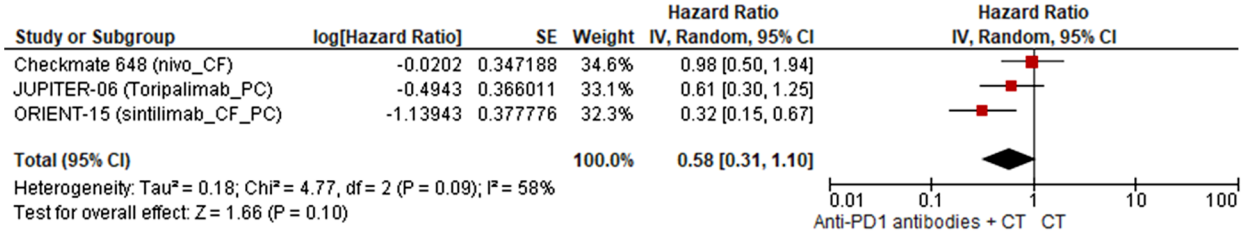


Рис. 1. *Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (СТ) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 CPS < 1 [16]*

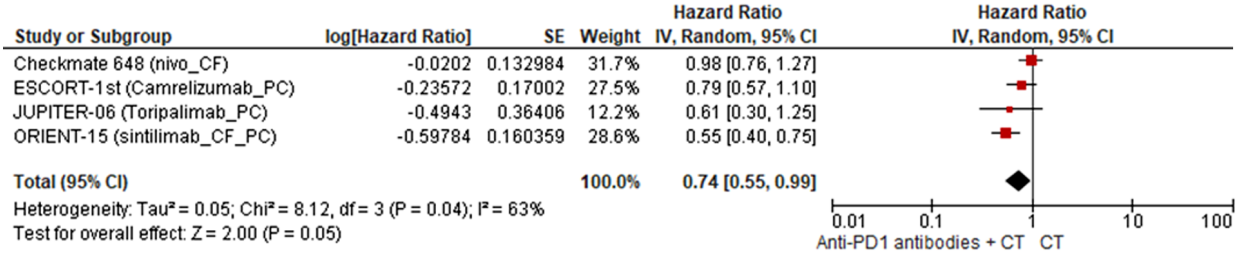


Рис. 2. *Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОВ: химиотерапии (СТ) или комбинации химиотерапии и анти-PD1- антител (Anti-PD1 antibodies + CT) при экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках <10% [16]*

Таблица 2.

Рандомизированные исследования по применению иммунотерапии во второй линии терапии плоскоклеточного рака пищевода

Исследование	Группы	ЧОО	ВБП, мес.	ОР (95% ДИ) ВБП	ОВ, мес.	ОР (95% ДИ) ОВ
ATTRACTION-3 (20)	• ниволумаб • ХТ*	19% 22%	1,7 3,4	1,07 (0,87–1,33)	10,9 8,5	0,79 (0,64–0,97)
KEYNOTE-181 (21) n=628	• пембролизумаб • ХТ*	17% 7%	2,2 3,1	0,92 (0,75–1,13)	8,2 7,1	0,78 (0.63–0.96)
ESCORT (22) n=457	• камрелизумаб • ХТ*	20% 6%	1,9 1,9	0,69 (0,56–0,86)	8,3 6,2	0,71 (0,57–0,87)
RATIONALE-302 (23) n=512	• тислелизумаб • ХТ*	10% 10%	1,6 2,1	0,83 (0,67–1,01)	8,6 6,3	0,70 (0,57–0,85)
ORIENT-2 (24) n=190	• синтилимаб • ХТ*	13% 6%	1,6 2,9	1,0 (0,77–1,39)	7,2 6,7	0,70 (0,50–0,97)

Примечание: * таксаны или иринотекан по выбору врача.

Dako 28-8. Так, последнее из них обладает, по-видимому, меньшей чувствительностью, «занижая» число позитивных пациентов, особенно при оценке экспрессии в микроокружении [25].

Иммунотерапия
в лечении локализованного рака пищевода

Стандартными подходами лечения резектабельного плоскоклеточного рака пищевода, начиная с cT2N0M0, является предоперационная химиотерапия (режим DCF) или химиолучевая терапия (режим CROSS: еженедельные паклитаксел+карбоплатин+лучевая терапия до 40,4 Гр). При аденокарциноме пищевода проводится периоперационная химиотерапия по программе FLOT.

Неоадъювантная химиоиммунотерапия

Добавление иммунотерапии в программы предоперационной химиотерапии при плоскоклеточном раке пищевода изучалось во множестве небольших однорукавных исследованиях II фазы. По результатам метаанализа, это приводит к увеличению частоты полного патоморфологического ответа (pCR) до 32% [26], что выглядит значимо лучше 9%, обычно достигаемых на одной химиотерапии [27]. В небольшом рандомизированном исследовании REVO, сравнившем добавление камрелизумаба к химиотерапии (наб-паклитаксел+цисплатин) с режимом CROSS, частота pCR оказалась даже недостоверно выше таковой при химиолучевой терапии (40,6% vs 35,7%) [28].

В единственном доступном к настоящему времени рандомизированном исследовании III фазы ESCORT-NEO, сравнившем 3 группы (по 2 курса паклитаксел+цисплатин (TP), TP+камрелизумаб, наб-паклитаксел+цисплатин+камрелизумаб), частота pCR составила 4,7%, 15,4% и 28% соответственно [29]. В настоящее время проводится ряд и других рандомизированных исследований, которые должны оценить влияние нового подхода на отдаленные результаты.

Неоадъювантная химиолучевая терапия + иммунотерапия

Предоперационная химиолучевая терапия по программе CROSS позволяет достичь 32% pCR при плоскоклеточном раке пищевода [27]. В отличие от комбинации с химиотерапией, по результатам небольших однорукавных исследований сложно даже констатировать значимое увеличение pCR [30, 31]. Так, в небольшом рандомизированном исследовании (n=46) интеграция торипалимаба в программу CROSS не улучшила показатели ВБП и ОВ [32].

При аденокарциноме пищевода добавление ниволумаба к режиму CROSS в рандомизированном исследовании ECOG-ACRIN EA2174 также не привело к повышению частоты pCR [33].

Адъювантная иммунотерапия

Послеоперационная химиотерапия не эффективна у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода. В исследовании CheckMate 577 изучали эффективность ниволумаба, назначаемого в течение 12 месяцев у больных, которые получили предоперационную химиолучевую терапию, были радикально прооперированы и не достигли pCR. Адъювантная иммунотерапия удвоила медиану ВБП с 10,4 до 22 мес. (HR 0,67 (0,55–0,81). При поданализе бóльший выигрыш отмечался у больных с плоскоклеточным раком, а экспрессия PD-L1 позволяла выделить «ответчиков» на терапию – польза отмечалась только у пациентов с CPS>5 [34]. Более того, у половины пациентов наблюдалось повышение экспрессии PD-L1 после химиолучевой терапии, и выигрыш в отношении ВБП от добавления ниволумаба отмечался в том числе и у исходно PD-L1 негативных больных, что диктует

необходимость тестирования послеоперационного опухолевого материала [35]. В этом же исследовании удалось также выявить транскриптомные сигнатуры, позвляющие выделить потенциальных кандидатов для адъювантной терапии ниволумабом [35].

Место иммунотерапии в российских клинических рекомендациях по лечению рака пищевода

На сегодняшний день в РФ зарегистрированы два анти-PD-1 антитела, применяемых для лечения рака пищевода – ниволумаб и пембролизумаб. В проекте клинических рекомендаций Минздрава, которые на момент написания статьи еще рассматриваются, в первой линии терапии плоскоклеточного рака рекомендуется добавление к химиотерапии (цисплатин+фторурацил, паклитаксел+цисплатин, паклитаксел+карбоплатин) ниволумаба или пембролизумаба пациентам с уровнем PD-L1 TPS или CPS≥1. Во второй и последующих линиях пациентам, ранее не получавшим иммунотерапию, можно применять в монотерапии ниволумаб или пембролизумаб при уровне PD-L1 TPS≥1 или CPS≥10.

Рак желудка, аденокарцинома пищевода и пищеводно-желудочного перехода

Первая линия терапии

В отличие от плоскоклеточного рака пищевода, не радующего потенциально таргетируемыми молекулярно-генетическими нарушениями, при раке желудка таковыми являются амплификация HER2neu (около 10%), гиперэкспрессия CLND 18.2 (около 30–45%) и гиперэкспрессия FGFR2 (около 60%). Стандартным подходом лечения является применение двойных комбинаций на основе оксалиплатина и фторпиримидинов с опциональным добавлением моноклональных антител при выявлении вышеуказанных нарушений в опухоли.

Первое рандомизированное исследование (KEYNOTE-062), сравнившее пембролизумаб в монотерапии или его добавление к химиотерапии против последней, оказалось негативным. Даже в подгруппе с CPS≥10 отмечалась лишь тенденция к улучшению отдаленных результатов. Ретроспективно оценивая результаты, это можно объяснить, вероятнее всего, неоптимальным химиотерапевтическим партнером (цисплатин+фторпиримидиниы) [36].

В следующих 6 рандомизированных исследованиях изучалось добавление к химиотерапии на основе уже оксалиплатина и фторпиримидинов анти-PD-1 моноклональных антител у пациентов с Her2neu-негативным раком желудка, в одном из них также применялась и самостоятельная двойная иммунотерапия. В целом, в них были получены сопоставимые результаты: у пациентов с экспрессией PD-L1 (варьирующей по CPS или TAP≥5–10) отмечалось достоверное увеличение ЧОО, ВБП и ОВ, что быстро сделало данный подход стандартным (табл. 3). Лишь

Таблица 3.

Рандомизированные исследования по применению иммунотерапии в первой линии терапии рака желудка у пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 (поданализы исследований)

Исследование	Группы	ЧОО	ВБП, мес.	ОР (95% ДИ) ВБП	ОВ, мес.	ОР (95% ДИ) ОВ
CheckMate-649[1] (39) N=955	• ниво + ипилимумаб ниволумаб +ХТ • ХТ	27% 60% 45%	2,8 8,3 6,1	1,42 (1,14–1,76)* 0,71 (0,61–0,82)*	11,2 14,4 11,1	0,89 (0,71–1,10)* 0,70 (0,61–0,81)*
KEYNOTE-859[2] (41) n=551	• пембролизумаб + ХТ • ХТ	61% 43%	8,1 5,6	0,62 (0,51–0,76)	15,7 11,8	0,65 (0,53–0,79)
KEYNOTE-811[3] (40) n=594	• пембро + траст + ХТ • ХТ + трастузумаб	73% 60%	10,9 7,3	0,71 (0,59–0,86)	20,0 15,7	0,81 (0,67–0,98)
RATIONALE-305[4] (42) n=548	• тислелизумаб + ХТ • ХТ	50% 43%	7,2 5,9	0,67 (0,55–0,83)	17,2 12,6	0,74 (0,59–0,94)
GEMSTONE-303[5] (43) n=258	• Сугемалимаб + ХТ • ХТ	69% 53%	7,6 6,1	0,66 (0,54–0,81)	15,6 12,7	0,75 (0,61–0,92)
ATTRACTION-4[6] (37) n=724	• Ниволумаб + ХТ • ХТ	58% 49%	10,5 8,3	0,68 (0,51–0,90)	17,5 17,2	0,90 (0,75–1,08)
KEYNOTE-062[7] (36) n=281	• пембролизумаб пембролизумаб + ХТ# • ХТ#	25% 53% 38%	2,9 6,0 6,1	1,10 (0,79–1,51)* 0,73 (0,53–1,00)*	17,4 12,3 10,8	0,76 (0,54–1,09)* 0,85 (0,62–1,17)*
ORIENT-16[1] (44) n=397	• Синтилимаб + ХТ • ХТ	64% 49%	7,7 5,8	0,63 (0,49–0,81)	18,4 12,9	0,66 (0,50–0,86)

Примечание: [1] PD-L1 CPS ≥5; [2] PD-L1 CPS ≥10; [3] HER2neu 2+FISH+/3+ PD-L1 CPS ≥1; [4] PD-L1 TAP score ≥ 5%; [5] PD-L1 TAP score ≥ 10%; [6] неотобранная по PD-L1 популяция пациентов; [7] PD-L1 CPS ≥10; * сравнение экспериментальных режимов с одной химиотерапией. #ХТ – цисплатин+фторурацил или +капецитабин.

в исследовании ATTRACTION-4 не удалось показать преимущество в ОВ в общей когорте, что может быть связано с отсутствием проведенного поданализа в зависимости от PD-L1 с оценкой по CPS, а также исключительно азиатской популяцией пациентов [37].

Неудачной оказалась попытка отказа от химиотерапии как при HER2neu-позитивном раке желудка (FOLFOX+ниволумаб+трастузумаб vs ипилимумаб+трастузумаб+ниволумаб, исследование INTEGA) [38], так и при HER2neu-негативных опухолях (ипилимумаб+ниволумаб vs FOLFOX/XELOX, исследование CheckMate-649) [39].

В исследовании KEYNOTE-811 также изучалась роль пембролизумаба у пациентов с HER2neu-позитивным раком желудка [40]. Интеграция его в режим химиотаргетной терапии привело к такому же выигрышу в показателях ВБП и ОВ, как и при HER2neu-негативном раке.

Экспериментальные режимы химиоиммунотерапии обладали несколько большей, но вполне управляемой токсичностью. Эффективность и приемлемая переносимость быстро привели к тому, что большинство стран ввели химиоиммунотерапию в клинические рекомендации по лечению рака желудка.

Вторая и последующие линии терапии рака желудка

В исследовании KEYNOTE-061 применение во второй линии терапии пембролизумаба по сравнению с паклитакселом не привело к улучшению ВБП (медиана ВБП – 1,5 мес. против 4,1 мес.; HR – 1,27) или ОВ (медиана ОВ – 9,1 мес. против 8,3 мес.; HR – 0,82; p=0,0421) [45]. Лишь в подгруппе у пациентов с PD-L1 CPS≥10 отмечалось преимущество иммунотерапии. Схожие негативные результаты были показаны и в исследовании JAVELIN Gastric 300 (авелумаб в сравнении с иринотеканом или паклитакселом) в качестве третьей линии терапии [46].

В проведенном в странах Азии исследовании фазы III ATTRACTION-2 терапия ниволумабом показала преимущество по ОВ по сравнению с плацебо у пациентов в третьей и последующих линиях терапии с ЧОО 11,4%, медиана ОВ – 5,3 мес. против 4,1 мес.; HR – 0,63 [95% ДИ, 0,51–0,78], p<0,001) [47]. К сожалению, в этих двух исследованиях не был проведен поданализ в зависимости от уровня PD-L1 CPS. Пембролизумаб не изучался в рандомизированном исследовании в третьей и последующих линиях терапии, однако был зарегистрирован FDA в монотерапии на основании однорукавного исследования II фазы KEYNOTE-059, показав ЧОО 15,5% при CPS >1 и 6,4% при CPS ≤1 [48].

Комбинация мультикиназных ТКИ и анти-PD-1 антител

Различные комбинации изучались и при химиорефрактерном MSS раке желудка. Публикация результатов исследования REGONIVO, выполненного в Японии, стала фурором: комбинация ниволумаба с регорафенибом у 25 больных раком желудка показала 44% ЧОО и медиану ВБП 5,5 мес. [49]. Однако последующие исследования с режимом пембролизумаб+ленватиниб показали значительно более скромные результаты – ЧОО 9–25% при коротких ремиссиях [50, 51]. Уменьшила энтузиазм исследователей данных комбинаций в самостоятельном варианте при раке желудка и малая эффективность аналогичных режимов при MSS колоректальном раке.

Предикторы ответа на иммунотерапию при метастатическом раке желудка

Экспрессия PD-L1

Гиперэкспрессия PD-L1 CPS 5 и выше встречается у 25–45% больных. Еще в относительно ранних исследованиях было показано, что экспрессия маркера на опухолевых клетках (TPS) не является предиктивным фактором – в отличие от критерия CPS [52]. Граница уровня биомаркера для отбора терапии не вполне ясна, что объясняется явной неохотой фармацевтических компаний предоставлять необходимые поданализы, а также разные системы оценки (CPS и TAP). Более или менее понятно, что при CPS<5 иммунотерапия «не работает» в отношении общей выживаемости, а выигрыш начинается, скорее, с уровня 10 и выше [53]. Нельзя исключить, что клинически значимое улучшение наблюдается при еще большем уровне PD-L1, однако такие данные не предоставил еще ни один производитель. С другой стороны, шанс на объективный ответ был выше даже при CPS менее 5.

Микросателлитная нестабильность (MSI)

MSI – уникальный фенотип опухолей, возникающих из-за наследственных или герминальных мутаций в генах системы репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR). Характеризуется высокой мутационной нагрузкой и уникальной чувствительностью к иммунотерапии [54]. Частота встречаемости MSI при локализованном и метастатическом раке желудка в российской популяции составляет 11,3% и 3,3% соответственно [55].

Совместный анализ 3 исследований с пембролизумабом при раке желудка в первой – третьей линиях (KN-059, KN-061, KN-062) показал высокую эффективность иммунотерапии: вне зависимости от линии терапии двухлетняя ОВ составляла около 60%, большинство пациентов без прогрессирования заболевания в первые 18–24 мес. можно считать излеченными [56]. Схожие результаты были получены и в исследовании CheckMate-649 в первой линии терапии, в котором обе экспериментальные группы (FOLFOX/XELOX+ниволумаб и ипилимумаб+ниволумаб) имели сопоставимую высокую эффективность (39). Самостоятельная эффективность последней двойной иммунотерапевтической комбинации в качестве первой линии у пациентов с MSI была проанализирована в исследовании II фазы NO LIMIT. ЧОО составила 62%,

а 12-месячная ВБП – 73% [57]. Лучше ли двойная иммунотерапия, нежели один пембролизумаб – решить сложно: в исследовании KN-062 пембролизумаб в указанной категории больных в первой линии позволил достичь схожих 57% ЧОО и медианы ВБП 11,2 мес. [36].

Epstein-Barr (EBV) ассоциированный рак желудка

EBV-ассоциированный рак желудка составляет 3–10% от общей популяции больных [58]. Одной из особенностей данного подтипа является, по-видимому, более высокая чувствительность к иммунотерапии. В двух небольших ретроспективных работах из Восточной Азии монотерапия анти-PD-1 антителами в поздних линиях у данных пациентов обладала высокой эффективностью, примерно соответствующей таковой у пациентов с MSI [59, 60]. Комбинация синтилимаба (анти-PD-1)+IBI310 (анти-CTLA-4) у 55 пациентов с EBV+ раком желудка в первой и второй линиях терапии позволила достигнуть впечатляющей для безхимиотерапевтической комбинации эффективности: ЧОО 60% и 36%, медианы ВБП 7,1 мес. и 5,4 мес. соответственно [61]. Тем не менее доказательная база в отношении EBV+ в качестве предиктора эффективности пока остается неопределенной по причине малого числа публикаций.

Иммунотерапия в лечении локализованного рака желудка

Стандартными подходами лечения резектабельного рака желудка являются: предоперационная (что предпочтительно) химиотерапия (режим FLOT, начиная с cT2-3N0M0/N+), или адъювантная химиотерапия (режим XELOX, FOLFOX, начиная с cT3N0M0/N+).

Неоадъювантная химиоиммунотерапия

Добавление анти-PD1/-L1 моноклональных антител в программы периоперационной химиотерапии изучалось в ряде рандомизированных исследований II/III фаз – с атезолизумабом (DANTE) [62], торипалимабом [63], камрелизумабом+апатинибом (DRAGON-IV) [64], дурвалумабом (MATTERHORN) [65], пембролизумабом (KEYNOTE-585) [66]. Во всех этих исследованиях удалось достоверно повысить частоту pCR на 10–15%, однако отдаленные результаты пока доступны только в исследовании KEYNOTE-585. К сожалению, отмечалась лишь тенденция к росту БРВ как в общей популяции, так и при CPS>10, не было и различий в ОВ и даже в поданализе с комбинацией с режимом FLOT. С большим нетерпением ожидаются отдаленные результаты исследования MATTERHORN, где, в отличие от предыдущего исследования, в качестве химиотерапии у всех пациентов использовался наиболее современный вариант – FLOT.

Наиболее выигрышной представляется применение неоадъювантной иммунотерапии у пациентов с MSI. Данная подгруппа пациентов по сравнению с MSS имеет лучший прогноз, при этом обладая меньшей чувствительностью к нео- и адъювантной химиотерапии в отношении патоморфологических ответов и показателей выживаемости [67, 68]. В ряде небольших исследований изучалось добавление анти-PD1/L1 антител к химиотерапии (DANTE) [62, 67], самостоятельная комбинированная иммунотерапия по схеме анти-PD1+анти-CTLA-4 (NEONIPIGA и INFINITY) [69, 70]. Независимо от применяемого варианта частота pCR составляла около 60%, что ставит вопрос об отказе от операции при корректном подтверждении полного клинического ответа. Однако отдаленных результатов, позволяющих судить о влиянии неоадъювантной иммунотерапии на улучшение показателей выживаемости, пока нет.

Адъювантная иммунотерапия

Адъювантная иммунотерапия при локализованном раке желудка изучалась в рандомизированном исследовании III фазы ATTRACTION-5, где в дополнение к адъювантной химиотерапии пациентам добавлялся ниволумаб до 1 года. Безрецидивная выживаемость в обеих группах не различалась (HR 0,90, первичная точка исследования) [71]. К сожалению, не был представлен поданализ в зависимости от экспрессии PD-L1 (CPS) и статуса MSI. Еще более неудачной оказалась попытка добавления к адъювантной химиотерапии (после ее завершения) комбинации ниволумаба с ипилимумабом пациентам с высоким риском рецидива (ypN+, R1) в исследовании VESTIGE – оно было досрочно закрыто, когда ВБП в экспериментальной группе оказалась значимо хуже контрольной (ОР 1,80) [72].

Место иммунотерапии в российских клинических рекомендациях по лечению рака желудка

На сегодняшний день в РФ зарегистрированы 2 анти-PD-1 антитела, применяемых для лечения рака желудка – ниволумаб и пембролизумаб. В проекте клинических рекомендаций, находящихся на рассмотрении в Минздраве, в первой линии рекомендовано добавление к химиотерапии ниволумаба и пембролизумаба при экспрессии PD-L1 CPS≥5 и 10 соответственно. В третьей линии терапии ниволумаб и пембролизумаб могут применяться у пациентов вне зависимости от экспрессии PD-L1 и при CPS ≥ 1 соответственно. Также допускается применение вышеуказанных режимов химиоиммунотерапии, а также комбинации ниволумаба с ипилимумабом при MSI раке желудка как в неоадъюванте, так и в лечении распространенных стадий.

Иммунотерапия колоректального рака

Колоректальный рак с MSI

Колоректальный рак, как и другие аденокарциномы ЖКТ, никогда не рассматривался как «иммуногенная» опухоль. Понимание роли опухолевых неоантигенов, уровня инфильтрации лимфоцитов и мутационной нагрузки опухоли в формировании

иммунного ответа способствовало исследованию иммунотерапии для опухолей с MSI, для которой характерна высочайшая мутационная нагрузка опухоли (TMB). MSI колоректальный рак встречается у 4% больных при IV стадии заболевания; в 20–25% случаев пациенты имеют комутации *BRAF*. Данный вариант обладает меньшей чувствительностью к химиотерапии.

В пилотном исследовании, включавшем 48 пациентов с различными первичными опухолями, ЧОО на монотерапию пембролизумабом составила 60–62% при наличии MSI и 0% при колоректальном раке со стабильным микросателлитным статусом (MSS) [73]. Впоследствии эта высокая эффективность пембролизумаба для лечения опухолей с MSI была подтверждена на более широкой группе из 86 пациентов с 12 различными видами опухолей [74]. ЧОО составила 53%, контроль болезни наблюдался у 77% пациентов, а медианы ВБП и ОВ не были достигнуты. У 20 пациентов с сохраняющейся резидуальной опухолью была проведена биопсия, которая показала наличие только воспалительных элементов без опухолевых клеток у 12 из них (60%). Эти данные послужили основой для исторической регистрации пембролизумаба Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в мае 2017 года, что стало беспрецедентным событием в онкологии: препарат был зарегистрирован не по нозологическому принципу, а на основании молекулярного нарушения (любые опухоли с MSI) (табл. 4).

Монотерапия ниволумабом или пембролизумабом в поздних линиях терапии продемонстрировала схожую эффективность – при ЧОО около 35% примерно у трети больных удается достигнуть длительной ВБП (практически – излечения) [74, 80, 81]. Столь впечатляющая эффективность быстро привела к включению опции иммунотерапии в качестве предпочтительной во второй и последующих линиях у пациентов с MSI. Однако для того, чтобы иммунотерапия могла уверенно выйти в первую линию терапии, было необходимо провести исследование III фазы. В исследовании KEYNOTE-177 монотерапия пембролизумабом сравнивалась со стандартной химиотерапией с опциональным назначением таргетной терапии.

Таблица 4.

Результаты основных исследований эффективности иммунотерапии при метастатическом КРР с MSI

Исследование	Терапия (доза, интервал)	ЧОО	ВБП	ОВ
Первая линия				
CheckMate-142, n=45 (75)	Н 3 мг/кг-3 нед. + И 1 мг/кг – 6 нед.	69%	76% (2 года)	85% (1 год)
KEYNOTE-177, n=307 (76)	П 200 мг – 3 нед. ХТ + таргетная терапия	44% 33%	34% (5 лет) 8%	55% (5 лет) 44%
CheckMate8HW, n=474 (77)	– Н 240 мг + И 1 мг/кг х № 4 – Н 240 мг – 2 нед. – ХТ + таргетная терапия	нд нд нд	72% (2 года) нд 14%	нд нд нд
Вторая и последующие линии терапии				
SAMCO-PRODIGE 54, n=122 (78)	авелумаб 10 мг/кг, 2 нед. ХТ + таргетная терапия	18% 16%	27% (18 мес.) 9%	62% (2 года) 60%
Le DT. (74) n=86	П 10 мг/кг, 3 нед.	53%	53% (2 года)	64% (2 года)
GARNET n=115	Д 500 мг 3 нед., далее 1000 мг каждые 6 нед.	44%	45% (2 года)	61% (2 года)
Jian Li (79) n=46	Т 200 мг, 3 нед.	39%	57% (1 год)	80% (1 год)
KEYNOTE-164 (80) n=124	П 200 мг, 3 нед.	33%	37% (2 года)	59% (2 года)
CheckMate-142 (81) (82)	Н 3 мг/кг, 2 нед. (n=74)	39%	36% (4 года)	49% (4 года)
	Н 3 мг/кг + И 1 мг/кг № 4, далее Н (n=119)	65%	нд, 53% (4 года)	71% (4 года)
NIPICOL (83), n=57	Н 3 мг/кг + И 1 мг/кг № 4, далее Н	60%	70% (3 года)	73% (3 года)
CheckMate 142, (84) n=50	Н 240 мг + релатлимаб 160 мг, 2 нед.	50%	38% (3 года)	56% (3 года)

Примечание: Д – достарлимаб, И – ипилимумаб, Н – ниволумаб, П – пембролизумаб, Т – тислелизумаб.

Экспериментальная группа показала убедительное преимущество по ЧОО, ВБП (пятилетняя 8% против 34%) и ОВ (пятилетняя 44% против 55%), несмотря на последующий кроссовер на иммунотерапию в группе контроля у 62% больных [76].

«Двойная» иммунотерапия

В несравнительном исследовании CheckMate-142 добавление ипилимумаба к ниволумабу увеличило ЧОО до 55%, а четырехлетнюю ВБП – до 53%. Однако это сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений 3–4 степени тяжести, связанных с лечением, с 20% до 32% (82). Схожую высокую эффективность эта комбинация показала и в первой линии в другой когорте исследования CheckMate-142, в которой снижение интенсивности ипилимумаба (1 мг каждые 6 недель до прогрессирования вместо фиксированных 4 введений 1 мг/кг каждые 3 недели) не ухудшило показатели выживаемости, но значимо снизило частоту нежелательных явлений 3–4 степени тяжести до показателей монотерапии анти-PD1 антител (20%) [75].

В 2024 году были представлены первые результаты рандомизированного исследования CheckMate8HW, в котором стандартная химиотерапия в первой линии сравнивается с монотерапией ниволумабом и комбинацией ниволумаба с ипилимумабом. Пока сообщены результаты только для групп комбинированной иммунотерапии и химиотерапии, двухлетняя ВБП улучшилась с 14% до 72%, что идентично ранее сообщенным в исследовании CheckMate-142 (76%). Остается интригой, удастся ли комбинации улучшить ВБП и ОВ по сравнению с одним ниволумабом. При интерпретации результатов CheckMate8HW важно учитывать тот факт, что у 15% пациентов, начавших терапию, при центральном пересмотре MSI не была подтверждена и эти больные были исключены из анализа, чего не делалось, например, в KEYNOTE-177. Столь высокая частота ошибок (нередко фатальных для пациентов) в тестировании и в выборе терапии диктует крайне внимательное отношение к качеству диагностики статуса MSI.

Другой вариант двойной блокады – ниволумаб+ анти-LAG3 антитело релатлимаб – по-видимому, не найдет своего места в будущем. В однорукавном исследовании, посвященном данной комбинации, показатели ВБП не превышали обычных для монотерапии ниволумабом [84].

Длительность иммунотерапии в случае ее успеха при MSI колоректальном раке до недавнего времени оставалась неясной. В исследованиях с ниволумабом и ипилимумабом терапия проводилась до прогрессирования, с пембролизумабом – до 2 лет. В исследовании NIPICOL 57 пациентов с рефрактерными опухолями получали режим ипилимумаб+ниволумаб до 1 года. После отмены терапии у четырех больных развилось прогрессирование заболевания, трем из них был возобновлен ниволумаб, приведший к длительным ремиссиям у двоих пациентов. Таким образом, 12 месяцев иммунотерапии для метастатического колоректального рака может рассматриваться как достаточная продолжительность, а в случае рецидива возможно ее повторное применение.

Маркеры резистентности моноиммунотерапии MSI колоректального рака и пути ее преодоления

Несмотря на столь впечатляющие результаты, далеко не все пациенты чувствительны к иммунотерапии – около 40% пациентов прогрессируют в первые 3–4 месяца лечения. В исследовании KEYNOTE-177 в первые полгода показатели ВБП уступали обычной химиотерапии. Его поданализ показал, что у пациентов с *mutKRAS* (но не *BRAF*) эффективность пембролизумаба не превышала таковую в группе химиотерапии. В ряде ретроспективных работ была показана и меньшая эффективность метастазов в печени [85, 86]. В основе данных наблюдений может лежать известный более иммуносупрессивный фенотип опухолей с *mutKRAS* [87] или с метастазами в печени [88].

Другим потенциальным маркером эффективности иммунотерапии может быть TMB. Так, в двух небольших ретроспективных исследованиях исследованиях с монотерапией анти-PD1 антителами у пациентов с распространенным раком желудка или толстой кишки уровень TMB ниже 26–41 четко выделял «неответчиков» [89, 90].

В то же время при применении комбинации ипилимумаба с ниволумабом негативное предиктивное значение мутации *KRAS*, уровня TMB или наличия метастазов в печени нивелировалось [91]. Таким образом, на основе этих факторов можно выделить пациентов, потенциально выигрывающих в большей степени от двойной блокады. К признакам этой группы пациентов можно добавить значительную распространенность опухолевого процесса, требующую достижения быстрого и глубокого объективного ответа.

К сожалению, доступ к терапии с включением анти-CTLA4 антител, дорогостоящей и токсичной, в РФ ограничен. Альтернативой ей может быть и комбинация химиотерапии с анти-PD1 антителом. Анализ такого подхода был представлен исследователями из Китая, где сравнили ретроспективный опыт применения моноиммунотерапии (n=168) и комбинации химиотерапии с анти-PD1/L1 антителами (n=68) у пациентов с MSI опухолями ЖКТ (около половины с колоректальным раком, около трети – с карциномой желудка) в рамках рутинной практики. Был применен метод псевдорандомизации с целью максимально уравнять группы по прогностическим факторам, и группа химиоиммунотерапии показала значимое преимущество в отношении ЧОО (62,5% vs 38,3%; p<0,001), ВБП (HR, 0,40; 95% ДИ, 0,21–0,73) и ОВ (HR, 0,29; 95% ДИ 0,11–0,76) [92]. Действительно ли

данный подход лучше одной иммунотерапии, должно показать идущее в настоящее время исследование COMMIT, где у пациентов в первой линии сравнивается монотерапия атезолизумабом с комбинацией FOLFOX+бевацизумаб+атезолизумаб.

Перспективным подходом к селекции для иммунотерапии пациентов, в том числе и с MSI, являются методики, основанные на экспрессионном анализе. Так, транскриптомный анализ отдельных клеток опухолей 103 пациентов, получавших иммунотерапию, позволил идентифицировать 3 кластера, один из которых – высокая стромальная пролиферация с низким уровнем – ассоциировался с отсутствием эффективности иммунотерапии [93]. Важно, что у пациентов, получавших только химиотерапию, отношение к кластерам не определяло прогноз, что свидетельствует о его предиктивности именно в отношении иммунотерапии. В другой работе, включавшей 36 пациентов с MSI раком желудка и толстой кишки, удалось показать резистентность к иммунотерапии у пациентов с высокой экспрессией *VEGF-A*, а также чувствительность к ней только у пациентов с CMS1 (иммунным) подтипом [94]. Главным ограничением таких экспрессионных панелей является относительная сложность и плохая воспроизводимость в различных лабораториях.

Кроме опухолей с MSI, другим редким генетическим вариантом, характеризующимся крайне высокой TMB и чувствительностью к иммунотерапии, являются карциномы с мутациями в полимеразах эпсилон (POLE) или дельта (POLD1), которые в основном локализуются в их экзонуклеазном домене, что нарушает их функцию проверки и точность репликации ДНК, вызывая накопление замен с характерными мутационными сигнатурами. Дефект проверки POLE (POLEpd) ассоциируется с микроокружением, богатым Т-клетками, и экспрессией иммунных контрольных точек. Частота POLEpd у пациентов с метастатическим КРР крайне низка (<1%), по сравнению с 5–10% при локализованных стадиях, что является, вероятно, следствием их элиминации собственной иммунной системой. Ретроспективный анализ 27 пациентов с мутациями POLE/D1 и их сравнение с 610 пациентами с MSI показал значительно лучший прогноз первых, выразившийся, по результатам многофакторного анализа, в большей ВБП (ОР 0,17, 95% ДИ 0,04–0,69) и ОВ (ОР 0,24, 95% ДИ 0,06–0,98) [95]. ЧОО 50% и контроля заболевания 83% на анти-PD1 терапии удалось достичь и в другом исследовании, включившем 15 пациентов с различными нозологиями [96].

Иммунотерапия при локализованном MSI-колоректальном раке

Столь высокая эффективность иммунотерапии при метастатическом колоректальном раке привела к попытке ее интеграции в лечение более ранних стадий. В ряде одноручных исследований II фазы применение неоадъювантной терапии анти-PD1 антителами (пембролизумаб, тислелизумаб, пролголимаб) у пациентов с клиническими II–III стадиями заболевания приводило к частоте pCR 55–70% и большим патоморфологическим ответам (менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток) – около 85–90% [97–99]. У пациентов с MSI-раком прямой кишки применение достарлимаба позволила достичь полного клинического ответа у всех 12 пациентов и отказу от калечащих операций [100]. Применение двойной блокады (ниволумаб+ипилимумаб) в исследовании NICHE-2 позволило достичь 67% pCR, а комбинация ниволумаба с релатлимабом (анти-LAG3) – 79% pCR [101]. Двойная блокада, по-видимому, приводит к большей непосредственной эффективности. Так, в рандомизированном исследовании, посвященном сравнению неоадъювантной терапии синтилимабом с добавлением IBI310 (анти-CTLA-4 антитело) или без такового, комбинация продемонстрировала достоверно бóльшую частоту pCR – 80% против 49% [102]. В другом небольшом рандомизированном исследовании, включавшем 34 пациента, сравнивалась монотерапия торипалимаба с его же комбинацией с целекоксибом [103]. Последняя привела к большей частоте pCR по сравнению с монотерапией торипалимаба – 88% vs 65% Однако как все это влияет на отдаленные показатели и какова оптимальная продолжительность неоадъювантной иммунотерапии, остается неизвестным. В настоящее время продолжаются исследования II фазы ATOMIC и POLEM, изучающие роль анти-PD1 антител в качестве адъювантной терапии.

Иммунотерапия при MSS-колоректальном раке

В отличие от успеха иммунотерапии у пациентов с MSI, применение ее у больных с MSS разочаровало специалистов. ЧОО оказалась близка к 0%, ремиссии – крайне короткими при использовании моноиммунотерапии (ниволумаб [104], пембролизумаб [73]), «двойной» иммунотерапии (ниволумаб+релатлимаб vs регорафениб, тремелимумаб+дурвалумаб vs поддерживающая терапия [105]) или комбинации с ТКИ (атезолизумаб+кобиметиниб vs атезолизумаб vs регорафениб [106]).

Более обнадеживающими, по результатам небольших исследований II фазы, выглядели комбинации анти-PD1 антител с химиотерапией и бевацизумабом. Однако все 3 рандомизированных исследования, где данная концепция изучалась в первой линии, оказались негативными, хотя в них и отмечалось расхождение кривых после 1 года терапии (табл. 5).

Возможно, помочь с селекцией кандидатов для иммунотерапии может отбор пациентов на основе оценки опухолевого микроокружения. Анализ микроокружения с помощью автоматизированной цифровой оценки иммуногистохимических препаратов в исследовании AtezoTRIBE показал, что пациенты с

Таблица 5.

Результаты рандомизированных исследований с иммунотерапией в первой линии лечения MSS колоректального рака

Исследование	Терапия (доза, интервал)	ЧОО	ВБП	ОВ
AtezoTRIBE n=218 (107)	FOLFOXIRI + beva + A FOLFOXIRI + beva	59% 64%	13,1 мес* 11,5 мес.	33 мес. 27,2 мес.
CheckMate 9X8, n= 195 (108)	FOLFOX + beva + H FOLFOX + beva	60% 46%	11,9 мес. 11,9 мес.	29 мес. 29 мес.
Wang F., n=114 (109)	XELOX + beva + C XELOX + beva	66% 67%	16,8 мес. 10,7 мес.	не достигнута 21,2 мес.

Примечание: beva – бевацизумаб, A – атезолизумаб, H – ниволумаб, C – серпулимаб, *p<0,05.

высокой иммуноскопией (большая плотность CD8 и близость к ним PD-L1+ клеток, около трети больных) имели значимый выигрыш от добавления атезолизумаба в отношении ВБП и ОВ (ОР 0,42) [107]. По итогам данного анализа было инициировано рандомизированное исследование AtezoTRIBE2 с аналогичным дизайном. Однако в него будут включаться только пациенты с высокой иммуноскопией.

В качестве предиктора ответа при MSS колоректальном раке не удастся использовать и уровень мутационной нагрузки опухоли. Высокая TMB вне MSI и мутаций POLE/POLD-1 не является предиктором эффективности иммунотерапии при КРР как при монотерапии [110], так и при комбинации анти-CTLA и анти-PD-L1 антител [111].

Другим направлением, активно изучавшимся в лечении MSS-колоректального рака, были комбинации анти-PD1 антител с мультикиназными ТКИ. Как отмечалось ранее, исследование REGONIVO вызвало ажиотаж: в нем комбинация ниволумаба с регорафенибом показала удивительно высокую эффективность у 50 сильно предлеченных пациентов с MSS-раком желудка и толстой кишки (ЧОО около 40%, медиана ВБП 6,3 мес) [49]. К сожалению, в ряде последующих небольших исследований не удалось показать какую-то значимую эффективность данной комбинации [112, 113]. Негативным оказалось и исследование III фазы LEAP-017, сравнившее комбинацию ленватиниба+пембролизумаб и терапию по выбору врача (регорафениб или TAS-102) – медианы ОВ 9,8 и 9,3 мес (ОР 0,83, 95% ДИ 0,68–1,02) [114]. В то же время при последующем анализе этих и ряда других исследований оказалось, что эффективность данных комбинаций отмечалась только у пациентов без метастазов в печени. По-видимому, последние, формируя иммуносупрессивный фенотип, оказываются резистентными к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа.

У пациентов без метастазов в печени показала впечатляющую эффективность и комбинация новых анти-CTLA4 и анти-PD1 антител ботенсилимаба и балстилимаба. ЧОО и контроль заболевания у сильно предлеченных пациентов составляла 26% и 80% соответственно, а медиана ОВ – 21 мес. [115]. Данная комбинация показала высокую эффективность и в неоадъювантной терапии у пациентов с локализованным MSS-колоректальным раком – после 8-недельного курса у 6 (35%) из 17 пациентов был достигнут pCR [116]. В настоящее время комбинация сравнивается с терапией по выбору врача (регорафениб, TAS-102) в исследовании III фазы в поздних линиях у пациентов без метастатического поражения печени.

Будущее применения иммунотерапии в лечении больных с MSS колоректальным раком, на наш взгляд, заключается в поиске новых предикторных факторов (оценка микроокружения опухоли, экспрессионные панели, оценка микробиоты), а также в создании новых препаратов – как улучшенных к «старым» мишеням, так и принципиально новых (биспецифические антитела, CAR T-терапия).

Место иммунотерапии в российских клинических рекомендациях по лечению рака прямой и толстой кишки

Иммунотерапия рекомендована только пациентам с MSI-колоректальным раком. В первой линии рекомендуется применение пембролизумаба, а при факторах риска (мутация *KRAS*, значительная распространенность опухолевого процесса) – комбинации ипилимумаба с ниволумабом либо комбинации химиотерапии с ниволумабом или пембролизумабом. Во второй и последующих линиях у пациентов с MSI также рекомендуется применение монотерапии ниволумабом, пембролизумабом или комбинации ипилимумаб+ниволумаб. В качестве предоперационной терапии пациентам с местнораспространенным раком прямой и ободочной кишки в качестве возможного подхода рекомендуется монотерапия ниволумабом, пембролизумабом или пролголимабом.

Список литературы

1. *Трякин А.А.* Лечение местно-распространенного рака желудка: роль химиотерапии // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 36–40.

2. *Трякин А.А.* Лекарственное лечение метастатического колоректального рака // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 2 (22). – С. 112–118.

3. *Zhao J., Zhang S., Guo X., Li C., Yang B., Qu X., Wang S.* PD-1 inhibitors combined with paclitaxel and cisplatin in first-line treatment of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a network meta-analysis // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23, Article 1221.

4. *Chau I., Ajani J.A., Kitagawa Y., Xu J., Wyrwicz L.S., Motoyama S., Ogata T., Kawakami H., Hsu C.H., Adenis A., El Hajbi F., Di Bartolomeo M., Braghiroli M.I., Holtved E.* Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): 45-month (mo) follow-up from CheckMate 648 // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16), abstr. 4034.

5. *Shah M.A., Sun J.M., Shen L., Kato K., Enzinger P.C., Adenis A., Doi T., Kojima T., Li Z., Kim S.B., Cho B.C., Mansoor W., Li S.H., Sunpaweravong P., Alsina Maqueda M.* First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-590 study // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. 250.

6. *Lu Z., Wang J., Shu Y., Liu L., Kong L., Yang L., Wang B., Sun G., Ji Y., Cao G., Liu H., Cui T., Li N., Qiu W., Li G., Hou X., Luo H., Xue L.* Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial // BMJ. – 2022. – Vol. 377.

7. *Luo H., Lu J., Bai Y., Mao T., Wang J., Fan Q., Zhang Y., Zhao K., Chen Z., Gao S., Li J., Fu Z., Gu K., Liu Z., Wu L., Zhang X., Feng J., Sheng Z., Zeng W.* Final analysis of the randomized phase 3 ESCORT-1st trial: Camrelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16), abstr. 4055.

8. *Wang Z.X., Cui C., Yao J., Zhang Y., Li M., Feng J., Yang S., Fan Y., Shi J., Zhang X., Shen L., Shu Y., Wang C., Dai T., Mao T., Chen L., Guo Z.* Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial // Cancer Cell. – 2022. – Vol. 40, № 3. – P. 277-288.e3.

9. *Yoon H.H., Kato K., Raymond E., Hubner R., Shu Y., Pan Y., Jiang Y., Zhang J., Park S.R., Kojima T., Lin C.Y., Wyrwicz L.S., Tougeron D., Ishihara R., Li L., Wu H.* Global, randomized, phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306 update): Minimum 3-year survival follow-up // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16), abstr. 4032.

10. *Huang J., Song Y., Kou X., Tan Z., Zhang S., Sun M., Zhou J., Fan M., Zhang M., Song Y., Li S., Yuan Y., Zhuang W., Zhang J., Jiang H., Gu K., Ye H., Wang Q., Zhu J.* Updated results of first-line serplulimab versus placebo plus chemotherapy in PD-L1–positive esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter phase 3 study (ASTRUM-007) // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41 (suppl 16), abstr. e16016.

11. *Hsu C.H., Lu Z., Gao S., Wang J.Y., Sun J.M., Liu T., Fan Q., Cai J., Ge F., Li S., Cha E., Shen L., et al.* SKYSCRAPER-08: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of first-line (1L) tiragolumab (tira) + atezolizumab (atezo) and chemotherapy (CT) in patients (pts) with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. 245.

12. *Sun J.M., Chao Y., Kim S.B., Rha S.Y., Evans T.R.J., Strickland A., Wainberg Z.A., Chau I., Pelles-Avraham S., Ajani J.A., Malhotra R., Liu Q., Li S., Cha E., Rahalkar S., Allen S.* Chemotherapy plus camrelizumab versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCORT-NEO): A multi-center, randomized phase III trial // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. LBA244.

13. *Bai L., Chiu C., Kadowaki S., Robert M., Hara H., Hong M.H., Bergamo F., Pernot S., Cunningham D., Lin C., Keam B., Matsumura Y., Enya K., Waxman I., Jin L., Ngo D., Drews U., Mancao C., Le Berre M., Kato K.* A phase II study of regorafenib in combination with nivolumab in patients with recurrent or metastatic solid tumors: Results of the ESCC cohort // Annals of Oncology. – 2022. – Vol. 33 (suppl_7). – P. S555-S580.

14. *Meng X., Wang J., Xia J., Wu T., Luo Z., Hong Y.G., Lu P., Guo Y., Ji Y., Zhang M., Yang L., Cheng P., Liang W., Shan Z., Fan Q., Wang F.* Camrelizumab plus apatinib after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CAP 02 Re-challenge): A single-arm multicenter, phase II trial // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. 364.

15. *Cousin S., Metges J.P., Bellera C.A., Guégan J.P., Adenis A., Gomez-Roca C.A., Cassier P.A., Hollebecque A., Cantarel C., Palmieri L.J., Kind M., Soubeyran I.* REGOMUNE: A phase II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors–Results of the oesophageal or gastric carcinoma (OGC) cohort // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40 (suppl 16), abstr. 4060.

16. *Федянин М.Ю., Трякин А.А., Райс А.Б., Кононец П.В., Абу-Хайдар О.Б., Гладилина И.А. и соавт.* Мета-анализ исследований эффективности добавления анти-PD1 антител к химиотерапии первой линии распространённого рака пищевода // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 3.

17. *Jin Z., Wang J., Sun J., Zhu C., Zhang J., Zhang B.* PD–1/PD–L1 based immunochemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis focus on PD–L1 expression level // Cancer Rep (Hoboken). – 2023. – Vol. 6 (7). – e1794.

18. *Lei M., Doki Y., Kitagawa Y., Kato K., Chau I., Yao J., Xu J., Wyrwicz L.S., Motoyama S., Ogata T., Kawakami H., Hsu C.H., Adenis A., El Hajbi F., Di Bartolomeo M., Braghiroli M.I.* Nivolumab (NIVO) plus (+) chemotherapy (chemo)

or ipilimumab (IPI) vs chemo as 1L treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First comprehensive biomarker analyses from CheckMate 648 // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. 252.

19. *Zhu K., Chen H., Xu C., Chen D., Jin Z., Ren S., Witharana P., Chen B., Shen J.* Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy in the second-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review // J Thorac Dis. – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 1186–1195.

20. *Chin K., Kato K., Cho B.C., Takahashi M., Okada M., Lin C.Y., Kadowaki S., Ahn M.J., Hamamoto Y., Doki Y., Yen C.C., Kubota Y., Kim S.B., Hsu C.H., Holtved E., et al.* Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy // J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 39 (suppl 3), abstr. 204.

21. *Kojima T., Shah M.A., Muro K., Francois E., Adenis A., Hsu C.H., Doi T., Moriwaki T., Kim S.B., Lee S.H., Bennouna J., Kato K., Shen L., Enzinger P., Qin S.K.* Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 35. – P. 4138–4148.

22. *Huang J., Xu J., Chen Y., Zhuang W., Zhang Y., Chen Z., Chen J., Zhang H., Niu Z., Fan Q., Lin L., Gu K., Liu Y., Ba Y., Miao Z., Jiang X., Zeng M.* Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21, № 6. – P. 832–842.

23. *Shen L., Kato K., Kim S.B., Ajani J.A., Zhao K., He Z., Yu X., Shu Y., Luo Q., Wang J., Chen Z., Niu Z., Zhang L., Yi T., Sun J.M., Chen J., Yu G.* Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40, № 26. – P. 3065–3076.

24. *Xu J., Li Y., Fan Q., Shu Y., Wu Z., Cui T., Gu K., Tao M., Wang X., Cui C., Xu N., Xiao J., Gao Q., Liu Y., Zhang T., Zhou H., Wang Y., Xu L., Ma Z., Wang Y.* Sintilimab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory to previous chemotherapy: A randomized, open-label phase II trial (ORIENT-2) // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38 (suppl), abstr. 4511.

25. *Wang L., Guo J.C., Chuang C.H., Cao G., Huang S., Liu J., Guo T., Wu T.C., Li S., Lin J., King H.Y., Cai J., Yang W., Liu Q., Allen S., Wang Y., Zhang J., Hsu C.H.* Concordance among the three commercially available PD-L1 assays for esophageal squamous cell carcinoma // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41 (suppl 16), abstr. 4058.

26. *Ge F., Huo Z., Cai X., Hu Q., Chen W., Lin G., Zhong R., You Z., Wang R., Lu Y., Huang Q., Zhang H., Song A., Li C., Wen Y., Jiang Y., Liang H., He J., Liang W., Liu J.* Evaluation of Clinical and Safety Outcomes of Neoadjuvant Immunotherapy Combined With Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Netw Open. – 2022. – Vol. 5. – P. e2239778.

27. *Gaber C., Sarker J., Abdelaziz A., Okpara E., Lee T., Klempner S.J., Nipp R.D.* Pathologic complete response among patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation: A meta-analysis // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. 305.

28. *Yuan W.P., Chen Y., Liu J., Zhang W., Chen X., He H., Chen P., Lin J., Zhang D., Lin H., Wei W., Chen W., Zhou H., Gao P., Liu S., Wang F.* Camrelizumab plus chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy as neoadjuvant therapy for resectable thoracic oesophageal squamous cell cancer (REVO): A multicenter, randomized, open-label, phase II trial // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34 (suppl 2). – P. S852–S886.

29. *Li Y., Qin J., Xue L., Hao A., Jiang T., Liu S., Jiang H., Kang M., Li H., Tian H., Fu J., Ma J., Fu M., Han Y., Chen L., Tan L., Dai T., Liao Y., Zhang W., Li B.* Chemotherapy plus camrelizumab versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCORT-NEO): A multi-center, randomized phase III trial // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 3), abstr. LBA244.

30. *Lee S., Ahn B.C., Park S.Y., Kim D.J., Lee C.G., Cho J., et al.* A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) // Ann Oncol. – 2019. – Vol. 30. – P. v754.

31. *Zhang Y., Yuan Y., Xu Y., Tian R., Liao J., Zeng X., Wang Y., Liu Y., Zhou X., Peng F., Zhou L., Wang H., Hou W., Yu M., Xiu W., Huang M., Zhang X., Gong Y., Lu Y., Zou B.* Tislelizumab combined with neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: A prospective, phase II clinical study // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34 (suppl_2). – P. S852–S886.

32. *Xu Y., Cheng Q., Wang Y., Zhu W., Huang J., Du D., Tian Z., Yang H., Zhou C., Zhou S., Sun X., Wang Y., Wang J., Wang Z., Hu X., Chen M.* Comparing toripalimab combined with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A multicenter, open-label, randomized phase II clinical trial // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16), abstr. 4079.

33. *Eads J.R., Graham N., Gibson M.K., Rajdev L., Chakravarthy A.B., Khullar O.V., Lin S.H., Wistuba I.I., Agarwal R., Blazar M., Mehta D.R., Al Baghdadi T., Jin N.* A phase II/III study of peri-operative nivolumab and ipilimumab in patients (pts) with locoregional esophageal (E) and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Results of the neoadjuvant pathologic complete response rate (ECOG-ACRIN EA2174) // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16), abstr. 4000.

34. *Kelly R.J., Ajani J.A., Kuzdzal J., Zander T., Van Cutsem E., Piessen G., Mendez G., Feliciano J., Motoyama S., Lièvre A., Uronis H., Elimova E., Grootscholten C.* Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer // N Engl J Med. – 2021. – Vol. 384, № 13. – P. 1191–1203.

35. *Kelly R., Moehler M., Ajani J., Yao J., Kuzdzal J., Zander T., Van Cutsem E., Piessen G., Mendez G., Feliciano J., Motoyama S., Lièvre A., Uronis H., Elimova E., Grootscholten C., Geboes K., Yang Y., Zhang J., Novosiadly R.* Adjuvant

nivolumab vs placebo in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: First report of comprehensive biomarker analyses from CheckMate 577 // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34 (S1). – P. O7.

36. *Shitara K., Van Cutsem E., Bang Y.J., Fuchs C., Wyrwicz L., Lee K.W., Kudaba I., Garrido M., Chung H.C., Lee J., Castro H.R., Mansoor W., Braghiroli M.I., Karaseva N., et al.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. – 2020. – Vol. 6, №10. – P. 1571–1580.

37. *Kang Y.K., Chen L.T., Ryu M.H., Oh D.Y., Oh S.C., Chung H.C., Lee K.W., Omori T., Shitara K., Sakuramoto S., Chung I.J., Yamaguchi K., Kato K., Sym S.J., Kado S., et al.* Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study // Lancet Oncol. – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 234–247.

38. *Tintelnot J., Stein A., Paschold L., Goekkurt E., Schultheiß C., Lorenzen S., Ettrich T.J., Knorrenschild J.R., Jacobasch L., Kubicka S., Al-Batran S.E., Reinacher-Schick A.C., Pink D., et al.* Final survival results of ipilimumab or FOLFOX in combination with nivolumab and trastuzumab in previously untreated HER2 positive esophago gastric adenocarcinoma: The randomized AIO INTEGA trial // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. (suppl 16; abstr 4026).

39. *Shitara K., Moehler M.H., Ajani J.A., Shen L., Garrido M., Gallardo C., Wyrwicz L.S., Yamaguchi K., Cleary J.M., Elimova E., Maya R.E.B., Karamouzis M., Skoczylas T., et al.* Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649 // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42. (suppl 3; abstr 306).

40. *Janjigian Y.Y., Kawazoe A., Bai Y., Xu J., Lonardi S., Metges J., Yanez Weber P.E., Wyrwicz L.S., Shen L., Ostapenko Y.V., Bilici M., Chung H.C., Shitara K., Qin S., Van Cutsem E., Tabernero J., Li K., Shih C., Bhagia P., et al.* Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: Survival results from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled KEYNOTE-811 study // Annals of Oncol. – 2023. – Vol. 34. (suppl 2). – P. S852–S886.

41. *Rha S.Y., Wyrwicz L., Yanez Weber P.E., Bai Y., Ryu M.H., Lee J., Rivera F., Alves G.V., Garrido M., Shiu K.K., Fernández M.G., Li J., Lowery M.A., Cil T., et al.* KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Outcomes in the protocol-specified PD-L1–selected populations // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. (suppl 16; abstr 4014).

42. *Qiu M.Z., Oh D.Y., Kato K., Arkenau T., Tabernero J., Cruz Correa M., Zimina A.V., Bai Y., Shi J., Lee K.W., Wang J., Poddubskaya E., Pan H., Rha S.Y., et al.* Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial // BMJ. – 2024. – Vol. 385.

43. *Zhang X., Wang J., Wang G., Zhang Y., Fan Q., Chuangxin L., Hu C., Sun M.L., Wan Y., Sun S., Wang J., Zhang L., Shu Y., Luo J., Zhu D., et al.* GEMSTONE-303: Prespecified progression-free survival and overall survival final analyses of a phase III study of sugemalimab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy in treatment-naïve advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma // Annals of Oncol. – 2023. – Vol. 34. (suppl 2). – P. S1254–S1335.

44. *Xu J., Jiang H., Pan Y., Gu K., Cang S., Han L., Shu Y., Li J., Zhao J., Pan H., Luo S., Qin Y., Guo Q., Bai Y., et al.* Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial // JAMA. – 2023. – Vol. 330, № 21. – P. 2064–2074.

45. *Shitara K., и др.* Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial // Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 123–133.

46. Bang Y.J., *et al.* Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Primary analysis of JAVELIN Gastric 300 // Ann Oncol. – 2018. – Vol. 29. – P. 2052–2060.

47. *Kang Y.K., et al.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. – 2017. – Vol. 390. – P. 2461–2471.

48. *Fuchs C.S., et al.* Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4. – P. e180013.

49. *Shitara K., Hara H., Takahashi N., Kojima T., Kawazoe A., Asayama M., Yoshii T., Kotani D., Tamura H., Mikamoto Y., Hirano N., Wakabayashi M., Nomura S., et al.* Updated results from a phase Ib trial of regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer (REGONIVO, EPOC1603) // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38. (suppl 4).

50. *Cohen D.J., Lee J.W., Becker D.J., Siolas D., Beri N., Ryan T., Kozuch P., Yu S., Levinson B.A., Goldberg J.D., Leichman L.P., Oberstein P.E.* Phase II study of lenvatinib plus pembrolizumab for patients with immunotherapy-naive advanced gastric cancer following first line therapy // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. (suppl 16; abstr 4042).

51. *Chung H.C., Lwin Z., Gomez-Roca C.A., Longo F., Yanez E., Alvarez E.C., Graham D.M., Doherty M., Cassier P., Lopez J.S., Basu B., Hendifar A.E., Maurice-Dror C., et al.* LEAP-005: A phase 2 multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors–Results from the gastric cancer cohort // J Clin Oncol. – 2021. – Vol. 39. (suppl 15; abstr 4030).

52. *Lei M., et al.* Association of PD-L1 combined positive score and immune gene signatures with efficacy of nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients with metastatic gastroesophageal cancer (mGEC) // Cancer Res. – 2019. – Vol. 79. (13_Suppl.). – P. 2673.

53. *Zhao J.J., Yap D.W.T., Chan Y.H., Tan B.K.J., Teo C.B., Syn N.L., Smyth E.C., Soon Y.Y., Sundar R.* Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40, № 4. – P. 392–402.

54. *Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Покатаев И.А., Игнатова Е.О., Хакимова Г.Г., Фролова М.А., Тюляндин С.А.* Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии // Злокачественные опухоли. – 2019. Т. 9, № 4. – С. 59–69.

55. *Sun H., Nered S., Tryakin A., Abgaryan M., Artamonova E., Stroganova A., Stilidi I.* Microsatellite Instability (MSI) in Patients With Gastric Cancer (GC) and Correlation With PD-L1 Expression // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42, № 3_suppl. – P. 389.

56. *Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., Tabernero J., Muro K., Van Cutsem E., Bang Y.J., De Vita F., Landers G., Yen C.J., Chau I., Elme A., Lee J., и др.* Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7, № 6. – P. 895–902.

57. *Muro K., Kawakami H., Kadowaki S., Makiyama A., Tsuda M., Hirata K., Sugimoto N., Machida N., Hara H., Hirano H., Esaki T., Komatsu Y., Hironaka S.* A phase II study of nivolumab plus low dose ipilimumab as first-line therapy in patients with advanced gastric or esophago-gastric junction MSI-H tumor: First results of the NO LIMIT study (WJOG13320G/CA209-7W7) // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34. (suppl 2). – P. S852–S886.

58. *Ignatova E., Seriak D., Fedyanin M., Tryakin A., Pokataev I., Menshikova S., Vakhabova Y., Smirnova K., Tjulandin S., Ajani J.A.* Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: disease that requires special approach // Gastric Cancer. – 2020. – Vol. 23, № 6. – P. 951–960.

59. *Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J., Kim K.M., Odegaard J.I., Kim K., Liu X.Q., Sher X., Jung H., Lee M., Lee S., Park S.H., Park J.O., и др.* Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer // Nat Med. – 2018. – Vol. 24, № 9. – P. 1449–1458.

60. *Peng Z., Xie T., Bai Y., Tong S., Zhao X., Bei Z., Zhao F., Cai J.* Immune microenvironment and genomic alterations interpret heterogeneous response to immunotherapy in EBV-associated gastric carcinoma // Annals of Oncology. – 2021. – Vol. 32. Suppl. 5. – P. S1040–S1075.

61. *Peng Z., Liu B., Wei J., Wang C., Zhang Y., Shu Y., Liu L., Li J., Zhu X., Fan Q., Feng Y., Zhang Y., Luo Y., Li L., Zhou H., Shen L.* A phase II study of sintilimab plus IBI310 for Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric cancer // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34. Suppl. 2. – P. S619–S650.

62. *Al-Batran S.E., Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Homann N., Schenk M., Lindig U., Heuer V., Kretzschmar A., Goekkurt E., Haag G.M., Knorrenschild J.R., Bolling C., Hofheinz R.-D., Angermeier S.* Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE trial // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40. Suppl. 16. Abstr. 4003.

63. *Yuan S., Nie R.-C., Jin Y., Liang C.-C., Jian R., Li Y.-F., Qiu H., Wang W., Chen S., Zhang D.-S., Huang C.-Y., Ling Y.-H., Yang Q.-X., Wang Z.-X., Guan W.-L., Chen Y.-B., Sun X.-W.* Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Results from a prospective, randomized, open-label, phase II trial // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. Suppl. 16. Abstr. 4001.

64. *Li C., Zheng Y., Shi Z., Yang L., Zhang B., Wang Z., Chen H., Wang X., Zhao P., Dong J., Lian C., Zhao Q., Zheng Z., Zhang A., Xu S., Wang K., Yuan F., Tian Y., Yin K., Zhu Z.* Perioperative camrelizumab combined with rivoceranib and chemotherapy versus chemo for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The first interim analysis of a randomized, phase III trial (DRAGON IV) // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34. Suppl. 2. – P. S852–S886.

65. *Janjigian Y.Y., Al-Batran S., Wainberg Z.A., Van Cutsem E., Molena D., Muro K., Hyung W.J., Wyrwicz L.S., Oh D., Omori T., Moehler M., Garrido M., Oliveira S.C.S., Liberman M., Castro Oliden V., Bilici M., Kurland J.F.* Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34. Suppl. 2. – P. S1254–S1335.

66. *Shitara K., Rha S.Y., Wyrwicz L.S., Oshima T., Karaseva N., Osipov M., Yasui H., Yabusaki H., Afanasyev S., Park Y., Al-Batran S., Yoshikawa T., Yanez Weber P.E., Di Bartolomeo M., Lonardi S., Fang X., Shih C., Bhagia P.* Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34. Suppl. 2. – P. S1254–S1335.

67. *Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А., Бугаев В.Е., Строганова А.М., Кузнецова О.А., Чжун Б., Имаралиев О.Т., Стилиди И.С.* Неоадъювантная химиоиммунотерапия у пациентов раком желудка с микросателлитной нестабильностью // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 275–284.

68. *Petrelli F., Antista M., Marra F., Cribiu F.M., Rampulla V., Pietrantonio F., Dottorini L., Ghidini M., Luciani A., Zaniboni A., Tomasello G.* Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for MSI early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // Ther Adv Med Oncol. – 2024. – Vol. 16. – P. 17588359241231259.

69. *André T., Tougeron D., Piessen G., de la Fouchardière C., Louvet C., Adenis A., Jary M., Tournigand C., Aparicio T., Desrame J., Lièvre A., Garcia-Larnicol M.-L.* Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant

Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41, № 2. – P. 255–265.

70. *Pietrantonio F., Raimondi A., Lonardi S., Murgioni S., Tamberi S., Strippoli A., Palermo F., Prisciandaro M., Randon G., Corti F., Bergamo F., Nappo F., Leone A.G.* INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. Suppl. 4. Abstr. 358.

71. *Terashima M., Kang Y.-K., Kim Y.-W., Boku N., Chung H.C.C., Chen J.-S., Ji J., Yeh T.-S., Chen L.-T., Ryu M.-H., Kim J.G., Omori T., Rha S.Y., Kim T.-Y., Ryu K.-W.* ATTRACTION-5: A phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. Suppl. 16. Abstr. 4000.

72. *Smyth E., Mauer M., Cella C., Ben-Aharon I., Piessen G., Wyrwicz L., Al-Haidari G., Fleitas Kanonnikoff T., Boige V., Stahl M., Martens U., Obermannová R., Gomez-Martin C., Thuss-Patience P., Arrazubi V., Avallone A.* EORTC 1707 VESTIGE: Adjuvant immunotherapy in patients (pts) with resected gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1)–an open-label randomized controlled phase II study // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34. – P. S182–S183.

73. *Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 2509–2520.

74. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S.* Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. – 2017. – Vol. 357, № 6349. – P. 409–413.

75. *Lenz H.-J., Van Cutsem E., Limon M.L., Wong K.Y.M., Hendlisz A., Aglietta M., García-Alfonso P., Neyns B., Cardin D.B., Dragovich T., Shah U., Abdullaev S.* First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40, № 2. – P. 161–170.

76. *Shiu K., André T., Kim T.W., Vittrup Jensen B., Jensen L.H., Punt C.J.A., Smith D., Garcia-Carbonero R., Alcaide-Garcia J., Gibbs P., de la Fouchardiere C., Rivera F., Fernandez M.E.E., Le D.T., Yoshino T., Zuo Y., Fogelman D.* Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomized phase III KEYNOTE-177 study // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34. Suppl. 2. – P. S1254–S1335.

77. *Lenz H.-J., Lonardi S., Elez E., Van Cutsem E., Jensen L.H., Bennouna J., Mendez G., Schenker M., de la Fouchardiere C., Limon M.L., Yoshino T., Li J., Manzano J.L., Dragovich T., Shah U., McCraith S.M., Lei M., Overman M.J.* Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Expanded efficacy analysis from CheckMate 8HW // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42. Suppl. 16. Abstr. 3503.

78. *Taïeb J., Bouche O., André T., Le Malicot K., Laurent-Puig P., Bez J., Toullec C., Borg C., Randrian V., Evesque L., Corbinais S., Perrier H., Buecher B., Di Fiore F., Gallois C., Emile J.-F., Lepage C., Elhajbi F., Tougeron D. u Investigators.,* SAMCO-PRODIGE 54. Avelumab vs Standard Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer and Microsatellite Instability: A Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. – 2023. – Vol. 9, № 10. – P. 1356–1363.

79. *Li J., Xu Y., Zang A., Gao Y., Gao Q., Zhang Y., Wang D., Xu J., Yuan Y., Jiang H., Ying J., Shi C., Deng Y., Wang J., Liu T., Huang Y., Qian X., Pan Y., Cheng Y., Hu S., Wang J., Shi M., Wang K., Hu H., Shen L.* Tislelizumab in previously treated, locally advanced unresectable/metastatic microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient solid tumors // Chin J Cancer Res. – 2024. – Vol. 36, № 3. – P. 257–269.

80. *Le D.T., Diaz L.A. Jr., Kim T.W., Van Cutsem E., Geva R., Jäger D., Hara H., Burge M., O'Neil B.H., Kavan P., Yoshino T., Guimbaud R., Taniguchi H.* Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164 // Eur J Cancer. – 2023. – Vol. 186. – P. 185–195.

81. *Overman M.J., Lenz H.-J., André T., Aglietta M., Wong M.K., Luppi G., Van Cutsem E., McDermott R.S., Hendlisz A., Cardin D.B., Morse M., Neyns B., Hill A.G., Limon M.L.* Nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Five-year follow-up from CheckMate 142 // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40. Suppl. 16. Abstr. 3510.

82. *André T., Lonardi S., Wong K.Y.M., Lenz H.-J., Gelsomino F., Aglietta M., Morse M.A., Van Cutsem E., McDermott R., Hill A., Sawyer M.B., Hendlisz A., Neyns B., Abdullaev S., Memaj A., Lei M., Dixon M., Kopetz S., Overman M.J.* Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142 // Ann Oncol. 2022. – Vol. 33, № 10. – P. 1052–1060.

83. *Cohen R., Meurisse A., Pudlarz T., Bennouna J., Tournigand C., de la Fouchardiere C., Tougeron D., Borg C., Mazard T., Chibaudel B., Garcia-Larnicol M.-L., Svrcek M., Menu Y., Vernere D.* One-year duration of nivolumab plus ipilimumab in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term follow-up of the GERCOR NIPICOL phase II study // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40. Suppl. 4.

84. *Overman M.J., Gelsomino F., Aglietta M., Wong M., Limon M.L., Leonard G., García-Alfonso P., Hill A.G., Cubillo Gracian A., Van Cutsem E., El-Rayes B., McCraith S.M., He B., Lei M., Lonardi S.* Nivolumab plus relatlimab in

patients with previously treated microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study // J Immunother Cancer. – 2024. – Vol. 12, № 5. – P. e008689.

85. *Stemmer A., Strauss G., Halpern N., Beller T., Golan T., Margalit O., Shacham-Shmueli E., Boursi B.* Predictive biomarkers for response to immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair metastatic colorectal cancer // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. Suppl. 4. Abstr. 254.

86. *Saberzadeh Ardestani B., Jones J.C., Hubbard J.M., McWilliams R.R., Halfdanarson T.R., Shi Q., Sonbol B.B., Ticku J., Jin Z., Sinicrope F.A.* Efficacy of pembrolizumab as first-line therapy in patients with mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer in relation to the metastatic site // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. Suppl. 4. Abstr. 57.

87. *Zhou Y., Kuang Y., Wang C., Yu Y., Pan L., Hu X.* Impact of KRAS mutation on the tumor microenvironment in colorectal cancer // Int J Biol Sci. – 2024. – Vol. 20, № 5. – P. 1947–1964.

88. *Sathe A., Mason K., Grimes S.M., Zhou Z., Lau B.T., Bai X., Su A., Tan X., Lee H., Suarez C.J., Nguyen Q., Poultsides G., Zhang N.R., Ji H.P.* Colorectal Cancer Metastases in the Liver Establish Immunosuppressive Spatial Networking between Tumor-Associated SPP1+ Macrophages and Fibroblasts // Clin Cancer Res. – 2023. – Vol. 29, № 1. – P. 244–260.

89. *Schrock A.B., Ouyang C., Sandhu J., Sokol E., Jin D., Ross J.S., Miller V.A., Lim D., Amanam I., Chao J., Catenacci D., Cho M., Braiteh F., Klempner S.J., Ali S.M., Fakih M.* Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer // Ann Oncol. – 2019. – Vol. 30, № 7. – P. 1096–1103.

90. *Kwon M., An M., Klempner S.J., Lee H., Kim K.M., Sa J.K., Cho H.J., Hong J.Y., Lee T., Min Y.W., Kim T.J., Min B.H., Park W.Y., Kang W.K., Kim K.T., Kim S.T., Lee J.* Determinants of Response and Intrinsic Resistance to PD-1 Blockade in Microsatellite Instability-High Gastric Cancer // Cancer Discov. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 2168–2185.

91. *Lenz H.-J., Overman M.J., Van Cutsem E., Limon M.L., Wong M.K., Hendlisz A., Aglietta M., García-Alfonso P., Neyns B., Cardin D.B., Dragovich T., Shah U., McCraith S.M.* First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 64-month (mo) follow-up from CheckMate 142 // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. Suppl. 16. Abstr. 3550.

92. *Chen M., Wang Z., Liu Z., Deng T., Wang X., Chang Z., Zhang Q., Yang W., Liu N., Ji Z., Zhang X., Wang X., Peng Z., Li Y., Cao Y., Jin X., Lu H., Qu H., Tang Y., Xu C., Fang W., Zhang H., Yan D., Wang L., Li J., Zhang J., Wang Q., Xue L., Yin F., Han G., Cheng Z., Liu Q., Jin Y., Zhang Y.* PD-1/PD-L1 Inhibitor Plus Chemotherapy Versus PD-1/PD-L1 Inhibitor in Microsatellite Instability Gastrointestinal Cancers: A Multicenter Retrospective Study // JCO Precis Oncol. – 2023. – Vol. 7. – P. e2200463.

93. *Gallois C., Landi M., Taieb J., Lonardi S., Bergamo F., Intini R., Maddalena G., Pietrantonio F., Corti F., Ambrosini M., Martinetti A., Germani M.M., Boccaccio C.* Transcriptomic signatures of MSI-high metastatic colorectal cancer to predict efficacy of immune checkpoint inhibitors // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. Suppl. 16. Abstr. 3570.

94. *Chida K., Kawazoe A., Suzuki T., Kawazu M., Ueno T., Takenouchi K., Nakamura Y., Kuboki Y., Kotani D., Kojima T., Bando H., Mishima S., Kuwata T., Sakamoto N., Watanabe J., Mano H., Ikeda M., Shitara K., Endo I., Nakatsura T., Yoshino T.* Transcriptomic Profiling of MSI-H/dMMR Gastrointestinal Tumors to Identify Determinants of Responsiveness to Anti-PD-1 Therapy // Clin Cancer Res. – 2022. – Vol. 28, № 10. – P. 2110–2117.

95. *Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., Artz O., Marabelle A., André T., Maddalena G., Mazzoli G., Intini R., Cohen R., Cercek A., Segal N.H., Saltz L., Varghese A.M., Yaeger R., Nusrat M., Goldberg Z., Ku G.Y., El Dika I., Margalit O., Grinshpun A., Kasi P.M., Schilsky R.* Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer // Ann Oncol. – 2024. – Vol. 35, № 7. – P. 643–655.

96. *Rousseau B.J.-C., Bieche I., Pasmant E., Simmet V., Hamzaoui N., Masliah-Planchon J., Pouessel D., Bruyas A., Augereau P., Grob J.-J., Rolland F., Saada-Bouzid E., Cohen R., Bouche O., Hoog-Labouret N., Legrand F., Simon C., Lamr A.* High activity of nivolumab in patients with pathogenic exonucleasic domain POLE (edPOLE) mutated Mismatch Repair proficient (MMRp) advanced tumours // Ann Oncol. – 2020. – Vol. 31. Suppl. S463.

97. *Shiu K.-K., Jiang Y., Saunders M., Seligmann J.F., Iveson T., Wilson R.H., Graham J.S., Khan K.H., Militello A.-M., Irvine S., Adedoyin T., Begum R., Bhat R., Wilson W., Plumb A.* NEOPRISM-CRC: Neoadjuvant pembrolizumab stratified to tumour mutation burden for high risk stage 2 or stage 3 deficient-MMR/MSI-high colorectal cancer // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42. Suppl. 17. LBA3504.

98. *Ding K.-F., Chen G., Ye Y., Liu Y., Sun Y., Gao Y., Zhang J., Wei S., Li C., Li D., Zhou Y., Liu M., Zhang J., Zhang L., Kong D.* Preoperative (neoadjuvant) therapy with tislelizumab for locally advanced colorectal cancer with high microsatellite instability or deficient mismatch repair: An open-label, single-arm, multicenter phase II study // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42. Suppl. 16. Abstr. 3599.

99. *Загидуллина А.А., Кузнецова О.А., Федянин М.Ю., Мамедли З.З., Алиев В.А., Полыновский А.В., Малихова О.А., Карасев И.А., Строганова А.М., Трякин А.А.* Промежуточные результаты применения неоадъювантной иммунотерапии препаратом пролголимаб у пациентов с местнораспространенным MSI/dMMR колоректальным раком // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 19–28.

100. *Cercek A., Lumish M., Sinopoli J., Weiss J., Shia J., Lamendola-Essel M., El Dika I.H., Segal N., Shcherba M., Sugarman R., Stadler Z., Yaeger R., Smith J.J., Rousseau B., Argiles G., Patel M., Desai A., Saltz L.B., Widmar M., Iyer K., Zhang J., Gianino N., Crane C., Romesser P.B.* PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer // N Engl J Med. – 2022. – Vol. 386, № 25. – P. 2363–2376.

101. *Verschoor Y.L., van den Berg J., Balduzzi S., van Blijderveen J.C., Oosterling S., Burger P., Aukema T., Vogten T., Dokter S., Beets-Tan R., Lent A.V., Beets G., van Leerdam M., Haanen J.B.A.G., Chalabi M.* Neoadjuvant nivolumab plus

relatlimab (anti-LAG3) in locally advanced MMR-deficient colon cancers: The NICHE-3 study // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34 (suppl_2). – P. S1254–S1335.

102. *Xu R.-H., Wang F., Chen G., Qiu M., Ma J., Liu H., Mo X., Li Y., Wan X., Luo J., Hu Y., Huang X., Jiang W., Li L., Zhou Y., Lu X., Chen Y., Guo Q., Li L., Zhou H.* Neoadjuvant treatment of IBI310 (anti-CTLA-4 antibody) plus sintilimab (anti-PD-1 antibody) in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal cancer: Results from a randomized, open-labeled, phase Ib study // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16). Abstr. 3505.

103. *Hu H., Kang L., Zhang J., Wu Z., Wang H., Huang M., Lan P., Wu X., Wang C., Cao W., Hu J., Huang Y., Huang L., Wang H., Shi L., Cai Y., Shen C., Ling J., Xie X., Cai Y., He X., Dou R., Zhou J., Ma T., Zhang X., Luo S., Deng W., Ling L., Liu H., Deng Y.* Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 38–48.

104. *Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366, № 26. – P. 2443–2454.

105. *Chen E.X., Jonker D.J., Loree J.M., Kennecke H.F., Berry S.R., Couture F., Ahmad C.E., Goffin J.R., Kavan P., Harb M., Colwell B., Samimi S., Samson B., Abbas T., Aucoin N., Aubin F., Koski S.L., Wei A.C., Magoski N.M., Tu D., O'Callaghan C.J.* Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO.26 study // JAMA Oncol. – 2020. – Vol. 6, № 6. – P. 831–838.

106. *Eng C., Kim T.W., Bendell J., Argilés G., Tebbutt N.C., Di Bartolomeo M., Falcone A., Fakih M., Kozloff M., Segal N.H., Sobrero A., Yan Y., Chang I., Uyei A., Roberts L., Ciardiello F., u Investigators.* IMblaze370. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 849–861.

107. *Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., Salvatore L., Lonardi S., Tamberi S., Marmorino F., Moretto R., Prisciandaro M., Tamburini E., Tortora G., Passardi A., Bergamo F., Raimondi A., Ritorto G., Borelli B., Conca V., Ugolini C., Aprile G., Antonuzzo L., Gelsomino F.* Upfront fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus bevacizumab with or without atezolizumab for patients with metastatic colorectal cancer: Updated and overall survival results of the ATEZOTRIBE study // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42, № 22. – P. 2637–2644.

108. *Lenz H.J., Parikh A., Spigel D.R., Cohn A.L., Yoshino T., Kochenderfer M., Elez E., Shao S.H., Deming D., Holdridge R., Larson T., Chen E., Mahipal A., Ucar A., Cullen D., Baskin-Bey E., Kang T., Hammell A.B., Yao J., Tabernero J.* Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial // Immunother Cancer. – 2024. – Vol. 12, № 3. – P. e008409.

109. *Wang F., Wang Z.X., Peng J., Liang X., Cheng Y., Deng Y., Chen K., Zhang M., Zhang J., Wang W., Cao B., Jin Y., Sun M., Lin Y., Luo S., Li Z., Yang L., Li J., Wang Q., Wang Q.* First-line serplulimab plus HLX04 and XELOX versus placebo plus bevacizumab and XELOX in metastatic colorectal cancer: A phase 2/3 study // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16): abstr 3569.

110. *Gaber O., Karan C., Walko C.M., Knepper T.C., Kim R.D., Sahin I.H.* Effect of immunotherapy on the survival outcomes in tumor mutational burden-high (TMB-H) microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC): A single-institution experience // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41 (suppl 4): abstr 239.

111. *De La Fouchardiere C., Gomez-Roca C.A., De Montfort A., Italiano A., Gilabert M., Tredan O., Korakis I., Ray-Coquard I.L., Rochefort P., Dufresne A., Cousin S., Le Tourne C.* Durvalumab + tremelimumab in biologically selected advanced/metastatic solid tumors // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41 (suppl 16): abstr 2604.

112. *Fakih M., Raghav K.P.S., Chang D.Z., Larson T., Cohn A.L., Huyck T.K., Cosgrove D., Fiorillo J.A., Tam R., D'Adamo D., Sharma N., Brennan B.J., Wang Y.A., Coppieters S., Zebger-Gong H., Weispfenning A., Seidel H., Ploeger B.A., Mueller U., Oliveira C.S.V., Paulson A.S.* Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study // EClinicalMedicine. – 2023. – Vol. 58. – P. 101917.

113. *Kim R.D., Kovari B.P., Martinez M., Xie H., Sahin I.H., Mehta R., Strosberg J., Imanirad I., Ghayouri M., Kim Y.C., Kim D.W.* A phase I/Ib study of regorafenib and nivolumab in mismatch repair proficient advanced refractory colorectal cancer // Eur J Cancer. – 2022. – Vol. 169. – P. 93–102.

114. *Kawazoe A., Xu R.H., García-Alfonso P., Passhak M., Teng H.W., Shergill A., Gumus M., Qvortrup C., Stintzing S., Towns K., Kim T.W., Shiu K.K., Cundom J., Ananda S., Lebedinets A., Fu R., Jain R., Adelberg D., Heinemann V., Yoshino T., Elez E. u Investigators.* LEAP-017. Lenvatinib plus pembrolizumab versus standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer: Final analysis of the randomized, open-label, phase III LEAP-017 study // Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42, № 24. – P. 2918–2927.

115. *Fakih M., Bullock A.J., Schlechter B.L., Tsimberidou A.M., Messersmith W.A., Pimentel A., Balmanoukian A.S., Sanborn R.E., Segal N.H., Bockorny B., Sharma S., Henick B.S.* Botensilimab plus balstilimab in microsatellite stable metastatic colorectal cancer: Assessing efficacy in non-liver metastatic sites // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42 (suppl 16): abstr 3556.

116. *Kasi P.M., Jafari M.D., Yeo H., Lowenfeld L., Khan U., Nguyen A., Siolas D., Swed B., Khan S., Wood M., Ocean A., Popa E., Garrett K., Golden E., Guniganti P., Zhou X.K., Pigazzi A., Shah M.A., Hissong E., Hidalgo M.* Neoadjuvant

botensilimab (BOT) plus balstilimab (BAL) in resectable mismatch repair proficient and deficient colorectal cancer: NEST-1 clinical trial // Ann Oncol. – 2024. – Vol. 35 (suppl 1).

117. *Boccaccino A., Seitz R., Giordano M., Rossini D., Ambrosini M., Salvatore L., McGregor K., Bergamo F., Conca V., Provenzano L., Tamberi S., Ramundo M., Tortora G., Rasola C.* An immune-related gene expression profile to predict the efficacy of adding atezolizumab to first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: A translational analysis of the phase II randomized AtezoTRIBE study // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40 (suppl 16): abstr 3581.

118. *Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., Catteau A., Salvatore L., Lonardi S., Boquet I., Tamberi S., Marmorino F., Moretto R., Ambrosini M., Tamburini E., Tortora G., Passardi A., Bergamo F., Kassambara A., Sbarrato T., Morano F., Ritorto G., Borelli B., Boccaccino A.* Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 876–887.

References

1. [*Tryakin A.A.* Lechenie mestno-rasprostranennogo raka zheludka: rol' himioterapii. Prakticheskaya onkologiya. 2009; 10(1): 36-40 (In Russ)].

2. [*Tryakin A.A.* Lekarstvennoe lechenie metastaticheskogo kolorektal'nogo raka. Prakticheskaya onkologiya. 2005; 6 2(22): 112-118 (In Russ)].

3. *Zhao J., Zhang S., Guo X., Li C., Yang B., Qu X., Wang S.* PD-1 inhibitors combined with paclitaxel and cisplatin in first-line treatment of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a network meta-analysis. BMC Cancer. 2023; 23: 1221. Doi: 10.1186/s12885-023-11715-3.

4. *Chau I., Ajani J.A., Kitagawa Y., Xu J., Wyrwicz L.S., Motoyama S., Ogata T., Kawakami H., Hsu C.H., Adenis A., El Hajbi F., Di Bartolomeo M., Braghiroli M.I., Holtved E., et al.* Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): 45-month (mo) follow-up from CheckMate 648. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 4034). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4034.

5. *Shah M.A., Sun J.M., Shen L., Kato K., Enzinger P.C., Adenis A., Doi T., Kojima T., Li Z., Kim S.B., Cho B.C., Mansoor W., Li S.H., Sunpaweravong P., Alsina Maqueda M. et al.* First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-590 study. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 3; abstr 250). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.250.

6. *Lu Z., Wang J., Shu Y., Liu L., Kong L., Yang L., Wang B., Sun G., Ji Y., Cao G., Liu H., Cui T., Li N., Qiu W., Li G., Hou X., Luo H., Xue L. et al.* Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. BMJ 2022 Apr 19; 377: e068714. Doi: 10.1136/bmj-2021-068714.

7. *Luo H., Lu J., Bai Y., Mao T., Wang J., Fan Q., Zhang Y., Zhao K., Chen Z., Gao S., Li J., Fu Z., Gu K., Liu Z., Wu L., Zhang X., Feng J., Sheng Z., Zeng W.* Final analysis of the randomized phase 3 ESCORT-1st trial: Camrelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 4055). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4055.

8. *Wang Z.X., Cui C., Yao J., Zhang Y., Li M., Feng J., Yang S., Fan Y., Shi J., Zhang X., Shen L., Shu Y., Wang C., Dai T., Mao T., Chen L., Guo Z., et al.* Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. Cancer Cell 2022 Mar 14; 40(3): 277-288.e3. Doi: 10.1016/j.ccell.2022.02.007.

9. *Yoon H.H., Kato K., Raymond E., Hubner R., Shu Y., Pan Y., Jiang Y., Zhang J., Park S.R., Kojima T., Lin C.Y., Wyrwicz L.S., Tougeron D., Ishihara R., Li L., Wu H., et al.* Global, randomized, phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306 update): Minimum 3-year survival follow-up. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 16; abstr 4032). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4032.

10. *Huang J., Song Y., Kou X., Tan Z., Zhang S., Sun M., Zhou J., Fan M., Zhang M., Song Y., Li S., Yuan Y., Zhuang W., Zhang J., Jiang H., Gu K., Ye H., Wang Q., Zhu J., et al.* Updated results of first-line serplulimab versus placebo plus chemotherapy in PD-L1–positive esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, double-blind, multicenter phase 3 study (ASTRUM-007). J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 16; abstr e16016). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16016.

11. Chih *Hsu C.H., Lu Z., Gao S., Wang J.Y., Sun J.M., Liu T., Fan Q., Cai J., Ge F., Li S., Cha E., Shen L., et al.* SKYSCRAPER-08: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of first-line (1L) tiragolumab (tira) + atezolizumab (atezo) and chemotherapy (CT) in patients (pts) with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 3; abstr 245). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.245.

12. *Sun J.M., Chao Y., Kim S.B., Rha S.Y., Evans T.R.J., Strickland A., Wainberg Z.A., Chau I., Pelles-Avraham S., Ajani J.A., Malhotra R., Liu Q., Li S., Cha E., Rabalkar S., Allen S., et al.* Chemotherapy plus camrelizumab versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCORT-NEO): A multi-center, randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2024; 42, (suppl 3; abstr LBA244). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA244.

13. L *Bai L., Chiu C., Kadowaki S., Robert M., Hara H., Hong M.H., Bergamo F., Pernot S., Cunningham D., Lin C., Keam B., Matsumura Y., Enya K., Waxman I., Jin L., Ngo D., Drews U., Mancao C., Le Berre M., Kato K., et al.* A phase II

study of regorafenib in combination with nivolumab in patients with recurrent or metastatic solid tumors: Results of the ESCC cohort. Annals of Oncology. 2022; 33 (suppl_7): S555-S580. Doi: 10.1016/annonc/annonc1065.

14. *Meng X., Wang J., Xia J., Wu T., Luo Z., Hong Y.G., Lu P., Guo Y., Ji Y., Zhang M., Yang L., Cheng P., Liang W., Shan Z., Fan Q., Wang F.* Camrelizumab plus apatinib after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CAP 02 Re-challenge): A single-arm multicenter, phase II trial. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 3; abstr 364). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.364.

15. *Cousin S., Metges J.P., Bellera C.A., Guégan J.P., Adenis A., Gomez-Roca C.A., Cassier P.A., Hollebecque A., Cantarel C., Palmieri L.J., Kind M., Soubeyran I., et al.* REGOMUNE: A phase II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors–Results of the oesophageal or gastric carcinoma (OGC) cohort. J Clin Oncol. 2022; 40 (suppl 16; abstr 4060). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4060.

16. [*Fedyanin M.YU., Tryakin A.A., Rajs A.B., Kononec P.V., Abu-Hajdar O.B., Gladilina I.A. i soavt.* Meta-analiz issledovanij effektivnosti dobavleniya anti-PD1 antitel k himioterapii pervoj linii rasprostranyonnogo raka pishchevoda. Zlokachestvennye opuholi. 2023; 13(2): 3 (In Russ)]. Doi: 10.18027 / 2224-5057-2023-13-2-3.

17. *Jin Z., Wang J., Sun J., Zhu C., Zhang J., Zhang B.* PD–1/PD–L1 based immunochemotherapy versus chemotherapy alone for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis focus on PD–L1 expression level. Cancer Rep (Hoboken). 2023 Jul; 6(7): e1794. Doi: 10.1002/cnr2.1794.

18. *Lei M., Doki Y., Kitagawa Y., Kato K., Chau I., Yao J., Xu J., Wyrwicz L.S., Motoyama S., Ogata T., Kawakami H., Hsu C.H., Adenis A., El Hajbi F., Di Bartolomeo M., Braghiroli M.I., et al.* Nivolumab (NIVO) plus (+) chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as 1L treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First comprehensive biomarker analyses from CheckMate 648. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 3; abstr 252). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.252.

19. *Zhu K., Chen H., Xu C., Chen D., Jin Z., Ren S., Witharana P., Chen B., Shen J.* Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy in the second-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review. J Thorac Dis 2023, 31; 15(3): 1186-1195. Doi: 10.21037/jtd-22-1169.

20. *Chin K., Kato K., Cho B.C., Takahashi M., Okada M., Lin C.Y., Kadowaki S., Ahn M.J., Hamamoto Y., Doki Y., Yen C.C., Kubota Y., Kim S.B., Hsu C.H., Holtved E., et al.* Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. J Clin Oncol. 2021; 39 (suppl 3; abstr 204). Doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.204.

21. *Kojima T., Shah M.A., Muro K., Francois E., Adenis A., Hsu C.H., Doi T., Moriwaki T., Kim S.B., Lee S.H., Bennouna J., Kato K., Shen L., Enzinger P., Qin S.K., et al.* Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol 2020, 10; 38(35): 4138-4148. Doi: 10.1200/JCO.20.01888.

22. *Huang J., Xu J., Chen Y., Zhuang W., Zhang Y., Chen Z., Chen J., Zhang H., Niu Z., Fan Q., Lin L., Gu K., Liu Y., Ba Y., Miao Z., Jiang X., Zeng M., et al.* Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2020 Jun; 21(6): 832-842. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30110-8.

23. *Shen L., Kato K., Kim S.B., Ajani J.A., Zhao K., He Z., Yu X., Shu Y., Luo Q., Wang J., Chen Z., Niu Z., Zhang L., Yi T., Sun J.M., Chen J., Yu G., et al.* Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 2022, 10; 40(26): 3065-3076. Doi: 10.1200/JCO.21.01926.

24. *Xu J., Li Y., Fan Q., Shu Y., Wu Z., Cui T., Gu K., Tao M., Wang X., Cui C., Xu N., Xiao J., Gao Q., Liu Y., Zhang T., Zhou H., Wang Y., Xu L., Ma Z., Wang Y.* Sintilimab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma refractory to previous chemotherapy: A randomized, open-label phase II trial (ORIENT-2). J Clin Oncol. 2020; 38 (suppl; abstr 4511). Doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4511.

25. *Wang L., Guo J.C., Chuang C.H., Cao G., Huang S., Liu J., Guo T., Wu T.C., Li S., Lin J., King H.Y., Cai J., Yang W., Liu Q., Allen S., Wang Y., Zhang J., Hsu C.H., et al.* Concordance among the three commercially available PD-L1 assays for esophageal squamous cell carcinoma. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 16; abstr 4058). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4058.

26. *Ge F., Huo Z., Cai X., Hu Q., Chen W., Lin G., Zhong R., You Z., Wang R., Lu Y., Huang Q., Zhang H., Song A., Li C., Wen Y., Jiang Y., Liang H., He J., Liang W., Liu J.* Evaluation of Clinical and Safety Outcomes of Neoadjuvant Immunotherapy Combined With Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. . JAMA Netw Open. 2022; 5: e2239778. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.39778.

27. *Gaber C., Sarker J., Abdelaziz A., Okpara E., Lee T., Klempner S.J., Nipp R.D.* Pathologic complete response among patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation: A meta-analysis. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 3; abstr 305). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.305.

28. *Yuan W.P., Chen Y., Liu J., Zhang W., Chen X., He H., Chen P., Lin J., Zhang D., Lin H., Wei W., Chen W., Zhou H., Gao P., Liu S., Wang F.* Camrelizumab plus chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy as neoadjuvant therapy for resectable thoracic oesophageal squamous cell cancer (REVO): A multicenter, randomized, open-label, phase II trial. Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S852-S886. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01930-0.

29. *Li Y., Qin J., Xue L., Hao A., Jiang T., Liu S., Jiang H., Kang M., Li H., Tian H., Fu J., Ma J., Fu M., Han Y., Chen L., Tan L., Dai T., Liao Y., Zhang W., Li B.* Chemotherapy plus camrelizumab versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for resectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCORT-NEO): A multi-center, randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 3; abstr LBA244). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA244.

30. *Lee S., Ahn B.C., Park S.Y., Kim D.J., Lee C.G., Cho J., et al.* A phase II trial of preoperative chemoradiotherapy and pembrolizumab for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). Ann Oncol. 2019; 30: v754. Doi: 10.1093/annonc/mdz266.018 .

31. *Zhang Y., Yuan Y., Xu Y., Tian R., Liao J., Zeng X., Wang Y., Liu Y., Zhou X., Peng F., Zhou L., Wang H., Hou W., Yu M., Xiu W., Huang M., Zhang X., Gong Y., Lu Y., Zou B.* Tislelizumab combined with neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma: A prospective, phase II clinical study. Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S852-S886. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01930-0.

32. *Xu Y., Cheng Q., Wang Y., Zhu W., Huang J., Du D., Tian Z., Yang H., Zhou C., Zhou S., Sun X., Wang Y., Wang J., Wang Z., Hu X., Chen M.* Comparing toripalimab combined with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A multicenter, open-label, randomized phase II clinical trial. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 16; abstr 4079). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4079.

33. *Eads J.R., Graham N., Gibson M.K., Rajdev L., Chakravarthy A.B., Khullar O.V., Lin S.H., Wistuba I.I., Agarwal R., Blazar M., Mehta D.R., Al Baghdadi T., Jin N., et al.* A phase II/III study of peri-operative nivolumab and ipilimumab in patients (pts) with locoregional esophageal (E) and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Results of the neoadjuvant pathologic complete response rate (ECOG-ACRIN EA2174). J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 16; abstr 4000). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4000.

34. *Kelly R.J., Ajani J.A., Kuzdzal J., Zander T., Van Cutsem E., Piessen G., Mendez G., Feliciano J., Motoyama S., Lièvre A., Uronis H., Elimova E., Grootscholten C., et al.* Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2021; 384(13): 1191-1203. Doi: 10.1056/NEJMoa2032125.

35. *Kelly R., Moehler M., Ajani J., Yao J., Kuzdzal J., Zander T., Van Cutsem E., Piessen G., Mendez G., Feliciano J., Motoyama S., Lièvre A., Uronis H., Elimova E., Grootscholten C., Geboes K., Yang Y., Zhang J., Novosiadly R., et al.* Adjuvant nivolumab vs placebo in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: First report of comprehensive biomarker analyses from CheckMate 577. Ann Oncol. 2023, 34(S1): O7. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.04.022.

36. *Shitara K., Van Cutsem E., Bang Y.J., Fuchs C., Wyrwicz L., Lee K.W., Kudaba I., Garrido M., Chung H.C., Lee J., Castro H.R., Mansoor W., Braghiroli M.I., Karaseva N., et al.* Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Oct 1; 6(10): 1571-1580. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.

37. *Kang Y.K., Chen L.T., Ryu M.H., Oh D.Y., Oh S.C., Chung H.C., Lee K.W., Omori T., Shitara K., Sakuramoto S., Chung I.J., Yamaguchi K., Kato K., Sym S.J., Kado S., et al.* Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. Lancet Oncology. 2022; 23(2): 234-247. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6.

38. *Tintelnot J., Stein A., Paschold L., Goekkurt E., Schultheiß C., Lorenzen S., Ettrich T.J., Knorrenschild J.R., Jacobasch L., Kubicka S., Al-Batran S.E., Reinacher-Schick A.C., Pink D., et al.* Final survival results of ipilimumab or FOLFOX in combination with nivolumab and trastuzumab in previously untreated HER2 positive esophago gastric adenocarcinoma: The randomized AIO INTEGA trial. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 16; abstr 4026). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4026.

39. *Shitara K., Moehler M.H., Ajani J.A., Shen L., Garrido M., Gallardo C., Wyrwicz L.S., Yamaguchi K., Cleary J.M., Elimova E., Maya R.E.B., Karamouzis M., Skoczylas T., et al.* Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 3; abstr 306). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.306.

40. *Janjigian Y.Y., Kawazoe A., Bai Y., Xu J., Lonardi S., Metges J., Yanez Weber P.E., Wyrwicz L.S., Shen L., Ostapenko Y.V., Bilici M., Chung H.C., Shitara K., Qin S., Van Cutsem E., Tabernero J., Li K., Shih C., Bhagia P., et al.* Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: Survival results from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled KEYNOTE-811 study. Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S852-S886. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01930-0.

41. *Rha S.Y., Wyrwicz L., Yanez Weber P.E., Bai Y., Ryu M.H., Lee J., Rivera F., Alves G.V., Garrido M., Shiu K.K., Fernández M.G., Li J., Lowery M.A., Cil T., et al.* KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Outcomes in the protocol-specified PD-L1–selected populations. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 16; abstr 4014). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4014.

42. *Qiu M.Z., Oh D.Y., Kato K., Arkenau T., Tabernero J., Cruz Correa M., Zimina A.V., Bai Y., Shi J., Lee K.W., Wang J., Poddubskaya E., Pan H., Rha S.Y., et al.* Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. BMJ. 2024; 385: e078876. Doi: 10.1136/bmj-2023-078876.

43. *Zhang X., Wang J., Wang G., Zhang Y., Fan Q., Chuangxin L., Hu C., Sun M.L., Wan Y., Sun S., Wang J., Zhang L., Shu Y., Luo J., Zhu D., et al.* GEMSTONE-303: Prespecified progression-free survival and overall survival final analyses of a phase III study of sugemalimab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy in treatment-naïve advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S1254-S1335. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2.

44. *Xu J., Jiang H., Pan Y., Gu K., Cang S., Han L., Shu Y., Li J., Zhao J., Pan H., Luo S., Qin Y., Guo Q., Bai Y., et al.* ORIENT-16. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Dec 5; 330(21): 2064-2074. Doi: 10.1001/jama.2023.19918.

45. *Shitara K., et al.* Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gas-tro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018; 392: 123-133. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.

46. Bang Y.J., *et al.* Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Primary analysis of JAVELIN Gastric 300. Ann. Oncol. 2018; 29: 2052-2060. Doi: 10.1093/annonc/mdy264.

47. *Kang Y.K., et al.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390: 2461-2471. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.

48. *Fuchs C.S., et al.* Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. JAMA Oncol. 2018; 4: e180013. Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.

49. *Shitara K., Hara H., Takahashi N., Kojima T., Kawazoe A., Asayama M., Yoshii T., Kotani D., Tamura H., Mikamoto Y., Hirano N., Wakabayashi M., Nomura S., et al.* Updated results from a phase Ib trial of regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer (REGONIVO, EPOC1603). Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(4) suppl. Doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.135.

50. *Cohen D.J., Lee J.W., Becker D.J., Siolas D., Beri N., Ryan T., Kozuch P., Yu S., Levinson B.A., Goldberg J.D., Leichman L.P., Oberstein P.E.* Phase II study of lenvatinib plus pembrolizumab for patients with immunotherapy-naive advanced gastric cancer following first line therapy. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 16; abstr 4042). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4042.

51. *Chung H.C., Lwin Z., Gomez-Roca C.A., Longo F., Yanez E., Alvarez E.C., Graham D.M., Doherty M., Cassier P., Lopez J.S., Basu B., Hendifar A.E., Maurice-Dror C., et al.* LEAP-005: A phase 2 multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors–Results from the gastric cancer cohort. J Clin Oncol. 2021; 39 (suppl 15; abstr 4030). Doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4030.

52. *Lei M., et al.* Association of PD-L1 combined positive score and immune gene signatures with efficacy of nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients with metastatic gastroesophageal cancer (mGEC). Cancer Res. 2019; 79 (13_Supplement): 2673. Doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-2673.

53. *Zhao J.J., Yap D.W.T., Chan Y.H., Tan B.K.J., Teo C.B., Syn N.L., Smyth E.C., Soon Y.Y., Sundar R.* Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2022; 40(4): 392-402. Doi: 10.1200/JCO.21.01862.

54. [*Tryakin A.A., Fedyanin M.YU., Cukanov A.S., SHelygin YU.A., Pokataev I.A., Ignatova E.O., Hakimova G.G., Frolova M.A., Tyulyandin S.A.* Mikrosatellitnaya nestabil'nost' kak unikal'naya harakteristika opuholej i prediktor effektivnosti immunoterapii. Zlokachestvennye opuholi. 2019; 9(4): 59-69 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69.

55. *Sun H., Nered S., Tryakin A., Abgaryan M., Artamonova E., Stroganova A., Stilidi I.* Microsatellite Instability (MSI) in Patients With Gastric Cancer (GC) and Correlation With PD-L1 Expression. J Clin Oncol. 2024; 42 3_suppl.: 389. Doi: 10.1200/jco.2024.42.3_suppl.389.

56. *Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., Tabernero J., Muro K., Van Cutsem E., Bang Y.J., De Vita F., Landers G., Yen C.J., Chau I., Elme A., Lee J., et al.* Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. JAMA Oncol/ 2021; 7(6): 895-902. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0275.

57. *Muro K., Kawakami H., Kadowaki S., Makiyama A., Tsuda M., Hirata K., Sugimoto N., Machida N., Hara H., Hirano H., Esaki T., Komatsu Y., Hironaka S.* A phase II study of nivolumab plus low dose ipilimumab as first -line therapy in patients with advanced gastric or esophago-gastric junction MSI-H tumor: First results of the NO LIMIT study (WJOG13320G/CA209-7W7). Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S852-S886. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01930-0.

58. *Ignatova E., Seriak D., Fedyanin M., Tryakin A., Pokataev I., Menshikova S., Vakhabova Y., Smirnova K., Tjulandin S., Ajani J.A.* Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: disease that requires special approach. Gastric Cancer. 2020; 23(6): 951-960. Doi: 10.1007/s10120-020-01095-z. E.

59. *Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J., Kim K.M., Odegaard J.I., Kim K., Liu X.Q., Sher X., Jung H., Lee M., Lee S., Park S.H., Park J.O., et al.* Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. Nat Med 2018; 24(9): 1449-1458. Doi: 10.1038/s41591-018-0101-z.

60. *Peng Z., Xie T., Bai Y., Tong S., Zhao X., Bei Z., Zhao F., Cai J.* Immune microenvironment and genomic alterations interpret heterogeneous response to immunotherapy in EBV-associated gastric carcinoma. Annals of Oncology. 2021; 32 (suppl_5): S1040-S1075. Doi: 10.1016/annonc/annonc708.

61. *Peng Z., Liu B., Wei J., Wang C., Zhang Y., Shu Y., Liu L., Li J., Zhu X., Fan Q., Feng Y., Zhang Y., Luo Y., Li L., Zhou H., Shen L.* A phase II study of sintilimab plus IBI310 for Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric cancer. Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S619-S650. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01940-3.

62. *Al-Batran S.E., Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Homann N., Schenk M., Lindig U., Heuer V., Kretzschmar A., Goekkurt E., Haag G.M., Knorrenschild J.R., Bolling C., Hofheinz R.-D., Angermeier S.* Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE trial. J Clin Oncol. 2022; 40 (suppl 16; abstr 4003). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4003.

63. *Yuan S., Nie R.-C., Jin Y., Liang C.-C., Jian R., Li Y.-F., Qiu H., Wang W., Chen S., Zhang D.-S., Huang C.-Y., Ling Y.-H., Yang Q.-X., Wang Z.-X., Guan W.-L., Chen Y.-B., Sun X.-W., et al.* Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Results from a prospective, randomized, open-label, phase II trial. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 16; abstr 4001). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4001.

64. *Li C., Zheng Y., Shi Z., Yang L., Zhang B., Wang Z., Chen H., Wang X., Zhao P., Dong J., Lian C., Zhao Q., Zheng Z., Zhang A., Xu S., Wang K., Yuan F., Tian Y., Yin K., Zhu Z.* Perioperative camrelizumab combined with rivoceranib and chemotherapy versus chemo for locally advanced resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: The first interim analysis of a randomized, phase III trial (DRAGON IV). Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S852-S886. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)01930-0.

65. *Janjigian Y.Y., Al-Batran S., Wainberg Z.A., Van Cutsem E., Molena D., Muro K., Hyung W.J., Wyrwicz L.S., Oh D., Omori T., Moehler M., Garrido M., Oliveira S.C.S., Liberman M., Castro Oliden V., Bilici M., Kurland J.F., et al.* Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study. Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S1254-S1335. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2.

66. *Shitara K., Rha S.Y., Wyrwicz L.S., Oshima T., Karaseva N., Osipov M., Yasui H., Yabusaki H., Afanasyev S., Park Y., Al-Batran S., Yoshikawa T., Yanez Weber P.E., Di Bartolomeo M., Lonardi S., Fang X., Shih C., Bhagia P., et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study. Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S1254-S1335. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2.

67. [*Sun' H., Nered S.N., Tryakin A.A., Bugaev V.E., Stroganova A.M., Kuznecova O.A., CHzhun B., Imaraliev O.T., Stilidi I.S.* Neoad"yuvantnaya himioimmunoterapiya u pacientov rakom zheludka s mikrosatellitnoj nestabil'nost'yu. Voprosy onkologii. 2023; 69(2): 275-284 (In Russ)]. Doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284.

68. *Petrelli F., Antista M., Marra F., Cribiu F.M., Rampulla V., Pietrantonio F., Dottorini L., Ghidini M., Luciani A., Zaniboni A., Tomasello G.* Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for MSI early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2024: 16: 17588359241231259. Doi: 10.1177/17588359241231259.

69. *André T., Tougeron D., Piessen G., de la Fouchardière C., Louvet C., Adenis A., Jary M., Tournigand C., Aparicio T., Desrame J., Lièvre A., Garcia-Larnicol M.-L.* Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. J Clin Oncol. 2023; 41(2): 255-265. Doi: 10.1200/JCO.22.00686.

70. *Pietrantonio F., Raimondi A., Lonardi S., Murgioni S., Tamberi S., Strippoli A., Palermo F., Prisciandaro M., Randon G., Corti F., Bergamo F., Nappo F., Leone A.G., et al.* INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC). J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 4; abstr 358). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.358.

71. *Terashima M., Kang Y.-K., Kim Y.-W., Boku N., Chung H.C.C., Chen J.-S., Ji J., Yeh T.-S., Chen L.-T., Ryu M.-H., Kim J.G., Omori T., Rha S.Y., Kim T.-Y., Ryu K.-W., et al.* ATTRACTION-5: A phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 16; abstr 4000). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4000.

72. *Smyth E., Mauer M., Cella C., Ben-Aharon I., Piessen G., Wyrwicz L., Al-Haidari G., Fleitas Kanonnikoff T., Boige V., Stahl M., Martens U., Obermannová R., Gomez-Martin C., Thuss-Patience P., Arrazubi V., Avallone A.* EORTC 1707 VESTIGE: Adjuvant immunotherapy in patients (pts) with resected gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1)–an open-label randomized controlled phase II study. Annals of Oncology. 2023; 34: S182-S183. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.04.021.

73. *Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med. 2015; 372: 2509-2520. Doi: 10.1056/NEJMoa1500596.

74. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., et al.* Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017 Jul 28; 357(6349): 409-413. Doi: 10.1126/science.aan6733.

75. *Lenz H.-J., Van Cutsem E., Limon M.L., Wong K.Y.M., Hendlisz A., Aglietta M., García-Alfonso P., Neyns B., Cardin D.B., Dragovich T., Shah U., Abdullaev S.* First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. J Clin Oncol. 2022 Jan 10; 40(2): 161-170. Doi: 10.1200/JCO.21.01015.

76. *Shiu K., André T., Kim T.W., Vittrup Jensen B., Jensen L.H., Punt C.J.A., Smith D., Garcia-Carbonero R., Alcaide-Garcia J., Gibbs P., de la Fouchardiere C., Rivera F., Fernandez M.E.E., Le D.T., Yoshino T., Zuo Y., Fogelman D., et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomized phase III KEYNOTE-177 study. Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S1254-S1335. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2.

77. *Lenz H.-J., Lonardi S., Elez E., Van Cutsem E., Jensen L.H., Bennouna J., Mendez G., Schenker M., de la Fouchardiere C., Limon M.L., Yoshino T., Li J., Manzano J.L., Dragovich T., Shah U., McCraith S.M., Lei M., Overman M.J., et al.* Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/

mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Expanded efficacy analysis from CheckMate 8HW. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 16; abstr 3503). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3503.

78. *Taïeb J., Bouche O., André T., Le Malicot K., Laurent-Puig P., Bez J., Toullec C., Borg C., Randrian V., Evesque L., Corbinais S., Perrier H., Buecher B., Di Fiore F., Gallois C., Emile J.-F., Lepage C., Elhajbi F., Tougeron D. u Investigators*., SAMCO-PRODIGE 54. Avelumab vs Standard Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer and Microsatellite Instability: A Randomized Clinical Trial. . AMA Oncol. 2023; 9(10): 1356-1363. Doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2761. .

79. *Li J., Xu Y., Zang A., Gao Y., Gao Q., Zhang Y., Wang D., Xu J., Yuan Y., Jiang H., Ying J., Shi C., Deng Y., Wang J., Liu T., Huang Y., Qian X., Pan Y., Cheng Y., Hu S., Wang J., Shi M., Wang K., Hu H., Shen L.* Tislelizumab in previously treated, locally advanced unresectable/metastatic microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient solid tumors. Chin J Cancer Res. 2024 Jun 30; 36(3): 257-269. Doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2024.03.03.

80. *Le D.T., Diaz L.A. Jr., Kim T.W., Van Cutsem E., Geva R., Jäger D., Hara H., Burge M., O'Neil B.H., Kavan P., Yoshino T., Guimbaud R., Taniguchi H., et al.* Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. Eur J Cancer. 2023 Jun; 186: 185-195. Doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.016. .

81. *Overman M.J., Lenz H.-J., André T., Aglietta M., Wong M.K., Luppi G., Van Cutsem E., McDermott R.S., Hendlisz A., Cardin D.B., Morse M., Neyns B., Hill A.G., Limon M.L.* Nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Five-year follow-up from CheckMate 142. J Clin Oncol. 2022; 40 (suppl 16; abstr 3510). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3510.

82. *André T., Lonardi S., Wong K.Y.M., Lenz H.-J., Gelsomino F., Aglietta M., Morse M.A., Van Cutsem E., McDermott R., Hill A., Sawyer M.B., Hendlisz A., Neyns B., Abdullaev S., Memaj A., Lei M., Dixon M., Kopetz S., Overman M.J.* Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. Ann Oncol. 2022 Oct; 33(10): 1052-1060. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.06.008. .

83. *Cohen R., Meurisse A., Pudlarz T., Bennouna J., Tournigand C., de la Fouchardiere C., Tougeron D., Borg C., Mazard T., Chibaudel B., Garcia-Larnicol M.-L., Svrcek M., Menu Y., Vernere D.* One-year duration of nivolumab plus ipilimumab in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term follow-up of the GERCOR NIPICOL phase II study. J Clon Oncol. 2022; 40(4) suppl. Doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.01.

84. *Overman M.J., Gelsomino F., Aglietta M., Wong M., Limon M.L., Leonard G., García-Alfonso P., Hill A.G., Cubillo Gracian A., Van Cutsem E., El-Rayes B., McCraith S.M., He B., Lei M., Lonardi S.* Nivolumab plus relatlimab in patients with previously treated microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. J Immunother Cancer. 2024 May 31; 12(5): e008689. Doi: 10.1136/jitc-2023-008689. .

85. *Stemmer A., Strauss G., Halpern N., Beller T., Golan T., Margalit O., Shacham-Shmueli E., Boursi B.* Predictive biomarkers for response to immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 4; abstr 254). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.254.

86. *Saberzadeh Ardestani B., Jones J.C., Hubbard J.M., McWilliams R.R., Halfdanarson T.R., Shi Q., Sonbol B.B., Ticku J., Jin Z., Sinicrope F.A.* Efficacy of pembrolizumab as first-line therapy in patients with mismatch repair–deficient metastatic colorectal cancer in relation to the metastatic site. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 4; abstr 57). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.57.

87. *Zhou Y., Kuang Y., Wang C., Yu Y., Pan L., Hu X.* mpact of KRAS mutation on the tumor microenvironment in colorectal cancer. Int J Biol Sci. 2024 Mar 3; 20(5): 1947-1964. Doi: 10.7150/ijbs.88779.

88. *Sathe A., Mason K., Grimes S.M., Zhou Z., Lau B.T., Bai X., Su A., Tan X., Lee H., Suarez C.J., Nguyen Q., Poultsides G., Zhang N.R., Ji H.P.* Colorectal Cancer Metastases in the Liver Establish Immunosuppressive Spatial Networking between Tumor-Associated SPP1+ Macrophages and Fibroblasts. Clin Cancer Res. 2023; 29(1): 244-260. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2041.

89. *Schrock A.B., Ouyang C., Sandhu J., Sokol E., Jin D., Ross J.S., Miller V.A., Lim D., Amanam I., Chao J., Catenacci D., Cho M., Braiteh F., Klempner S.J., Ali S.M., Fakih M.* Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2019 Jul 1; 30(7): 1096-1103. Doi: 10.1093/annonc/mdz134.

90. *Kwon M., An M., Klempner S.J., Lee H., Kim K.M., Sa J.K., Cho H.J., Hong J.Y., Lee T., Min Y.W., Kim T.J., Min B.H., Park W.Y., Kang W.K., Kim K.T., Kim S.T., Lee J.* Determinants of Response and Intrinsic Resistance to PD-1 Blockade in Microsatellite Instability-High Gastric Cancer. . Cancer Discov. 2021 Sep; 11(9): 2168-2185. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0219.

91. *Lenz H.-J., Overman M.J., Van Cutsem E., Limon M.L., Wong M.K., Hendlisz A., Aglietta M., García-Alfonso P., Neyns B., Cardin D.B., Dragovich T., Shah U., McCraith S.M.* First-line (1L) nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 64-month (mo) follow-up from CheckMate 142. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 16; abstr 3550). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3550.

92. *Chen M., Wang Z., Liu Z., Deng T., Wang X., Chang Z., Zhang Q., Yang W., Liu N., Ji Z., Zhang X., Wang X., Peng Z., Li Y., Cao Y., Jin X., Lu H., Qu H., Tang Y., Xu C., Fang W., Zhang H., Yan D., Wang L., Li J., Zhang J., Wang Q., Xue L.,*

Yin F., Han G., Cheng Z., Liu Q., Jin Y., Zhang Y. PD-1/PD-L1 Inhibitor Plus Chemotherapy Versus PD-1/PD-L1 Inhibitor in Microsatellite Instability Gastrointestinal Cancers: A Multicenter Retrospective Study. JCO Precis Oncol. 2023 Mar; 7: e2200463. Doi: 10.1200/PO.22.00463.

93. *Gallois C., Landi M., Taieb J., Lonardi S., Bergamo F., Intini R., Maddalena G., Pietrantonio F., Corti F., Ambrosini M., Martinetti A., Germani M.M., Boccaccio C.* Transcriptomic signatures of MSI-high metastatic colorectal cancer to predict efficacy of immune checkpoint inhibitors. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 16; abstr 3570). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3570.

94. *Chida K., Kawazoe A., Suzuki T., Kawazu M., Ueno T., Takenouchi K., Nakamura Y., Kuboki Y., Kotani D., Kojima T., Bando H., Mishima S., Kuwata T., Sakamoto N., Watanabe J., Mano H., Ikeda M., Shitara K., Endo I., Nakatsura T., Yoshino T.* Transcriptomic Profiling of MSI-H/dMMR Gastrointestinal Tumors to Identify Determinants of Responsiveness to Anti-PD-1 Therapy. Clin Cancer Res. 2022; 28(10): 2110-2117. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0041.

95. *Ambrosini M., Rousseau B., Manca P., Artz O., Marabelle A., André T., Maddalena G., Mazzoli G., Intini R., Cohen R., Cercek A., Segal N.H., Saltz L., Varghese A.M., Yaeger R., Nusrat M., Goldberg Z., Ku G.Y., El Dika I., Margalit O., Grinshpun A., Kasi P.M., Schilsky R.* Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2024 Jul; 35(7): 643-655. Doi: 10.1016/j.annonc.2024.03.009.

96. *Rousseau B.J.-C., Bieche I., Pasmant E., Simmet V., Hamzaoui N., Masliah-Planchon J., Pouessel D., Bruyas A., Augereau P., Grob J.-J., Rolland F., Saada-Bouzid E., Cohen R., Bouche O., Hoog-Laboure N., Legrand F., Simon C., Lamr A.* Highactivity of nivolumab in patients with pathogenic exonucleasic domain POLE (edPOLE) mutated Mismatch Repair proficient (MMRp) advanced tumours. Annals of Oncology. 2020; 31: S463. Doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.640.

97. *Shiu K.-K., Jiang Y., Saunders M., Seligmann J.F., Iveson T., Wilson R.H., Graham J.S., Khan K.H., Militello A.-M., Irvine S., Adedoyin T., Begum R., Bhat R., Wilson W., Plumb A.* NEOPRISM-CRC: Neoadjuvant pembrolizumab stratified to tumour mutation burden for high risk stage 2 or stage 3 deficient-MMR/MSI-high colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2024; 42:17_suppl, LBA3504-LBA3504. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA350.

98. *Ding K.-F., Chen G., Ye Y., Liu Y., Sun Y., Gao Y., Zhang J., Wei S., Li C., Li D., Zhou Y., Liu M., Zhang J., Zhang L., Kong D.* Preoperative (neoadjuvant) therapy with tislelizumab for locally advanced colorectal cancer with high microsatellite instability or deficient mismatch repair: An open-label, single-arm, multicenter phase II study. Journal of Clinical Oncology. 2024; 42:16_suppl, 3599-3599. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.359.

99. [*Zagidullina A.Ā., Kuznecova O.A., Fedyanin M.YU., Mamedli Z.Z., Aliev V.A., Polynovskij A.V., Malihova O.A., Karasev I.A., Stroganova A.M., Tryakin A.A.* Promezhutochnye rezul'taty primeneniya neoad"yuvantnoj immunoterapii preparatom prolgolimab u pacientov s mestnorasprostranennym MSI / dMMR kolorektal'nym rakom. Zlokachestvennye opuholi. 2024; 14(2): 19-28 (In Russ)]. Doi: 10.18027/2224-5057-2024-013.

100. *Cercek A., Lumish M., Sinopoli J., Weiss J., Shia J., Lamendola-Essel M., El Dika I.H., Segal N., Shcherba M., Sugarman R., Stadler Z., Yaeger R., Smith J.J., Rousseau B., Argiles G., Patel M., Desai A., Saltz L.B., Widmar M., Iyer K., Zhang J., Gianino N., Crane C., Romesser P.B.* PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. N Engl J Med. 2022 Jun 23; 386(25): 2363-2376. Doi: 10.1056/NEJMoa2201445. .

101. *Verschoor Y.L., van den Berg J., Balduzzi S., van Blijderveen J.C., Oosterling S., Burger P., Aukema T., Vogten T., Dokter S., Beets-Tan R., Lent A.V., Beets G., van Leerdam M., Haanen J.B.A.G., Chalabi M.* Neoadjuvant nivolumab plus relatlimab (anti-LAG3) in locally advanced MMR-deficient colon cancers: The NICHE-3 study. Annals of Oncology. 2023; 34 (suppl_2): S1254-S1335. Doi: 10.1016/S0923-7534(23)04149-2.

102. *Xu R.-H., Wang F., Chen G., Qiu M., Ma J., Liu H., Mo X., Li Y., Wan X., Luo J., Hu Y., Huang X., Jiang W., Li L., Zhou Y., Lu X., Chen Y., Guo Q., Li L., Zhou H.* Neoadjuvant treatment of IBI310 (anti-CTLA-4 antibody) plus sintilimab (anti-PD-1 antibody) in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal cancer: Results from a randomized, open-labeled, phase Ib study. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 16; abstr 3505). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3505.

103. *Hu H., Kang L., Zhang J., Wu Z., Wang H., Huang M., Lan P., Wu X., Wang C., Cao W., Hu J., Huang Y., Huang L., Wang H., Shi L., Cai Y., Shen C., Ling J., Xie X., Cai Y., He X., Dou R., Zhou J., Ma T., Zhang X., Luo S., Deng W., Ling L., Liu H., Deng Y.* Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Jan; 7(1): 38-48. Doi: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4. .

104. *Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012 Jun 28; 366(26): 2443-54. Doi: 10.1056/NEJMoa1200690.

105. *Chen E.X., Jonker D.J., Loree J.M., Kennecke H.F., Berry S.R., Couture F., Ahmad C.E., Goffin J.R., Kavan P., Harb M., Colwell B., Samimi S., Samson B., Abbas T., Aucoin N., Aubin F., Koski S.L., Wei A.C., Magoski N.M., Tu D., O'Callaghan C.J.* Effect of Combined Immune Checkpoint Inhibition vs Best Supportive Care Alone in Patients With Advanced Colorectal Cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO. 26 Study. JAMA Oncol. 2020 Jun 1; 6(6): 831-838. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0910. . [В Интернете]

106. *Eng C., Kim T.W., Bendell J., Argilés G., Tebbutt N.C., Di Bartolomeo M., Falcone A., Fakih M., Kozloff M., Segal N.H., Sobrero A., Yan Y., Chang I., Uyei A., Roberts L., Ciardiello F., u Investigators.* IMblaze370. Atezolizumab with or without

cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2019 Jun; 20(6): 849-861. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30027-0.

107. *Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., Salvatore L., Lonardi S., Tamberi S., Marmorino F., Moretto R., Prisciandaro M., Tamburini E., Tortora G., Passardi A., Bergamo F., Raimondi A., Ritorto G., Borelli B., Conca V., Ugolini C., Aprile G., Antonuzzo L., Gelsomino F.* Upfront Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Bevacizumab With or Without Atezolizumab for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Updated and Overall Survival Results of the ATEZOTRIBE Study. J Clin Oncol. 2024 Aug 1; 42(22): 2637-2644. Doi: 10.1200/JCO.23.02728.

108. *Lenz H.J., Parikh A., Spigel D.R., Cohn A.L., Yoshino T., Kochenderfer M., Elez E., Shao S.H., Deming D., Holdridge R., Larson T., Chen E., Mahipal A., Ucar A., Cullen D., Baskin-Bey E., Kang T., Hammell A.B., Yao J., Tabernero J.* Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial. Immunother Cancer. 2024 Mar 13; 12(3): e008409. Doi: 10.1136/jitc-2023-008409.

109. *Wang F., Wang Z.X., Peng J., Liang X., Cheng Y., Deng Y., Chen K., Zhang M., Zhang J., Wang W., Cao B., Jin Y., Sun M., Lin Y., Luo S., Li Z., Yang L., Li J., Wang Q., Wang Q.* First-line serplulimab plus HLX04 and XELOX versus placebo plus bevacizumab and XELOX in metastatic colorectal cancer: A phase 2/3 study. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 16; abstr 3569). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3569.

110. *Gaber O., Karan C., Walko C.M., Knepper T.C., Kim R.D., Sahin I.H.* Effect of immunotherapy on the survival outcomes in tumor mutational burden-high (TMB-H) microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC): A single-institution experience. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 4; abstr 239). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.239.

111. *De La Fouchardiere C., Gomez-Roca C.A., De Montfort A., Italiano A., Gilabert M., Tredan O., Korakis I., Ray-Coquard I.L., Rochefort P., Dufresne A., Cousin S., Le Tourne C.* Durvalumab + tremelimumab in biologically selected advanced/metastatic solid tumors. J Clin Oncol. 2023; 41 (suppl 16; abstr 2604). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2604.

112. *Fakih M., Raghav K.P.S., Chang D.Z., Larson T., Cohn A.L., Huyck T.K., Cosgrove D., Fiorillo J.A., Tam R., D'Adamo D., Sharma N., Brennan B.J., Wang Y.A., Coppieters S., Zebger-Gong H., Weispfenning A., Seidel H., Ploeger B.A., Mueller U., Oliveira C.S.V., Paulson A.S.* Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study. EClinicalMedicine. 2023 Apr 6; 58: 101917. Doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101917. .

113. *Kim R.D., Kovari B.P., Martinez M., Xie H., Sahin I.H., Mehta R., Strosberg J., Imanirad I., Ghayouri M., Kim Y.C., Kim D.W.* A phase I/Ib study of regorafenib and nivolumab in mismatch repair proficient advanced refractory colorectal cancer. Eur J Cancer. 2022 Jul; 169: 93-102. Doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.026. .

114. *Kawazoe A., Xu R.H., García-Alfonso P., Passhak M., Teng H.W., Shergill A., Gumus M., Qvortrup C., Stintzing S., Towns K., Kim T.W., Shiu K.K., Cundom J., Ananda S., Lebedinets A., Fu R., Jain R., Adelberg D., Heinemann V., Yoshino T., Elez E. u Investigators.* LEAP-017. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Standard of Care for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Final Analysis of the Randomized, Open-Label, Phase III LEAP-017 Study. Clin Oncol. 2024 Aug 20; 42(24): 2918-2927. Doi: 10.1200/JCO.23.02736.

115. *Fakih M., Bullock A.J., Schlechter B.L., Tsimberidou A.M., Messersmith W.A., Pimentel A., Balmanoukian A.S., Sanborn R.E., Segal N.H., Bockorny B., Sharma S., Henick B.S.* Botensilimab plus balstilimab in microsatellite stable metastatic colorectal cancer: Assessing efficacy in non-liver metastatic sites. J Clin Oncol. 2024; 42 (suppl 16; abstr 3556). Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3556.

116. *Kasi P.M., Jafari M.D., Yeo H., Lowenfeld L., Khan U., Nguyen A., Siolas D., Swed B., Khan S., Wood M., Ocean A., Popa E., Garrett K., Golden E., Guniganti P., Zhou X.K., Pigazzi A., Shah M.A., Hissong E., Hidalgo M.* Neoadjuvant botensilimab (BOT) plus balstilimab (BAL) in resectable mismatch repair proficient and deficient colorectal cancer: NEST-1 clinical trial. Ann Oncol. 2024; 35 suppl.1. Doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.019.

117. *Boccaccino A., Seitz R., Giordano M., Rossini D., Ambrosini M., Salvatore L., McGregor K., Bergamo F., Conca V., Provenzano L., Tamberi S., Ramundo M., Tortora G., Rasola C.* An immune-related gene expression profile to predict the efficacy of adding atezolizumab to first-line FOLFOXIRI plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: A translational analysis of the phase II randomized AtezoTRIBE study. J Clin Oncol. 2022; 40 (suppl 16; abstr 3581). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3581.

118. *Antoniotti C., Rossini D., Pietrantonio F., Catteau A., Salvatore L., Lonardi S., Boquet I., Tamberi S., Marmorino F., Moretto R., Ambrosini M., Tamburini E., Tortora G., Passardi A., Bergamo F., Kassambara A., Sbarrato T., Morano F., Ritorto G., Borelli B., Boccaccino A.* Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022 Jul; 23(7): 876-887. Doi: 10.1016/S1470-2045(22)00274-1.

© С.А. Рева и др., 2024
УДК 616.6-006-085.37
ББК 55.694.69-589
DOI: 10.31917/2503223

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, НИЦ урологии, онкологическое отделение 6 (андрологии и онкоурологии) (Санкт-Петербург, Россия)

ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ УРОЛОГИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ

С.А. Рева, В.Д. Яковлев, А.В. Арнаутов, К.А. Никулина, С.Б. Петров

IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF UROLOGICAL TUMORS

С.А. Рева
Доктор медицинских наук; заведующий онкологическим отделением № 6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, пл. Льва Толстого, 6-8.
ORCID: 0000-0001-5183-5153.
В.Д. Яковлев
Кандидат медицинских наук; врач-онкоуролог онкологического отделения № 6 (андрологии и онкоурологии).
А.В. Арнаутов
Врач-онкоуролог онкологического отделения №6 (андрологии и онкоурологии).
ORCID: 0000-0003-3550-0067.
К.А. Никулина
Клинический ординатор кафедры ФПО онкологии ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
ORCID: 0009-0003-9123-2113.
С.Б. Петров
Доктор медицинских наук, профессор; руководитель НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
ORCID: 0000-0003-3460-3427.

S.A. Reva
Doctor of Medical Sciences; Head of the Oncological Department № 6 (Andrology and Oncourology) SIC of Urology of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Leo Tolstoy square, 6-8.
ORCID: 0000-0001-5183-5153.
V.D. Yakovlev
Candidate of Medical Sciences; oncourologist of Oncological department № 6 (andrology and oncourology) SIC of Urology of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Saint Petersburg, Russia.
A.V. Arnautov
Oncourologist of oncological department No. 6 (andrology and oncourology) SIC of Urology of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
ORCID: 0000-0003-3550-0067.
K.A. Nikulina
Clinical resident of the Department of the Faculty of Postgraduate Education of Oncology at the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
ORCID: 0009-0003-9123-2113.
S.B. Petrov
Doctor of Medical Sciences, Professor; Head of the Scientific Research Center of Urology of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Saint Petersburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-3460-3427.

С каждым годом возрастает актуальность иммунотерапии при лечении опухолей мочеполовой системы, что связано со вновь появляющимися данными молекулярно-генетических исследований, изменениями классификаций и большим количеством проводимых клинических исследований.

Цель исследования

Оценка текущего статуса иммунотерапии в лечении рака мочевого пузыря, почки, предстательной железы.

Материалы и методы

В данный литературный обзор включены оригинальные статьи, системные обзоры и метаанализы, посвященные лечению опухолей мочеполовой системы с использованием иммунотерапии. Поиск производился в базе данных Pubmed по заранее определенным ключевым словам в 2001–2024 гг.

Результаты

Внедрение препаратов группы ICPI (immune check-point inhibitors) является наиболее важным достижением в лечении уротелиальных опухолей за последние 30 лет вследствие их относительно хорошей переносимости и эффективности. В настоящее время FDA одобрено 5 препаратов из группы ICPI в качестве системной терапии.

В лечении метастатического почечно-клеточного рака имеют преимущество комбинированные подходы, однако до сих пор не проводилось сравнительных исследований, в которых можно было бы оценить превосходство той или иной схемы лечения.

Иммунотерапия не является стандартом лечения РПЖ; тем не менее активно ведутся разработки новых препаратов. В этом направлении потенциальными эффектами при раке предстательной железы могут обладать не только ингибиторы контрольных точек, но и различные вакцины, CAR T-клеточная терапия и прочие варианты проведения иммунотерапии.

Заключение

Иммунотерапия продолжает занимать все большее место в лечении опухолей мочеполовой системы, однако необходимо дальнейшее изучение ее эффективности.

Ключевые слова: *иммунотерапия, уротелиальный рак, рак предстательной железы, почечно-клеточный рак, противоопухолевые вакцины, FGFR, PD-1, PD-L1, TKI, ICPI, CAR-T-клеточная терапия.*

The relevance of immunotherapy in treatment of tumors of the genitourinary system is increasing every year, which is due to the emerging data of molecular genetic studies, changes in classifications and a large number of ongoing clinical studies.

The purpose of the study

Assessment of the current status of immunotherapy in treatment of bladder, kidney, and prostate cancer.

Materials and methods

This literature review includes original articles, systematic reviews and meta-analyses devoted to the treatment of tumors of genitourinary system using immunotherapy. The search was performed in the Pubmed database using predefined keywords in the period from 2001 to 2024.

Results

The introduction of ICPI group drugs (immune check-point inhibitors) is the most important achievement in the treatment of urothelial tumors over the past 30 years, due to their relatively good tolerability and effectiveness. Currently, the FDA has approved 5 drugs from the ICPI group as the 2nd line of systemic therapy.

Combined approaches have an advantage in the treatment of metastatic renal cell carcinoma, but no comparative studies have been conducted evaluating the superiority of a particular treatment regimen.

Immunotherapy is not the standard treatment for prostate cancer, however, new drugs are being actively developed. In this direction, not only checkpoint inhibitors can have potential effects, but also various vaccines, CAR T-cell therapy and other variants of immunotherapy for prostate cancer.

Conclusion

Immunotherapy continues to occupy new places in the treatment of tumors of the genitourinary system, however, further study of its effectiveness is necessary.

Key words: *immunotherapy, urothelial cancer, prostate cancer, renal cell carcinoma, anticancer vaccines, FGFR, PD-1, PD-L1, TKI, ICPI, CAR-T-cell therapy.*

Введение

В последнее время растет интерес к использованию иммунотерапии при опухолях мочеполовой системы. Прежде всего, это относится к опухолям мочевого пузыря и почки, однако разработка новых иммунных препаратов ведется и при раке простаты. В первую очередь, это связано с новыми данными молекулярно-генетических исследований, предложениями к изменениям классификаций. В данный обзор включены оригинальные статьи, системные обзоры и метаанализы, посвященные лечению опухолей мочеполовой системы с использованием иммунотерапии, включенные в базу данных Pubmed с 2001 по 2024 годы по ключевым словам «иммунотерапия», «уротелиальный рак», «рак простаты», «почечно-клеточный рак», а также опубликованные абстракты конгрессов ASCO и ESMO в последние годы.

I. Иммунотерапия при уротелиальном раке

Недавно была опубликована модифицированная классификация Всемирной Организации Здравоохранения (World Health Organization, WHO) [1]. Ее активно обсуждали и признали приемлемой. При этом было подчеркнуто, что данные современных

стандартов представлены на основании классификации 2004 года и не учитывают развившейся и валидированной в последние годы данных генетической классификации РМП, выделившей люминальный, базальный типы рака и их подтипы. Одной из основных задач генетической классификации является нахождение баланса между преимуществами и вредом периоперационного лечения – химио- и иммунотерапии. В современных стандартах отмечено, что для стадирования по системе TNM сегодня используется классификация 2017 года (8-е издание) [2]. Тем не менее намечаются изменения в классификации, так как данные о роли молекулярных маркеров за последние годы были обновлены и систематизированы; в 2018 году представлены обновленные классификации TCGA и университета Lund [3]. Согласно современным представлениям о молекулярных маркерах, уротелиальная карцинома по-разному отвечает на различные виды терапии. J.I. Warrick et al. выявили, что внутриопухолевая гетерогенность (такие опухоли выявляются в 39% случаев и чаще всего – до 78%, – при базально-сквамозном типе) и большая соматическая мутационная нагрузка также могут быть связаны с ответом на лечение. Несколько маркеров – таких, как мутационная нагрузка опухоли (tumour mutation burden, TMB), дефект генов повреждения ДНК (DNA damage response, DDR) и микросателлитная нестабильность, – в настоящее время исследуются в отношении возможности клинического использования [4].

I.1. Немышечноинвазивный рак мочевого пузыря

Несмотря на все многообразие вариантов применения иммунотерапии в лечении онкоурологических заболеваний, из всех используемых на сегодняшний день подходов самую давнюю историю имеет именно внутрипузырная терапия (БЦЖ-терапия) при немышечноинвазивном раке мочевого пузыря (НМИРМП). Данный вид лечения берет свое начало с 1970-х годов, когда A. Morales и соавт. впервые предложили проводить лечение НМИРМП с помощью живой ослабленной Mycobacterium bovis. Первоначальная схема, описанная A. Morales, включала чрескожную дозу, которую S. Brosman (1982) изменил после успеха аналогичной внутрипузырной схемы. Использование этого метода лечения в течение почти полувека доказало его эффективность и преимущество перед применением внутрипузырной химиотерапии (ХТ), поскольку в отличие от ХТ, он достоверно снижает не только риск развития рецидива заболевания, но и риск прогрессирования [5]. Так, в пяти метаанализах было показано, что проведение БЦЖ-терапии после трансуретральной резекции (ТУР) превосходит ТУР, предпринятую в комбинации с ХТ или без таковой в профилактике рецидива НМИРМП [6]. В двух метаанализах сообщается о том, что БЦЖ-терапия позволяет снизить риск прогрессирования опухоли или по меньшей мере отсрочить его [7].

Сегодня ведется активный поиск альтернатив внутрипузырной БЦЖ-терапии при НМИРМП. Если эффективность ингибиторов контрольных точек в отношени метастатического рака мочевого пузыря (мРМП) исследуется уже несколько лет, и в этом направлении есть значимые результаты (о чем речь пойдет ниже), то для больных с неметастатическим процессом и РМП пусть и без инвазии, зато с высоким риском прогрессирования в последнее время отмечается настоящий шквал исследований, ориентированных, среди прочего, на выявление способа лечения пациентов, не ответивших на внутрипузырную БЦЖ-терапию или таких, у кого наблюдалось прогрессирование заболевания после нее. Пембролизумаб (Keynote-057), атезолизумаб (S1605), ниволумаб (CA209-9UT), ALT-803 – вот неполный список препаратов, потенциально претендующих на изменение парадигмы лечения пациентов с НМИРМП, ранее подвергавшихся цистэктомии.

Результаты одного из передовых исследований в этой области – Keynote-057, – были представлены на недавних конгрессах ASCO GU и ASCO (2019). В этой работе была проведена оценка эффективности пембролизумаба у пациентов, не ответивших на внутрипузырную БЦЖ-терапию. Актуальность проблемы определяется прежде всего тем, что НИИРМП ежегодно выявляется примерно у 300 000 человек во всем мире; из них у многих изначально отмечаются опухоли высокого риска (карцинома in situ, опухоли T1 и/или high-grade Ta). Современное определение отсутствия ответа на БЦЖ-терапию подразумевает:

- БЦЖ-рефрактерность

– увеличение стадии в течение 3-х месяцев после адекватно проведенного индукционного курса БЦЖ-терапии (high-grade T1 в течение 3 месяцев после изначальной карциномы in situ или high-grade Ta);

– персистирующий НМИРМП высокого риска в течение 6 месяцев после адекватно проведенного индукционного курса БЦЖ-терапии.

- БЦЖ-релапс – рецидив НМИРМП высокого риска после достижения состояния без заболевания в течение 12 месяцев после адекватно проведенного индукционного курса БЦЖ-терапии.

При отсутствии лечения карцинома in situ, не ответившая на БЦЖ-терапию, неизбежно будет прогрессировать, однако многие пациенты в этом случае или не подходят для стандартного лечения – радикальной цистэктомии (РЦЭ), – или отказываются от нее. В этой ситуации, основываясь на данных исследований, показывающих нарушение регуляции пути PD-1 у пациентов с НМИРМП, резистентных к БЦЖ-терапии, может быть эффективным проведение терапии ингибиторами анти-PD-1.

Первые данные об эффективности такой терапии были представлены на конгрессе ESMO в 2018 году –

исследование KEYNOTE-057 (NCT02625961) показало частоту полного ответа 38,8% при наблюдении в течение 12,4 недель за пациентами с НИМИРМП, не ответившим на внутрипузырную БЦЖ-терапию. Arjun Balar на конгрессе GU ASCO 2019 представил результаты II фазы исследования одной группы пациентов с карциномой in situ±папиллярная опухоль. Эти больные получали внутрипузырную БЦЖ-терапию и пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели (Q3W) в течение 24 месяцев или до прогрессирования, рецидива или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой была частота полного ответа, вторичной – длительность ответа и безопасность. Всего в группу было включено 102 пациента, соответствовавших критериям включения; 63,7% из них имели карциному in situ. В среднем число предшествующих инстилляций вакцины БЦЖ было 12. Полный ответ в течение 3-х месяцев был отмечен у 40,2% пациентов (95% CI 30,6%–50,4%). Более того, у 58,5% из 41 пациента с полным ответом в течение 3-х месяцев отсутствие опухоли было отмечено в среднем в течение 16,7 (от 5,9 до 28,2) месяцев наблюдения, а у 36,6% из 15 пациентов с рецидивом после полного ответа не было отмечено прогрессии до мышечноинвазивных форм [8].

Нежелательные явления (НЯ), ассоциированные с лечением, отмечались у 66 (64,7%) пациентов. Наиболее частыми были зуд (10,7%), слабость (9,7%), диарея (8,7%), гипотиреоидизм (5,8%) и макропапуллярная сыпь (5,8%). Только у 13 (12,7%) пациентов было отмечено развитие НЯ 3/4 степени. В целом, частота иммуноассоциированных НЯ составила 18,4%. Обновленные данные по этому исследованию показали частоту нежелательных явлений у большинства (97,1%) пациентов, в том числе у 65,7% они были ассоциированы с лечением (в том числе в 19,6% – иммуноассоциированные) и 29,4% имели НЯ 3–5 степени. В числе осложнений, ассоциированных с терапией чекпойнт-ингибитором, превалировали гипотиреоидизм (7,8%), гипертиреоидизм (4,9%), и пневмонит (2%). Обновленный анализ результатов лечения 102 пациентов показал, что монотерапия пембролизумабом имеет высокую противоопухолевую эффективность у пациентов с карциномой in situ (с или без папиллярной опухоли), не ответивших на внутрипузырную БЦЖ-терапию и не подходящих для РЦЭ или отказывающихся от нее: частота полного ответа, по обновленным результатам, составила 41,2% (при оценке с длительностью наблюдения 13,5 месяцев), а пациентов, у которых отмечалось прогрессирование до мышечноинвазивной или метастатической формы, вообще не оказалось [9].

Еще одна возможность использования ингибиторов PD-1/PD-L1 – внутрипузырное введение. Несмотря на потенциальное синергичное взаимодействие с вакциной БЦЖ, эффективность и безопасность данного пути введения при персистирующем или рецидивирующем немышечноинвазивном раке мочевого пузыря в настоящий момент исследуется в группе из 27 пациентов в I фазе только для одного препарата этой группы – пембролизумаба [10].

I.2. Локализованный мышечно-инвазивный и местнораспространенный рак мочевого пузыря

В настоящее время речь идет уже об изменении схем стандартного лечения. И несмотря на то, что в отношении лечения МИРМП за последнее время изменений относительно немного, тут есть на что обратить внимание. В последних публикациях показана высокая эффективность модификации известной схемы MVAC – высокодозный режим (dose dense, ddMVAC) в качестве неоадъювантной химиотерапии. Больше того, показано более частое гипостадирование (в 52,2% при схеме ddMVAC) и полный патологический ответ (41,3%) по сравнению со стандартными комбинациями – гемцитабин+цисплатин (гипостадирование в 41,3%, полный ответ в 24,5%), гемцитабин+карбоплатин (соответственно 27,0% и 9,4%) [11].

Однако согласно отчету, составленному на основании U.S. National Cancer Database и опубликованному в текущем году, несмотря на то, что все стандарты однозначно указывают на необходимость проведения НАХТ, она проводится перед радикальным хирургическим лечением только у 19% больных [12].

В связи с этим особый интерес представляют исследования с оценкой эффективности альтернативных вариантов проведения неоадъювантного лечения. Одно из наиболее известных в этой области – исследование PURE-01 (NCT02736266), показавшее в оценке эффективности пембролизумаба в неоадъюватном режиме наибольшую частоту полного ответа (42%) среди всех подобных работ [13]. Кроме того, оценка эффекта на терапию в зависимости от уровня биомаркеров показала зависимость ответа от экспрессии PD-L1 или мутационной нагрузки опухоли (tumor mutational burden), что может иметь значение в выборе пациентов для неоадъювантной терапии ингибиторами контрольных точек.

Ничуть не меньший интерес вызывает возможность использования современной иммунотерапии в адъювантном лечении рака мочевого пузыря с высоким риском прогрессирования после радикальной цистэктомии. Одно из таких исследований – AMBASSADOR, сравнение пембролизумаба и наблюдения при мышечноинвазивной или местнораспространенной уротелиальной карциноме в течение 4–16 недель после радикальной цистэктомии. Условиями включения в исследование были отсутствие у пациентов метастатических очагов и отрицательный хирургический край. Обязательными критериями также были невозможность проведения (или отказ от проведения) стандартной химиотерапии при стадии pT3 и более или pN+, или стадия ≥ pT2/N+ при проведении стандартной неоадъювантной химиотерапии [14].

Мышечноинвазивный рак мочевого пузыря – заболевание, при котором опухоль, прорастающая стенку органа, часто может быть удалена только путем удаления всего органа. Тестирование на наличие опухолевой ДНК в крови помогает выявить пациентов, у которых с большой долей вероятности будет отмечена прогрессия после радикального хирургического лечения рака мочевого пузыря. Этот метод был представлен в III фазе исследования IMvigor011. В его результате было показано, что более 90% больных с мышечноинвазивным раком мочевого пузыря при отсутствии циркулирующих ДНК (ctDNA) после радикальной цистэктомии будут жить без опухоли длительное время.

Другие исследования (например, CheckMate 274) также показывали эффективность синергии иммунотерапии с операцией в виде улучшения безрецидивнной выживаемости, однако в исследовании IMvigor011 впервые была выделена когорта пациентов, которым показана системная терапия, в том числе и для увеличения общей выживаемости. В III фазе исследования IMvigor011 сравнивали эффективность иммунотерапии препаратом атезолизумаб по сравнению с плацебо при мышечноинвазивном РМП высокого риска прогрессирования. В исследование был включен 171 пациент. Те, у кого выявлялась циркулирующая опухолевая ДНК, получили иммунопрепарат (атезолизумаб) или плацебо. Только у 9,9% пациентов без определявшейся в крови опухолевой ДНК при наблюдении отмечался рецидив в течение двух лет. Частота рецидива не зависела от стадии опухоли и уровня экспрессии PD-L1. По мнению авторов, это говорит о необходимости более активного лечения больных с выявлением циркулирующих ДНК опухолевых клеток и наоборот, о нецелесообразности проведения лечения (например, химиотерапии) после радикального удаления мочевого пузыря. В исследовании CheckMate 274 было убедительно показано: назначение препарата ниволумаб в адъювантном режиме приводит к тому, что на 25% больше пациентов остаются излеченными в течение длительного периода наблюдения [15].

Кроме ниволумаба, эффективность адъювантной терапии мышечно-инвазивного РМП показана при назначении препарата пембролизумаб. В исследовании III фазы AMBASSADOR приняли участие 739 пациентов, которым была выполнена цистэктомия. Пембролизумаб значимо улучшил время контроля над болезнью вне зависимости от статуса PD-L1. Медиана безрецидивной выживаемости составила 29 месяцев [16].

I.3. Метастатический уротелиальный рак

Если в отношении использования ингибиторов контрольных точек неметастатические формы сегодня еще являются полем для исследований, пусть и перспективным, то при наличии отдаленных метастазов уротелиального рака эти препараты все увереннее занимают ведущие позиции. Прогресс, отмеченный в последние годы в лечении метастатических форм рака, во многом связан с пониманием функционирования сигнальных путей – мишеней воздействия ингибиторов PD-1 и PDL-1.

Работы в этой области показали повышенный уровень ДНК опухоли и стволовых клеток при уротелиальных образованиях ВМП (83 пациента) и мочевого пузыря (102 пациента) и выявили изменения в 300 канцер-ассоциированных генах. Генетические мутации, свойственные агрессивным опухолям (более частое повреждение генов FGFR3, HRAS и CDKN2B, меньшая частота мутаций TP53, RB1 и ARID1A), определялись в низкодифференцированных опухолях ВМП [17].

В исследовании, представленном A. Necchi, показаны схожие результаты. Полное геномное профилирование (complete genomic profiling, CGP) было проведено 2463 пациентам, в том числе 479 – по поводу опухолей ВМП и 1984 – РМП. Авторы выявили микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI) в 114 участках хромосом, что может свидетельствовать о потенциальной эффективности иммунотерапии у этих пациентов. В то же время были выявлены различия в частоте мутаций при опухолях верхних и нижних мочевых путей с преобладанием у первых FGFR3 (26% против 19%, p <0,05), HRAS (7,3% против 3,0%) и MSI (3,4% против 0,77%, p <0,001), у последних – RB1 (21% против 7,8% p <0,001). Авторы исследования сделали вывод о различиях в эффективности системного лечения (иммунотерапии, таргетной терапии) уротелиальных опухолей различной локализации.

Клиническое применение этой информации показало, что ингибиторы контрольных точек имеют достоверное преимущество у пациентов с нерезектабельным и метастатическим РМП у неподходящих к терапии цисплатином PD-L1-позитивных пациентов в первой линии лечения [18].

При распространенном уротелиальном раке небольшая группа пациентов (5-10%) может быть излечена цисплатинсодержащей химиотерапией, а средняя выживаемость при метастатическом процессе составляет 12–15 месяцев (схемы MVAC и GC); при этом 50–70% больных не подходят для терапии цисплатином вследствие сопутствующих заболеваний. Эффективность монотерапии с применением чекпойнт-ингибиторов также далека от идеала. B.W. Labadie с соавторами представили обзор иммунотерапии при уротелиальных опухолях, в котором показали: ответ на лечение одним препаратом находится в пределах 20-30%. По мнению авторов, это заставляет задуматься об изучении комбинации препаратов различных групп [19].

Одной из проблем химиотерапии (в частности, по схеме MVAC) является токсичность, которая

достаточно высока. Нефропатия, ототоксичность, нейротоксичность, сосудистая (кардиваскулярная, цереброваскулярная, тромбоэмболические осложнения, феномен Рейно) – вот неполный список нежелательных явлений, связанных с цисплатином. Ингибиторы контрольных точек в ранних фазах исследований показали достоверно меньшую частоту осложнений по сравнению со стандартной химиотерапией. В частности, исследование Keynote-045, в котором сравнивалась эффективность пембролизумаба и химиотерапии, показало преимущество первого в отношении общей частоты нежелательных явлений (60,9% против 90,2%), а также в отношении осложнений 3, 4 и 5 степени – 15,0% против 49,4%. В III фазе этого же исследования пациенты, получившие ранее 1-2 линии стандартной терапии, на фоне получения пембролизумаба имели общую частоту ответа 21,1%. Медиана общей выживаемости в общей популяции составила 10,3 месяца (95% CI, 8,0–11,8) в группе лечения пембролизумабом и 7,4 месяца (95% CI, 6,1–8,3) в группе химиотерапии (HR 0,73; 95% CI, 0,59–0,91; p=0,002). Медиана общей выживаемости среди пациентов с CPS (combined positive score) 10% и более составила 8,0 месяцев (95% CI, 5,0–12,3) в группе пембролизумаба и 5,2 месяца (95% CI, 4,0–7,4) в группе химиотерапии (HR 0,57; 95% CI, 0,37–0,88; p=0,005). При этом не было отмечено значимых различий между группами по выживаемости без прогрессирования в общей популяции (HR, 0,98; 95% CI, 0,81–1,19; p=0,42) или среди пациентов с CPS 10% или более (HR 0,89; 95% CI, 0,61–1,28; p=0,24).

Также необходимо подчеркнуть результаты исследования KEYNOTE-052, в котором производилась оценка эффективности пембролизумаба в первой линии терапии при невозможности лечения пациентов цисплатином. Это мультицентровое (91 центр в 20 странах) исследование показало, что у ранее не подвергавшихся системной терапии опухолей частота общего ответа (первичная конечная точка) выше – 29%, и этот процент зависит от количества PD-L1-позитивных иммунных и опухолевых клеток. Пациенты получали стандартную дозировку препарата пембролизумаб – 200 мг каждые 3 недели. Всего в исследование было включено 374 пациента и 370 из них получили хотя бы одну дозу препарата. 89 больных (24%, 95% CI 20–29) имели объективный ответ по оценке центральной лаборатории, причем из них у 74 (83%) на момент публикации ответ продолжался. Пороговый уровень экспрессии PD-L1 10% был ассоциирован с большей частотой ответа на терапию пембролизумабом: 42 (38%, 95% CI 29–48) из 110 пациентов с CPS≥10% имели объективный ответ. Относительно частоты нежелательных явлений можно констатировать: среди НЯ 3-4 степени чаще всего отмечались утомляемость – 8 (2%) из 370 пациентов, повышение уровня щелочной фосфатазы – у 5 (1%), а также колит и мышечная слабость – по 4 (1%) пациента. В целом, у 36 (10%) из 370 больных было отмечено развитие серьезных нежелательных явлений, ассоциированных с лечением. 17 (5%) пациентов умерли от нежелательных явлений, не связанных с иммунотерапией. У одного больного летальный исход был ассоциирован с данным видом лечения вследствие множественных событий (миозит, тиреоидин 3 степени, гепатит 3 степени, пневмония 4 степени и миокардит 4 степени). Несмотря на эти негативные результаты, терапия пембролизумабом в первой линии лечения уротелиального рака при невозможности назначения цисплатина была признана относительно безопасной и эффективной, и по комплексному анализу результатов было принято решение о дальнейшей оценке ее эффективности в III фазе исследования KEYNOTE-361 (ClinicalTrials.gov, NCT02335424). В III фазе исследования KEYNOTE-052 частота общего ответа составила 28,9%, полного ответа – 8,1%, а медиана ОВ – 11,5 месяцев [20].

Но несмотря на достигнутые успехи, в современных рекомендациях, в литературе и на конгрессах ASCO и ESMO были отмечены ограничения использования иммунотерапии на основании результатов последних исследований – KEYNOTE-361 (NCT02853305) и IMvigor130 (NCT02807636), показавших уменьшение выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией при метастатическом уротелиальном раке у пациентов без предшествующего системного лечения при выявлении низкой экспрессии PD-L1. Согласно рекомендациям Европейского Медицинского Агентства (European Medicines Agency, EMA), говорить о необходимости применять чекпойнт-ингибиторы в качестве монотерапии первой линии у пациентов, которым не подходит терапия цисплатином, можно лишь в том случае, если у них обнаруживается экспрессия PD-L1. Для применения атезолизумаба она должна быть ≥5%, а для лечения пембролизумабом опухолевая CPS score должна быть 10% и больше [21].

Довольно интересный дизайн были представлен авторами исследования JAVELIN Bladder 100. В этом исследовании проводилась платиносодержащая химиотерапия и последующая поддерживающая терапия препаратом авелумаб в отсутствие прогрессирования на фоне химиотерапии в первой линии [22]. Исследования рутинной практики лечения метастатического уротелиального рака, представленные на ASCO GU, включали более 600 пациентов. И результаты рутинной практики превзошли данные регистрационного исследования JAVELIN Bladder 100: в READY-CUP (Италия) ВБП составила 7,5 месяцев, а ОВ насчитывала более 30 месяцев как в READY-CUP, так и в PATRIOT-II (США) [23].

Российская рутинная клиническая практика подтверждает результаты JAVELIN Bladder 100 и также демонстрирует высокие показатели эффективности – у пациента с УР, проходившего лечение в НИИ уроло-

гии им. Н.А. Лопаткина, ВБП от начала первой линии терапии составила 29 месяцев [24].

Из-за ограничений по эффективности иммунопрепаратов на конгрессе ASCO в 2023 году была представлена еще одна новая комбинация: вофатамаб в сочетании с пембролизумабом. Об эффективности данного сочетания задумались после получения информации о частой встречаемости альтерации рецептора FGFR3 при уротелиальном раке, ингибирование которого – механизм действия моноклонального антитела вафатамаб (B-701, V). Эту альтерацию выявили как онкогенетический драйвер рака мочевого пузыря, а следовательно, она стала рассматриваться как новая мишень для лечения пациентов с метастатическим процессом, плохо отвечающих на иммунную терапию. Мутации FGFR3 выявляются приблизительно у 20% пациентов и являются одной из причин низкой чувствительности метастатического уротелиального рака к терапии ингибиторами контрольных точек. Воздействие на рецептор FGFR3 в таком случае может быть хорошей альтернативой или дополнением к лечению.

Изначально предполагалась оценка препарата этой группы в другом сочетании, и в исследовании FIERCE-21 была исследована эффективность монотерапии препаратом вофатамаб или в комбинации с доцетакселом. Результаты на конгрессе ASCO и ASCO GU в 2024 году представил профессор A. Necchi. В его работе среднее время до прогрессирования в группе комбинированного лечения не было достигнуто и составило 4 месяца в группе монотерапии. Вофатамаб показал себя безопасным препаратом, позволяющим осуществлять долгосрочное лечение [25].

Следующее представленное исследование, посвященное результатам применения комбинации вофатамаба, на сей раз – с пембролизумабом, – FIERCE-22 (Ib/II фаза). В нем пациенты были стратифицированы согласно статуса FGFR3 – изначально по 26 пациентов в каждую группу, с последующим расширением и добавлением еще 22 пациентов. Пациентам с прогрессией после первой линии химиотерапии, ее последующих линий или с рецидивом в течение ≤12 месяцев (нео)адъювантной терапии, имеющим измеримые очаги и статус по шкале ECOG <2, проводилась терапия вофатамабом в дозировке 25 мг/кг в течение 2 недель с последующим добавлением к лечению пембролизумаба 200 мг каждые 3 недели. Первичными конечными точками были выбраны безопасность ингибитора FGFR3 и комбинации, а также частота объективного ответа. Лечение получили 28 пациентов; пациенты, получившие лечение вофатамабом и пембролизумабом не оценивались по статусу PD-1. 64% при оценке статуса Bellmunt scores имели показатель ≥1. На момент представления результатов, 7 (35%) пациентов, получавших комбинированную терапию, продолжают ее получать. Большинство пациентов получили все 8 запланированных доз вофатамаба. Оценивая безопасность схемы, авторы подчеркнули, что ввиду безопасности ингибиторов FGFR3, большинство нежелательных явлений было ассоциировано с терапией ингибитора PD-1 – у >20% пациентов наблюдались тошнота, анемия, диарея и утомляемость. Частота общего объективного ответа составила 36% (8/22) – 33% в общей группе терапии вофатамаб+пембролизумаб и 43% в группе с определяющимися мутациями рецептора. Так же, как и в исследовании FIERCE-21, ответ на лечение отмечался в среднем через 3,5 месяца. При этом частота ответа не зависела от статуса FGFR3 [26].

Были представлены и другие инновационные виды терапии у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря: терапия препаратом инфигратиниб (ингибитор 1-3 типов рецепторов FGFR), эффективность которого была оценена при метастатических уротелиальных опухолях различной локализации во взаимосвязи с результатами генетического профилирования внеклеточных ДНК; таргетная терапия препаратом RC48-ADC при HER2-позитивном местнораспространенном или метастатическом уротелиальном раке во II фазе исследования [27]. В первом случае было высказано предположение о молекулярно-генетических различиях уротелиальной карциномы верхних мочевых путей и мочевого пузыря и, в связи с этим, – о различиях в частоте ответа на системную терапию (в частности, на применение нового ингибитора FGFR3 инфигратиниба). Ранее эффективность препарата была ретроспективно оценена S.K. Pal et al. у 68 пациентов (у 8 из которых был диагностирован рак верхних мочевых путей, а у 59 – рак мочевого пузыря). Было показано, что частота объективного ответа при метастатическом раке лоханки и мочеточника (50%) достоверно выше по сравнению с РМП (22%). Также при раке мочевого пузыря оказались ниже выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. В работе, представленной на конгрессе, молекулярные характеристики также различались в зависимости от локализации заболевания: если при раке верхних мочевых путей преобладала мутация R248C (50%, при 12% в случае рака мочевого пузыря), то мутация S249C превалировала при РМП (59% против 18%). Пациенты, включенные в исследование, получали несколько линий химиотерапии, что потенциально уменьшало гетерогенность опухолей, и никто из больных не получал тубулин-таргетную терапию, а стало быть, ни у кого не могло возникнуть перекрестной резистентности [28].

Во втором исследовании были представлены результаты использования у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой RC48-ADC – таргетного антитела, воздействующего на HER2. При этом у 43 пациентов отмечался подтвержденный объективный ответ (51,2%), а медиана выживаемости без прогрессирования составила 7 месяцев. Однако авторы отметили, что 35% пациентов были вынужде-

ны прервать лечение из-за нежелательных явлений, связанных с терапией [27].

Продолжая тему ангтиангиогенной и таргетной терапии при уротелиальном раке в комбинации с ингибиторами PD-1/PD-L1 или без нее, необходимо констатировать, что исследователями были представлены данные о биологии этих опухолей – выявлено 5 молекулярных подтипов, ответы которых на различные варианты системной терапии также отличались. Возьмем, к примеру, данные об упоминавшемся выше первом виде таргетной терапии уротелиальных опухолей – ингибиторами FGFR3. В связи с высокой частотой мутации (75% при высокодифференцированных немышечноинвазивных формах и 20% при мышечноинвазивном уротелиальном раке), эта группа препаратов считается потенциально эффективной. Первым агентом, оцененным у пациентов, у которых после платиносодержащей терапии наблюдалась прогрессия и у которых были генетические повреждения FGFR2/3, стал эрдафитиниб – ингибитор всех (с первого по четвертый) типов этого рецептора [29].

Существующие на сегодняшний день ингибиторы PARP (Poly(ADP-ribose) polymerase) – олапариб, нирапариб, рукапариб и талазопариб, – также могут повышать эффективность чекпойнт-ингибиторов, в частности, пембролизумаба. Преклинические данные показали эффективность данной комбинации у больных с метастатической уротелиальной карциномой при наличии DDR-мутаций, однако в монотерапии среди пациентов, не стратифицированных по наличию мутаций, эти препараты не выказали эффективности (II фаза исследования ATLAS, NCT03397394) [30].

Самые современные данные об использовании ингибиторов контрольных точек в первой линии метастатического уротелиального рака были представлены на конгрессе ASCO 2024 года. Так, в исследовании II фазы PemCab была предпринята попытка назначения комбинации пембролизумаба и кабозантиниба у пациентов с экспрессией PD-L1, не способных получать препараты платины. Несмотря на объективную частоту ответов, составившую 45,7%, исследование оказалось неудачным – статистическая гипотеза не была выполнена. Частота полного ответа составила 14%, длительность эффекта лечения – 15 месяцев.

Вероятно, главное достижение последних лет – исследование EV-302, в котором пембролизумаб в сочетании с энфортумаб ведотином привел к удвоению времени выживаемости без прогрессирования (12,5 против 6,3 месяцев при стандартной платиносодержащей терапии, HR 0,44) и общей выживаемости (31,5 против 16,1 месяцев; HR 0,47) [31]. Но что же делать пациентам, у которых такая мощная комбинация (энфортумаб ведотин +пембролизумаб) не принесла результатов? По предварительным данным исследования JAVELIN-Bladder-1004, эти больные могут получить пользу от стандартных режимов химиотерапии (6 циклов) с последующей поддержкой авелумабом.

Наконец, из новейших данных стоит выделить исследование CheckMate 901, в котором показано, что добавление ниволумаба к стандартной химиотерапии (гемцитабин+цисплатин) при метастатическом РМП в первой линии позволяет продлить и выживаемость без прогрессирования, и общую выживаемость. При этом частота полного ответа (отсутствия опухоли после лечения) составляет 22%, а средняя продолжительность такого ответа – 37 месяцев. По мнению авторов, это означает, что даже при распространенном процессе возможно излечение от заболевания [32].

I.4. Возможности иммунотерапии за пределами применения чекпойнт-ингибиторов

Безусловно, современные возможности иммунотерапии не ограничиваются анти-PD1/PD-L1-терапией. Сегодня неустанно ведутся поиски новых препаратов и схем, в том числе и применяемых в лечении уротелиального рака. На конгрессе ASCO 2019 г. Terence Friedlander акцентировал внимание на том, что использование ингибиторов PD-1 и PD-L1 составляет только небольшую часть потенциала иммунотерапии. Один из методов, помогающих улучшить презентацию опухолевого антигена – вакцины. Теоретически, вследствие высокой мутационной нагрузки уротелиальных опухолей (а значит, и большого количества антигенов), это должно работать и при раке мочевого пузыря. В свете сохраняющегося интереса к персонализированной медицине использование опухолевой ткани после цистэктомии предлагает новые возможности. Сегодня мы можем говорить о двух уже разработанных вакцинах (к сожалению, попутно указав на их «неперсонализированность»):

- CV-301 – вакцина на основе рекомбинированного вируса птичьей оспы, кодирующая CEA и MUC1.
- INO-5401 и IN0-9012 – плазмиды, кодирующие WT-1, PSMA, IL12 и hTERT. Выделяются методом электропорации.

Обе вакцины сегодня проходят исследования II фазы с различными ингибиторами контрольных точек.

«Персонализированные» вакцины – это те, где неоантиген пациента выявляется, выделяется, продуцируется и повторно назначается, часто – в сочетании с другими препаратами (например, с ингибиторами PD-1/PD-L1). При всех очевидных плюсах (индивидуальный подход, минимизация токсичности, возможность использования архивной ткани), данный тип вакцин имеет и существенные недостатки: сложности с получением необходимой ткани, гетерогенность опухоли, изменения опухолевой ткани со временем, длительность производства вакцины (в среднем – 4-12 недель) и, наконец, его стоимость [33].

В настоящее время оцениваются возможности воздействия вакцин на сигнальные пути, не связанные с уже изученными PD-1/PD-L1 и CTLA-4: это LAG-3, OX-40, CD40L, ICOS, TIM3, VISTA, TIGIT, GITR и другие.

Одной из потенциально перспективных, но не изученных ранее опций иммунотерапии является применение при уротелиальном раке интерлейкина-2 (IL-2) – стимулятора активности Т-клеток. Тем не менее уже первые публикации на эту тему показали 18% нежелательных явлений 3 и более степени, что заметно выше, чем при примененииии одних чекпойнт-ингибиторов. Недавно был разработан прегилированный IL-2 (NKTR-214), который предположительно обладает значительно меньшим спектром нежелательных явлений. В настоящее время этот препарат оценивается в сочетании с пембролизумабом при метастатическом уротелиальном раке [34].

Воздействие на опухолевую микросреду – еще одна потенциально эффективная опция. Показано, что опухолевая микросреда способна регулировать развитие самой опухоли через подавление активности иммунокомпетентных клеток. В частности, IDO – Indoleamine-2,3 диоксигеназа – агент, уменьшающий концентрацию триптофана в микросреде и, тем самым, восстанавливающий активность макрофагов, может вызывать уменьшение резистентности к терапии ингибиторами PD-1/PD-L1. Или Epacadostat – препарат на основе IDO, показавший многообещающие результаты в комбинации с пембролизумабом уже в самых первых исследованиях.

II. Иммунотерапия при почечно-клеточном раке

Лечение почечно-клеточного рака (ПКР) за последние два десятилетия сильно изменилось. В настоящее время чаще всего применяется мультимодальный подход: при неметастатическом процессе – локальное лечение (хирургическое – радикальное или органосохраняющее, аблативные технологии), при наличии метастазов – комплексная системная терапия (иногда в сочетании с локальной). Новации в лечении распространенных опухолей почки в последнее время наметились именно благодаря активному использованию иммунотерапии (ингибиторы PD1/PDL1 и/или CTLA4). Тем не менее история применения иммунотерапии при почечно-клеточном раке насчитывает более трех десятилетий: она берет свое начало с одобрения системного использования интерлейкина-2 (ИЛ2) и альфа-интерферона при метастатическом ПКР. Затем было показано преимущество комбинации циторедуктивной нефрэктомии с этими препаратами по сравнению с одной лишь системной терапией ими [35].

II.1. Современное представление о роли иммунотерапии в неоадъювантном и адъювантном режимах

Современные исследования направлены на поиск маркеров эффективности того или иного варианта системного лечения, но стандартным подходом у пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) является определение группы риска по критериям IMDC (International Metastatic RCCDatabase Consortium) и модели MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre). Согласно современным рекомендациям, ингибиторы контрольных точек входят в предпочтительные схемы лечения при всех группах прогноза (хороший, промежуточный, плохой) [36].

В последнее время во врачебном сообществе широко обсуждается проблема роли иммунных препаратов в неоадъювантной и адъювантной терапии (дополнении операции медикаментами) при раке почки. Как известно, некоторые опухоли почки имеют большой риск повторного появления даже после их абсолютно полного удаления (нефрэктомии или резекции почки). Признаки, которые могут свидетельствовать о большей вероятности такой беды – размер опухоли, степень ее злокачественности и состояние лимфатических узлов. Наиболее удачные результаты в лечении подобных случаев получены в исследовании KEYNOTE-564. В нем 1000 пациентов с высоким риском прогрессирования (T2G3-4, T3-4, N1) после полного удаления опухоли разделили на 2 группы: половина получала пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели, до 1 года (17 циклов) или до прогрессирования/непереносимости препарата; остальные – плацебо. Средняя длительность наблюдения составила 57,2 месяца. В 2024 году представлены уже не только преимущества пембролизумаба в улучшении выживаемости без рецидива на 28% (HR 0,72), но и увеличение общей выживаемости – 91,2% в течение 5 лет при назначении пембролизумаба и 86,0% в группе плацебо [37].

Еще более свежие данные в отношении адъювантного лечения, также представленные на ASCO 2024, были менее радужными. В исследованиях IMmotion010 (адъювантная терапия атезолизумабом), PROSPER (ниволумаб) и CheckMate914 (ниволумаб с ипилимумабом) терапия этими препаратами после операции не показала улучшения безрецидивной выживаемости.

II.2. Иммунотерапия в лечении метастатического ПКР

Сегодня терапия, основанная на назначении ингибиторов контрольных точек (ICI), является стандартом лечения мПКР, в том числе и выступая в качестве элемента комбинированного лечения. Ее эффективность основана на двух положениях: иммуногенез опухолевой микросреды и ангиогенез [38]. Согласно современным рекомендациям, при различных группах прогноза сейчас применяются пять комбинаций, основанных на ICI: ипилимумаб+ниволумаб, авелумаб+акситиниб, акситиниб+пембролизумаб, ленаатиниб+пембролизумаб и кабозантиниб +ниволумаб. Эффективность всех этих комбинаций сравнивали с сунитинибом в проспективных исследованиях, после чего было убедительно показано их преимущество перед последним в улучшении выживаемости без прогрессирования [39].

Но несмотря на всю эффективность данных комбинаций, одной из серьезных проблем являются иммуноопосредованные побочные эффекты. Так, в исследовании CheckMate 214 такие эффекты любой степени тяжести отмечались у 93% пациентов, получивших ниволумаб и ипилимумаб. В 35% случаев это потребовало назначения глюкокортикоидов. В комбинациях с одним иммунным препаратом нежелательные эффекты встречались реже: у 38,2% пациентов (и 9% – третьей и выше степени) в исследовании Javelin 101 [40]. Это делает режим IO/TKI, представляющий собой комбинацию с ингибиторами тирозинкиназы, предпочтительным у пациентов с тяжелыми иммунными нарушениями. Для пациентов с неконтролируемой гипертензией иммунотерапия также может быть подходящим решением, поскольку есть определенный риск дальнейших нежелательных эффектов при лечении TKI [41].

Считается, что комбинация двух иммунотерапевтических препаратов (IO-IO терапия) способна вызывать длительный ответ из-за иммунной памяти [42]. В то же время комбинация IO/TKI предлагает ряд других преимуществ, например, частоту объективного ответа. Частота первичного прогрессирования в среднем составляет 10% при режиме IO-TKI и около20% при режиме IO-IO [43].

Относительно эффективности иммунотерапии при мПКР стоит отметить, что наиболее длительное по продолжительности наблюдение зафиксировано в исследовании CheckMate 214 (ниволумаб+ипилимумаб в сравнении с сунитинибом): отчет о медиане наблюдения в течение 55 месяцев. Столь впечатляющий результат убедительно доказал, что комбинация двух иммунных препаратов предпочтительнее сунитиниба в группах промежуточного и плохого (но не в группе благоприятного!) прогноза [44]. Более того, на недавно прошедшем онкологическом конгрессе ASCO прозвучало сообщение о восьмилетней общей выживаемости пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в исследовании CheckMate 214. Результаты самого долгого наблюдения за пациентами, получившими двойную иммунотерапию в первой линии, свидетельствуют об ее устойчивой эффективности во времени. Более 30% пациентов живы и спустя 90 месяцев с момента начала терапии ниволумабом и ипилимумабом. В случае развития ответа, медиана его длительности составляет 82,8 месяца, а у половины пациентов сохраняется контроль над болезнью через 7,5 лет.

В дополнение к этим фактам, важным для понимания механизма действия чекпойнт-ингибиторов, необходимо сказать о новой форме введения препаратов этой группы. Рассмотрим этот аспект на примере ниволумаба. В исследовании III фазы CheckMate 67T приведено сравнение эффективности ниволумаба в стандартной (внутривенной) или подкожной форме. Целью было продемонстрировать биодоступность подкожной формы препарата, а также то, что эта форма приводит как минимум не к худшим результатам. Время подкожного введения препарата – 5 минут, время внутривенного введения – 30 минут. Фармакокинетика обеих форм введения ниволумаба оказалась вполне сопоставимой, как и частота объективных ответов при подкожном и внутривенном введении: 24,2% и 18,2% соответственно. Среднее время до ответа (3,7 и 3,7 месяцев) и среднее время до прогрессирования (7,2 и 5,7 месяцев) также статистически значимо не отличались. В то же время при подкожной форме введения безопасность пациентов была несколько выше. Общая частота нежелательных явлений составила 59,1% и 64,5%, а НЯ 3 и 4 степени – 9,7% и 14,7% соответственно при подкожной и внутривенной формах. По мнению авторов, подкожное введение препарата может снизить нагрузку на организм больного и уменьшить стоимость лечения.

Во всех исследованиях с использованием препаратов групп IO/TKI было показано преимущество над сунитинибом независимо от прогноза, в том числе и по частоте полного ответа. В частности, данный результат был отмечен у больных с массивным метастатическим поражением и быстрым прогрессированием заболевания [46]. К сожалению, еще не проводилось сравнительных исследований, в которых оценивалась бы успешность той или иной схемы лечения. Но на сегодняшний день даже непрямое сравнение системных обзоров и метаанализов доказывает значимое улучшение общей выживаемости среди пациентов, получивших комбинацию ниволумаб+кабозантиниб (HR, 0,60; 95%CI, 0,40–0,90). С другой стороны, комбинация пембролизумаб+ленватиниб показала наибольшее улучшение выживаемости без прогрессирования во всех группах риска (HR, 0,39; 95% CI, 0,32–0,48), а также лучшую частоту общего ответа у 71,3% пациентов и полного ответа 18,3% [47].

Среди прочих факторов, которые могут иметь значение в выборе препарата или схемы лечения, нельзя не упомянуть и о ряде субъективных моментов, например, об опыте врача в назначении иммунных лекарств, анамнезе заболевания и лечения, и, конечно же, общем состоянии пациента. Этот последний фактор, по мнению ряда специалистов (в частности, ассоциации NCCN), является ключевым не только в выборе режима комбинированной терапии (IO/TKI или IO/IO), но и в определении показаний к циторедуктивной хирургии [48]. Кроме того, может играть свою роль локализация метастатических очагов. У пациентов с легочными метастазами часто отмечается более благоприятный исход с медианой общей выживаемости 25,1 месяцев. Напротив, костные метастазы характеризуются менее благоприятным течением, повышая риск осложнений, ассоциированных с костной системой, приводя к повышению смертности и снижению качества жизни [49]. Еще менее благоприятный прогноз имеют пациенты с метастазами

в головной мозг, и хотя такая локализация очагов является критерием исключения в проспективных исследованиях, существуют данные о возможности некоторых препаратов (например, кабозантиниба) успешнее преодолевать гематоэнцефалический барьер, а значит, эти препараты могут считаться предпочтительными при таких поражениях [50].

Таким образом, кроме перечисленных стандартных подходов, основанных на стратификации пациентов на группы риска, существуют еще и особые, рассчитанные на состояния, требующие индивидуальной оценки и подхода (метастазы в кости, головной мозг, саркоматозный вариант опухоли и др.). У иммунотерапии есть высокий потенциал, позволяющий купировать прогрессирование болезни и в этих случаях.

II.3. Выводы и перспективы иммунотерапии мПКР

В настоящее время комбинированная терапия в форматах IO-IO и IO-TKI представляет собой основу лечения метастатического почечно-клеточного рака. В отличие от других онкологических заболеваний, при ПКР отсутствуют какие-либо биомаркеры, которые могут определять тактику борьбы с болезнью. Это – основная сложность персонализации терапии, в том числе и иммунными препаратами.

Независимо от группы риска, прогноза, опухолевой нагрузки и общего статуса больного комбинация одного или двух ингибиторов контрольных точек и ингибиторов тирозинкиназы (IO-TKI/IO-IO) в различных вариантах показала свою максимальную эффективность. Выбор между вариантами терапии групп IO и TKI зависит от степени их воздействия на очаги различной локализации и от потенциальных побочных эффектов.

В настоящее время проводится много исследований, имеющих целью поиск новых биомаркеров, которые могли бы помочь стратифицировать больных раком почки для определения протокола оптимального лечения иммунными препаратами (между собой или в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы).

III. Иммунотерапия при раке простаты

Рак предстательной железы (РПЖ) традиционно считается нечувствительным к иммунотетрапевтическому воздействию. Тем не менее попытки модулирования иммунной системы больного РПЖ (преимущественно на запущенных стадиях) все же предпринимались. В частности, еще недавно в рекомендации по терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мКРРПЖ) входила вакцина.

В целом, иммунотерапия в онкологии основана на реактивизации компрометированной иммунной системы, действие которой может быть усилено системным воздействием (например, химерным антигенным рецептором Т-клетки [CAR Ts], биспецифическими антителами [BiTEs] и т.д.). Иммунотерапия имеет высокую эффективность по сравнению с фармакологической терапией рака благодаря таргетному воздействию при таких видах рака как меланома, рак легких, лейкоз и рак почки [51]. Иммунноредактирование и селективное воздействие на клетки РПЖ потенциально приводят к росту менее иммуногенных, устойчивых к апоптозу неопластических клеток простаты. В имя этой цели врачи сосредоточили свои усилия на выявлении новых сочетаний препаратов и оценке иммунотерапии РПЖ в комбинаторных условиях.

III.1. Ингибиторы контрольных точек при раке простаты

Воздействие на коингибирующие пути Т-клеток (контрольные точки) вызывает противоопухолевый ответ путем смещения баланса от ингибирования Т-клеток такими молекулами как LAG-3, PD-1, TIM-3 и CTLA-4 к усилению провоспалительных состояний, которые ингибируют рост опухоли [52]. Клинические испытания ниволумаба у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (мКРРПЖ) не выявили значительных объективных показателей ответа. Впоследствии клинические исследования пембролизумаба, другого моноклонального антитела против PD-1, у пациентов с мКРРПЖ, оказались неэффективными, что указывает на то, что применения ингибиторов PD-1 в качестве отдельных препаратов и использования экспрессии PD-L1 в качестве маркера для установления чувствительности к блокадной терапии PD-1 недостаточно для лечения распространенного РПЖ. [53]. В то же время пациенты, у которых мКРРПЖ характеризуется высокой внутриопухолевой плотностью CD8+ Т-клеток, имели благоприятные ответы на антитела, нацеленные на CTLA-4 (ипилимумаб). Долгосрочное исследование пациентов с мКРРПЖ, получавших ипилимумаб, показало благоприятные показатели общей выживаемости (ОВ) через 3, 4 и 5 лет – они были примерно в два-три раза выше, чем у пациентов в контрольной группе, что указывает на пользу иммунотерапии у этих пациентов в перспективе [54]. Ограниченная активность ингибирования контрольных точек одним агентом у пациентов предполагает необходимость комбинированной терапии. Чтобы расширить преимущества иммунотерапии, блокада двойной контрольной точки была оценена в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании CheckMate 650. В этом исследовании оценивались эффективность ипилимумаба/ниволумаба по сравнению с монотерапией ипилимумабом и стандартной химиотерапией кабазитакселом. Лечение ипилимумабом (3 мг/кг) и ниволумабом (1 мг/кг) показало самый высокий общий уровень ответа (19,5% против 12,2%) и уровень полного ответа (4,9% против 0%) по сравнению с кабазитакселом по длительной продолжительности рентгенологического ответа (6,5 месяцев по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение), что

свидетельствует о значимой клинической активности у этих пациентов. Ожидается, что благодаря продолжающимся клиническим испытаниям в различных комбинаторных условиях ICB продемонстрирует улучшение ОВ у пациентов с РПЖ [55].

Следующим этапом оценки эффективности комбинированного лечения при мКРРПЖ стала оценка усиления лечения в исследовании CONTACT-2. В нем 507 пациентов были разделены на 2 группы – первая получала кабозантиниб (ингибитор тирозинконазы) и атезолизумаб (PD-L1-ингибитор), вторая – антиандрогены второго поколения. После 14,3 месяцев наблюдения было отмечено снижение риска прогрессирования и риска смерти на 35% в группе, получавшей кабозантиниб и атезолизумаб. У этих больных выживаемость без прогрессирования составила 6,3 месяца (в группе антиандрогенов – 4,2 месяца, HR=0,65, p=0,0007).

III.2. Вакцины

Большинство противораковых вакцин состоят из пептидов ДНК/РНК, которые вызывают антигенспецифический иммунный ответ посредством презентации антигена и активации наивных Т-клеток. Обычно таргетные антигены при разработке вакцины против РПЖ воздействуют на одну из молекул: кислую фосфатазу простаты (PAP), простатспецифический антиген (ПСА), простатспецифический мембранный антиген (ПСМА), антиген стволовых клеток простаты (PSCA) или шеститрансмембранный эпителиальный антиген простаты-1 (STEAP1).

Одним из наиболее распространенных вариантов такого рода являются противораковые вакцины на основе ДНК. В качестве таковых используются плазмиды кольцевой ДНК, кодирующие опухолевые антигены, активно поглощаются антигенпрезентирующими клетками (APC) для активации адаптивного иммунитета посредством главного комплекса гистосовместимости (MHC) классов I и II, ограничивающего презентацию антигена CD8+ и CD4+Т-клетки. Эти векторы также оказывают анадъювантный эффект через путь TLR924 или циклической GMP-AMP-синтазы (cGAS)-STING25 благодаря их неметилированной ДНК CpG. ДНК-вакцина pTVG-AR нацелена на домен связывания лиганда Review AR (AR LBD). В настоящее время проводится рандомизированное исследование II фазы по оценке этих двух вакцин в сочетании с пембролизумабом при метастатическом кастрационно-резистентном раке простаты. Исследование пациентов с мРПЖ, чувствительных к кастрации, получавших АДТ, показало, что pTVG-AR обеспечивает противоопухолевый иммунитет Th1-типа у 47% пациентов, обещая значительно более продолжительную выживаемость без прогрессирования заболевания [56].

В отличие от ДНК-вакцин, мРНК-вакцины имеют ряд несколько иных преимуществ. Они хорошо переносятся, не имеют онкогенного риска, высокоспецифичны и иммуногенны независимо от гаплотипа MHC и не требуют транслокации в ядро для активации. CV9103 представляет собой мРНК, кодирующую PSA, PSMA, PSCA и STEAP1. Дальнейшая разработка мРНК-вакцин, кодирующих специфические высокоиммуногенные антигены РПЖ, может оказаться весьма перспективной, фактически открывая новый вид терапевтического вмешательства.

Сферические нуклеиновые кислоты представляют собой класс наноструктур, содержащих CpG-олигонуклеотиды в качестве адъюванта и антигены опухоли простаты ПСА, ПСМА и PAP, которые улучшают перекрестное праймирование противоопухолевых CD8+Т-клеток на моделях РПЖ. Фаза I/II испытания вакцины, слитой с ДНК, кодирующей домен фрагмента С столбнячного токсина, связанный с HLA-A2-связывающим эпитопом ПСМА, показала специфические CD4+ и CD8+ Т-клеточные противоопухолевые реакции у пациентов с КРРПЖ.

Использование аденовирусов в вакцинах против рака оказалось предпочтительным из-за их эписомальной геномной природы, снижающей вероятность инсерционного мутагенеза. Фаза I клинических испытаний вакцины TriAdeno, состоящей из векторов Ad5, кодирующих антигены CEA, MUC-1 и Brachyury, продемонстрировала значительную активацию ответов Т-клеток CD4+ и/или CD8+ у пациентов с мКРРПЖ без антигенной конкуренции [57]. Вакцина Ad5-PSA находится на стадии II исследования (NCT00583024). Возможно, она улучшит реакцию Т-клеток против ПСА в гормонорефрактерных случаях и позволит ингибировать рецидивы заболевания у пациентов с РПЖ.

Сипулейцел-Т (Sipuleucel-T) — это адендритноклеточная (DC) вакцина, состоящая из PA2024 (PAP) с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и являющаяся единственной одобренной активной клеточной иммунотерапией для мКРРПЖ. Введение Сипулейцел-Т пациентам перед простатэктомией индуцировало устойчивый иммунный ответ, связанный с В-клетками, снижение уровня ПСА и улучшение общей выживаемости. Рандомизированное исследование II фазы оценивало комбинацию Сипулейцела-Т с добавлением или без добавления гомеостатического цитокина интерлейкина-7 (IL-7) и показало значительное увеличение популяций лимфоцитов и усиление иммунных ответов со снижением уровня ПСА у пациентов, получавших комбинацию препаратов [58].

Вакцина PROSTVAC (PSA-TRICOM) – это рекомбинантная вирусная вакцина, нацеленная на ПСА и включающая костномодулирующие молекулы B7.1, ICAM-1 и LFA-3. Клинические исследования на пациентах с чувствительностью к кастрации и КРРПЖ показывают, что вакцина эффективно активирует цитотоксические Т-лимфоциты при воздействии антигена [59]. Другие комбинации включают неоадъювантные/адъювантные ингибиторы иммунных

контрольных точек с доцетакселом, ипилимумабом (NCT02506114) и рекомбинантной авипоксвирусной вакциной CV301, вирусной вакциной, нацеленной на муцин-1, перспективные в лечении РПЖ.

Персонализированная вакцина против рака, как и персонализированная медицина в целом, длительное время рассматривалась как оптимальное решение для пациентов. Однако сложности определения индивидуального подхода и разработки таких вакцин «под пациента» поставили под сомнение возможность их массового клинического использования. Концепция персонализированной пептидной вакцинации (PPV) предполагает скрининг соответствующих опухолевых антигенов и выбор подходящих пептидов для использования в вакцинации пациентов. При мКРРПЖ PPV снижает уровень ПСА и производит клеточные и гуморальную иммунную активацию. Исследование фазы II, посвященное PPV в сочетании с низкими дозами циклофосфамида при мКРРПЖ, показало некоторое снижение уровня ПСА у небольшого числа пациентов, хотя разницы в общей выживаемости не было отмечено. Кроме того, тестируются также мультипептидные вакцины, например, KRM-20. Эта вакцина из 20 пептидов в сочетании с дексаметазоном и доцетакселом увеличивала количество пептид-специфичных цитотоксических (IFNg-положительных) Т-клеток и антител, но не влияла на ВБП или общую выживаемость [60]. Традиционный подход к выбору пептидов для PPV требует первичного скрининга пептидов перед вакцинацией для оценки эффективности их прайминга Т-клеток, а также во избежание побочных реакций. Более того, выбор нескольких эпитопов для PPV может также снизить вероятность образования антиген-негативных клонов или ухода опухоли, что делает мультипептидную вакцинацию более эффективной. Предполагается, что изменения для обхода иммунной толерантности, такие как разработка химерных вакцин, называемых «ксеноантигены», кодирующих неаутоантигены, повысят эффективность лечения в клинических условиях. Наконец, стратификация для распознавания возникающей опухоли с улучшенными системами доставки может помочь создать более эффективные противоопухолевые вакцины для лечения «холодных» опухолей, – как раз таких, как РПЖ.

Еще одно перспективное направление иммунотерапии в онкоурологии и, в частности, лечении распространенного РПЖ – CAR Т-клеточная терапия. CAR Т-клетки оснащены рецепторами опухолеспецифических антигенов на их поверхности, что способствует целенаправленному уничтожению опухолевых клеток. Независимые от человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) Т-клетки CAR распознают интактные антигены и оказывают стойкий эффект, превращаясь в Т-клетки памяти. На эффективность CAR-Т-терапии влияет выбор идеального опухолевого антигена, а также экспансия, дифференцировка и персистенция Т-клеток в организме пациента.

Потенциально для клинического применения могут подойти несколько вариантов CAR Т-клеточной терапии: ПСМА CAR Т-терапия, EpCAM CAR Т-терапия, NK CAR-терапия. Указываемые в названии метода молекулы являются таргетными для действующих клеток. Несмотря на клинический успех CAR Т-терапии в борьбе с некоторыми злокачественными новообразованиями, здесь имеют место и побочные эффекты (такие, как неконтролируемые провоспалительные реакции, связанные с высвобождением цитокинов, ускользанием антигена, эффекты вне опухоли). Также требуют доработки оптимальный режим введения, схемы лечения и комбинации с другими методами терапии.

Заключение

Только за последний год в лечении рака мочевого пузыря произошло достаточно много изменений как в диагностике, так и в лечении этого заболевания на любых его стадиях. Конгресс ASCO подробно их осветил и подытожил, задав тенденции к дальнейшему развитию. Обобщая результаты недавних исследований в области иммунотерапии в целом и эффективности пембролизумаба в частности, на конгрессе ASCO 2024 было сообщено, что внедрение препаратов группы ICPI (immune check-point inhibitors) является наиболее важным достижением в лечении уротелиальных опухолей за последние 30 лет вследствие их относительно хорошей переносимости и эффективности. В настоящее время FDA одобрено 5 препаратов из группы ICPI в качестве второй линии системной терапии. Медиана общей выживаемости при их применении составляет в среднем 7–11 месяцев с частотой общего ответа 15–21%. Кроме того, FDA одобрено 2 препарата из этой же группы в качестве терапии первой линии при невозможности использования цисплатина. Ожидается, что и ближайшие годы будут насыщены новой информацией по диагностике и лечению всех форм данного заболевания.

Несмотря на наличие нескольких эффективных схем комбинированного лечения метастатического рака почки с участием иммунологических препаратов, выбор лекарственных средств до сих пор основывается на выделении групп риска, каковой подход был предложен более 20 лет назад. Но ведь существуют и иные критерии отбора для того или иного варианта лечения: например, основанные на объеме метастатического поражения, скорости прогрессирования заболевания, выраженности сопутствующей патологии и прочих факторах. Очевидно, что преимущество в лечении мПКР имеют комбинированные подходы, но к сожалению, пока не проводилось сравнительных исследований, в которых оценивалось бы превосходство той или иной схемы лечения. Возможно, ближайшие публикации предоставят нам дополнительные сведения об этом.

Иммунотерапия не является стандартом лечения РПЖ, в последнее время уступив место даже в терапии кастрационно-резистентных форм таким группам препаратов, как таксаны, новые антиандрогены, ингибиторы PARP и альфа-эмиттеры. Тем не менее разработки новых препаратов ведутся. В этом направлении потенциальными эффектами могут обладать не только ингибиторы контрольных точек, но и различные вакцины, CAR T-клеточная терапия и прочие варианты проведения иммунотерапии при раке предстательной железы.

Литература

1. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs // 2016. – 4th ed.
2. *Paner G.P., Stadler W.M., Hansel D.E., et al.* Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers // Eur. Urol. – 2018. – Vol. 73, № 4. – P. 560–569.
3. *Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H., et al.* Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer // Cell. – 2018. – Vol. 174, № 4. – P. 1033.
4. *Warrick J.I., Sjödahl G., Kaag M., et al.* Intratumoral Heterogeneity of Bladder Cancer by Molecular Subtypes and Histologic Variants // Eur. Urol. – 2019. – Vol. 75, № 1. – P. 18–22.
5. *Lamm D.L., Morales A.* A BCG success story: From prevention of tuberculosis to optimal bladder cancer treatment // Vaccine. – 2021. – Vol. 39, № 50. – P. 7308–7318.
6. *Malmstrom P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E., et al.* An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 56. – P. 247.
7. *Böhle A., Jocham D., Bock P.R.* Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity // J. Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 90.
8. *Wang S.* Evaluating the KEYNOTE-057 trial's findings: addressing demographic, methodological, and economic considerations. Lancet Oncol // 2024. – Vol. 25, № 8. – P. e335.
9. *Montgomery J., Lybbert D., Sana S., et al.* Urinary bother, Urinalysis, and Two-Year Efficacy Follow-Up Results of Phase I Trial of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Combined with Intravenous Pembrolizumab in Recurrent or Persistent High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer after Previous Bacillus Calmette-Guérin Treatment // Clin. Genitourin. Cancer. – 2024. – Vol. 22, № 3. – P. 102059.
10. *Meghani K., Cooley L.F., Choy B., et al.* First-in-human Intravesical Delivery of Pembrolizumab Identifies Immune Activation in Bladder Cancer Unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin // Eur Urol. – 2022. – Vol. 82, № 6. – P. 602–610.
11. *Peyton C.C., Tang D., Reich R.R., et al.* Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 1, № 4(11). – P. 1535–1542.
12. *Hanna N., Trinh Q.D., Seisen T., et al.* Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer in the Current Real World Setting in the USA // Eur. Urol. Oncol. – 2018. – Vol. 1, № 1. – P. 83–90.
13. *Necchi A., Anichini A., Raggi D., et al.* Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study // J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 34. – P. 3353–3360.
14. *Apolo A.B., Milowsky M.I., Kim L., et al.* Eligibility and Radiologic Assessment in Adjuvant Clinical Trials in Bladder Cancer // JAMA Oncol. – 2019. – Vol. 5, № 12. – P. 1790–1798.
15. *Powles T., Bellmunt J,, Comperat E., et al.* ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma // Ann. Oncol. – 2024. – Vol. 35, № 6. – P. 485–490.
16. *Apolo A.B.* ASCO GU 2019: Pembrolizumab in Muscle-Invasive and Locally Advanced Urothelial Carcinoma–AMBASSADOR versus Observation // 2019. – Available online: urotoday.com.
17. *Hassler M.R., Bray F., Catto J.W.F., et al.* Molecular Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Era of Next-generation Sequencing: A Systematic Review of the Current Literature // Eur Urol. – 2020. – Vol. 78, № 2. – P. 209–220.
18. *Bandini M., Ross J.S., Raggi D., et al.* Predicting the Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2021. – Vol. 113, № 1. – P. 48–53.
19. *Labadie B.W., Balar A.V., Luke J.J.* Immune Checkpoint Inhibitors for Genitourinary Cancers: Treatment Indications, Investigational Approaches and Biomarkers. Cancers (Basel) // 2021. – Vol. 13, № 21. – P. 5415.
20. *Balar A.V., Castellano D.E., Grivas P., et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up // Ann. Oncol. – 2023. – Vol. 34, № 3. – P. 289–299.
21. *Gourd E.* EMA restricts use of anti-PD-1 drugs for bladder cancer // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 341.
22. *Powles T., Park S.H., Caserta C., et al.* Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up // J. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 41, № 19. – P. 3486–3492.
23. *Grivas P.* // ASCO 2024 Genitourinary Cancers Symposium. – Abstract No:697.
24. *Шевчук И.М., Нюшко К.М., Алексеев Б.Я.* Эффективность авелумаба в терапии онкоурологических заболеваний Результаты регистрационных исследований и собственный опыт // Онкоурология. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 169–177.

25. *Necchi A.* Fierce-21: Phase II Study of Vofatamab, a Selective Inhibitor of FGFR3, as Salvage Therapy in Metastatic Urothelial Carcinoma // ASCO 2019 Genitourinary Cancers Symposium.

26. *Siefker-Radtke A.O., Lugowska I., K. Tupikowski K., et al.* Clinical activity of vofatamab (V), an FGFR3 selective antibody in combination with pembrolizumab (P) in metastatic urothelial carcinoma (mUC), updated interim analysis of FIERCE-22 // Ann. Oncol. – 2019. – Vol. 30, Suppl. 5. – P. 917.

27. *Sheng X.* A phase II study of RC48-ADC in HER2-positive patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma // ASCO 2019. – Abstract No:4509.

28. *Pal S.K., Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J.H., et al.* Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations // Cancer Discov. – 2018. – Vol. 8, № 7. – P. 812–821.

29. *Peng J.P., Sridhar S., Siefker-Radtke A.O., et al.* Targeting the FGFR Pathway in Urothelial Carcinoma: the Future Is Now // Curr. Treat. Options Oncol. – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 1269–1287.

30. *Grivas P., Loriot Y., Morales-Barrera R., et al.* Efficacy and safety of rucaparib in previously treated, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from a phase 2, open-label trial (ATLAS) // BMC Cancer. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 593.

31. *Powles T., Valderrama B.P., Gupta S.* Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer // N. Engl. J. Med. – 2024. – Vol. 390, № 10. – P. 875–888.

32. *van der Heijden M.S., Sonpavde G., Powles T., et al.* Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma // N. Engl. J. Med. – 2023. – Vol. 389, № 19. – P. 1778–1789.

33. *Giudice G.C., Sonpavde G.P.* Vaccine approaches to treat urothelial cancer // Hum. Vaccin. Immunother. – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 2379086.

34. *Hennessy M., Wahba A., Felix K., et al.* Bempegaldesleukin (BEMPEG; NKTR-214) efficacy as a single agent and in combination with checkpoint-inhibitor therapy in mouse models of osteosarcoma // Int. J. Cancer. – 2021. – Vol. 148, № 8. – P. 1928–1937.

35. *Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., et al.* Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis // J. Urol. – 2004. – Vol. 171. – P. 1071–1076.

36. *Baston C., Parosanu A.I., Stanciu I-M., Nitipir C.* Metastatic Kidney Cancer: Does the Location of the Metastases Matter? Moving towards Personalized Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12. – P. 1111.

37. *Powles T., Tomczak P., Park S.H., et al.* Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 1133–1144.

38. *Shapiro D.D., Dolan B., Laklouk I.A., et al.* Understanding the Tumor Immune Microenvironment in Renal Cell Carcinoma // Cancers. – 2023. – Vol. 15. – P. 2500.

39. *Anghelone A., Strusi A., Scala A.* 2023 ASCO genitourinary cancers symposium: Focus on renal cell carcinoma // Expert Rev. Anticancer. Ther. – 2023. – Vol. 23. – P. 669–672.

40. *Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B., et al.* Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: First-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma // Ann. Oncol. – 2020. Vol. 31. – P. 1030–1039.

41. *Gebrael G., Sahu K.K., Agarwal N., Maughan B.L.* Update on combined immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma // Hum. Vaccines Immunother. – 2023. – Vol. 19. – P. 2193528.

42. *Watson G.A., Doi J., Hansen A.R., Spreafico A.* Novel strategies in immune checkpoint inhibitor drug development: How far are we from the paradigm shift? // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2020. – Vol. 86. – P. 1753–1768.

43. *Guer M., Janitzky A., Schostak M.* On-treatment risk model for predicting treatment response in advanced renal cell carcinoma // World J. Urol. – 2023. – Vol. 41. – P. 2735–2742.

44. *Albiges L., Tannir N.M., Burotto, M., et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial // ESMO Open. – 2020. – Vol. 5. – P. e001079.

45. *George S., Bourlon M.T., Chacon M.R., et al.* Subcutaneous nivolumab (NIVO SC) vs intravenous nivolumab (NIVO IV) in patients with previously treated advanced or metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Pharmacokinetics (PK), efficacy, and safety results from CheckMate 67T // ASCO 2024 Genitourinary Cancers Symposium. – Abstract No:LBA360.

46. *Sahoo T.P., Desai C., Agarwal S., et al.* ExPert ConsEnsus on the management of Advanced clear-cell RenaL celL carcinoma: INDIAn Perspective (PEARL-INDIA) // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23. – P. 737.

47. *Rini B.I., Brugarolas J., Atkins M.B.* Navigating and adapting care integrating immunotherapy, antiangiogenic therapy, and combinations in patients with advanced renal cell carcinoma // J. Immunother. Cancer. – 2023. – Vol. 11. – P. e006361.

48. *Grimaldo-Roque H.J., Martinez-Castaneda E.A., Morales-Garcia M.G., et al.* Impact of the Discordance between Scales of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium in Patients' Prognosis with Metastatic Renal Cancer // World J. Oncol. – 2022. – Vol. 13. – P. 53–58.

49. *Wei H.; Miao J., Cui J., et al.* The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: Analysis based on the SEER database // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11. – P. 17822.

50. *Hirsch L., Chanza N.M., Farah S., et al.* Clinical Activity and Safety of Cabozantinib for Brain Metastases in Patients with Renal Cell Carcinoma // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7. – P. 1815–1823.
51. *Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P.* Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy // Cancer Discov. – 2018. – Vol. 8. – P. 1069–1086.
52. *Schildberg F.A., Klein S.R., Freeman G.J., Sharpe A.H.* Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family // Immunity. – 2016. – Vol. 44. – P. 955–972.
53. *Antonarakis E.S., Piulats J.M., Gross-Goupil M., et al.* Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38. – P. 395–405.
54. *Fizazi K., Drake C.G., Beer T.M., et al.* Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors // Eur. Urol. – 2020. – Vol. 78. – P. 822–830.
55. *Sharma P., Krainer M., Saad F.* Nivolumab plus ipilimumab for the treatment of post-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Additional results from the randomized phase 2 CheckMate 650 trial // J. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 41. – P. 22.
56. *Kyriakopoulos C.E., Eickhoff J.C., Ferrari A.C.* Multicenter Phase I Trial of a DNA Vaccine Encoding the Androgen Receptor Ligand-binding Domain (pTVG-AR, MVI-118) in Patients with Metastatic Prostate Cancer // Clin. Cancer Res. – 2020. – Vol. 26. – P. 5162–5171.
57. *Bilusic M., McMahon S., Madan R.A.* Phase I study of a multitargeted recombinant Ad5 PSA/MUC-1/brachyury-based immunotherapy vaccine in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) // J. Immunother. Cancer. – 2021. – Vol. 9. – P. e002374.
58. *Pachynski R.K., Morishima C., Szmulewitz R.* IL-7 expands lymphocyte populations and enhances immune responses to sipuleucel-T in patients with metastatic castrationresistant prostate cancer (mCRPC) // J. Immunother. Cancer. – 2021. – Vol. 9. – P. e002903.
59. *Parsons J.K., Pinto P.A., Pavlovich C.P., et al.* A Randomized, Double-blind, Phase II Trial of PSA-TRICOM (PROSTVAC) in Patients with Localized Prostate Cancer: The Immunotherapy to Prevent Progression on Active Surveillance Study // Eur. Urol. Focus. – 2018. – Vol. 4. – P. 636–638.
60. *Noguchi M., Arai G., Egawa S., et al.* Mixed 20-peptide cancer vaccine in combination with docetaxel and dexamethasone for castration-resistant prostate cancer: a randomized phase II trial // Cancer Immunol. Immunother. – 2020. – Vol. 69. – P.847–857.

References

1. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2016; 4th ed.
2. *Paner G.P., Stadler W.M., Hansel D.E., et al.* Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. Eur. Urol. 2018; 73(4): 560-569.
3. *Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H., et al.* Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. Cell. 2018; 174(4): 1033.
4. *Warrick J.I., Sjödahl G., Kaag M., et al.* Intratumoral Heterogeneity of Bladder Cancer by Molecular Subtypes and Histologic Variants. Eur. Urol. 2019; 75(1): 18-22.
5. *Lamm D.L., Morales A.* A BCG success story: From prevention of tuberculosis to optimal bladder cancer treatment. Vaccine. 2021; 39(50): 7308–7318.
6. *Malmstrom P.U., Sylvester R.J., Crawford D.E., et al.* An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur. Urol. 2009; 56: 247.
7. *Böhle A., Jocham D., Bock P.R.* Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J. Urol. 2003; 169: 90.
8. *Wang S.* Evaluating the KEYNOTE-057 trial's findings: addressing demographic, methodological, and economic considerations. Lancet Oncol. 2024; 25(8): e335.
9. *Montgomery J., Lybbert D., Sana S., et al.* Urinary bother, Urinalysis, and Two-Year Efficacy Follow-Up Results of Phase I Trial of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Combined with Intravenous Pembrolizumab in Recurrent or Persistent High-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer after Previous Bacillus Calmette-Guérin Treatment. Clin. Genitourin. Cancer. 2024; 22(3): 102059.
10. *Meghani K., Cooley L.F., Choy B., et al.* First-in-human Intravesical Delivery of Pembrolizumab Identifies Immune Activation in Bladder Cancer Unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin. Eur Urol. 2022; 82(6): 602-610.
11. *Peyton C.C., Tang D., Reich R.R., et al.* Downstaging and Survival Outcomes Associated With Neoadjuvant Chemotherapy Regimens Among Patients Treated With Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. JAMA Oncol. 2018;1; 4(11): 1535-1542.
12. *Hanna N., Trinh Q.D., Seisen T., et al.* Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer in the Current Real World Setting in the USA. Eur. Urol. Oncol. 2018; 1(1): 83-90.
13. *Necchi A., Anichini A., Raggi D., et al.* Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients With Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. J. Clin. Oncol. 2018; 36(34): 3353-3360.

14. *Apolo A.B., Milowsky M.I., Kim L., et al.* Eligibility and Radiologic Assessment in Adjuvant Clinical Trials in Bladder Cancer. JAMA Oncol. 2019; 5(12): 1790-1798.
15. *Powles T., Bellmunt J,, Comperat E., et al.* ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann. Oncol. 2024; 35(6): 485-490.
16. *Apolo A.B.* ASCO GU 2019: Pembrolizumab in Muscle-Invasive and Locally Advanced Urothelial Carcinoma–AMBASSADOR versus Observation. 2019. Available online: urotoday.com.
17. *Hassler M.R., Bray F., Catto J.W.F., et al.* Molecular Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Era of Next-generation Sequencing: A Systematic Review of the Current Literature. Eur Urol. 2020. ; 78(2): 209-220.
18. *Bandini M., Ross J.S., Raggi D., et al.* Predicting the Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Pembrolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2021; 113(1): 48-53.
19. *Labadie B.W., Balar A.V., Luke J.J.* Immune Checkpoint Inhibitors for Genitourinary Cancers: Treatment Indications, Investigational Approaches and Biomarkers. Cancers (Basel). 2021; 13(21): 5415.
20. *Balar A.V., Castellano D.E., Grivas P., et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. Ann. Oncol. 2023; 34(3): 289-299.
21. *Gourd E.* EMA restricts use of anti-PD-1 drugs for bladder cancer. Lancet Oncol. 2018; 19(7): 341.
22. *Powles T., Park S.H., Caserta C., et al.* Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up. J. Clin. Oncol. 2023;41(19): 3486-3492.
23. *Grivas P.* ASCO 2024 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract No:697.
24. [*SHevchuk I.M., Nyushko K.M., Alekseev B.YA.* Effektivnost' avelumaba v terapii onkourologicheskih zabolevanij Rezul'taty registracion-nyh issledovanij i sobstvennyj opyt. Onkourologiya. 2023; 19(1): 169-177 (In Russ.)].
25. *Necchi A.* Fierce-21: Phase II Study of Vofatamab, a Selective Inhibitor of FGFR3, as Salvage Therapy in Metastatic Urothelial Carcinoma. ASCO 2019 Genitourinary Cancers Symposium.
26. *Siefker-Radtke A.O., Lugowska I., K. Tupikowski K., et al.* Clinical activity of vofatamab (V), an FGFR3 selective antibody in combination with pembrolizumab (P) in metastatic urothelial carcinoma (mUC), updated interim analysis of FIERCE-22. Ann. Oncol. 2019; 30, Suppl.5% 917.
27. *Sheng X.* A phase II study of RC48-ADC in HER2-positive patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. ASCO 2019. Abstract No:4509.
28. *Pal S.K., Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J.H., et al.* Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. Cancer Discov. 2018; 8(7): 812-821.
29. *Peng J.P., Sridhar S., Siefker-Radtke A.O., et al.* Targeting the FGFR Pathway in Urothelial Carcinoma: the Future Is Now. Curr. Treat. Options Oncol. 2022; 23(9): 1269-1287.
30. *Grivas P., Loriot Y., Morales-Barrera R., et al.* Efficacy and safety of rucaparib in previously treated, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from a phase 2, open-label trial (ATLAS). BMC Cancer. 2021; 21(1): 593.
31. *Powles T., Valderrama B.P., Gupta S.* Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N. Engl. J. Med. 2024; 390(10): 875-888.
32. *van der Heijden M.S., Sonpavde G., Powles T., et al.* Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. N. Engl. J. Med. 2023; 389(19): 1778-1789.
33. *Giudice G.C., Sonpavde G.P.* Vaccine approaches to treat urothelial cancer. Hum. Vaccin. Immunother. 2024; 20(1): 2379086.
34. *Hennessy M., Wahba A., Felix K., et al.* Bempegaldesleukin (BEMPEG; NKTR-214) efficacy as a single agent and in combination with checkpoint-inhibitor therapy in mouse models of osteosarcoma. Int. J. Cancer. 2021; 148(8): 1928-1937.
35. *Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., et al.* Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis. J. Urol. 2004; 171: 1071-1076.
36. *Baston C., Parosanu A.I., Stanciu I-M., Nitipir C.* Metastatic Kidney Cancer: Does the Location of the Metastases Matter? Moving towards Personalized Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. Biomedicines. 2024; 12: 1111.
37. *Powles T., Tomczak P., Park S.H., et al.* Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022; 23(9): 1133-1144.
38. *Shapiro D.D., Dolan B., Laklouk I.A., et al.* Understanding the Tumor Immune Microenvironment in Renal Cell Carcinoma. Cancers. 2023; 15: 2500.
39. *Anghelone A., Strusi A., Scala A.* 2023 ASCO genitourinary cancers symposium: Focus on renal cell carcinoma. Expert Rev. Anticancer. Ther. 2023; 23: 669-672.
40. *Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B., et al.* Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: First-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Ann. Oncol. 2020; 31: 1030-1039.
41. *Gebrael G., Sahu K.K., Agarwal N., Maughan B.L.* Update on combined immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma Hum. Vaccines Immunother. 2023; 19: 2193528.
42. *Watson G.A., Doi J., Hansen A.R., Spreafico A.* Novel strategies in immune checkpoint inhibitor drug development: How far are we from the paradigm shift? Br. J. Clin. Pharmacol. 2020; 86: 1753-1768.

43. *Guer M., Janitzky A., Schostak M.* On-treatment risk model for predicting treatment response in advanced renal cell carcinoma. World J. Urol. 2023; 41: 2735-2742.

44. *Albiges L., Tannir N.M., Burotto, M., et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open. 2020; 5: e001079.

45. *George S., Bourlon M.T., Chacon M.R., et al.* Subcutaneous nivolumab (NIVO SC) vs intravenous nivolumab (NIVO IV) in patients with previously treated advanced or metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Pharmacokinetics (PK), efficacy, and safety results from CheckMate 67T. ASCO 2024 Genitourinary Cancers Symposium. Abstract No: LBA360.

46. *Sahoo T.P., Desai C., Agarwal S., et al.* ExPert ConsEnsus on the management of Advanced clear-cell RenaL celL carcinoma: INDIAn Perspective (PEARL-INDIA). BMC Cancer. 2023; 23: 737.

47. *Rini B.I., Brugarolas J., Atkins M.B.* Navigating and adapting care integrating immunotherapy, antiangiogenic therapy, and combinations in patients with advanced renal cell carcinoma. J. Immunother. Cancer. 2023; 11: e006361.

48. *Grimaldo-Roque H.J., Martinez-Castaneda E.A., Morales-Garcia M.G., et al.* Impact of the Discordance between Scales of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium in Patients' Prognosis with Metastatic Renal Cancer. World J. Oncol. 2022; 13: 53-58.

49. *Wei H.; Miao J., Cui J., et al.* The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: Analysis based on the SEER database. Sci. Rep. 2021; 11: 17822.

50. *Hirsch L., Chanza N.M., Farah S., et al.* Clinical Activity and Safety of Cabozantinib for Brain Metastases in Patients with Renal Cell Carcinoma. JAMA Oncol. 2021; 7: 1815-1823.

51. *Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P.* Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer Discov. 2018; 8: 1069-1086.

52. *Schildberg F.A., Klein S.R., Freeman G.J., Sharpe A.H.* Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. Immunity. 2016; 44: 955-972.

53. *Antonarakis E.S., Piulats J.M., Gross-Goupil M., et al.* Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. J. Clin. Oncol. 2020; 38: 395-405.

54. *Fizazi K., Drake C.G., Beer T.M., et al.* Final Analysis of the Ipilimumab Versus Placebo Following Radiotherapy Phase III Trial in Postdocetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Identifies an Excess of Long-term Survivors. Eur. Urol. 2020; 78: 822-830.

55. *Sharma P., Krainer M., Saad F.* Nivolumab plus ipilimumab for the treatment of post-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Additional results from the randomized phase 2 CheckMate 650 trial. J. Clin. Oncol. 2023; 41: 22.

56. *Kyriakopoulos C.E., Eickhoff J.C., Ferrari A.C.* Multicenter Phase I Trial of a DNA Vaccine Encoding the Androgen Receptor Ligand-binding Domain (pTVG-AR, MVI-118) in Patients with Metastatic Prostate Cancer. Clin. Cancer Res. 2020; 26: 5162-5171.

57. *Bilusic M., McMahon S., Madan R.A.* Phase I study of a multitargeted recombinant Ad5 PSA/MUC-1/brachyury-based immunotherapy vaccine in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J. Immunother. Cancer. 2021; 9: e002374.

58. *Pachynski R.K., Morishima C., Szmulewitz R.* IL-7 expands lymphocyte populations and enhances immune responses to sipuleucel-T in patients with metastatic castrationresistant prostate cancer (mCRPC). J. Immunother. Cancer. 2021; 9: e002903.

59. *Parsons J.K., Pinto P.A., Pavlovich C.P., et al.* A Randomized, Double-blind, Phase II Trial of PSA-TRICOM (PROSTVAC) in Patients with Localized Prostate Cancer: The Immunotherapy to Prevent Progression on Active Surveillance Study. Eur. Urol. Focus. 2018; 4: 636-638.

60. *Noguchi M., Arai G., Egawa S., et al.* Mixed 20-peptide cancer vaccine in combination with docetaxel and dexamethasone for castration-resistant prostate cancer: a randomized phase II trial. Cancer Immunol. Immunother. 2020; 69: 847-857.

© М.А. Фролова, М.Б. Стенина, 2024
УДК 618.19-006.6-085
ББК 55.691.3-5
DOI: 10.31917/2503241

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва, Россия)

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.А. Фролова, М.Б. Стенина

TARGETED THERAPY FOR BREAST CANCER

М.А. Фролова
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ,
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.
ORCID: 0000-0002-8149-0085.
М.Б. Стенина
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лекарственной терапии № 1 ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

M.A. Frolova
Doctor of medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy № 1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.
115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID: 0000-0002-8149-0085.
M.B. Stenina
Doctor of medicine, PhD, Leading Researcher, Department of Chemotherapy № 1, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

За последние 25 лет достигнуты значительные успехи в развитии таргетной терапии рака молочной железы (РМЖ). Это стало возможным благодаря бурному развитию молекулярной биологии и, как следствие, более глубокому пониманию факторов, лежащих в основе злокачественной трансформации при различных опухолях в целом и РМЖ в частности. Это способствовало эволюции лечения РМЖ в пользу более персонализированного подхода, основанного на молекулярном профиле опухоли конкретного пациента. В данной статье представлен обзор истории развития таргетной терапии при РМЖ и актуальная информация о ее текущем состоянии.
Ключевые слова: *таргетная терапия, рак молочной железы.*

Over the past 25 years, significant advances have been made in the development of targeted therapy for breast cancer (BC). This has become possible due to the rapid development of molecular biology and, as a result, a deeper understanding of the factors underlying malignant transformation in various tumors in general and BC in particular. This has contributed to the evolution of BC treatment in favor of a more personalized approach based on the molecular profile of a particular patient's tumor. This article provides an overview of the history of targeted therapy for BC and actual information on its current status.
Key words: *targeted therapy, breast cancer.*

Рак молочной железы классифицируется на молекулярном уровне в соответствии со статусом гормональных рецепторов и определенных факторов роста, и эта классификация составляет основу современной диагностики и лечения. Развитие резистентности к лечению и прогрессирование заболевания у части больных побудили исследователей к поиску новых методов лечения. В последние годы большая часть исследований в онкологии была сосредоточена на разработке таргетных препаратов, направленных непосредственно против конкретных молекулярных аномалий. Многообещающие успехи были достигнуты в клинических исследованиях, изучающих эффективность новых таргетных препаратов и их комбинаций с существующими методами лечения при РМЖ. Моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы, конъюгаты антитело-цитостатик, ингибиторы пути PI3K/Akt/mTOR, ингибиторы CDK 4/6, ингибиторы PARP входят в число таргетных препаратов, используемых при лечении РМЖ. В этом обзоре мы постарались представить эволюцию таргетной терапии при РМЖ и ее текущее положение.

Эндокринная терапия

Начиная разговор о таргетной терапии при РМЖ, нельзя не упомянуть такмоксифен, который является первым и наиболее изученным примером таргетной терапии в нашем арсенале. Будучи селективным модулятором эстрогеновых рецепторов (ER), способным конкурентно связываться с ними в клетках РМЖ, тамоксифен улучшает выживаемость больных ранним и метастатическим РМЖ независимо от функции яичников у пременопаузальных и постменопаузальных женщин [1, 2]. В исследованиях 1970-х гг. у женщин в постменопаузе частота ответа на лечение составляла порядка 50–70% при наличии в опухоли ER и рецепторов прогестерона (PR). Напротив, у тех, кто имел ER/PR-отрицательные опухоли, частота ответа составляла менее 10%. Группа исследователей раннего рака молочной железы (EBCTCG) провела метаанализ результатов нескольких адъювантных клинических исследований и сообщила о влиянии тамоксифена на выживаемость пациентов с ER+ РМЖ. Эти результаты показали улучшение 10-летней выживаемости на 10,9% больных с поражением лимфатических узлов (61,4% против 50,5%, p<0,00001) и 5,6% –для больных без поражения лимфатических узлов (78,9% против 73,3%, p<0,00001) [3]. Анализ EBCTCG также показал, что адъювантная терапия тамоксифеном снизила риск развития контралатерального РМЖ на 39% по сравнению с отсутствием адъювантной терапии [2]. Далее были разработаны другие препараты эндокринотерапии, стероидные и нестероидные ингибиторы ароматазы, дегрейдор (разрушитель) ER фулвестрант, которые и по сей день широко используются в лечении как раннего, так и распространенного РМЖ в самостоятельном варианте и в комбинации с другими таргетными препаратами.

Анти-HER2 направленная терапия

Моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназ

Трастузумаб

Открытие трастузумаба, моноклонального антитела (МАТ), которое ингибирует внеклеточный домен рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2), рассматривается как начало новой эры в таргетной терапии РМЖ. HER2 – это трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который опосредует клеточную пролиферацию, выживание, дифференциацию, ангиогенез, инвазию и метастазирование [4]. Гетеродимеризация HER2 с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR/HER1) приводит к фосфорилированию тирозина, что инициирует активацию внутриклеточных сигнальных путей [5]. D.J. Slamon et al. были первыми, кто связал амплификацию гена HER2 с исходами заболевания при раке молочной железы [6]. Они сообщили об амплификации HER2 в 53/189 (28%) проанализированных первичных опухолях молочной железы человека и обнаружили связь с более высоким риском рецидива и смерти. Эти результаты дали четкое обоснование для разработки агентов против HER2 [7]. Первым таким препаратом, который был разработан и одобрен для клинического применения, был трастузумаб, гуманизированное МАТ, направленное против внеклеточного эпитопа HER2 [8]. Связывание трастузумаба с HER2 вызывает снижение регуляции рецептора, подавляя пролиферацию и выживаемость раковых клетках с повышенной экспрессией HER2 [9, 10].

H0648g было пилотным исследованием для оценки эффективности трастузумаба в комбинации с химиотерапией (ХТ) в первой линии лечения метастатического HER2+ РМЖ. Пациенты были рандомизированы в 4 группы лечения. На основе существующих стандартов лечения пациентам, которые ранее получали антрациклины, назначали паклитаксел в монорежиме или в сочетании с трастузумабом. Пациентам, которые не получали ранее антрациклины, назначали антрациклин плюс циклофосфамид в сочетании или без трастузумаба. В ITT-популяции добавление трастузумаба увеличивало время до прогрессирования (ВДП) заболевания с 4,5 до 6,9 мес. (ОР 0,51 (0,41–0,63), p<0,001) [11]. Преимущество было наиболее выраженным для комбинации паклитаксел+трастузумаб. В этой группе лечения медиана ВДП увеличилось с 3,0 мес. при использовании только паклитаксела до 6,9 месяцев при добавлении трастузумаба (ОР 0,38 (0,27–0,53), p<0,001). На основании результатов H0648g трастузумаб получил в 1998 г. одобрение FDA на использование в сочетании с паклитакселом в качестве терапии первой линии для метастатического HER2+ РМЖ [12]. Дальнейшие исследования подтвердили эффективность добавления трастузумаба к

таксанам при метастатическом раке в отношении как БРВ, так и общей выживаемости (ОВ) [13, 14].

После успехов трастузумаба при метастатическом РМЖ началось его изучение при ранних стадиях в качестве адъювантной терапии. BCIRG-006 было исследованием III фазы, в котором оценивалась эффективность добавления трастузумаба к стандартным антрациклиновым и не-антрациклиновым режимам адъювантной терапии. Добавление трастузумаба к адъювантной терапии значительно увеличило БРВ и ОВ как при 5-, так и при 10-летнем анализе [15, 16]. Исследование HERA также оценивало трастузумаб в адъювантной терапии. Пациентам с неметастатическим HER2+ РМЖ назначали адъювантную ХТ с трастузумабом или без него в течение 1 года или 2 лет [17, 18]. Через 10 лет после рандомизации выживаемость без признаков заболевания составила 69% для групп, получавших 1-летний либо 2-летний курс трастузумаба, по сравнению с 63% в группе контроля (ОР 0,76 (0,68–0,86)) [19]. ОВ составила 81% для любой из групп с трастузумабом и 75% – в группе наблюдения. В 2006 г. FDA утвердила трастузумаб в качестве адъювантной терапии раннего HER2+ РМЖ. Подводя итог, можно без преувеличения сказать, что появление трастузумаба имело революционное значение в изменении естественного течения HER2+ РМЖ.

Лапатиниб

Дальнейшие успехи таргетной терапии при РМЖ также связаны с появлением различных классов анти-Her2 направленных препаратов. Значимость HER2 как онкогенного фактора при РМЖ привела к разработке перорально биодоступных малых молекул, которые ингибируют каталитическую активность HER2. Первый ингибитор тирозинкиназы, одобренный для лечения РМЖ, лапатиниб, конкурентно ингибирует EGFR и HER2 с аналогичной аффинностью и, как было показано в доклинических исследованиях, вызывает селективную остановку роста и апоптоз в клеточных линиях РМЖ с повышенной экспрессией HER2 [20]. Рандомизированное исследование III фазы EGF100151 изучало эффективность лапатиниба в сочетании с капецитабином для второй линии терапии распространенного HER2+ РМЖ, который прогрессировал на фоне таксанов, антрациклинов и трастузумаба. Медиана ВДП составила 4,4 месяца при применении только капецитабина и 8,4 месяца – при применении комбинации лапатиниба и капецитабина [21]. В окончательном анализе различия были менее выраженными – 1,9 мес., но все еще статистически значимыми (ОР 0,57 (0,47–0,77), p<0,00013). На основании этих данных FDA в 2007 г. одобрило лапатиниб в сочетании с капецитабином в качестве терапии второй линии для лечения распространенного РМЖ [22]. В дальнейшем лапатиниб изучался в комбинации с эндокринотерапией ± трастузумабом, различными цитостатиками и в качестве двойной таргетной терапии с трастузумабом. Все эти режимы и по сей день используются в клинической практике. Комбинации лапатиниба с различными режимами ХТ изучались также и при раннем РМЖ в качестве нео- и адъювантной терапии. Наиболее крупными исследованиями были NeoALTTO и ALTTO. В исследовании NeoALTTO было показано, что добавление лапатиниба к комбинации трастузумаба и паклитаксела статистически значимо увеличивает частоту полных патоморфологических регрессиий (pCR), однако не транслируется в значимый выигрыш в БРВ [23]. Не было показано также значимого увеличения выживаемости при добавлении лапатиниба к стандартной адъювантной терапии в исследовании ALTTO [24]. Эти данные, а также относительно высокая токсичность лапатиниба не позволили ему стать стандартном лечения раннего РМЖ.

Нератиниб

Нератиниб – это необратимый пан-HER ингибитор второго поколения, который дополнительно индуцирует деградацию рецепторов [25, 26]. NEfERT-T было клиническим испытанием II фазы, разработанным для сравнения нератиниба с трастузумабом в сочетании с паклитакселом для пациентов с распространенным РМЖ, не получавших ХТ. Не наблюдалось разницы в ВБП между группами нератиниба и трастузумаба [27]. Однако частота рецидива заболевания с локализацией в ЦНС была значительно ниже, а время до появления метастазов в ЦНС было значительно больше у пациентов, получавших нератиниб, а не трастузумаб. Относительное преимущество нератиниба в предотвращении метастазирования в ЦНС может быть связано с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера для малой молекулы (нератиниба), что и было продемонстрировано в доклинических исследованиях [28]. CEREBEL было исследованием III фазы, в котором сравнивали лапатиниб с трастузумабом в комбинации с капецитабином. В отличие от NEfERT-T, в CEREBEL не было показано разницы между группами лечения в частоте метастазов в ЦНС [29]. Причина этого расхождения между исследованиями неясна, но может отражать различные протоколы скрининга имеющегося заболевания ЦНС на исходном уровне, использование таксана вместо антифолата или предшествующее использование ХТ среди участников исследования CEREBEL.

В исследование ExteNET были включены пациенты II-III стадии HER2+ РМЖ, которые завершили адъювантную терапию трастузумабом. Пациенты получали нератиниб или плацебо непрерывно в течение 1 года. Через 2 года после рандомизации нератиниб имел значительное преимущество в отношении выживаемости без инвазивного заболевания [30]. Это сохранялось и при 5-летнем анализе с абсолютным преимуществом 5,1% по сравнению с плацебо [31]. Преимущество было зафиксировано для пациентов,

которые начали принимать нератиниб в течение 1 года после завершения адъювантной терапии трастузумабом. Дальнейший анализ показал, что нератиниб имел значительное преимущество только для пациентов с ER+/HER2+ заболеванием [32] Нератиниб – единственный ингибитор тирозинкиназы, который в настоящее время одобрен FDA для ранней стадии заболевания и обычно применяется в течение 1 года после адъювантной терапии трастузумабом у пациентов с ER+/HER2+ РМЖ и высоким риском рецидива (не зарегистрирован в РФ) [30–32].

Тукатиниб

Тукатиниб является селективным ингибитором HER2 с HER2-опосредованной цитотоксичностью, продемонстрированной в доклинических моделях [33–35]. Тукатиниб превосходил лапатиниб или нератиниб у мышей с HER2+ внутричерепными ксенотрансплантатами, показывая потенциальную эффективность по сравнению с другими препаратами в отношении контроля метастазов в ЦНС [36]. Испытание фазы II HER2CLIMB было разработано для оценки тукатиниба в третьей линии лечения распространенного HER2+ РМЖ, при прогрессировании после терапии трастузумабом, пертузумабом и трастузумабом эмтанзином. Пациенты получали либо тукатиниб, либо плацебо в комбинации с капецитабином и трастузумабом. По сравнению с плацебо режим, содержащий тукатиниб, значимо увеличил медиану ВБП (на 2,2 мес.) (ОР 0,54 (0,42–0,71), p<0,00001) и медиану ОВ (на 4,5 мес.) (ОР 0,66 (0,50–0,87), p<0,0048) по сравнению с плацебо [37]. Кроме того, преимущество тукатиниба в отношении ВБП и ОВ наблюдалось у пациентов с исходным поражением ЦНС. На основании положительных результатов исследования HER2CLIMB FDA одобрило тукатиниб в сочетании с капецитабином и трастузумабом для пациентов с распространенным HER2+ РМЖ и прогрессированием во время или после анти-HER2 терапии (не зарегистрирован в РФ) [38].

Пертузумаб

После успеха трастузумаба было разработано второе анти-HER2 МАТ пертузумаб. В отличие от трастузумаба, который связывается с доменом IV и вызывает деградацию HER2, пертузумаб связывается с доменом II и блокирует гетеродимеризацию HER2 с HER3 [39]. Трастузумаб и пертузумаб в доклинических испытаниях продемонстрировали синергичную противоопухолевую активность, что явилось обоснованием для их совместного использования в терапии РМЖ [40, 41]. В нескольких клинических испытаниях изучалась комбинация пертузумаба и трастузумаба, также известная как двойная анти-HER2-блокада. Исследование III фазы CLEOPATRA сравнивало пертузумаб или плацебо в комбинации с трастузумабом и доцетакселом в качестве терапии первой линии метастатического HER2+ РМЖ. По сравнению с плацебо пертузумаб увеличил ВБП с 12,4 до 18,5 мес. (ОР 0,62 (0,51–0,75), p<0,0001) и увеличил медиану времени до метастазирования в ЦНС с 11,9 до 15,0 мес. [42, 43]. В окончательном анализе разница в медиане ОВ также была значительной: 40,8 мес. – в группе плацебо и 56,5 мес. – в группе пертузумаба (ОР 0,68 (0,56–0,84), p<0,001) [44]. На основании этого исследования комбинация доцетаксела, трастузумаба и пертузумаба была утверждена FDA в качестве стандарта первой линии лечения метастатического HER+ РМЖ.

В отличие от исследований с лапатинибом исследования по нео- и адъювантному использованию пертузумаба были более успешными. В исследованиях II фазы NeoSphere и TRYPHAENA исследовалась эффективность и безопасность двойной блокады пертузумабом и трастузумабом в неоадъювантном режиме. В исследовании NeoSphere было показано, что добавление пертузумаба к терапии доцетакселом и трастузумабом приводит к увеличению частоты pCR в молочной железе и лимфоузлах с 21,5 до 39,3% (ОР 0,55, p=0,0072) [45]. Причем наибольшие различия наблюдались у больных с рецептороотрицательными опухолями – 63,2% в комбинированной группе против 36,8% в группе с трастузумабом (pCR в молочной железе) против 26 и 20% при гормонозависимых опухолях соответственно. Трехлетняя БРВ в группе двойной анти-HER2 блокады составила 86% против 81% в группе с трастузумабом (ОР 0,69) [46]. В исследовании TRYPHAENA изучалась общая и кардиологическая безопасность двойной блокады пертузумабом и трастузумабом в сочетании со стандартными режимами ХТ антрациклинами и таксанами, а также доцетакселом в сочетании с карбоплатином [47]. Было показано, что частота побочных явлений значимо не различалась между группами и определялась в первую очередь токсичностью проводимой ХТ. Частота pCR была высокой во всех группа – от 54,7% до 63,6%. В настоящее время пертузумаб является стандартным компонентом неоадъювантной терапии при HER2+ РМЖ.

В исследовании APHINITY III фазы изучалась эффективность добавления пертузумаба к стандартной адъювантной терапии антрациклинами, таксанами и трастузумабом. Было показано, что добавление пертузумаба приводит к небольшому, но статистически значимому выигрышу в отношении БРВ, но только у больных с поражением лимфоузлов (N+) [48]. В 2017 г. FDA выдало очередное одобрение пертузумабу для использования в сочетании с трастузумабом и ХТ в качестве адъювантной терапии у пациентов с HER2+ ранним РМЖ с высоким риском рецидива.

Маргетуксимаб

Маргетуксимаб – это анти-HER2 МАТ, родственное трастузумабу, но содержащее сконструированный домен Fc, который имеет повышенное сродство к

CD16A и пониженное сродство к CD32B [49]. Эта модификация усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC). Трастузумаб также вызывает ADCC, но имеет более низкое сродство к CD16A-158F, которое обнаруживается примерно у 85% пациентов [50]. Это более сильное взаимодействие маргетуксимаба с CD16A-158F дает ему преимущество перед другими антителами против HER2 в терапии РМЖ, что подтверждено в доклинических исследованиях [51]. Иссследование SOPHIA сравнило эффективность маргетуксимаба с трастузумабом в лечении распространенного РМЖ с прогрессированием после двух или более линий анти-HER2 терапии, включая пертузумаб. По сравнению с трастузумабом маргетуксимаб увеличил ВБП примерно на 1 мес. в ITT-популяции [50]. Подгрупповой анализ показал, что преимущество маргетуксимаба является избирательным для пациентов, носящих аллель CD16A-158F (носители F/F или V/F), с увеличением ВБП на 1,8 мес. Напротив, маргетуксимаб не обеспечил клинического преимущества у гомозигот CD16A-158 V/V по сравнению с трастузумабом. На основании результатов исследования SOPHIA FDA предоставило регулярное одобрение маргетуксимабу в сочетании с ХТ при метастатическом HER2+ РМЖ в качестве препарата третьей линии после двух и более схем анти-HER2 терапии, из которых по крайней мере одна была предназначена для метастатического заболевания (не зарегистрирован в РФ) [52].

Конъюгаты антитело-цитостатик

Трастузумаб эмтанзин

Очередным прорывом в лечении солидных опухолей в целом и РМЖ в частности было создание препаратов с принципиально новым механизмом действия, а именно конъюгатов антитело-цитостатик. И первым таким препаратом был трастузумаб эмтанзин или T-DM1. TDM1 представляет собой конъюгат трастузумаба с производным мейтанзина, цитотоксическим агентом, стабилизирующим микротрубочки. Трастузумаб распознает HER2+ опухолевые клетки, соединяется с HER2-рецептором, после чего комплекс антитело-рецептор интернализуется в клетку путем эндоцитоза, а активный метаболит DM1 высвобождается путем протеолитического переваривания антитела. Такое сочетание позволяет противоопухолевым препаратам проникать непосредственно в HER2+ клетки, минимизируя токсическое воздействие на здоровые ткани.

Исследование EMILIA изучало эффективность трастузумаба эмтанзина при распространенном HER2+ РМЖ. У пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после лечения трастузумабом и таксанами или рецидив в течение 6 месяцев после лечения ранней стадии заболевания. Пациенты получали либо трастузумаб эмтанзин, либо комбинацию лапатиниба и капецитабина. Медиана ВБП была значительно больше при применении трастузумаба эмтанзина по сравнению с лапатинибом и капецитабином: 9,6 и 6,4 мес. (ОР 0,65 (0,55–0,77), p<0,0001) соответственно [53]. В финальном анализе EMILIA медиана ОВ была на 4 мес. больше на терапии трастузумабом эмтанзином по сравнению с лапатинибом и капецитабином (ОР 0,75 (0,64–0,88), p=0,0003) [54]. В 2013 г. на основании результатов EMILIA трастузумаб эмтанзин (адо-трастузумаб эмтанзин) получил одобрение FDA для лечения метастатического HER2+ РМЖ [55].

Эффективность трастузумаба эмтанзина также оценивалась в отношении резидуального HER2+ РМЖ после неоадъювантной химиотаргетной терапии и хирургического удаления опухоли. Пациенты в исследовании KATHERINE получали адъювантную терапию трастузумабом или трастузумабом эмтанзином 1 раз в 3 недели в течение 14 циклов. Выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) через 3 года после рандомизации составила 88% в группе с трастузумабом эмтанзином и 77% – в группе трастузумаба (ОР 0,50 (0,39–0,64), p<0,0001) [56]. Различия в 7-летней ВБИЗ составили 13,7%, также были продемонстрированы значимые различия в ОВ – 89,1% в группе трастузумаба эмтанзина и 84,4% в группе контроля (ОР 0,66 (0,51–0,87), p=0,0027). На основании результатов исследования KATHERINE FDA в 2019 г. утвердила трастузумаб эмтанзин в качестве адъювантной терапии для пациентов с HER2+ ранним РМЖ с резидуальной опухолью после неоадъювантной терапии, включавшей трастузумаб и таксансодержащую ХТ.

Трастузумаб дерукстекан

Трастузумаб дерукстекан (T-DXd) представляет собой конъюгат антитела (трастузумаба) с цитостатиком (ингибитором топоизомеразы I дерукстеканом), соединенных тетрапептидным линкером [57]. Доклинические испытания с трастузумабом дерукстеканом подтвердили специфичность антител к опухолям, экспрессирующим HER2, но с мощным «эффектом свидетеля». Это делает трастузумаб дерукстекан потенциально эффективным терапевтическим средством для опухолей с гетерогенной и низкой экспрессией HER2. «Эффект свидетеля» объясняется высокой пассивной проницаемостью мембраны полезной нагрузки дерукстекана [58].

Эффективность трастузумаба дерукстекана у предлеченных больных HER2+ метастатическим РМЖ, ранее получавшим лечение трастузумабом эмтанзином, изучалась в однорукавном исследовании II фазы DESTINY-Breast01 [59]. Медиана количества предшествующих линий терапии составила 6 (2–27). В ITT-популяции частота объективного ответа на дозе 5,4 мг/кг составила 60,9%,причем в 6,0% был зафиксирован полный ответ при медиане времени наблюдения 11,1 месяцев. Медиана ВБП составила

19,4 мес., медиана ОВ – 29,1 мес. На основании этих данных FDA в 2019 г. присвоило T-DXd статус терапии прорыва и предоставило ускоренное одобрение для пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2+ РМЖ, получавшим ранее 2 или более режима анти-HER2 терапии по поводу метастатической болезни.

После таких выдающихся результатов, показанных T-DXd у сильно предлеченных больных, последовали исследования, изучавшие его эффективность в более ранних линиях лечения. В исследовании III фазы DESTINY-Breast02 T-DXd сравнивался с терапией по выбору врача (ТВВ) у больных, получивших ранее терапию трастузумабом эмтанзином; медиана количества предшествующих линий терапии по поводу метастатического рака составила 2 [60]. Частота объективного ответа составила 69,7% в группе T-DXd против 29,2% в группе ТВВ, медиана ВБП – 17,8 мес. против 6,9 мес. (ОР 0,35 (0,28–0,45), p<0,000001), а медиана ОВ – 39,2 мес. против 26,5 мес. (ОР 0,65 (0,50–0,86), p<0,0021) соответственно. В исследовании DESTINY-Breast03 сравнивались трастузумаб дерукстекан с трастузумабом эмтанзином в качестве препаратов второй линии для лечения распространенного HER2+ РМЖ после прогрессирования на трастузумабе и таксанах. Медиана ВБП составила 28,8 мес. в группе трастузумаба дерукстекана и 6,8 месяцев – для пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин (ОР 0,33 (0,26–0,43), p<0,000001) [61]. Частота объективного эффекта составила 79,7% и 34,2%, в т.ч. полных регрессий – 16,1% и 8,7% соответственно. Медиана ОВ на момент последнего анализа не была достигнута ни в одной из групп, однако отношение рисков ОР составило 0,64 (0,47–0,87) с p=0,0037 в пользу T-DXd. На основании результатов исследования DESTINY-Breast03 FDA выдало в 2022 г. регулярное одобрение на использование трастузумаба дерукстекана для лечения рецидивирующего или рефрактерного РМЖ после анти-HER2 терапии. Однако надо отметить, что данное исследование не дает четкого ответа на вопрос об оптимальной последовательности терапии метастатического HER2+ РМЖ – в частности, о месте трастузумаба дерукстекана в цепочке других опций анти-HER2 терапии, так как в группе контроля, в которой больные получали трастузумаб эмтанзин, только 17,3% больных после прогрессирования получали терапию T-DXd. А мы знаем из предшествующих исследований, что T-DXd эффективен после трастузумаба эмтанзина, но не знаем, насколько эффективна обратная последовательность.

Как уже было отмечено выше, T-DXd обладает «эффектом свидетеля»: после высвобождения цитостатика в HER2+ опухолевых клетках и их последующего разрушения цитостатик (дерукстекан) за счет своей способности проникать через клеточную мембрану выходит из HER2+ опухолевой клетки в межклеточное пространство и затем попадает в соседние опухолевые клетки, которые могут не иметь гиперэкспрессии или амплификации HER2 в силу гетерогенности опухоли. На основании этих данных были проведены предклинические исследования T-DXd при опухолях с низкой экспрессией HER2 (HER2-low). Результаты показали его эффективность. Низкая экспрессия HER2 – это экспрессия 2+ по данным ИГХ-исследования в сочетании с отрицательным результатом FISH или экспрессия 1+ по данным ИГХ-исследования. В исследовании DESTINY-Breast04 III фазы изучалась эффективность T-DXd по сравнению с ТВВ у больных с HER2-low метастатическим РМЖ, получившим 1-2 линии терапии по поводу метастатического заболевания [62]. В случае ER+ заболевания, а таких случаев в исследовании было порядка 90%, требовалось, чтобы пациенты получали ранее эндокринотерапию (±CDK4/6-ингибиторы). Остальные 10% больных имели тройной негативный иммунофенотип РМЖ. Медиана ВБП в ITT-популяции составила 9,9 мес. в группе T-DXd и 5,1 мес. – в группе ТВВ (ОР 0,50 (0,40–0,63), p< 0,001). Примерно такие же цифры были получены при ER+ опухолях: 10,1 против 5,4 мес. соответственно. ОВ была также значимо выше в группе T-DXd: 23,4 мес. против 16,8 мес. в группе ТВВ (ОР 0,64 (0,49–0,84), p<0,001) как в ITT-популяции, так и при ER+ опухолях (23,9 и 17,5 мес.) соответственно. Но наибольший интерес представляет эксплораторный анализ группы тройного негативного РМЖ в данном исследовании, так как это наиболее неблагоприятная группа больных с ограниченным арсеналом эффективных возможностей лечения. И в данной, пусть и небольшой группе больных, было показано преимущество T-DXd по сравнению с ТВВ: медиана ВБП составила 8,5 мес. против 2,9 мес. (ОР 0,46 (0,24–0,89)), а медиана ОВ – 18,2 против 8,3 мес. (ОР 0,48 (0,24–0,95)) соответственно. На основании результатов данного исследования в августе 2022 г. FDA одобрило T-DXd для лечения пациентов с метастатическим HER2-low РМЖ, ранее получавших терапию по поводу метастатического рака или тех, у которых развился рецидив заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной ХТ.

Таргетная терапия люминального HER– РМЖ

Ингибиторы mTOR

Эверолимус

Одним из механизмов эндокринорезистентности является активация сигнального пути PI3K-AKT-mTOR. Ингибитор mTOR эверолимус стал первым (после эндокринотерапии) новым таргетным препаратом для применения при ER+/HER2– РМЖ. Мишенью рапамицина у млекопитающих (mTOR) является серин/треониновая протеинкиназа, которая опосредует пролиферацию и выживание клеток ниже рецепторов тирозинкиназы, включая HER2 [63]. Внутриклеточный

протеин mTOR регулирует широкий спектр процессов на клеточном уровне, включая синтез белка, клеточный цикл, выживание клеток и метаболизм. Рапамицин, также известный как сиролимус, является натуральным продуктом, выделенным из почвенного микроба Streptomyces hygroscopicus. Связываясь с FK-связывающим белком 12 (FKBP12), рапамицин ингибирует комплекс 1 mTOR (mTORC1), тем самым подавляя активность сигнального пути mTOR [64]. Эверолимус (RAD001) является гидроксиэтильным производным рапамицина, не требующим метаболической активации [65]. В исследовании BOLERO-2 изучалось применение эверолимуса в сочетании со стероидным ингибитором ароматазы (ИА) эксеместаном у больных ER+/HER2– метастатическим РМЖ после прогрессирования на нестероидных ингибиторах ароматазы. По сравнению с плацебо использование эверолимуса в сочетании с эксеместаном увеличивало медиану ВБП с 4,1 до 11,0 мес. (ОР 0,38 (0,31–0,48), p< 0,0001) [66, 67]. Эверолимус также увеличил медиану ОВ на 4,4 мес., но различие не было статистически значимым [68]. Основываясь на результатах BOLERO-2, FDA в 2012 г. одобрило эверолимус в сочетании с эксеместаном для использования при распространенном HR+/HER2– РМЖ.

Ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6

Другая стратегия таргетной терапии включает воздействие на путь циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6). CDK 4/6 играют центральную роль в фосфорилировании белка Rb, что позволяет клетке перейти от фазы G1 к фазе S в клеточном цикле [69]. Усиление фосфорилирования белка Rb было продемонстрировано в клетках РМЖ, устойчивых к гормонотерапии. Такие препараты как рибоциклиб, абемациклиб и палбоциклиб представляют собой малые молекулы, которые могут ингибировать путь CDK4/6, останавливая клеточный цикл и приводя к апоптозу опухолевых клеток. Использование ингибиторов CDK4/6 в сочетании с ИА оказывает синергетический эффект на ER+ клетки РМЖ. К настоящему моменту известны результаты многочисленных исследований, изучавших различные ингибиторы CDK4/6 в разных клинических ситуациях. В Российской Федерации зарегистрированы 3 препарата этой группы: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. В исследованиях PALOMA-2 [70], MONALEESA-2 [71], MONARCH-3 [72] изучалась эффективность комбинации ИА с палбоциклибом, рибоциклибом и абемациклибом в первой линии лечения метастатического гормонозависимого РМЖ. Во всех исследованиях получено практически двукратное увеличение медианы ВДП, которая достигла 25–28 мес. с ОР 0,54–0,57. Подобные показатели ВДП ранее не были достигнуты ни в одном исследовании с применением различных режимов ХТ [73, 74]. Частота объективного ответа в данных исследованиях колебалась от 42 до 49%, что говорит о возможности применения комбинации ИА с ингибиторами CDK4/6 у больных с симптомными метастазами. Кроме того, уже известны результаты этих исследований по ОВ. В исследовании MONALEESA-2 было показано, что добавление рибоциклиба к летрозолу обеспечивает статистически значимое увеличение медианы ОВ с 51,4 до 63,9 мес. (ОР 0,75; 0,58–0,97; p=0,0301) [75]. В исследовании MONARCH-3 медиана ОВ в группе абемациклиба составила 66,8 мес. против 53,7 мес. в контрольной группе (ОР 0,804 (0,637–1,015), p=0,0664) [76]. Выигрыш очевиден, хотя с формальной точки зрения согласно статистической гипотезе является пограничено статистически не значимым. В исследовании PALOMA-2 добавление палбоциклиба к летрозолу не привело к увеличению медианы ОВ. Так, при медиане времени наблюдения 90 мес. медиана ОВ в группе палбоциклиба составила 53,9 мес. против 51,2 мес. в группе плацебо (ОР 0,956 (0,777-1,777), p=0,3378) [77]. Надо отметить, что в исследование PALOMA-2 по условиям протокола могли включаться больные как со вторичной, так и с первичной гормонорезистентностью, то есть с прогрессированием в процессе адъювантной гормонотерапии или в течение 12 мес. после ее окончания. Доля больных с первичной гормонорезистентностью в данном исследовании составила 21%. Напротив, в исследования MONALEESA-2 и MONARCH-3 включались только больные с эндокриночувствительными опухолями, то есть с прогрессированием, которое имело место более чем 12 мес. спустя от окончания адъювантной гормонотерапии. Возможно, наличие больных с ранним прогрессированием, которые, как известно, имеют более неблагоприятный прогноз, чем больные с поздним рецидивом, повлияло на результаты исследования, в т.ч. на показатели ОВ. Так, при подгрупповом анализе исследования PALOMA-2 медиана ВБП в группе палбоциклиба у больных с ранними рецидивами составила 16,6 мес. против 30,3 мес. при поздних рецидивах, а медиана ОВ – 45,7 и 66,3 мес. соответственно.

Поскольку у ряда больных прогрессирование болезни наблюдается во время или в течение 1-го года после окончания адъювантной терапии ИА, а также во время терапии ИА при метастатической болезни, были инициированы исследования III фазы, которые изучали CDK4/6 ингибиторы в комбинации с фулвестрантом у больных, получавших ранее гормонотерапию тамоксифеном или ИА. Фулвестрант использовался в сочетании с палбоциклибом в исследовании PALOMA-3, с рибоциклибом – в исследовании MONALEESA-3 и с абемациклибом – в исследовании MONARCH-2 [78–80]. Все 3 исследования сравнивали комбинированную терапию с монотерапией фулвестрантом и показали значимое увеличение ВБП на 4,9–7,7 мес. Медианы ВБП в исследуемой и контрольной группах в исследовании PALOMA-3 были ниже (9,5 против 4,6 мес.), что можно объяснить включением в данное исследование прогностически менее благо-

приятной группы пациентов (допускалось наличие в анамнезе одной линии ХТ по поводу метастатического рака и неограниченного количества линий гормонотерапии). В исследовании MONALEESA-3 медианы ВБП были выше (20,5 против 12,8 мес.) в связи с тем, что в это исследование допускалось включение больных, которые ранее получили не более одной линии гормонотерапии по поводу метастатического рака, а также с *de novo* метастатическим раком, то есть менее предлеченных. В целом эти данные говорят о важности назначения CDK4/6 ингибиторов в первых линиях лечения, до назначения ХТ.

На основании полученных данных комбинация фулвестранта с CDK4/6 ингибиторами (палбоциклибом, рибоциклибом или абемациклибом) была одобрена для пациентов с распространенным РМЖ после прогрессирования на тамоксифене или ИА.

Большие споры вызывает целесообразность использования CDK4/6 ингибиторов в первой линии у всех больных метастатическим ER+/HER2– РМЖ с учетом того, что часть больных имеют случайно выявленные бессимптомные метастазы или минимальные проявления болезни. Кроме того, складывается впечатление, что после прогрессирования на CDK4/6 ингибиторах болезнь становится более агрессивной и утрачивает чувствительность к последующим линиям гормонотерапии. Возможным подтверждением этого являются весьма скромные результаты лечения больных, получавших ранее ингибиторы CDK4/6, фулвестрантом, а также комбинациями фулвестранта с эверолимусом и эксеместана с эверолимусом: медиана ВБП в таких ситуациях не превышает 4 мес. Ответ на этот вопрос попыталось дать исследование SONIA [81]. Дизайн исследования предусматривал рандомизацию больных на 2 группы: в первой больные получали ИА в комбинации с CDK4/6 ингибиторами в первой линии лечения, при прогрессировании им назначался фулвестрант; больные во второй группе получали обратную последовательность двух линий терапии. Первичной конечной точкой была ВБП2, которая суммировала эффективность двух последовательных линий терапии. Статистически значимых различий получено не было: медиана ВБП2 в группе, где CDK4/6 ингибиторы назначались в первой линии, составила 31,0 мес. против 26,8 мес. в группе, где они назначались во второй линии (ОР 0,87 (0,74–1,03), p=0,1). Также не было получено различий в ОВ (45,9 против 53,7 мес. соответственно) (ОР 0,98 (0,80–1,20), p=0,83). Таким образом, на наш взгляд, можно выделить группу больных (у них могут быть бессимптомные метастазы, минимальные метастазы, отсутствие признаков эндокринорезистентности, отсутствие мутаций в гене PIK3CA), которые могут безболезненно перенести назначение CDK4/6 ингибиторов во второй линии терапии. Анализ результатов исследования SONIA показал, что такой подход не только не отражается негативным образом на долгосрочных результатах лечения, но и существенно уменьшает токсичность лечения, в т.ч. финансовую.

Помимо распространенного РМЖ, использование CDK4/6 ингибиторов изучается при раннем РМЖ в качестве дополнения к адъювантной эндокринотерапии. Надо отметить, что 2 исследования с палбоциклибом PENELOPE-B и PALLAS оказались негативными, а вот результаты исследований с абемациклибом (MonarchE) и рибоциклибом (NATALEE) были формально позитивными. В исследовании III фазы MonarchE абемациклиб назначался совместно с адъювантной эндокринотерапией в течение 2 лет пациентам с наличием факторов неблагоприятного прогноза (с N≥2 или с N1 (1–3 пораженных лимфоузла и размером опухоли ≥5 см, степенью злокачественности 3 или Ki-67≥20%) [82]. Различия в 5-летней выживаемости без инвазивного заболевания (первичная конечная точка) составили 7,6% (86,6 против 76%). Данные по ОВ незрелые. На основании этих данных FDA в марте 2023 г. одобрило абемациклиб в сочетании с эндокринотерапией (тамоксифеном или ИА) для адъювантной терапии пациентов с ER+/HER2– РМЖ ранней стадии с высоким риском рецидива. В исследование III фазы NATALEE включались больные с III, IIB и даже IIA стадиями ER+/HER2– РМЖ [83]. При стадии IIA больные могли быть включены в исследование с N1 или N0 при наличии факторов высокого риска рецидива, например, степенью злокачественности 3 или 2 в сочетании с Ki67 ≥20% или высоким риском по генным сигнатурам. Больные рандомизировались на получение ИА (+гозерелин у пременопаузальных больных) или ингибиторов ароматазы в комбинации с рибоциклибом. Рибоциклиб назначался на срок 3 года. На настоящий момент известны финальные результаты по 3-летней выживаемости без инвазивного рака (первичная конечная точка): абсолютные различия составили 3,1% (90,7% – в группе рибоциклиба и 87,6% – в группе ИА в монорежиме) (ОР 0,749 (0,628–0,892), p=0,0006) [84]. Результаты данных исследований вызывают большие споры среди онкологов: в частности, критически оценивается клиническая значимость полученных различий (особенно в исследовании NATALEE); остается неясным, будут ли эти различия транслироваться в увеличение ОВ, а именно этот показатель является основной целью адъювантной терапии, или данная терапия просто откладывает прогрессирование. На сегодняшний день очевидно, что ценой назначения терапии, возможно, ненужной и, в большинстве случаев, токсичной (не только с медицинской точки зрения, но и с финансовой) большому количеству больных (с учетом включения II ст. из исследования NATALEE), мы предотвращаем, а возможно, просто откладываем прогрессирование у единиц. Пока нет доказательств того, что продолжительность жизни больных, получающих с адъювантной целью ингибиторы CDK4/6, будет существенно больше по сравнению с больными, которым данные препараты будут назначены по факту прогрессирования (в составе

комбинированной гормонотерапии), т.е. при наличии проявлений болезни и возможности контроля эффективности терапии. Кроме того, стоит подчеркнуть хорошо известный факт, что далеко не у всех больных даже при наличии неблагоприятных факторов прогноза возникает прогрессирование.

PI3K ингибиторы

Приблизительно 40% случаев HR+/HER2– РМЖ имеют активирующие мутации в гене PIK3CA в опухоли. Эти мутации вызывают гиперактивацию каталитической субъединицы p110α фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [85]. Мутации PI3K p110α определяют устойчивость к эндокринной терапии и химиотерапии, коррелируя с неблагоприятными клиническими исходами [86–88]. Алпелисиб является ингибитором PI3K с активностью в клеточной культуре и в моделях ксенотрансплантатов опухолей. Наличие мутаций PIK3CA положительно коррелирует с чувствительностью к этому классу препаратов [89]. В исследовании SOLAR-1 участвовали пациенты в постменопаузе с HR+/HER2– распространенным РМЖ, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после терапии ИА [90]. Участники получали алпелисиб или плацебо в сочетании с фулвестрантом. Для пациентов с мутациями PIK3CA медиана ВБП была почти удвоена с помощью алпелисиба и составила 5,7 месяцев в группе плацебо и 11,0 месяцев в группе алпелисиба (ОР 0,65 (0,50–0,85), p=0,00065). На основании положительных результатов SOLAR-1 FDA одобрило алпелисиб в сочетании с фулвестрантом для лечения распространенного HR+/HER2– РМЖ с мутациями PI3KCA у женщин в постменопаузе.

AKT ингибиторы

AKT является ключевым узлом сигнального пути фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K)–AKT–PTEN. Гиперактивация пути происходит примерно в половине случаев ER+/HER2– РМЖ посредством активирующих мутаций в генах PIK3CA и AKT1 и инактивирующих изменений в PTEN [91, 92]. Капивасертиб – перорально биодоступный низкомолекулярный ингибитор всех трех изоформ AKT [93]. Капивасертиб ингибировал AKT в доклинических моделях путем дефосфорилирования ключевых нисходящих мишеней; препарат также продемонстрировал антипролиферативную активность в клеточных линиях РМЖ и имел синергичную противоопухолевую активность в сочетании с эндокринотерапией в доклинических моделях [94, 95]. В исследовании II фазы FAKTION терапия капивасертибом в сочетании с фулвестрантом значительно увеличила ВБП и ОВ по сравнению с монотерапией фулвестрантом у больных в постменопаузе с распространенным ER+/HER2– РМЖ, которые ранее получали эндокринотерапию [95, 96].

CAPItello-291 – исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность и безопасность терапии капивасертибом и фулвестрантом у пациентов с распространенным ER+/HER2– РМЖ, у которых заболевание прогрессировало во время или после терапии ИА (± ингибитором CDK4/6). В исследовании 40,8% пациентов имели альтерации пути AKT, а 69,1% больных ранее получали ингибиторы CDK4/6 для лечения распространенного РМЖ [97]. В общей популяции медиана ВБП составила 7,2 мес. в группе капивасертиба и фулвестранта по сравнению с 3,6 мес. в группе плацебо и фулвестранта (ОР 0,60, (0,51–0,71), p<0,001). В популяции с альтерациями пути AKT медиана ВБП составила 7,3 мес. в группе капивасертиба и фулвестранта по сравнению с 3,1 мес. в группе плацебо и фулвестранта (ОР 0,50, (0,38–0,65), p<0,001). В ноябре 2023 г. FDA одобрило капивасертиб в комбинации с фулвестрантом для пациентов с местнораспространенным или метастатическим HR+/HER2– РМЖ и одной или несколькими альтерациями PIK3CA/AKT1/PTEN, выявленными с помощью одобренного FDA теста, после прогрессирования по крайней мере на одном режиме эндокринотерапии по поводу метастатического рака или рецидива во время или в течение 12 месяцев после завершения адъювантной терапии.

Таргетная терапия тройного негативного РМЖ

Конъюгаты TROP2 антитело-цитостатик

Сацитузумаб говитекан

До недавнего времени в руках онколога не было таргетных препаратов для лечения тройного негативного подтипа РМЖ, имеющего агрессивное течение и наихудшие показатели выживаемости. С появлением конъюгатов TROP2 антитело-цитостатик эта ситуация изменилась.

Сацитузумаб говитекан представляет собой конъюгат антитела с лекарственным средством, где антитело используется для доставки цитотоксического химиопрепарата. Антитело направлено против антигена поверхности клеток трофобласта человека (TROP2), гликопротеина, который высоко экспрессируется в карциномах и связан с пролиферацией и инвазией [98]. Цитостатик SN-38 в составе сацитузумаба говитекана представляет собой тот же активный метаболит, который генерируется пролекарством, иринотеканом (CPT-11) [99, 100]. Благодаря конъюгации SN-38 с анти-TROP2-антителом цитостатик доставляется в опухолевые клетки, где весь комплекс интернализуется и гидролизуемый линкер расщепляется, высвобождая активное лекарство. Исследования показали сопоставимую эффективность между сацитузумабом говитеканом и SN-38 в индукции апоптоза и ингибировании роста опухоли [101, 102]. Кроме того, SN-38 в сацитузумабе говитекане защищен от глюкуронирования, что помогает увеличить воздействие препарата и снизить его токсичность [101].

ASCENT было исследованием сацитузумаба говитекана для пациентов с распространенным тройным негативным РМЖ, прогрессировавшим во время или после как минимум двух предшествующих стандартных линий лечения. Пациенты получали сацитузумаб говитекану или монохимиотерапию по выбору врача. Первичной конечной точкой была ВБП для пациентов без метастазов в головном мозге при включении в исследование. Результаты показали, что сацитузумаб говитекан превосходит ТВВ, увеличивая медиану ВБП более чем в 3 раза: с 1,7 до 5,6 мес. (ОР 0,39, (0,31–0,49), p<0,0001). [103]. Кроме того, медиана ОВ почти удвоилась в группе исследуемого препарата с 6,7 до 12,1 мес. (ОР 0,48, (0,39–0,59), p<0,0001). На основании этих положительных результатов FDA в апреле 2021 г. предоставило регулярное одобрение сацитузумабу говитеканау при тройном негативном РМЖ после двух или более предшествующих линий системной терапии, среди которых как минимум одна назначалась по поводу метастатического заболевания.

Кроме того, в феврале 2023 г. FDA одобрило сацитузумаб говитекан для пациентов с метастатическим ER+/HER2– РМЖ, которые получили эндокринотерапию и не менее двух дополнительных линий системной терапии по поводу метастатического заболевания. Основанием для этого послужили результаты исследования TROPiCS-02, в которое включались пациенты с ER+/HER2– РМЖ с прогрессированием после ингибитора CDK 4/6, эндокринотерапии и таксанов [104]. Пациенты рандомизировались на получение сацитузумаба говитекана и монохимиотерапию по выбору врача. Медиана ВБП составила 5,5 мес. в группе сацитузумаба говитекана и 4 мес. в группе ХТ (ОР 0,661 (0,529–0,826), p=0,0003). Медиана ОВ составила 14,4 мес. и 11,2 мес. соответственно.

Таргетная терапия РМЖ с мутациями в BRCA1/2

PARP ингибиторы

Поли (АДФ-рибоза) полимераза (PARP) 1 и 2 участвуют в репарации ДНК путем эксцизионной репарации оснований. Белки BRCA 1 и 2 участвуют в репарации двухцепочечных разрывов посредством гомологичной рекомбинации [105]. Было показано, что опухоли с мутациями BRCA 1 и 2 особенно чувствительны к ингибированию PARP, что приводит к хромосомной нестабильности и апоптозу [106, 107]. Этот принцип «синтетической летальности» объясняется дефицитом гомологичной рекомбинации в раковых клетках с мутацией BRCA1/2, что предотвращает репарацию повреждений, вызванных ингибитором PARP в репликативных вилках [108, 109]. В настоящее время для применения при BRCA-ассоциированном РМЖ одобрены два PARP ингибитора – олапариб и талазопариб.

Олапариб

В исследовании III фазы OlympiAD изучалась эффективность олапариба в монорежиме по сравнению с ТВВ (монохимиотерапия) у больных метастатическим BRCA-ассоциированным HER2– РМЖ [110]. Пациенты могли получить не более 2 предшествующих линий терапии по поводу метастатического рака, включая препараты платины, однако не должно было быть зафиксировано прогрессирование на них. Важно отметить, что количество больных тройным негативным и ER+/HER2– РМЖ было сопоставимым, что отражает важность тестирования больных люминальным подтипом РМЖ на наследственные мутации в генах BRCA1/2. Олапариб показал статистически значимый выигрыш по сравнению со стандартной ТВВ: медиана ВБП составила 7,0 против 4,2 мес. (ОР = 0,58 (0,43–0,80), p=0,0009) соответственно. При тройном негативном РМЖ медиана ВБП в группе олапариба составила 5,6 мес. против 2,9 мес. в группе контроля. В январе 2018 г. FDA выдало одобрение олапарибу для лечения пациенток с патогенными или вероятно патогенными наследственными мутациями BRCA1/2 и HER2– метастатическим РМЖ, которые получали ХТ в неоадъювантном, адъювантном режиме или по поводу метастатического заболевания.

В связи с успехами PARP ингибиторов при метастатическом раке была предпринята попытка их изучения при раннем РМЖ. Так, в исследовании OlympiA изучалась эффективность адъювантной терапии олапарибом в течение 1 года у больных BRCA-ассоциированным HER2– РМЖ [111]. В исследование включались больные с тройным негативным подтипом с резидуальной опухолью после неоадъювантной ХТ или с ≥pT2 или ≥pN1 после адъювантной терапии. Также в исследовании было несколько (около 18%) больных с ER+/ HER2– подтипом РМЖ. У них также должна была быть резидуальная опухоль с оценкой по шкале CPS+EG ≥3 в случае проведения неоадъювантной ХТ или поражение ≥4 лимфоузлов при проведении адъювантной терапии. Различия в 4-летней ВБИЗ составили 7,3% (82,7% – в группе олапариба и 75,4% – в группе плацебо) (ОР 0,63 (0,50–0,78). Были достигнуты также небольшие (3,4%), но статистически значимые различия в ОВ (ОР 0,68 (0,47–0,97), p=0,009). На основании этих данных в марте 2022 г. FDA одобрило олапариб для адъювантной терапии пациентов с патогенными или вероятно патогенными наследственными мутациями BRCA1/2 и HER2– ранним РМЖ, после неоадъювантной или адъювантной ХТ. Следует отметить, что, по всей видимости, основные различия в показателях выживаемости без инвазивного заболевания в этом исследовании были обусловлены выигрышем в подгруппе больных тройным негативным РМЖ (которые составили большинство участниц исследования) с ОР 0,56 (0,43–0,86) против 0,70 (0,38–1,27) у больных с ER+. Кроме того, не совсем понятно, получали ли больные с ER+ опухолями опти-

мальную гормонотерапию, а именно, выполнялась ли овариальная супрессия (более 60% с ER+ РМЖ в этом исследовании имели сохранную функцию яичников), назначались ли ИА. Таким образом, на наш взгляд, данных для суждения об эффективности адъювантной терапии олапарибом у больных ER+/ HER2– РМЖ на сегодняшний день недостаточно.

Талазопариб

Эффективность и безопасность второго PARP ингибитора, талазопариба, при метастатическом BRCA-ассоциированном РМЖ изучались в исследовании III фазы EMBRACA [112]. Талазопариб также сравнивался с монохимиотерапией по выбору врача. В отличие от исследования OlympiAD больные могли получить ранее 3 линии терапии по поводу метастатического рака. Пациенты также могли ранее получать препараты платины, но не должно было быть зафиксировано прогрессирования на них в течение 6 мес. после окончания нео- или адъювантной терапии или во время или в течение 8 недель после окончания терапии при метастатическом раке. Медиана ВБП во всей группе больных, которые получали талазопариб, составила 8,6 мес. и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (5,6 мес.), (ОР 0,54 (0,41–0,71), p<0,001). В группе тройного негативного РМЖ магнитуда выигрыша соответствовала таковой во всей группе и составила 2,9 мес. (5,8 против 2,9 мес.). На основании результатов данного исследования FDA в октябре 2018 г. одобрило талазопариб для лечения пациентов с патогенными или вероятно патогенными наследственными мутациями BRCA1/2 и HER2– метастатическим РМЖ.

Заключение

Мы провели экскурс в историю развития таргетной терапии при РМЖ. Надо сказать, что эта история была успешной. На момент написания этой статьи в качестве таргетных терапевтических средств для лечения РМЖ зарегистрированы 16 препаратов из 8 различных классов. Не вызывает сомнений, что список этот будет увеличиваться, поскольку ведутся исследования большого количества новых препаратов, нацеленных на совершенно новые мишени, а также изучаются новые комбинации с уже известными агентами. Но это будет отражено уже в новых статьях и обзорах. Пока же отметим, что на наш взгляд, наиболее значимыми разработками в области таргетной терапии, изменившими судьбу больных РМЖ, являются создание и внедрение в повседневную практику анти-HER2 препаратов и ингибиторов CDK4/6, которые (в содружестве с другими противоопухолевыми средствами) превратили метастатический РМЖ из фатального – в прошлом, – заболевания с весьма ограниченными сроками жизни в хронический процесс с длительным течением. Стоит подчеркнуть, что анти-HER2 препараты сегодня используются не только при метастатической болезни, но и входят в состав стандартных режимов нео- и адъювантной терапии, существенно сокращая долю больных с прогрессированием после первичного лечения.

Постепенно и другие виды таргетной терапии входят в стандартные подходы к лечению РМЖ: больные метастатическим ER+/HER2– подтипом выигрывают от назначения ингибиторов mTOR, PI3K, которые в комбинации с эндокринотерапией уже стали стандартом более поздних линий лечения.

Одобрение сацитузумаба говитекана изменило долгую и грустную историю терапии тройного негативного РМЖ, при котором основным и практически единственным терапевтическим вариантом долгое время была ХТ с весьма скромными результатами. К сожалению, препарат не пока зарегистрирован в РФ.

Одобрение ингибиторов PARP для пациентов с мутациями BRCA1/2 является примером дальнейшей персонализации лечения больных РМЖ.

Кроме того, мы становимся свидетелями появления еще одного нового подтипа РМЖ – HER2-low. Это стало возможным благодаря уникальному механизму действия трастузумаба дерукстекана.

Размышляя о месте таргетной терапии при РМЖ, можно сказать, что она прошла большой путь от амбициозной цели до ощутимого воздействия на исходы лечения больных. Ее использование позволяет персонализировать лечение при всех подтипах РМЖ и в различных клинических ситуациях. Нет сомнения, что таргетная терапия будет развиваться и дальше, пополняя арсенал противоопухолевых препаратов новыми высокоэффективными лекарственными средствами, способными улучшать результаты лечения самого распространенного онкологического заболевания, каковым является РМЖ.

Список литературы:

1. *Meisel J.L., Venur V.A., Gnant M., Pegram M.D., Rugo H.S., Tolaney S.M., Krop I.E.* Evolution of targeted therapy in breast cancer: where // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. – 2018. – Vol. 38. – P. 78–86.

2. *Robert N.J.* Clinical efficacy of tamoxifen // Oncology (Williston Park). – 1997. – Vol. 11, № 2, Suppl. 1. – P. 15–20.

3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials // Lancet. – 1998. – Vol. 351, № 9114. – P. 1451–1467.

4. *Gutierrez C., Schiff R.* HER2: biology, detection, and clinical implications // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2011. – Vol. 135, № 1. – P. 55–62.

5. *Burris H.A.* III. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib // Oncologist. – 2004. – Vol. 9, Suppl. 3. – P. 10–15.

6. *Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // Science. – 1987. – Vol. 235, № 4785. – P. 177–182.

7. *Ross J.S., Fletcher J.A.* The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy // Stem Cells. – 1998. – Vol. 16, № 6. – P. 413–428.

8. *Hudziak R.M., Lewis G.D., Winget M., Fendly B.M., Shepard H.M., Ullrich A.* p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor // Mol. Cell Biol. – 1989. – Vol. 9, № 3. – P. 1165–1172.

9. *Cho H.S., Mason K.X., Ramyar K.X., Stanley A.M., Gabelli S.B., Denney D.W. Jr., Leahy D.J.* Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab // Nature. – 2003. – Vol. 421, № 6924. – P. 756–760.

10. *Cuello M., Ettenberg S.A., Clark A.S., Keane M.M., Posner R.H., Nau M.M., Dennis P.A., Lipkowitz S.* Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2 // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61, № 12. – P. 4892–4900.

11. *Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344, № 11. – P. 783–792.

12. U.S. Food and Drug Administration. Herceptin (Trastuzumab) Label. 2010. Available from: FDA.

13. *Jones S.E., Erban J., Overmoyer B., Budd G.T., Hutchins L., Lower E., Laufman L., Sundaram S., Urba W.J., Pritchard K.I., Mennel R.G., Richards P.D., Olsen S., Meyers M.L., Ravdin P.M.* Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 24. – P. 5542–5551.

14. *Marty M., Cognetti F., Maraninchi D., Snyder R., Mauriac L., Tubiana-Hulin M., Chan S., Grimes D., Anton A., Lluch A., Kennedy J., O'Byrne K., Conte P., Green M., Ward C., Mayne K., Extra J.M.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 19. – P. 4265–4274.

15. *Slamon D.J., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M., Mackey J., Glaspy J., Chan A., Pawlicki M., Pinter T., Valero V., Liu M.C., Sauter G., von Minckwitz G., Visco V., Bee V., Buyse M., Bendahmane A., Tabah-Fisch I., Lindsay M.A., Riva A., Crown J.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365, № 14. – P. 1273-1283.

16. *Slamon D.J., Eiermann W., Robert N.J., Giermek J., Martin M., Jasiowka M., Mackey J.R., Chan A., Liu M.C., Pinter T., Valero V., Falkson C., Forander T., Shiftan T.A., Bensfia S., Hitier S., Xu N., Bee-Munteanu V., Drevot P., Press M.F., Crown J.* Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer // Cancer Res. – 2016. – Vol. 76(S5-04).

17. *Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C.H., Steger G.G., Huang C.S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M.R., Lang I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lohrisch C., Suter T.M., Ruschoff J., Suto T., Greatorex V., Ward C., Straeble C., McFadden E., Dolci M.S., Gelber R.D.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 16. – P. 1659–1672.

18. *Smith I., Procter M., Gelber R.D., Guillaume S., Feyereislova A., Dowsett M., Goldhirsch A., Untch M., Mariani G., Baselga J., Kaufmann M., Cameron D., Bell R., Bergh J., Coleman R., Wardley A., Harbeck N., Lopez R.I., Mallmann P., Sanchez Rovira P., Gelmon K.A., Wilcken N., Wist E., Piccart-Gebhart M.J., HERA study team.* 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 369, № 9555. – P. 29–36.

19. *Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azambuja E., Castro G. Jr., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C., Herceptin Adjuvant Trial Study*. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERA trial // Lancet. – 2017. – Vol. 389, № 10075. – P. 1195–1205.

20. *Rusnak D.W., Lackey K., Affleck K., Wood E.R., Alligood K.J., Rhodes N., Keith B.R., Murray D.M., Knight W.B., Mullin R.J., Gilmer T.M.* The effects of the novel reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor GW2016 on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo // Mol. Cancer Ther. – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 85–94.

21. *Geyer C.E., Forster J., Lindquist D., Chan S., Romieu C.G., Pienkowski T., Jagiello-Gruszfeld A., Crown J., Chan A., Kaufman B., Skarlos D., Campone M., Davidson N., Berger M., Oliva C., Rubin S.D., Stein S., Cameron D.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, № 26. – P. 2733–2743.

22. *Ryan Q., Ibrahim A., Cohen M.H., Johnson J., Ko C.W., Sridhara R., Justice R., Pazdur R.* FDA drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2 // Oncologist. – 2008. – Vol. 13, № 10. – P. 1114–1119.

23. *de Azambuja E., Holmes A.P., Piccart-Gebhart M., Holmes A.P., Holmes A., Piccart-Gebhart M., et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised open-label

multicentre phase 3 trial and their association with pathological complete response // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, № 10. – P. 1137–1146.

24. *Piccart-Gebhart M., Holmes A.P., Baselga J., et al.* Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34, № 10. – P. 1034–1042.

25. *Wissner A., Mansour T.S.* The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer // Arch. Pharm. (Weinheim). – 2008. – Vol. 341, № 8. – P. 465–477.

26. *Zhang Y., Zhang C., Liu S., Du L., Feng X., Luan Y., Zhang Y., Shi T., Wang Y., Wu W., Cheng S., Meng M., Li H., Liu Y.* Neratinib induces ErbB2 ubiquitylation and endocytic degradation via HSP90 dissociation in breast cancer cells // Cancer Lett. – 2016. – Vol. 382, № 2. – P. 176–185.

27. *Awada A., Colomer R., Inoue K., Bondarenko I., Badwe R.A., Demetriou G., Lee S.C., Mehta A.O., Kim S.B., Bachelot T., Goswami C., Deo A., Bose R., Wong A., Xu F., Bryce R., Carey L.* Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEfERT-T Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2, № 12. – P. 1557–1564.

28. *Martin T., Lalani A., Avogadri-Connors A., Bryce R., Jiang P.* Preclinical characterization of neratinib in a blood-brain barrier co-culture model: Therapeutic implications for breast cancers with brain metastases // Cancer Res. – 2018. – Vol. 78, № 4 Supplement. – P. P1-17-07.

29. *Pivot X., Manikhas A., Zurawski B., Chmielowska E., Karaszewska B., Allerton R., Chan A., Fabi P., Bidoli S., Gori E., Ciruelos M., Dank L., Hornyak S., Margolin A., Nusch R., Parikh F., Nagi R., DeSilvio M., Santillana R., Swaby R., Semiglazov V.* CEREBEL (EGF111438): A Phase III Randomized Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 14. – P. 1564–1573.

30. *Chan A., Delaloge S., Holmes F.A., Moy B., Iwata H., Harvey V.J., Robert N.J., Silovski T., Gokmen G., von Minckwitz G., Ejlertsen B., Chia S.K.L., Mansi J., Barrios C.H., Gnant M., Buyse M., Gore I., Smith B.L., Harker G., Masuda N., Petrakova K., Zotano A.G., Iannotti N., Rodriguez P., Tassone P., Wong A., Bryce R., Ye Y., Yao B., Martin M.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 367–377.

31. *Martin M., Holmes F.A., Ejlertsen B., Delaloge S., Moy B., Iwata H., von Minckwitz G., Chia S.K.L., Mansi J., Barrios C.H., Gnant M., Buyse M., Separovic Z., Denduluri N., Gokmen E., Bashford R., Ruiz-Borrego M., Kim S.B., Jakobsen E.H., Ciceniene J., Inoue K., Heijns J.B., Armstrong A.C., Joy A.A., Bryce R., Wong A., Moran S., Yao B., Xu F., Auerbach A., Buyse M., Chan A.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 1688–1700.

32. *Chan A., Moy B., Mansi J., Ejlertsen B., Holmes F.A., Chia S.K.L., Iwata H., Gnant M., Loibl S., Barrios C.H., Somali I., Smichkoska S., Martinez M.G., Alonso Z.T., Link J.S., Mayer I.A., Cold S., Murillo S.M., Senecal P.E., Inoue K., Ruiz-Borrego M., Hui R., Denduluri N., Patt D.A., Rugo H.S., Johnston S.R.D., Bryce R., Zhang F., Xu F., Wong A., Martin M.* Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial // Clin. Breast Cancer. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 80–91.e7.

33. *Lee P., Anderson D., Bouhana K., Garrus J., Napier C., Avrustkaya A., White A., Pheneger J., Winkler T.* In vivo activity of ARRY-380, a potent small molecule inhibitor of ErbB2, in combination with trastuzumab, docetaxel, or bevacizumab // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 24_Supplement. Abstract 5104.

34. *Lee P., Napier C., Garrus J., Avrustkaya A., White A., Winkler J.* In vivo activity of ARRY-380: A potent small molecule inhibitor of ErbB-2 in combination with trastuzumab or docetaxel in a BT-474 human breast carcinoma xenograft model // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 9_Supplement. Abstract 5581.

35. *Pheneger T., Bouhana K., Anderson D., Garrus J., Ahrendt K., Allen I., von Carlowitz H., Greschuk S., Gross J., Hoffman K., Lemieux C., Lyssikatos K., Callejo E., Tarlton S., Wallace R., Winski S., Woessner R., Zhao Q., Marmsater T., Lee P.* In Vitro and in vivo activity of ARRY-380: A potent small molecule inhibitor of ErbB2 // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 9_Supplement. – P. 1795.

36. *Dinkel V., Anderson D.W., Winski S., Winkler T., Koch P.A., Lee P.A.* ARRY-380, a potent small molecule inhibitor of ErbB2, increases survival in intracranial ErbB2+ xenograft models in mice // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72, № 8_Supplement. Abstract 852.

37. *Murthy R.K., Loi S., Okines A., Paplomata E., Hamilton E., Hurvitz S.A., Lin N.U., Borges V., Abramson V.G., Anders C.K., Bedard P.L., Oliveira M., Jakobsen E.H., Bachelot T., Shachar S.S., Muller V., Braga S., Duhoux F.P., Greil R., Cameron D.A., Carey L.A., Curigliano G., Gelmon K.A., Hortobagyi G.N., Krop I.E., Loibl S., Pegram M.D., Slamon D.J., Palanca-Wessels M.C., Walker E., Feng W., Winer E.P.* Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, № 7. – P. 597–609.

38. *Shah M., Wedam J., Cheng M., Fiero M., Xia H., Li F., Fan X., Zhang J., Yu T., Song J., Chen P., Ricks T.K., Chen X.H., Goldberg K.B., Gong W., Pierce W., Tang S., Theoret M.R., Pazdur R., Amiri-Kordestani L., Beaver J.A.* FDA Approval Summary: Tucatinib for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer // Clin. Cancer Res. – 2021. – Vol. 27, № 5. – P. 1220–1226.

39. *Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F., Leahy D.J., de Vos A.M., Sliwkowski M.X.* Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex // Cancer Cell. – 2004. – Vol. 5, № 4. – P. 317–328.

40. *Fuentes G., Scaltriti M., Baselga J., Verma C.S.* Synergy between trastuzumab and pertuzumab for human epidermal growth factor 2 (HER2): from colocalization to an in silico-based mechanism // Breast Cancer Res. – 2011. – Vol. 13, № 3.

41. *Scheuer W., Friess T., Burtscher H., Bossenmaier B., Endl J., Hasmann M.* Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 24. – P. 9330–9336.

42. *Baselga J., Cortes J., Kim S.B., Im S.A., Hegg R., Im Y.H., Roman L., Pedrini J.L., Pienkowski T., Knott A., Clark E., Benyunes M.C., Ross G., Swain S.M.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, № 2. – P. 109–119.

43. *Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E.M., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Cortes J.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, № 8. – P. 724–734.

44. *Swain S.M., Miles D., Kim S.B., Im Y.H., Im S.A., Semiglazov V., Ciruelos E., Schneeweiss A., Loi S., Monturus E., Clark E., Knott A., Restuccia E., Benyunes M.C., Cortes J.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 519–530.

45. *Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Azevedo S.J., Martinez-Agullo A., Chan A., Hsieh R.K., Modiano M.R., Valero V., Loibl S., Douthwaite H., Geyer C.E. Jr.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 25–32.

46. *Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Azevedo S.J., Martinez-Agullo A., Chan A., Hsieh R.K., Modiano M.R., Valero V., Loibl S., Douthwaite H., Geyer C.E. Jr.* Five-year analysis of the NeoSphere phase II trial: neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 15_Suppl. – P. 505.

47. *Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Melichar B., Konecny G.E., Verma S., Gianni L., Cortes J., Wardley A., Rugo H.S., Roman L., Becerra C., Link J.S., Saleh M., Poole C., Nauwelaerts H., Huang C.S., Taran T., Chen S.C., Pierga J.Y.* Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24, № 9. – P. 2278–2284.

48. *von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M.C., Viale G., Suter T.M., Jackisch C., Mazouni C., Cameron D., Gelber R.D., Piccart M.* Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, № 2. – P. 122–131.

49. *Nordstrom J.L., Gorlatov S., Zhang W., Yang Y., Huang L., Burke S., Li H., Ciccarone V., Zhang J., Stavenhagen J., Koenig S., Stewart S.J., Moore P.A., Johnson S., Bonvini E.* Anti-tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fcgamma receptor binding properties // Breast Cancer Res. – 2011. – Vol. 13, № 6.

50. *Musolino A., Gradishar W.J., Rugo H.S., Nordstrom J.L., Rock E.P., Arnaldez F.I., Pegram M.D.* Role of Fcgamma receptors in HER2-targeted breast cancer therapy // J. Immunother. Cancer. – 2022. – Vol. 10, № 1.

51. *Rugo H.S., Im S.A., Cardoso F., Cortes J., Curigliano G., Musolino A., Pegram M.D., Wright G., Saura C., Escriva-de-Romani C., De Laurentiis M., Levy C., Brown-Glaberman U., Ferrero J.M., de Boer R.H., Kim S.B., Petrakova K., Yardley D.A., Freedman O., Jakobsen E.H., Kaufman B., Yerushalmi R., Fasching P.A., Nordstrom J.L., Bonvini E., Koenig S., Edlich R.F., Hong W., Rock E.P., Gradishar W.J.* Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7, № 4. – P. 573–584.

52. *Royce M., Osgood C.L., Amatya A.K., Fiero M.H., Chang C.J., Ricks T.K., Shetty K., Kraft J.M., Qiu P., Song P., Charlab R., Yu J., King K.E., Rastogi A.K., Janelsins B.M., Weinberg W.C., Clouse K.A., Borders-Hemphill V.B., Brown C., Gomez-Broughton C., Li Z., Nguyen T.T., Qiu Z., Ly A.T., Chang T., Gao B., Tu C.M., King-Kallimanis B., Pierce W.F., Chiang K.E., Goldberg K.B., Leighton S., Tang S., Pazdur R., Beaver J.A., Amiri-Kordestani L.* FDA Approval Summary: Margetuximab plus Chemotherapy for Advanced or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer // Clin. Cancer Res. – 2022. – Vol. 28, № 8. – P. 1487–1492.

53. *Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S.R., Blackwell K.L.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367, № 19. – P. 1783–1791.

54. *Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J., Krop I.E., Blackwell K., Hoersch S., Xu J., Green M., Gianni L.* Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 732–742.

55. *Amiri-Kordestani L., Blumenthal G.M., Xu Q.C., Zhang L., Tang S.W., Ha L., Weinberg W.C., Chi B., Candau-Chacon R., Hughes S.P., Russell A.M., Miksinski S.P., Chen X.H., McGuinn W.D. Jr., Palmby T.R., Schrieber S.J., Liu Q., Wang J., Song P., Mehrotra N., Skarupa L., Clouse K.A., Al-Hakim R., Sridhara R., Ibrahim A., Justice R., Pazdur R., Cortazar P.* FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer // Clin. Cancer Res. – 2014. – Vol. 20, № 17. – P. 4436–4441.

56. *von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., Jacot W., Conlin A., Arce-Salinas C., Wapnir I.L., Jackisch C., DiGiovanna M.P., Fasching P.A., Crown J.P., Wulfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Wu H., Lam L.H., Tesarowski M., Smitt M.C., Singel S.M., Geyer C.E. Jr., Investigators K.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 380, № 7. – P. 617–628.

57. *Okamoto H., Oitate M., Arakawa T., Hirai T., Atsumi R., Nakada Y., Hayakawa I., Abe Y., Agatsuma T.* DS-8201a, a Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1 // Clin. Cancer Res. – 2016. – Vol. 22, № 20. – P. 5097–5108.

58. *Ogitani Y., Hagihara K., Oitate M., Naito H., Agatsuma T.* Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity // Cancer Sci. – 2016. – Vol. 107, № 7. – P. 1039–1046.

59. *Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Andre F., Iwata H., Ito Y., Tsurutani J., Sohn J., Denduluri N., Perrin C., Aogi K., Tokunaga E., Im S.A., Lee K.S., Hurvitz S.A., Cortes J., Lee C., Chen S., Zhang L., Shahidi J., Yver A., Krop I.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 610–621.

60. *André F., Park Y.H., Kim S.B., Takano T., Im S.A., Borges G., Lima J.P., Aksoy S., Gavila J., de Laurentiis M., Bianchini G., Roylance R., Miyoshi Y., Armstrong A., Sinha R., Ruiz Borrego M., Lim E., Ettl J., Yerushalmi R., Zagouri F., Duhoux F.P., Fehm T., Gambhire D., Cathcart J., Wu C., Chu Q., Egorov A., Krop I.E.* Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // Lancet. – 2023. – Vol. 401, № 10390. – P. 1773–1785.

61. *Cortes J., Kim S.B., Chung W.P., Im S.A., Park Y.H., Hegg R., Kim M.H., Tseng L.M., Petry V., Chung C.F., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Huang C.S., Kim J.H., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Lee C., Liu Y., Cathcart J., Bako S., Verma S., Hurvitz S.A., Investigators DE-B-T.* Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2022. – Vol. 386, № 12. – P. 1143–1154.

62. *Modi S., Jacot W., Yamashita T., Sohn J., Vidal M., Tokunaga E., Tsurutani J., Ueno N.T., Prat A., Chae Y.S., Lee K.S., Niikura N., Park Y.H., Xu B., Wang X., Gil-Gil M., Li W., Pierga J.Y., Im S.A., Moore H.C., Rugo H.S., Yerushalmi R., Zagouri F., Gombos A., Kim S.B., Liu Q., Luo T., Saura C., Schmid P., Sun T., Gambhire D., Yung L., Wang Y., Singh J., Vitazka P., Meinhardt G., Harbeck N., Cameron D.A.* DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2022. – Vol. 387, № 1. – P. 9–20.

63. *Saxton R.A., Sabatini D.M.* mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease // Cell. – 2017. – Vol. 168, № 6. – P. 960–976.

64. *Seto B.* Rapamycin and mTOR: a serendipitous discovery and implications for breast cancer // Clin. Transl. Med. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 29.

65. *Ballou L.M., Lin R.Z.* Rapamycin and mTOR kinase inhibitors // J. Chem. Biol. – 2008. – Vol. 1, № 1–4. – P. 27–36.

66. *Noguchi S., Gnant M., Pritchard K.I., Lebrun F., Beck J.T., Yardley D.A., Deleu I., Perez A., Bachelot T., Vittori A., Xu Z., Mukhopadhyay P., Lebwohl D., Hortobagyi G.N.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, № 6. – P. 520–529.

67. *Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I., Burris H.A. III, Baselga J., Gnant M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pistilli B., Piccart M., Melichar B., Petrakova K., Arena F., Erdkamp W., Harb W.A., Feng W., Cahana A., Taran T., Lebwohl D., Rugo H.S.* Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis // Adv. Ther. – 2013. – Vol. 30, № 10. – P. 870–884.

68. *Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pritchard K.I., Lebrun F., Noguchi S., Perez A., Rugo H.S., Deleu I., Burris H.A. III, Provencher L., Neven P., Gnant M., Shtivelband M.I., Wu J., Fan W., Feng W., Taran T., Baselga J.* Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 // Ann. Oncol. – 2014. – Vol. 25, № 12. – P. 2357–2362.

69. *Spring L.M., Wander S.A., Zangardi M.L., Bardia A.* CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions // Curr. Oncol. Rep. – 2019.

70. *Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1925–1936.

71. *Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., et al.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive Advanced Breast Cancer // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 1738–1748.

72. *Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T., Frenzel M., Hughes G., Rugo H., Díaz-Rubio E., Barriga S., Seok Lee K., Treder M., Snyder E., Harvey V., Nanda R.* MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer // NPJ Breast Cancer. – 2019. – Vol. 5. – P. 1–5.

73. *Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T., Pistilli B., Lambertini M., Dieras V., Loibl S., Curigliano G., Bisagni G., Petrillo A., Malorni L., Arpino G., De Laurentiis M.* Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 1360–1369.

74. *Wilson F.R., Varu A., Mitra D., Cameron C., Iyer S.* Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 2017. – Vol. 166, № 1. – P. 167–177.

75. *Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G., Hart L., Campone M., Petrakova K., Winer E.P., Janni W., Conte P., Cameron D.A., André F., Arteaga C.L., Zarate J.P., Chakravartty A., Taran T., Le Gac F., Serra P., O'Shaughnessy J.* Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer // N Engl J Med. – 2022. – Vol. 386. – P. 942–950.

76. *Goetz M.P., Toi M., Huober J., Sohn J., Tredan O., Park I.H., Campone M., Chen S.C., Manso L.M., Paluch-Shimon S., Freedman O.C., O'Shaughnessy J., Pivot X., Tolaney S.M., Hurvitz S.A., Llombart-Cussac A., André V., Saha A., van Hal G., Shabir A., Iwata H., Johnston S.R.D.* Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+ HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3 // Ann. Oncol. – 2024. – Vol. 35, № 8. – P. 718–727.

77. *Finn R.S., Rugo H.S., Diéras V., Harbeck N., Im S.A., Gelmon K.A., Cristofanilli M., Toi M., Lang I., Cortes J., Lu D.R., Slamon D.J.* Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2 // J. Clin. Oncol. – 2022. – Vol. 40, Suppl. 17.

78. *Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Masuda N., Kaufman P.A., Ko A., Schneeweiss A., Cortes J., Takahashi M., Pardo P.G., Schmidt M., Conte P.F., Deng Y., Maltzman J.D., Gopalakrishna P., Tolaney S.M.* MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy // J. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 35, № 25. – P. 2875–2884.

79. *Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Johnston S., Tan T.J., André V., Neven P., Clamp A., Wang Y., Campbell C., O'Shaughnessy J.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 425–439.

80. *Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., Verma S., Martin M., Pivot X., Sohn J., Esteva F.J., Bidard F.C., Patel M.R., Frenzel M., Hughes G., Martin A.M., Bartlett C.H., Winer E.P.* Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3 // J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 24. – P. 2465–2472.

81. *van Ommen-Nijhof A., Maass N., Miles D.W., de Munck L., Kuhl C., O'Reilly S., Walraven I., Cameron D., Ket J.C., Rius M., Zafar S.F., Lin N.U., de Boer R.H.* Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) // J. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 41, Suppl. 17.

82. *Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P., Campone M., Neven P., Diéras V., Allegra C., McIntyre K., Nanda R., Wolf M., Jain S., Osieka R., Germa C., Di Leo A.* Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 77–90.

83. *Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., Campone M., Petrakova K., Blackwell K.L., Jain S., Im Y.H., Hirawat S., Xuan F., Germa C., Zhen H., Piha-Paul S., Cortes J.* Ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2022. – Vol. 386. – P. 942–950.

84. *Hortobagyi G.N., Stroyakovsky D.L., Yardley D.A., Im Y.H., Shatsky R.A., Manikhas A., Macpherson I.R., Hamilton E.P., Moy B., Rui Y., Fang L., Duncan D., Rea D.* Ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2– early breast cancer: end-of-study results from a double-blind randomised phase 3 study // San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract GS03-03. Presented December 8, 2023.

85. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours // Nature. – 2012. – Vol. 490, № 7418. – P. 61–70.

86. *Isakoff S.J., Engelman J.A., Irie H.Y., Luo J., Brachmann S.M., Pearline R.V., Cantley L.C., Brugge J.S.* Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65, № 23. – P. 10992–11000.

87. *Miller T.W., Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M., Fox E.M., Mills G.B., Chen H., Higham C., Garcia-Echeverria C., Shyr Y., Arteaga C.L.* Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, № 7. – P. 2406–2413.

88. *Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., Tran Dien A., Garberis I., Droin N., Le Tourneau C., Sablin M.P., Lacroix L., Enrico D., Miran I., Jovelet C., Bieche I., Soria J.C., Bertucci F., Bonnefoi H., Campone M., Dalenc F., Bachelot T., Jacquet A., Jimenez M., Andre F.* Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer // Ann. Oncol. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 377–386.

89. *Fritsch C., Huang A., Chatenay-Rivauday C., Schnell C., Reddy A., Liu M., Kauffmann A., Guthy D., Erdmann D., De Pover A., Furet P., Gao H., Ferretti S., Wang Y., Trappe J., Brachmann S.M., Maira S.M., Wilson C., Boehm M., Garcia-Echeverria C., Chene P., Wiesmann M., Cozens R., Lehar J., Schlegel R., Caravatti G., Hofmann F., Sellers W.R.* Characterization of the novel and specific PI3Kalpha inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials // Mol. Cancer Ther. – 2014. – Vol. 13, № 5. – P. 1117–1129.

90. *Andre F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S., Iwata H., Conte P., Mayer I.A., Kaufman B., Yamashita T., Lu Y.S., Inoue K., Takahashi M., Papai Z., Longin A.S., Mills D., Wilke C., Hirawat S., Juric D.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 380, № 20. – P. 1929–1940.

91. *Millis S.Z., Ikeda S., Reddy S., Gatalica Z., Kurzrock R.* Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19,784 diverse solid tumors // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2. – P. 1565–1573.

92. *Pereira B., Chin S.F., Rueda O.M., et al.* The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes // Nat. Commun. – 2016. – Vol. 7. – P. 11479.

93. *Davies B.R., Greenwood H., Dudley P., et al.* Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background // Mol. Cancer Ther. – 2012. – Vol. 11. – P. 873–887.

94. *Ribas R., Pancholi S., Guest S.K., et al.* AKT antagonist AZD5363 influences estrogen receptor function in endocrine-resistant breast cancer and synergizes with fulvestrant (ICI182780) in vivo // Mol. Cancer Ther. – 2015. – Vol. 14. – P. 2035–2048.

95. *Jones R.H., Casbard A., Carucci M., et al.* Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21. – P. 345–357.

96. *Howell S.J., Casbard A., Carucci M., et al.* Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2022. – Vol. 23. – P. 851–864.

97. *Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J., Dalenc F., Cortes J., Gomez Moreno H.L., Hu X., Jhaveri K., Krivorotko P., Loibl S., Morales Murillo S., Okera M., Park Y.H., Sohn J., Toi M., Tokunaga E., Yousef S., Zhukova L., de Bruin E.C., Grinsted L., Schiavon G., Foxley A., Rugo H.S.* CAPItello-291 Study Group. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2023. – Vol. 388, № 22. – P. 2058–2070.

98. *Goldenberg D.M., Stein R., Sharkey R.M.* The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9, № 48. – P. 28989–29006.

99. *O'Reilly S., Rowinsky E.K.* The clinical status of irinotecan (CPT-11), a novel water-soluble camptothecin analogue: 1996 // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 1996. – Vol. 24, № 1. – P. 47–70.

100. *Moon S.J., Govindan S.V., Cardillo T.M., D'Souza C.A., Hansen H.J., Goldenberg D.M.* Antibody conjugates of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) for targeted cancer chemotherapy // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, № 21. – P. 6916–6926.

101. *Goldenberg D.M., Cardillo T.M., Govindan S.V., Rossi E.A., Sharkey R.M.* Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC) // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, № 26. – P. 22496–22512.

102. *Pavone G., Motta L., Martorana F., Motta G., Vigneri P.* A new kid on the block: Sacituzumab Govitecan for the treatment of breast cancer and other solid tumors // Molecules. – 2021. – Vol. 26, № 23. – P. 1–15.

103. *Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelnak A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Aftimos P., Lynce F., Diab S., Cortes J., O'Shaughnessy J., Dieras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri L.M., Rugo H.S.* ASCENT Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2021. – Vol. 384, № 16. – P. 1529–1541.

104. *Tolaney S.M., Bardia A., Marmé F., Hurvitz S., Chia S., Barrios C.H., Rugo H.S., Cortes J., Banneau S., Afghahi A., Ferrario C., Schmid P., Gianni L., Loibl S.* Final overall survival analysis from the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer // 2023 ASCO Annual Meeting. Abstract 1003. Presented June 5, 2023.

105. *Hoeijmakers J.H.* Genome maintenance mechanisms for preventing cancer // Nature. – 2001. – Vol. 411, № 6835. – P. 366–374.

106. *Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santarosa M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A.* Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy // Nature. – 2005. – Vol. 434, № 7035. – P. 917–921.

107. *Bryant H.E., Schultz N., Thomas H.D., Parker K.M., Flower D., Lopez E., Kyle S., Meuth M., Curtin N.J., Helleday T.* Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase // Nature. – 2005. – Vol. 434, № 7035. – P. 913–917.

108. *Barchiesi G., Roberto M., Verrico M., Vici P., Tomao S., Tomao F.* Emerging role of PARP inhibitors in metastatic triple-negative breast cancer: Current scenario and future perspectives // Front. Oncol. – 2021. – Vol. 11. – P. 769280.

109. *Turk A.A., Wisinski K.B.* PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside // Cancer. – 2018. – Vol. 124, № 12. – P. 2498–2506.

110. *Robson M., Im S.A., Senkus E., Olopade O.I., Domchek S.M., Masuda N., Delaloge S., Li W., Tung N., Armstrong A., Wu W., Goessl C., Runswick S., Conte P., Geyer C.E. Jr.* Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, № 6. – P. 523–533.

111. *Geyer C.E. Jr., Garber J.E., Gelber R.D., Yothers G., Taboada M., Ross L., Rastogi P., Cui K., Arahmani A., Aktan G., Armstrong A.C., Arnedos M., Balmaña J., Bergh J., Bliss J., Delaloge S., Domchek S.M., Eisen A., Elsafy F., Fein L.E., Fielding A., Ford J.M., Friedman S., Gelmon K.A., Gianni L., Gnant M., Hollingsworth S.J., Im S.A., Jager A., Jóhannsson ÓÞ., Lakhani S.R., Janni W., Linderholm B., Liu T.W., Loman N., Korde L., Loibl S., Lucas P.C., Marmé F., Martinez de Dueñas E., McConnell R., Phillips K.A., Piccart M., Rossi G., Schmutzler R., Senkus E., Shao Z., Sharma P., Singer C.F.,*

Španić T., Stickeler E., Toi M., Traina T.A., Viale G., Zoppoli G., Park Y.H., Yerushalmi R., Yang H., Pang D., Jung K.H., Mailliez A., Fan Z., Tennevet I., Zhang J., Nagy T., Sonke G.S., Sun Q., Parton M., Colleoni M.A., Schmidt M., Brufsky A.M., Razaq W., Kaufman B., Cameron D., Campbell C., Tutt A.N.J.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk early breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2023. – Vol. 388, № 5. – P. 436–447.

112. *Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H., Fehrenbacher L., Yerushalmi R., Mina L.A., Martin M., Roché H., Im Y.H., Quek R.G.W., Markova D., Tudor I.C., Hannah A.L., Eiermann W., Blum J.L.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 379, № 8. – P. 753–763.

References

1. *Meisel J.L., Venur V.A., Gnant M., Pegram M.D., Rugo H.S., Tolaney S.M., Krop I.E.* Evolution of targeted therapy in breast cancer: where. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018; 38: 78-86. Doi: 10.1200/EDBK_201426.

2. *Robert N.J.* Clinical efficacy of tamoxifen. *Oncology (Williston Park).* 1997; 11(2 Suppl 1): 15-20.

3. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.* Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998; 351(9114): 1451-67.

4. *Gutierrez C., Schiff R.* HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135(1): 55-62. Doi: 10.5858/135.1.55.

5. *Burris H.A. 3rd.* Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist.* 2004; 9(Suppl 3): 10-15. Doi: 10.1634/theoncologist.9-90003-10.

6. *Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987; 235(4785): 177-182. Doi: 10.1126/science.3798106.

7. *Ross J.S., Fletcher J.A.* The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells.* 1998; 16(6): 413-428. Doi: 10.1002/stem.160413.

8. *Hudziak R.M., Lewis G.D., Winget M., Fendly B.M., Shepard H.M., Ullrich A.* p185HER2 monoclonal antibody has antiproliferative effects in vitro and sensitizes human breast tumor cells to tumor necrosis factor. *Mol Cell Biol.* 1989; 9(3): 1165-1172. Doi: 10.1128/MCB.9.3.1165.

9. *Cho H.S., Mason K.X., Ramyar K.X., Stanley A.M., Gabelli S.B., Denney D.W. Jr., Leahy D.J.* Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature.* 2003; 421(6924): 756-760. Doi: 10.1038/nature01392.

10. *Cuello M., Ettenberg S.A., Clark A.S., Keane M.M., Posner R.H., Nau M.M., Dennis P.A., Lipkowitz S.* Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res.* 2001; 61(12): 4892-4900.

11. *Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A., Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., Norton L.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001; 344(11): 783-792. Doi: 10.1056/NEJM200103153441101.

12. *U.S. Food and Drug Administration.* Herceptin (Trastuzumab) Label. 2010. Available from: FDA.

13. *Jones S.E., Erban J., Overmoyer B., Budd G.T., Hutchins L., Lower E., Laufman L., Sundaram S., Urba W.J., Pritchard K.I., Mennel R.G., Richards P.D., Olsen S., Meyers M.L., Ravdin P.M.* Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2005; 23(24): 5542-5551. Doi: 10.1200/JCO.2005.01.356.

14. *Marty M., Cognetti F., Maraninchi D., Snyder R., Mauriac L., Tubiana-Hulin M., Chan S., Grimes D., Anton A., Lluch A., Kennedy J., O'Byrne K., Conte P., Green M., Ward C., Mayne K., Extra J.M.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol. 2005; 23(19): 4265-4274. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.173.

15. *Slamon D.J., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M., Mackey J., Glaspy J., Chan A., Pawlicki M., Pinter T., Valero V., Liu M.C., Sauter G., von Minckwitz G., Visco V., Bee V., Buyse M., Bendahmane A., Tabah-Fisch I., Lindsay M.A., Riva A., Crown J.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011; 365(14): 1273-1283. Doi: 10.1056/NEJMoa0910383.

16. *Slamon D.J., Eiermann W., Robert N.J., Giermek J., Martin M., Jasiowka M., Mackey J.R., Chan A., Liu M.C., Pinter T., Valero V., Falkson C., Forander T., Shiftan T.A., Bensfia S., Hitier S., Xu N., Bee-Munteanu V., Drevot P., Press M.F., Crown J.* Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. Cancer Res. 2016; 76-04. Doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-S5-04.

17. *Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C.H., Steger G.G., Huang C.S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M.R., Lang I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lohrisch C., Suter T.M., Ruschoff J., Suto T., Greatorex V., Ward C., Straeble C., McFadden E., Dolci M.S., Gelber R.D., Herceptin Adjuvant Trial Study.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353(16): 1659-1672. Doi: 10.1056/NEJMoa052306.

18. *Smith I., Procter M., Gelber R.D., Guillaume S., Feyereislova A., Dowsett M., Goldhirsch A., Untch M., Mariani G., Baselga J., Kaufmann M., Cameron D., Bell R., Bergh J., Coleman R., Wardley A., Harbeck N., Lopez R.I., Mallmann P., Sanchez Rovira P., Gelmon K.A., Wilcken N., Wist E., Piccart-Gebhart M., HERA study team.* 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2007; 369(9555): 29-36. Doi: 10.1016/S0140-6736(07)60028-2.

19. *Cameron D., Piccart-Gebhart M.J., Gelber R.D., Procter M., Goldhirsch A., de Azambuja E., Castro G.Jr., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Al-Sakaff N., Lauer S., McFadden E., Leyland-Jones B., Bell R., Dowsett M., Jackisch C., Herceptin Adjuvant Trial Study.* 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERA trial. Lancet. 2017; 389(10075): 1195-1205. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2.

20. *Rusnak D.W., Lackey K., Affleck K., Wood E.R., Alligood K.J., Rhodes N., Keith B.R., Murray D.M., Knight W.B., Mullin R.J., Gilmer T.M.* The effects of the novel reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor GW2016 on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. Mol Cancer Ther. 2001; 1(2): 85-94.

21. *Geyer C.E., Forster J., Lindquist D., Chan S., Romieu C.G., Pienkowski T., Jagiello-Gruszfeld A., Crown J., Chan A., Kaufman B., Skarlos D., Campone M., Davidson N., Berger M., Oliva C., Rubin S.D., Stein S., Cameron D.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2006; 355(26): 2733-2743. Doi: 10.1056/NEJMoa064320.

22. *Ryan Q., Ibrahim A., Cohen M.H., Johnson J., Ko C.W., Sridhara R., Justice R., Pazdur R.* FDA drug approval summary: lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. Oncologist. 2008; 13(10): 1114-1119. Doi: 10.1634/theoncologist.2008-0156.

23. *de Azambuja E., Holmes A.P., Piccart-Gebhart M., Holmes A.P., Holmes A., Piccart-Gebhart M., et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised open-label multicentre phase 3 trial and their association with pathological complete response. Lancet Oncol. 2014; 15: 1137-1146. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70320-5.

24. *Piccart-Gebhart M., Holmes A.P., Baselga J., et al.* Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. J Clin Oncol. 2016; 34(10): 1034-42. Doi: 10.1200/JCO.2015.62.1797. Epub 2015 Nov 23.

25. *Wissner A., Mansour T.S.* The development of HKI-272 and related compounds for the treatment of cancer. Arch Pharm (Weinheim). 2008; 341(8): 465-477. Doi: 10.1002/ardp.200800009.

26. *Zhang Y., Zhang C., Liu S., Du L., Feng X., Luan Y., Zhang Y., Shi T., Wang Y., Wu W., Cheng S., Meng M., Li H., Liu Y.* Neratinib induces ErbB2 ubiquitylation and endocytic degradation via HSP90 dissociation in breast cancer cells. Cancer Lett. 2016; 382(2): 176-185. Doi: 10.1016/j.canlet.2016.09.002.

27. *Awada A., Colomer R., Inoue K., Bondarenko I., Badwe R.A., Demetriou G., Lee S.C., Mehta A.O., Kim S.B., Bachelot T., Goswami C., Deo A., Bose R., Wong A., Xu F., Bryce R., Carey L.* Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEfERT-T Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2016; 2(12): 1557-1564. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1575.

28. *Martin T., Lalani A., Avogadri-Connors A., Bryce R., Jiang P.* Preclinical characterization of neratinib in a blood-brain barrier co-culture model: Therapeutic implications for breast cancers with brain metastases. Cancer Res. 2018; 78(4_Supplement) P1-17-07. Doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-P1-17-07.

29. *Pivot X., Manikhas A., Zurawski B., Chmielowska E., Karaszewska B., Allerton R., Chan A., Fabi P., Bidoli S., Gori E., Ciruelos M., Dank L., Hornyak S., Margolin A., Nusch R., Parikh F., Nagi R., DeSilvio M., Santillana R., Swaby R., Semiglazov V.* CEREBEL (EGF111438): A Phase III Randomized Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(14): 1564-1573. Doi: 10.1200/JCO.2014.57.1794.

30. *Chan A., Delaloge S., Holmes F.A., Moy B., Iwata H., Harvey V.J., Robert N.J., Silovski T., Gokmen G., von Minckwitz G., Ejlertsen B., Chia S.K.L., Mansi J., Barrios C.H., Gnant M., Buyse M., Gore I., Smith B.L., Harker G., Masuda N., Petrakova K., Zotano A.G., Iannotti N., Rodriguez P., Tassone P., Wong A., Bryce R., Ye Y., Yao B., Martin M.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(3): 367-377. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3.

31. *Martin M., Holmes F.A., Ejlertsen B., Delaloge S., Moy B., Iwata H., von Minckwitz G., Chia S.K.L., Mansi J., Barrios C.H., Gnant M., Buyse M., Separovic Z., Denduluri N., Gokmen E., Bashford R., Ruiz-Borrego M., Kim S.B., Jakobsen E.H., Ciceniene J., Inoue K., Heijns J.B., Armstrong A.C., Joy A.A., Bryce R., Wong A., Moran S., Yao B., Xu F., Auerbach A., Buyse M., Chan A.* Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(12): 1688-1700. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9.

32. *Chan A., Moy B., Mansi J., Ejlertsen B., Holmes F.A., Chia S.K.L., Iwata H., Gnant M., Loibl S., Barrios C.H., Somali I., Smichkoska S., Martinez M.G., Alonso Z.T., Link J.S., Mayer I.A., Cold S., Murillo S.M., Senecal P.E., Inoue K., Ruiz-Borrego M., Hui R., Denduluri N., Patt D.A., Rugo H.S., Johnston S.R.D., Bryce R., Zhang F., Xu F., Wong A., Martin M.* Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(1):80–91.e7. Doi: 10.1016/j.clbc.2020.07.012.

33. *Lee P., Anderson D., Bouhana K., Garrus J., Napier C., Avrustkaya A., White A., Pheneger J., Winkler T.* In vivo activity of ARRY-380, a potent small molecule inhibitor of ErbB2, in combination with trastuzumab, docetaxel, or bevacizumab. Cancer Res. 2009; 69(24_Supplement). Abstract 5104. Doi: 10.1158/0008-5472.SABCS-09-5104.

34. *Lee P., Napier C., Garrus J., Avrustkaya A., White A., Winkler J.* In vivo activity of ARRY-380: A potent small molecule inhibitor of ErbB-2 in combination with trastuzumab or docetaxel in a BT-474 human breast carcinoma xenograft model. Cancer Res. 2009;69(9_Supplement). Abstract 5581.

35. *Pheneger T., Bouhana K., Anderson D., Garrus J., Ahrendt K., Allen I., von Carlowitz H., Greschuk S., Gross J., Hoffman K., Lemieux C., Lyssikatos K., Callejo E., Tarlton S., Wallace R., Winski S., Woessner R., Zhao Q., Marmsater T., Lee P.* In Vitro and in vivo activity of ARRY-380: A potent small molecule inhibitor of ErbB2. Cancer Res. 2009;69(9_Supplement): 1795.

36. *Dinkel V., Anderson D.W., Winski S., Winkler T., Koch P.A., Lee P.A.* ARRY-380, a potent small molecule inhibitor of ErbB2, increases survival in intracranial ErbB2+ xenograft models in mice. Cancer Res. 2012; 72(8_Supplement). Abstract 852. Doi: 10.1158/1538-7445.AM2012-852.

37. *Murthy R.K., Loi S., Okines A., Paplomata E., Hamilton E., Hurvitz S.A., Lin N.U., Borges V., Abramson V.G., Anders C.K., Bedard P.L., Oliveira M., Jakobsen E.H., Bachelot T., Shachar S.S., Muller V., Braga S., Duhoux F.P., Greil R., Cameron D.A., Carey L.A., Curigliano G., Gelmon K.A., Hortobagyi G.N., Krop I.E., Loibl S., Pegram M.D., Slamon D.J., Palanca-Wessels M.C., Walker E., Feng W., Winer E.P.* Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2020; 382(7): 597-609. Doi: 10.1056/NEJMoa1914609.

38. *Shah M., Wedam J., Cheng M., Fiero M., Xia H., Li F., Fan X., Zhang J., Yu T., Song J., Chen P., Ricks T.K., Chen X.H., Goldberg K.B., Gong W., Pierce W., Tang S., Theoret M.R., Pazdur R., Amiri-Kordestani L., Beaver J.A.* FDA Approval Summary: Tucatinib for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2021; 27(5): 1220-1226. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3694.

39. *Franklin M.C., Carey K.D., Vajdos F.F., Leahy D.J., de Vos A.M., Sliwkowski M.X.* Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. Cancer Cell. 2004; 5(4): 317-328. Doi: 10.1016/S1535-6108(04)00085-1.

40. *Fuentes G., Scaltriti M., Baselga J., Verma C.S.* Synergy between trastuzumab and pertuzumab for human epidermal growth factor 2 (HER2): from colocalization to an in silico-based mechanism. Breast Cancer Res. 2011; 13(3). Doi: 10.1186/bcr2892.

41. *Scheuer W., Friess T., Burtscher H., Bossenmaier B., Endl J., Hasmann M.* Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab. Cancer Res. 2009; 69(24): 9330-9336. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0625.

42. *Baselga J., Cortes J., Kim S.B., Im S.A., Hegg R., Im Y.H., Roman L., Pedrini J.L., Pienkowski T., Knott A., Clark E., Benyunes M.C., Ross G., Swain S.M.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2012; 366(2): 109-119. Doi: 10.1056/NEJMoa1113216.

43. *Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M., Ciruelos E.M., Ferrero J.M., Schneeweiss A., Heeson S., Clark E., Ross G., Benyunes M.C., Cortes J.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372(8): 724-734. Doi: 10.1056/NEJMoa1413513.

44. *Swain S.M., Miles D., Kim S.B., Im Y.H., Im S.A., Semiglazov V., Ciruelos E., Schneeweiss A., Loi S., Monturus E., Clark E., Knott A., Restuccia E., Benyunes M.C., Cortes J.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020; 21(4): 519-530. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.

45. *Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Azevedo S.J., Martinez-Agullo A., Chan A., Hsieh R.K., Modiano M.R., Valero V., Loibl S., Douthwaite H., Geyer C.E.Jr.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012; 13(1): 25–32. Doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.

46. *Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A., Staroslawska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S.A., Pedrini J.L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G.V., Azevedo S.J., Martinez-Agullo A., Chan A., Hsieh R.K., Modiano M.R., Valero V., Loibl S., Douthwaite H., Geyer C.E.Jr.* Five-year analysis of the NeoSphere phase II trial: neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2015; 33(15_suppl): 505. Doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.505.

47. *Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Melichar B., Konecny G.E., Verma S., Gianni L., Cortes J., Wardley A., Rugo H.S., Roman L., Becerra C., Link J.S., Saleh M., Poole C., Nauwelaerts H., Huang C.S., Taran T., Chen S.C., Pierga J.Y.* Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013; 24(9): 2278-2284. Doi: 10.1093/annonc/mdt182.

48. *von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E., Zardavas D., Benyunes M.C., Viale G., Suter T.M., Jackisch C., Mazouni C., Cameron D., Gelber R.D., Piccart M.* Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2017; 377(2): 122-131. Doi: 10.1056/NEJMoa1703643.

49. *Nordstrom J.L., Gorlatov S., Zhang W., Yang Y., Huang L., Burke S., Li H., Ciccarone V., Zhang J., Stavenhagen J., Koenig S., Stewart S.J., Moore P.A., Johnson S., Bonvini E.* Anti-tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fcgamma receptor binding properties. Breast Cancer Res. 2011; 13(6). Doi: 10.1186/bcr3076.

50. *Musolino A., Gradishar W.J., Rugo H.S., Nordstrom J.L., Rock E.P., Arnaldez F.I., Pegram M.D.* Role of Fcgamma receptors in HER2-targeted breast cancer therapy. J ImmunoTher Cancer. 2022; 10(1). Doi: 10.1136/jitc-2021-003171.

51. *Rugo H.S., Im S.A., Cardoso F., Cortes J., Curigliano G., Musolino A., Pegram M.D., Wright G., Saura C., Escriva-de-Romani C., De Laurentiis M., Levy C., Brown-Glaberman U., Ferrero J.M., de Boer R.H., Kim S.B., Petrakova K., Yardley D.A., Freedman O., Jakobsen E.H., Kaufman B., Yerushalmi R., Fasching P.A., Nordstrom J.L., Bonvini E., Koenig S., Edlich R.F., Hong W., Rock E.P., Gradishar W.J.* Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021; 7(4): 573-584. Doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7932.

52. *Royce M., Osgood C.L., Amatya A.K., Fiero M.H., Chang C.J., Ricks T.K., Shetty K., Kraft J.M., Qiu P., Song P., Charlab R., Yu J., King K.E., Rastogi A.K., Janelsins B.M., Weinberg W.C., Clouse K.A., Borders-Hemphill V.B., Brown C., Gomez-Broughton C., Li Z., Nguyen T.T., Qiu Z., Ly A.T., Chang T., Gao B., Tu C.M., King-Kallimanis B., Pierce W.F., Chiang K.E., Goldberg K.B., Leighton S., Tang S., Pazdur R., Beaver J.A., Amiri-Kordestani L.* FDA Approval Summary: Margetuximab plus Chemotherapy for Advanced or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2022; 28(8): 1487-1492. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2950.

53. *Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S.R., Blackwell K.L.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012; 367(19): 1783-1791. Doi: 10.1056/NEJMoa1209124.

54. *Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J., Krop I.E., Blackwell K., Hoersch S., Xu J., Green M., Gianni L.* Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(6): 732-742. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.

55. *Amiri-Kordestani L., Blumenthal G.M., Xu Q.C., Zhang L., Tang S.W., Ha L., Weinberg W.C., Chi B., Candau-Chacon R., Hughes S.P., Russell A.M., Miksinski S.P., Chen X.H., McGuinn W.D. Jr., Palmby T.R., Schrieber S.J., Liu Q., Wang J., Song P., Mehrotra N., Skarupa L., Clouse K.A., Al-Hakim R., Sridhara R., Ibrahim A., Justice R., Pazdur R., Cortazar P.* FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2014; 20(17): 4436-4441. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0729.

56. *von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., Jacot W., Conlin A., Arce-Salinas C., Wapnir I.L., Jackisch C., DiGiovanna M.P., Fasching P.A., Crown J.P., Wulfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Wu H., Lam L.H., Tesarowski M., Smitt M.C., Singel S.M., Geyer C.E. Jr., Investigators K.* Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019; 380(7): 617-628. Doi: 10.1056/NEJMoa1814017.

57. *Okamoto H., Oitate M., Arakawa T., Hirai T., Atsumi R., Nakada Y., Hayakawa I., Abe Y., Agatsuma T.* DS-8201a, a Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. Clin Cancer Res. 2016; 22(20): 5097-5108. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0314.

58. *Ogitani Y., Hagihara K., Oitate M., Naito H., Agatsuma T.* Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. Cancer Sci. 2016; 107(7): 1039-1046. Doi: 10.1111/cas.12966.

59. *Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Andre F., Iwata H., Ito Y., Tsurutani J., Sohn J., Denduluri N., Perrin C., Aogi K., Tokunaga E., Im S.A., Lee K.S., Hurvitz S.A., Cortes J., Lee C., Chen S., Zhang L., Shahidi J., Yver A., Krop I.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2020; 382: 610-21. Doi: 10.21037/tbcr-21-20.

60. *André F., Park Y.H., Kim S.B., Takano T., Im S.A., Borges G., Lima J.P., Aksoy S., Gavila J., de Laurentiis M., Bianchini G., Roylance R., Miyoshi Y., Armstrong A., Sinha R., Ruiz Borrego M., Lim E., Ettl J., Yerushalmi R., Zagouri F., Duhoux F.P., Fehm T., Gambhire D., Cathcart J., Wu C., Chu Q., Egorov A., Krop I.E.* Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023; 401(10390): 1773-1785. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0.

61. *Cortes J., Kim S.B., Chung W.P., Im S.A., Park Y.H., Hegg R., Kim M.H., Tseng L.M., Petry V., Chung C.F., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Huang C.S., Kim J.H., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Lee C., Liu Y., Cathcart J., Bako S., Verma S., Hurvitz S.A., Investigators DE-B-T.* Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022; 386(12): 1143-1154. Doi: 10.1056/NEJMoa2115022.

62. *Modi S., Jacot W., Yamashita T., Sohn J., Vidal M., Tokunaga E., Tsurutani J., Ueno N.T., Prat A., Chae Y.S., Lee K.S., Niikura N., Park Y.H., Xu B., Wang X., Gil-Gil M., Li W., Pierga J.Y., Im S.A., Moore H.C., Rugo H.S., Yerushalmi R., Zagouri F., Gombos A., Kim S.B., Liu Q., Luo T., Saura C., Schmid P., Sun T., Gambhire D., Yung L., Wang Y., Singh J., Vitazka P., Meinhardt G., Harbeck N., Cameron D.A.; DESTINY-Breast04 Trial Investigators.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 387(1): 9-20. Doi: 10.1056/NEJMoa2203690.

63. *Saxton R.A., Sabatini D.M.* mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 2017; 168(6): 960-976. Doi: 10.1016/j.cell.2017.02.004.

64. *Seto B.* Rapamycin and mTOR: a serendipitous discovery and implications for breast cancer. *Clin Transl Med.* 2012; 1(1): 29. Doi: 10.1186/2001-1326-1-29.

65. *Ballou L.M., Lin R.Z.* Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. *J Chem Biol.* 2008; 1(1-4): 27-36. Doi: 10.1007/s12154-008-0014-x.

66. *Noguchi S., Gnant M., Pritchard K.I., Lebrun F., Beck J.T., Yardley D.A., Deleu I., Perez A., Bachelot T., Vittori A., Xu Z., Mukhopadhyay P., Lebwohl D., Hortobagyi G.N.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 520-529. Doi: 10.1056/NEJMoa1109653.

67. *Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K.I., Burris H.A. 3rd, Baselga J., Gnant M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pistilli B., Piccart M., Melichar B., Petrakova K., Arena F., Erdkamp W., Harb W.A., Feng W., Cahana A., Taran T., Lebwohl D., Rugo H.S.* Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013;30(10): 870-884. Doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.

68. *Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pritchard K.I., Lebrun F., Noguchi S., Perez A., Rugo H.S., Deleu I., Burris H.A. 3rd, Provencher L., Neven P., Gnant M., Shtivelband M.I., Wu J., Fan W., Feng W., Taran T., Baselga J.* Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol.* 2014; 25(12): 2357-2362. Doi: 10.1093/annonc/mdu456.

69. *Spring L.M., Wander S.A., Zangardi M.L., Bardia A.* CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions. *Curr Oncol Rep.* 2019. Doi: 10.1007/s11912-019-0769-3.

70. *Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925-1936. Doi: 10.1056/NEJMoa1607303.

71. *Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., et al.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1738-1748. Doi: 10.1056/NEJMoa1609709.

72. *Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T., Frenzel M., Hughes G., Rugo H., Díaz-Rubio E., Barriga S., Seok Lee K., Treder M., Snyder E., Harvey V., Nanda R.* MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019; 5: 1-5. Doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.

73. *Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T., Pistilli B., Lambertini M., Dieras V., Loibl S., Curigliano G., Bisagni G., Petrillo A., Malorni L., Arpino G., De Laurentiis M.* Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2019; 20(10): 1360-1369. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6.

74. *Wilson F.R., Varu A., Mitra D., Cameron C., Iyer S.* Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2017; 166(1): 167-177. Doi: 10.1007/s10549-017-4404-4.

75. *Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G., Hart L. et al.* Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022; 386: 942-950.

76. *Goetz M.P., Toi M., Huober J., Sohn J., Trédan O., Park I.H., Campone M., Chen S.C., Manso L.M., Paluch-Shimon S., Freedman O.C., O'Shaughnessy J., Pivot X., Tolaney S.M., Hurvitz S.A., Llombart-Cussac A., André V., Saha A., van Hal G., Shahir A., Iwata H., Johnston S.R.D.* Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+ HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. Ann Oncol. 2024; 35(8): 718-727. Doi: 10.1016/j.annonc.2024.04.013.

77. *Finn R.S., Rugo H.S., Diéras V., Harbeck N., Im S.A., Gelmon K.A., Cristofanilli M., Toi M., Lang I., Cortes J., Lu D.R., Slamon D.J.* Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. J Clin Oncol. 2022; 40(suppl 17). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003.

78. *Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Masuda N., Kaufman P.A., Ko A., Schneeweiss A., Cortes J., Takahashi M., Pardo P.G., Schmidt M., Conte P.F., Deng Y., Maltzman J.D., Gopalakrishna P., Tolaney S.M.* MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol. 2017; 35(25): 2875-2884. Doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.

79. *Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Johnston S., Tan T.J., Andre V., Neven P., Clamp A., Wang Y., Campbell C., O'Shaughnessy J.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17(4): 425-439. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.

80. *Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A., Verma S., Martin M., Pivot X., Sohn J., Esteva F.J., Bidard F.C., Patel M.R., Frenzel M., Hughes G., Martin A.M., Bartlett C.H., Winer E.P.* Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018; 36(24): 2465-2472. Doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.

81. *van Ommen-Nijhof A., Maass N., Miles D.W., de Munck L., Kuhl C., O'Reilly S., Walraven I., Cameron D., Ket J.C., Rius M., Zafar S.F., Lin N.U., de Boer R.H.* Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol. 2023; 41(suppl 17). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000.

82. *Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., Rastogi P., Campone M., Neven P., Dieras V., Allegra C., McIntyre K., Nanda R., Wolf M., Jain S., Osieka R., Germa C., Di Leo A.* Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive,

HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023; 24(1): 77–90. Doi: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5.

83. *Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., Campone M., Petrakova K., Blackwell K.L., Jain S., Im Y.H., Hirawat S., Xuan F., Germa C., Zhen H., Piha-Paul S., Cortes J.* Ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2− early breast cancer. N Engl J Med. 2022; 386: 942-950. Doi: 10.1056/NEJMoa2114463.

84. *Hortobagyi G.N., Stroyakovsky D.L., Yardley D.A., Im Y.H., Shatsky R.A., Manikhas A., Macpherson I.R., Hamilton E.P., Moy B., Rui Y., Fang L., Duncan D., Rea D.* Ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2− early breast cancer: end-of-study results from a double-blind randomised phase 3 study. San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract GS03-03. Presented December 8, 2023.

85. *Cancer Genome Atlas Network.* Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2012; 490(7418): 61-70. Doi: 10.1038/nature11412.

86. *Isakoff S.J., Engelman J.A., Irie H.Y., Luo J., Brachmann S.M., Pearline R.V., Cantley L.C., Brugge J.S.* Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells. Cancer Res. 2005; 65(23): 10992-11000. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2612.

87. *Miller T.W., Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M., Fox E.M., Mills G.B., Chen H., Higham C., Garcia-Echeverria C., Shyr Y., Arteaga C.L.* Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest.* 2010; 120(7): 2406-2413. Doi: 10.1172/JCI41680.

88. *Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., Tran Dien A., Garberis I., Droin N., Le Tourneau C., Sablin M.P., Lacroix L., Enrico D., Miran I., Jovelet C., Bieche I., Soria J.C., Bertucci F., Bonnefoi H., Campone M., Dalenc F., Bachelot T., Jacquet A., Jimenez M., Andre F.* Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020; 31(3): 377-386. Doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.015.

89. *Fritsch C., Huang A., Chatenay-Rivauday C., Schnell C., Reddy A., Liu M., Kauffmann A., Guthy D., Erdmann D., De Pover A., Furet P., Gao H., Ferretti S., Wang Y., Trappe J., Brachmann S.M., Maira S.M., Wilson C., Boehm M., Garcia-Echeverria C., Chene P., Wiesmann M., Cozens R., Lehar J., Schlegel R., Caravatti G., Hofmann F., Sellers W.R.* Characterization of the novel and specific PI3Kalpha inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. *Mol Cancer Ther.* 2014; 13(5): 1117-1129. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0865.

90. *Andre F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S., Iwata H., Conte P., Mayer I.A., Kaufman B., Yamashita T., Lu Y.S., Inoue K., Takahashi M., Papai Z., Longin A.S., Mills D., Wilke C., Hirawat S., Juric D.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929-1940. Doi: 10.1056/NEJMoa1813904.

91. *Millis S.Z., Ikeda S., Reddy S., Gatalica Z., Kurzrock R.* Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19,784 diverse solid tumors. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1565-1573. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2245.

92. *Pereira B., Chin S.F., Rueda O.M., et al.* The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun.* 2016;7:11479. Doi: 10.1038/ncomms11479.

93. *Davies B.R., Greenwood H., Dudley P., et al.* Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther.* 2012; 11: 873-887. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0824.

94. *Ribas R., Pancholi S., Guest S.K., et al.* AKT antagonist AZD5363 influences estrogen receptor function in endocrine-resistant breast cancer and synergizes with fulvestrant (ICI182780) in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2015; 14: 2035-2048. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0915.

95. *Jones R.H., Casbard A., Carucci M., et al.* Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 345-357. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30817-4.

96. *Howell S.J., Casbard A., Carucci M., et al.* Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23: 851-864. Doi: 10.1016/S1470-2045(22)00298-0.

97. *Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J., Dalenc F., Cortes J., Gomez Moreno H.L., Hu X., Jhaveri K., Krivorotko P., Loibl S., Morales Murillo S., Okera M., Park Y.H., Sohn J., Toi M., Tokunaga E., Yousef S., Zhukova L., de Bruin E.C., Grinsted L., Schiavon G., Foxley A., Rugo H.S.; CAPItello-291 Study Group.* Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(22): 2058-2070. Doi: 10.1056/NEJMoa2214131.

98. *Goldenberg D.M., Stein R., Sharkey R.M.* The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget.* 2018; 9(48): 28989-29006. Doi: 10.18632/oncotarget.25711.

99. *O'Reilly S., Rowinsky E.K.* The clinical status of irinotecan (CPT-11), a novel water-soluble camptothecin analogue: 1996. Crit Rev Oncol Hematol. 1996; 24(1): 47-70. Doi: 10.1016/S1040-8428(96)90004-5.

100. *Moon S.J., Govindan S.V., Cardillo T.M., D'Souza C.A., Hansen H.J., Goldenberg D.M.* Antibody conjugates of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) for targeted cancer chemotherapy. J Med Chem. 2008; 51(21): 6916-6926. Doi: 10.1021/jm800861w.

101. *Goldenberg D.M., Cardillo T.M., Govindan S.V., Rossi E.A., Sharkey R.M.* Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). Oncotarget. 2015; 6(26): 22496-22512. Doi: 10.18632/oncotarget.4311.

102. *Pavone G., Motta L., Martorana F., Motta G., Vigneri P.* A new kid on the block: Sacituzumab Govitecan for the treatment of breast cancer and other solid tumors. Molecules. 2021; 26(23): 1-15. Doi: 10.3390/molecules26237366.

103. *Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelnak A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Aftimos P., Lynce F., Diab S., Cortes J., O'Shaughnessy J., Dieras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri L.M., Rugo H.S.; ASCENT Trial Investigators.* Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2021; 384(16): 1529-1541. Doi: 10.1056/NEJMoa2028485.

104. *Tolaney S.M., Bardia A., Marmé F., Hurvitz S., Chia S., Barrios C.H., Rugo H.S., Cortes J., Banneau S., Afghahi A., Ferrario C., Schmid P., Gianni L., Loibl S.* Final overall survival analysis from the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. 2023 ASCO Annual Meeting. Abstract 1003. Presented June 5, 2023.

105. *Hoeijmakers J.H.* Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature. 2001; 411(6835): 366-374. Doi: 10.1038/35077232.

106. *Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B., Santarosa M., Dillon K.J., Hickson I., Knights C., Martin N.M., Jackson S.P., Smith G.C., Ashworth A.* Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*. 2005; 434(7035): 917-921. Doi: 10.1038/nature03445.

107. *Bryant H.E., Schultz N., Thomas H.D., Parker K.M., Flower D., Lopez E., Kyle S., Meuth M., Curtin N.J., Helleday T.* Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. Nature. 2005; 434(7035): 913-917. Doi: 10.1038/nature03443.

108. *Barchiesi G., Roberto M., Verrico M., Vici P., Tomao S., Tomao F.* Emerging role of PARP inhibitors in metastatic triple-negative breast cancer: Current scenario and future perspectives. Front Oncol. 2021; 11: 769280. Doi: 10.3389/fonc.2021.769280.

109. *Turk A.A., Wisinski K.B.* PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. Cancer. 2018; 124(12): 2498-2506. Doi: 10.1002/cncr.31257.

110. *Robson M., Im S.A., Senkus E., Olopade O.I., Domchek S.M., Masuda N., Delaloge S., Li W., Tung N., Armstrong A., Wu W., Goessl C., Runswick S., Conte P., Geyer C.E. Jr.* Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med. 2017; 377(6): 523-533. Doi: 10.1056/NEJMoa1706450.

111. *Geyer C.E. Jr., Garber J.E., Gelber R.D., Yothers G., Taboada M., Ross L., Rastogi P., Cui K., Arahmani A., Aktan G., Armstrong A.C., Arnedos M., Balmaña J., Bergh J., Bliss J., Delaloge S., Domchek S.M., Eisen A., Elsafy F., Fein L.E., Fielding A., Ford J.M., Friedman S., Gelmon K.A., Gianni L., Gnant M., Hollingsworth S.J., Im S.A., Jager A., Jóhannsson Ó.Þ., Lakhani S.R., Janni W., Linderholm B., Liu T.W., Loman N., Korde L., Loibl S., Lucas P.C., Marmé F., Martinez de Dueñas E., McConnell R., Phillips K.A., Piccart M., Rossi G., Schmutzler R., Senkus E., Shao Z., Sharma P., Singer C.F., Španić T., Stickeler E., Toi M., Traina T.A., Viale G., Zoppoli G., Park Y.H., Yerushalmi R., Yang H., Pang D., Jung K.H., Mailliez A., Fan Z., Tennevet I., Zhang J., Nagy T., Sonke G.S., Sun Q., Parton M., Colleoni M.A., Schmidt M., Brufsky A.M., Razaq W., Kaufman B., Cameron D., Campbell C., Tutt A.N.J.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators.* Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk early breast cancer. N Engl J Med. 2023; 388(5): 436-447. Doi: 10.1056/NEJMoa2206525.

112. *Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., et al.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2018 Aug 23; 379(8): 753-763. Doi: 10.1056/NEJMoa1802905.

© Ф.В. Моисеенко, 2024
УДК 616.24-006.6-085
ББК 55.694.123-5
DOI: 10.31917/2503265

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (Санкт-Петербург, Россия)

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии (Санкт-Петербург, Россия)

НОВЫЕ РЕЖИМЫ В ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Ф.В. Моисеенко

INNOVATIVE REGIMENS IN THE THERAPY OF NSCLC

Ф.В. Моисеенко
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68, Лит. А.

F.V. Moiseenko
MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University.
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

В течение последних лет представления о возможностях применения противоопухолевых препаратов постоянно расширяются за пределы зарегистрированных показаний. В данном обзоре нам представляется важным обсудить инновационные подходы к дозированию ингибиторов контрольных точек, целесообразность применения комбинаций с цитостатическими режимами, нерегистрируемое в рамках RECIST противоопухолевое действие иммунотерапии, а также возможность последовательного применения препаратов с одной мишенью. Авторам представляется, что накапливаемые на текущем этапе данные лягут в основу не только оптимизации клинического применения лекарственных форм, но также могут способствовать и более глубокому пониманию самого течения опухолевого процесса.

Ключевые слова: *НМРЛ, лекарственная терапия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек.*

During the last decades our view on registered drugs widen the registration issues. In the article authors want to discuss innovative approaches to checkpoint inhibitors dosing, the rational for combinations of targeted agents with cytotoxic drugs, unregistered in RECIST classification antitumor effect of immunotherapy, and the possibility of drug sequencing. Authors idea is that the data generated during recent period might be of great importance not only for clinical optimization, but also might influence the deeper understanding of tumor process.

Key words: *NSCLC, drug therapy, immunotherapy, checkpoint inhibitors.*

Несмотря на безостановочное развитие лекарственной терапии в течение последних лет и появление новых лекарственных форм и препаратов, этот процесс все же можно охарактеризовать как медленный. К сожалению, ни один из классов ингибиторов контрольных точек, индукторов иммунного ответа, прошедших клиническое изучение не повторил успеха, продемонстрированного ранее при применении анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1. В этой связи авторам представляется интересным обсудить инновационные режимы и комбинации уже зарегистрированных и рутинно используемых лекарственных препаратов, которые были предложены в последнее время: они могут повлиять на дальнейшее развитие этого направления.

Взглянув на историю противоопухолевой лекарственной терапии, можно предположить, что означенное развитие происходило скачкообразно. Появление нового класса препаратов с инновационным механизмом действия обычно приводит к лавинообразному повышению ожиданий от его использования, которые с накоплением клинических данных чаще всего столь ж быстро снижются – и начинается период постепенного увеличения эффективности. При этом любопытно, что этапность изучения совершенно различных классов препаратов довольно сходна. Так, на ранних этапах препарат изучается у пациентов, уже получивших стандартное лечение во второй и последующих линиях, далее изучается у нелеченных пациентов и наконец, у больных с потенциально излечимыми стадиями болезни – локализованной или местнораспространенной. Крайне важно обратить внимание на тот факт, что ожидания на каждом из этапов подогреваются продуманным акцентированием при представлении результатов на отдельных, чаще всего выигрышных, особенностях применения терапии в конкретной клинической ситуации. Так, появление таргетной терапии позволило обратить внимание на весьма высокую вероятность достижения объективного ответа и снижения симптомов заболевания в короткие сроки после начала терапии. На примере мутаций EGFR было продемонстрировано, что в течение первых двух-трех недель терапии клиническое улучшение и уменьшение размеров опухоли наблюдается у значимой части пациентов [1]. Для терапии ингибиторами контрольных точек подобным аргументом для активного применения на поздних этапах лечения было достижение длительной выживаемости, измеряемой годами – на примере исследований CHECKMATE 057 и 017 видно: в поздних линиях пятилетней выживаемости достигают 13,4% пациентов, получавших иммунотерапию [2]. При переходе в первую линию и в процессе использования у нелеченных пациентов подобный акцент был сделан на стабилизации доли больных без прогрессирования заболевания через определенное время после начала терапии – для примера вспомним: в рамках исследования KEYNOTE 189 в течение двух лет были живы на 20% больше больных в группе с иммунотерапией – (45,7% против 27,3%) [3]. В настоящий момент мы находимся на этапе интеграции иммунотерапии в периоперационное лечение. Поскольку целью радикального лечения является достижение излечения заболевания у максимального числа пациентов, основным маркером улучшения от добавления нового препарата или применения нового подхода может быть только доля больных, не погибших от заболевания. При всей грандиозности подобной цели ее оценка может быть адекватно проведена только спустя несколько лет наблюдения за больными, принявшими участие в исследовании. В этой связи появляются новые суррогатные маркеры, связанные с потенциальным увеличением вероятности излечения. Для предоперационного лечения НМРЛ таким маркером становится достижение полного патоморфологического регресса, на увеличение доли которого нацелены многие, если не все проводимые в настоящий момент исследования [4].

При этом, не умаляя значение инновационных методов в целом и иммунотерапии в частности, нельзя не обратить внимание на то, что получаемые улучшения чаще всего, конечно, значимы, но в масштабе они не настолько впечатляют, как могло показаться на начальных этапах. Здесь нельзя не вспомнить о результатах долгосрочного наблюдения в исследованиях комбинаций ингибиторов контрольных точек и цитостатической терапии. Например, в KEYNOTE 189 при двухкратном увеличении медианы общей продолжительности жизни (с 10,6 до 22,0 месяцев, HR 0,60 (0,50–0,72), увеличение пятилетней выживаемости при применении комбинации составило 8,1% (с 11,3% до 19,4%) [5]. В исследовании CHECKMATE 9LA наблюдалась похожая картина: увеличение медианы ОВ с 11 до 15,8 месяцев и увеличение доли пациентов, живых через 5 лет, с 11 до 18% [6]. Подобные результаты позволяют поднять вопрос о том, приведет ли к существенному увеличению доли излеченных пациентов анонсируемое ныне практически десятикратное увеличение вероятности полного патоморфологического регресса, которое демонстрируется в текущих периоперационных исследованиях [7].

Другим «трендом», пока относительно малоиспользуемым среди кандидатов для проведения иммунотерапии, является формирование тактики лечения на основании уточненного прогнозирования течения болезни. Так, спустя двадцать лет изучения таргетной терапии при НМРЛ и невнимания к особенностям этой популяции, на первый план выдвинулась гетерогенность узкой группы с наличием конкретной активирующей мутации. В этом году особое внимание было уделено пациентам с EGFR-ассоциированным НМРЛ. Уже в течение многих лет для этой относительно узкой группы пациентов (в первую очередь, в работах с анализом реальной клинической практики) было показано существование принципиально раз-

личных сценариев течения болезни на фоне одного и того же лекарственного препарата [8–10].

Влиянием на результаты лечения и, в первую очередь, на время эффективного использования препарата обладали и клинические факторы, среди которых как состояние больного, возраст, объем опухолевой массы, так и молекулярно-генетические особенности – например, характер первичной мутации или наличия ко-активирующих мутационных изменений. Подобная гетерогенность эффекта терапии была настолько выраженной, что исследователи, участвующие в лечении данной группы пациентов, обращали на это внимание в течение уже многих лет [11]. Тем не менее попыток оптимизировать лечение для пациентов с негативным прогнозом до недавнего времени не было. И вот, в прошлом году были представлены первые результаты исследования FLAURA 2, в котором было проведено сравнение таргетной терапии осимертинибом у больных с наиболее частыми мутациями EGFR и комбинации осимертиниба и платинового дуплета. В результате было продемонстрировано существенное улучшение показателя ВБП [12]. При этом крайне важным выводом работы стало существенное улучшение именно в группе пациентов с относительно неблагоприятным прогнозом, а именно, с L858R, т. е. с поражением головного мозга. Таким образом, можно предположить, что даже для узких групп уже в ближайшие годы выбор тактики лечения будет учитывать не только молекулярно-генетический профиль опухоли, а и весь спектр клинических признаков.

Изменение течения заболевания как результат применения инновационных методов

Вне всяких сомнений, предпоследняя волна инновационных методов лечения, представленная ингибиторами контрольных точек, является одним из наиболее значимых достижений онкологической науки последних десятилетий [13]. Как уже отмечалось ранее, среди значимых особенностей этого метода выделяется возможность длительного контроля заболевания, в некоторых ситуациях равнозначного излечению от диссеминированного опухолевого процесса [14]. Переоценить такую возможность для пациентов злокачественными опухолями вообще и НМРЛ в частности, нельзя. Результаты подавляющей части исследований (в том числе и при НМРЛ), удовлетворяют минимальным критериям для регистрации показаний по использованию препаратов у отдельных групп пациентов. Но важно обратить внимание на тот факт, что число онкологических больных, которые проживают годы, на данный момент невелико. Также обращает на себя внимание частота объективных ответов – доля пациентов, у которых уменьшение размеров опухолевых очагов, более или менее удовлетворяющее клиническую необходимость, значима только для опухолей с высокой чувствительностью (например, меланомы), или опухолей, ассоциированных с MMR-d. В остальных же ситуациях (как при НМРЛ) доля таких пациентов не превышает долю тех, кто лечился методом моноиммунотерапии – 10–20%. В равной степени это относится и к увеличению продолжительности медианы времени без прогрессирования, увеличение которого на круг не столь значительно: KEYNOTE 024 – 10,3 месяца против 6 для цитостатической терапии в группе с высоким уровнем экспрессии PD-L1, CHECKMATE 227 – 5,1 против 4,2 месяца для пациентов с позитивной экспрессией PD-L1 [15]. Все вышеизложенное позволяет предположить, что объективные и отдаленные критерии эффективности противоопухолевого лечения, разработанные в эпоху цитостатической терапии и нашедшие применение при использовании таргетных препаратов, могут не учитывать всей клинической пользы, которую получают пациенты. В этой связи весьма интересно обратить внимание на работу итальянских коллег, оценивших влияние моноиммунотерапии на изменение скорости роста опухолевых очагов у пациентов с НМРЛ, получавших ее во второй и последующих линиях лечения [16]. В рамках этой работы была проведена оценка изменения размеров между тремя точками: за 8–12 недель до начала лечения, непосредственно перед введением в рамках планового рестадирования, а также через 8–12 недель после начала иммунотерапии. Процент изменения размеров между первым и вторым исследованиями (TGR1) сравнивался с процентом между вторым и третьим (TGR2). В случае прогрессирования и TGR2<TGR1 ситуация характеризовалась как снижение скорости роста (LvPD – Lower velocity PD), а в случае TGR2>=TGR1 – как увеличение скорости (Higher velocity PD). Из 61 включенного в исследование пациента у 18 прогрессирование было классифицировано как HvPD, у 22 – как LvPD, а у 21 была зафиксирована стабилизация заболевания. При оценке общей продолжительности жизни в группе повышения агрессивности течения показатели были достоверно ниже, чем в группе со снижением (4,4 месяца против 7,1 месяца, p=0,024). Из полученных результатов авторы сделали вывод о том, что существующие критерии оценки пользы от проведения иммунотерапии, даже при применении современных рентгенологических систем классификации ответа (таких, как например, iRECIST), не позволяют полностью учесть всех пациентов, получивших пользу. Для подтверждения специфичности наблюдаемого феномена для группы пациентов, получавших иммунотерапию, авторы в качестве контроля оценили аналогичные показатели на фоне химиотерапии и не выявили различий в общей выживаемости между группами с повышением и снижением агрессивности опухолевого роста. Кроме того, в данной работе не было выявлено связи ОВ на фоне иммунотерапии и TGR1, что идет вразрез с представленными ранее данными о большей продолжительности жизни в

рамках исследований CHECKMATE 9LA и CHACKMATE 227 у больных с меньшей скоростью роста опухоли. В свою очередь, сказанное выше может поставить под сомнение обоснованность текущей концепции о большей целесообразности использования ингибиторов контрольных точек у пациентов с более индолентным течением заболевания [13].

Таким образом, пример увеличения общей продолжительности жизни у части пациентов в группе прогрессирования как максимального эффекта на фоне иммунотерапии позволяет предположить, что потенциал противоопухолевого действия иммунотерапии в настоящий момент раскрыт еще до конца.

Использование на всем протяжении жизни препарата/подхода результатов, полученных на ранних этапах его изучения

Принципы изучения лекарственных препаратов, лежащие в основе доказательной медицины и активно используемые в настоящее время, были сформулированы в ходе изучения потенциально токсичных веществ на заре цитотоксической терапии [17]. Тогда активно шел скрининг веществ, потенциально подходящих для создания лекарственных препаратов, и было необходимо отобрать вещества с оптимальным соотношением токсичности и противоопухолевой активности. Развитие ингибиторов контрольных точек происходило по похожему сценарию. В связи с тем, что практически ни в одном исследовании максимальная переносимая доза не была достигнута, изучение оптимального соотношения дозы, режима введения и эффекта не проводилось. При этом уже на ранних этапах лечения было показано, что необходимое блокирование мишени продолжается значительно дольше и достигается на значительно более низких концентрациях, чем на тех, что вошли в клинические рекомендации [18]. При этом уже на этапе клинической апробации препаратов было подтверждено, что различие в дозах не отражается на их клинической эффективности. В качестве примера можно привести исследование II фазы по применению ниволумаба у больных метастатическим раком почки [19]. В работу были включены 168 пациентов, которые распределялись в 3 группы с различными дозами ингибитора PD-1: 0,3, 2 и 10 мг/кг. В результате было показано, что различий в ВЛП (2,7, 4,0 и 4,2 месяца, p=0,9), а также ОВ (18,2, 25,5 и 24,7 месяцев) выявлено не было. Подобный подход был изучен и в модельном эксперименте, поставившем вопрос о связи дозы атезолизумаба и его эффективности, проведенной K.M. Morrissey и коллегами [20]. Исследование подтвердило, что в случае достижения концентрации, которая более чем в 3 раза ниже, чем при стандартном дозировании – 40 мкг/мл, – эффективность препарата должна сохраняться в полном объеме.

Данные наблюдения могут иметь довольно важные последствия в отношении подбора оптимального режима дозирования и интервала введения, а также снижения фармакоэкономического и организационного влияния этого относительно нового класса препаратов.

Взаимозаменяемость препаратов одного класса – связь эффективности, токсичности и вынужденной необходимости

Отдельного обсуждения требует вопрос о целесообразности и возможности последовательного применения препаратов одного класса у одного пациента. Кроме организационной стороны данного вопроса, далеко не последнее значение может иметь и его биологический аспект. Проводя аналогию с таргетными препаратами – в частности, ингибиторами EGFR, среди которых практически одновременно появилось несколько препаратов одного класса (гефитиниб, эрлотиниб, икотиниб), – можно констатировать, что подобное разнообразие позволяло переключаться между средствами в случае длительного приема и хронической токсичности одного из препаратов, а также при необходимости реинтродукции таргетной терапии для достижения противоопухолевого ответа после этапа лечения цитостатиками. Вернемся к ингибиторам контрольных точек. На данный момент сведений о перекрестной резистентности к данному классу препаратов нет. В самой крупной серии исследований пациентов с НМРЛ, которым после прогрессирования на одном из ингибиторов был произведен переход на другой препарат, из 17 пациентов объективный ответ был зарегистрирован у одного (5,9%), а стабилизация заболевания у 9 (52,9%), что подтверждает клиническую рациональность данного подхода и для ингибиторов контрольных точек [21].

В рамках парадигмы лекарственной терапии, принятой на сегодняшний день, развитие резистентности к препарату одного класса (например таксанам, антрациклинам или ингибиторам PD-1/L1) предопределяет нецелесообразность продолжения применения этого класса. Тем не менее вопрос о переходе на другой препарат до достижения прогрессирования обсужден в литературе все еще недостаточно. Так, в одной из работ у пациента с меланомой кожи после длительного предшествовавшего этапа лечения была продемонстрирована возможность достижения противоопухолевого эффекта и уменьшение нежелательных явлений, возникших на фоне терапии ниволумабом, за счет перехода на пембролизумаб. В данном случае замена ниволумаба на пембролизумаб не привела к изменению профиля токсичности. Авторы объясняют подобное наблюдение большим сродством и различным характером сайтов связывания с PD-1 [22]. К сожалению, даже по незначительным имеющимся

данным, так происходит не всегда. Исследователи из Китая в своем клиническом наблюдении провели попытку реинтродукции иммунотерапии ингибитором PD-L1 атезолизумабом после прогрессирования на фоне PD-1-ингибитора ниволумаба. В течение 40 дней после перехода у больного развился фульминантный миокардит, приведший к смерти. Интенсивное трансляционное исследование, проведенное на мышиной модели, позволило выявить очаги миокардита у животных, которым проводилась терапия анти-PD-1 и анти-PD-L1 вместе либо раздельно.

С учетом расширения арсенала препаратов данного класса за счет вновь синтезированных антител с другими, возможно более широкими зонами связывания с эпитопом рецептора (как, например, это было показано для пролголимаба), вопрос о перекрестной резистентности может быть использован для улучшения результатов лечения уже имеющимися лекарственными средствами. Так, в работе, проведенной коллективом отечественных авторов, на группе из 92 пациентов с метастатической меланомой кожи было показано, что переход на другой ингибитор контрольных точек не приводил к повышению вероятности прогрессирования в течение 3 месяцев. Данные результаты можно назвать предварительными, а наблюдение за пациентами и расширение группы препаратов продолжается.

Таким образом, некоторое замедление в появлении новых лекарственных препаратов, а также ощущение завышенности ожиданий от самого последнего из предложенных классов противоопухолевых средств – конъюгатов, ставит задачи по оптимизации и дополнительному изучению альтернативных режимов и новых комбинаций уже зарегистрированных и активно используемых препаратов. Принимая во внимание, что подобный подход, скорее всего, не приведет к прорывам в эффективности, расширение и углубление наших представлений об истинном месте иммунотерапевтических препаратов в борьбе со злокачественными опухолями представляется крайне важным, в том числе и для последующих этапов их совершенствования и обновления.

Список литературы:

1. *Ramalingam S., Cheng Y., Zhou C., Ohe Y., Imamura F., Cho B., Lin M.-C., Majem M., Shah R., Rukazenkov Y., Todd A., Markovets A., Barrett J., Chmielecki J., Gray J.* LBA50Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study // Annals of Oncology. – 2018. – 10/01. – Vol. 29.

2. *Borghaei H., Gettinger S., Vokes E.E., Chow L.Q.M., Burgio M.A., de Castro Carpeno J., Pluzanski A., Arrieta O., Frontera O.A., Chiari R., Butts C., Wojcik-Tomaszewska J., Coudert B., Garassino M.C., Ready N., Felip E., Garcia M.A., Waterhouse D., Domine M., Barlesi F., Antonia S., Wohlleber M., Gerber D.E., Czyzewicz G., Spigel D.R., Crino L., Eberhardt W.E.E., Li A., Marimuthu S., Brahmer J.* Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer // J Clin Oncol. – 2021. – Mar 1. – Vol. 39, № 7. – P. 723–733.

3. *Rodriguez-Abreu D., Powell S.F., Hochmair M.J., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., Speranza G., De Angelis F., Domine M., Cheng S.Y., Bischoff H.G., Peled N., Reck M., Hui R., Garon E.B., Boyer M., Kurata T., Yang J., Pietanza M.C., Souza F., Garassino M.C.* Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189 // Ann Oncol. – 2021. – Jul. – Vol. 32, № 7. – P. 881–895.

4. *Rosner S., Liu C., Forde P.M., Hu C.* Association of Pathologic Complete Response and Long-Term Survival Outcomes Among Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for NSCLC: A Meta-Analysis // JTO Clin Res Rep. – 2022. – Sep. – Vol. 3, № 9. – P. 100384.

5. *Garassino M.C., Gadgeel S., Speranza G., Felip E., Esteban E., Domine M., Hochmair M.J., Powell S.F., Bischoff H.G., Peled N., Grossi F., Jennens R.R., Reck M., Hui R., Garon E.B., Kurata T., Gray J.E., Schwarzenberger P., Jensen E., Pietanza M.C., Rodriguez-Abreu D.* Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study // J Clin Oncol. – 2023. – Apr 10. – Vol. 41, № 11. – P. 1992–1998.

6. *Klein O., Kee D., Markman B., Michael M., Underhill C., Carlino M. S., Jackett L., Lum C., Scott C., Nagrial A., Behren A., So J. Y., Palmer J., Cebon J.* Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers // Clin Cancer Res. – 2020. – Sep 1. – Vol. 26, № 17. – C. 4454–4459.

7. *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., Saylors 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 I.* Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer // N Engl J Med. – 2022. – May 26. – Vol. 386, № 21. – P. 1973–1985.

8. *Yoshimura A., Yamada T., Okuma Y., Fukuda A., Watanabe S., Nishioka N., Takeda T., Chihara Y., Takemoto S., Harada T., Hiranuma O., Shirai Y., Nishiyama A., Yano S., Goto Y., Shiotsu S., Kunimasa K., Morimoto Y., Iwasaku M., Kaneko Y., Uchino J., Kenmotsu H., Takahashi T., Takayama K.* Impact of tumor programmed death ligand-1 expression on osimertinib efficacy in untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a prospective observational study // Transl Lung Cancer Res. – 2021. – Aug. – Vol. 10, № 8. – P. 3582–3593.

9. *Chen C.H., Chou D.W., Chung K.M., Chang H.Y.* EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Efficacy in Older Adult Patients with Advanced EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review // Medicina (Kaunas). – 2022. – Nov 15. – Vol. 58, № 11.

10. *Chihara Y., Takeda T., Goto Y., Nakamura Y., Tsuchiya-Kawano Y., Nakao A., Onoi K., Hibino M., Fukuda M., Honda R., Yamada T., Taniguchi R., Sakamoto S., Date K., Nagashima S., Tanzawa S., Minato K., Nakatani K., Izumi M., Shimose T., Kishimoto J., Uchino J., Takayama K.* A Phase II Trial on Osimertinib as a First-Line Treatment for EGFR Mutation-Positive Advanced NSCLC in Elderly Patients: The SPIRAL-0 Study // Oncologist. – 2022. – Nov 3. – Vol. 27, № 11. – P. 903–e834.

11. *Lee J.K., Shin J.Y., Kim S., Lee S., Park C., Kim J.Y., Koh Y., Keam B., Min H.S., Kim T.M., Jeon Y.K., Kim D.W., Chung D.H., Heo D.S., Lee S.H., Kim J.I.* Primary resistance to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with non-small-cell lung cancer harboring TKI-sensitive EGFR mutations: an exploratory study // Ann Oncol. – 2013. – Aug. – Vol. 24, № 8. – P. 2080-7.

12. *Planchard D., Janne P.A., Cheng Y., Yang J.C., Yanagitani N., Kim S.W., Sugawara S., Yu Y., Fan Y., Geater S.L., Laktionov K., Lee C.K., Valdiviezo N., Ahmed S., Maurel J.M., Andrasina I., Goldman J., Ghiorghiu D., Rukazenkov Y., Todd A., Kobayashi K., Investigators F.* Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC // N Engl J Med. – 2023. – Nov 23. – Vol. 389, № 21. – P. 1935–1948.

13. *He X., Xu C.* Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy // Cell Res. – 2020. – Aug. – Vol. 30, № 8. – P. 660–669.

14. *Yoneda T., Sone T., Koba H., Shibata K., Suzuki J., Tani M., Nishitsuji M., Nishi K., Kobayashi T., Shirasaki H., Araya T., Kita T., Kase K., Yamamura K., Terada N., Nishikawa S., Tambo Y., Kimura H., Kasahara K.* Long-Term Survival of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy in Real-World Settings // Clin Lung Cancer. – 2022. – Sep. – Vol. 23, № 6. – P. 467–476.

15. *Paz-Ares L.G., Ramalingam S.S., Ciuleanu T.E., Lee J.S., Urban L., Caro R.B., Park K., Sakai H., Ohe Y., Nishio M., Audigier-Valette C., Burgers J.A., Pluzanski A., Sangha R., Gallardo C., Takeda M., Linardou H., Lupinacci L., Lee K.H., Caserta C., Provencio M., Carcereny E., Otterson G.A., Schenker M., Zurawski B., Alexandru A., Vergnenegre A., Raimbourg J., Feeney K., Kim S.W., Borghaei H., O'Byrne K.J., Hellmann M.D., Memaj A., Nathan F.E., Bushong J., Tran P., Brahmer J.R., Reck M.* First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial // J Thorac Oncol. – 2022. – Feb. – Vol. 17, № 2. – P. 289–308.

16. *Dall'Olio F.G., Parisi C., Marcolin L., Brocchi S., Caramella C., Conci N., Carpani G., Gelsomino F., Ardizzoni S., Marchese P.V., Paccapelo A., Grilli G., Golfieri R., Besse B., Ardizzoni A.* Monitoring tumor growth rate to predict immune checkpoint inhibitors' treatment outcome in advanced NSCLC // Ther Adv Med Oncol. – 2022. – Vol. 14. – P. 17588359211058391.

17. *Patel A., Goldstein D.A., Tannock I.F.* Improving access to immunotherapy in low- and middle-income countries // Ann Oncol. – 2022. – Apr. – Vol. 33, № 4. – P. 360–361.

18. *Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braiteh F.S., Loriot Y., Cruz C., Bellmunt J., Burris H.A., Petrylak D.P., Teng S.L., Shen X., Boyd Z., Hegde P.S., Chen D.S., Vogelzang N.J.* MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer // Nature. – 2014. – Nov 27. – Vol. 515, № 7528. – P. 558-62.

19. *Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F., Redman B.G., Kuzel T.M., Harrison M.R., Vaishampayan U.N., Drabkin H.A., George S., Logan T.F., Margolin K.A., Plimack E.R., Lambert A.M., Waxman I.M., Hammers H.J.* Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial // J Clin Oncol. – 2015. – May 1. – Vol. 33, № 13. – P. 1430-7.

20. *Morrissey K.M., Marchand M., Patel H., Zhang R., Wu B., Phyllis Chan H., Mecke A., Girish S., Jin J.Y., Winter H.R., Bruno R.* Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting // Cancer Chemother Pharmacol. – 2019. – Dec. – Vol. 84, № 6. – P. 1257–1267.

21. *Kitagawa S., Hakozaki T., Kitadai R., Hosomi Y.* Switching administration of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies as immune checkpoint inhibitor rechallenge in individuals with advanced non-small cell lung cancer: Case series and literature review // Thorac Cancer. – 2020. – Jul. – Vol. 11, № 7. – P. 1927–1933.

22. *Xu Q., Liu H., Meng S., Jiang T., Li X., Liang S., Ren S., Zhou C.* First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease // J Cancer. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 522–529.

References

1. *Ramalingam S., Cheng Y., Zhou C., Ohe Y., Imamura F., Cho B., et al.* LBA50Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: Preliminary data from the phase III FLAURA study. Annals of Oncology. 2018; 29.

2. *Borghaei H., Gettinger S., Vokes E.E., Chow L.Q.M., Burgio M.A., de Castro Carpeno J., et al.* Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2021; 39(7): 723-33.

3. *Rodriguez-Abreu D., Powell S.F., Hochmair M.J., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., et al.* Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Ann Oncol. 2021; 32(7): 881-95.

4. *Rosner S., Liu C., Forde P.M., Hu C.* Association of Pathologic Complete Response and Long-Term Survival Outcomes Among Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for NSCLC: A Meta-Analysis. JTO Clin Res Rep. 2022; 3(9): 100384.

5. *Garassino M.C., Gadgeel S., Speranza G., Felip E., Esteban E., Domine M., et al.* Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. J Clin Oncol. 2023; 41(11): 1992-8.

6. *Klein O., Kee D., Markman B., Michael M., Underhill C., Carlino M.S., et al.* Immunotherapy of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the CA209-538 Clinical Trial for Rare Cancers. Clin Cancer Res. 2020; 26(17): 4454-9.

7. *Forde P.M., Spicer J., Lu S., Provencio M., Mitsudomi T., Awad M.M., et al.* Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022; 386(21): 1973-85.

8. *Yoshimura A., Yamada T., Okuma Y., Fukuda A., Watanabe S., Nishioka N., et al.* Impact of tumor programmed death ligand-1 expression on osimertinib efficacy in untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a prospective observational study. Transl Lung Cancer Res. 2021; 10(8): 3582-93.

9. *Chen C.H., Chou D.W., Chung K.M., Chang H.Y.* EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Efficacy in Older Adult Patients with Advanced EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review. Medicina (Kaunas). 2022; 58(11).

10. *Chihara Y., Takeda T., Goto Y., Nakamura Y., Tsuchiya-Kawano Y., Nakao A., et al.* A Phase II Trial on Osimertinib as a First-Line Treatment for EGFR Mutation-Positive Advanced NSCLC in Elderly Patients: The SPIRAL-0 Study. Oncologist. 2022; 27(11): 903-e834.

11. *Lee J.K., Shin J.Y., Kim S., Lee S., Park C., Kim J.Y., et al.* Primary resistance to epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in patients with non-small-cell lung cancer harboring TKI-sensitive EGFR mutations: an exploratory study. Ann Oncol. 2013; 24(8): 2080-7.

12. *Planchard D., Janne P.A., Cheng Y., Yang J.C., Yanagitani N., Kim S.W., et al.* Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2023; 389(21): 1935-48.

13. *He X., Xu C.* Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. Cell Res. 2020; 30(8): 660-9.

14. *Yoneda T., Sone T., Koba H., Shibata K., Suzuki J., Tani M., et al.* Long-Term Survival of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy in Real-World Settings. Clin Lung Cancer. 2022; 23(6): 467-76.

15. *Paz-Ares L.G., Ramalingam S.S., Ciuleanu T.E., Lee J.S., Urban L., Caro R.B., et al.* First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. J Thorac Oncol. 2022; 17(2): 289-308.

16. *Dall'Olio F.G., Parisi C., Marcolin L., Brocchi S., Caramella C., Conci N., et al.* Monitoring tumor growth rate to predict immune checkpoint inhibitors' treatment outcome in advanced NSCLC. Ther Adv Med Oncol. 2022; 14: 17588359211058391.

17. *Patel A., Goldstein D.A., Tannock I.F.* Improving access to immunotherapy in low- and middle-income countries. Ann Oncol. 2022; 33(4): 360-1.

18. *Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braiteh F.S., Loriot Y., Cruz C., et al.* MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014; 515(7528): 558-62.

19. *Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F., Redman B.G., Kuzel T.M., Harrison M.R., et al.* Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2015; 33(13): 1430-7.

20. *Morrissey K.M., Marchand M., Patel H., Zhang R., Wu B., Phyllis Chan H., et al.* Alternative dosing regimens for atezolizumab: an example of model-informed drug development in the postmarketing setting. Cancer Chemother Pharmacol. 2019; 84(6): 1257-67.

21. *Kitagawa S., Hakozaki T., Kitadai R., Hosomi Y.* Switching administration of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies as immune checkpoint inhibitor rechallenge in individuals with advanced non-small cell lung cancer: Case series and literature review. Thorac Cancer. 2020; 11(7): 1927-33.

22. *Xu Q., Liu H., Meng S., Jiang T., Li X., Liang S., et al.* First-line continual EGFR-TKI plus local ablative therapy demonstrated survival benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with oligoprogressive disease. J Cancer. 2019; 10(2): 522-9.

© А.А. Богданов и др., 2024
УДК 616-006.6-085
ББК 55.621-5
DOI: 10.31917/2503272

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

ОЩЕЛАЧИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

А.А. Богданов, Ан. А. Богданов, В.М. Моисеенко

ALKALIZATION THERAPY IN CANCER TREATMENT

А.А. Богданов
Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.
Ан.А. Богданов
научный сотрудник «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0002-0824-6633.
В.М. Моисеенко
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

A.A. Bogdanov
PhD, Deputy director for science, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, p. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.
An.A. Bogdanov
Researcher, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov,
ORCID: 0000-0002-0824-6633.
V.M. Moiseyenko
Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, DSc, PhD, MD, Director, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Закисленность опухоли является ее ключевым свойством, способствующим прогрессированию рака, и возникает из-за метаболических изменений, гипоксии и особенностей микроокружения. Ощелачивающая терапия направлена на нейтрализацию закисленного микроокружения опухоли с использованием алкализирующих агентов – таких, как гидрокарбонат натрия. Исследования показывают, что ощелачивающая терапия может улучшать эффективность стандартных методов лечения, таких, как химиотерапия, и повышать общую выживаемость пациентов. Однако несмотря на обнадеживающие результаты, в научном сообществе сохраняется скептицизм из-за недостатка надежных данных и низкой коммерческой привлекательности таких методов. Данная работа анализирует существующие клинические данные по применению ощелачивающей терапии в онкологии. Также обсуждаются возможные механизмы действия ощелачивающей терапии рака.

Ключевые слова: *закисленность опухоли, ощелачивающая терапия, гидрокарбонат натрия.*

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-00297, https://rscf.ru/project/24-15-00297/.

Tumor acidosis is a key characteristic that contributes to cancer progression, arising from metabolic changes, hypoxia, and the properties of the tumor microenvironment. Alkalinizing therapy aims to neutralize the acidic tumor microenvironment using alkalizing agents such as sodium bicarbonate. Research indicates that alkalinizing therapy can enhance the efficacy of standard treatments like chemotherapy and improve overall patient survival. However, despite promising results, skepticism within the scientific community persists due to a lack of reliable data and low commercial appeal of such methods. This paper analyzes existing clinical data on the application of alkalinizing therapy in oncology and discusses potential mechanisms of action for this treatment approach.

Key words: *Tumor acidosis, Alkalizing therapy, Sodium bicarbonate.*

Введение

Закисленность опухоли является характерным признаком рака и возникает в результате нескольких биологических механизмов, включающих измененный метаболизм, гипоксию и свойства микроокружения опухоли. Раковые клетки демонстрируют метаболический сдвиг в сторону гликолиза даже в присутствии кислорода (аэробный гликолиз, эффект Варбурга), что приводит к высокому производству и секреции молочной кислоты (пары лактат-протон), вызывая внеклеточное закисление [1, 2]. Этот метаболический сдвиг усугубляется гипоксическими состояниями, обычно встречающимися в опухолях, что еще больше способствует синтезу молочной кислоты. Также это изменение кислотно-щелочного баланса, при котором возникает обратный градиент pH у злокачественных клеток (величина внутриклеточного pH больше величины внеклеточного pH), способствует различным «господствующим» характеристикам опухолевых клеток – усиленной пролиферации, «выключению» апоптоза, инвазивности, метастатическому потенциалу, агрессивности, уклонению от иммунного ответа и резистентности к лечению. Закисленное микроокружение опухоли создает положительную обратную связь для канцерогенеза и стимулирует отбор определенных фенотипов клеток, которые могут выживать в этой среде. Ацидоз был признан ключевой химической характеристикой микроокружения опухоли, и реакция на него дает раковым клеткам конкурентное преимущество над организмом. Понимание основ этого преимущества и поиск способов терапевтического использования закисленности опухоли являются активной областью исследований. Ощелачивающая терапия (ОщТ) рака, направленная на нейтрализацию/подщелачивание закисленного микроокружения опухоли за счет перорального или парентерального введения алкализирующих агентов, может применяться совместно со стандартными видами противоопухолевой терапии и имеет большой потенциал [1, 3–7].

В частности, исследования на животных показали, что пероральное введение гидрокарбоната натрия и других буферных агентов повышает эффективность доксорубицина и митоксантрона [8, 9], препятствует инвазии и метастазированию, но не оказывает влияния на развитие первичных опухолей [10–15], повышает эффективность моноклональных антител-ингибиторов точек иммунного контроля [16, 17]. Парентеральное введение ощелачивающих агентов также показало эффективность в доклинических исследованиях. Например, подкожное введение 1 раз в 2 дня раствора гидрокарбоната натрия вокруг опухолевого узла подавляло рост модельной опухоли рака молочной железы 4T1 [18]. В наших исследованиях было показано, что однократная изолированная перфузия 4% раствором гидрокарбоната натрия конечности крысы с трансплантатом лимфосаркомы Плисса приводит к увеличению медианы выживаемости животных до 17 дней с момента перевивки опухоли по сравнению с 13 днями для животных, не получавших перфузию или получавших перфузию физиологическим раствором хлорида натрия [19]. Также мы показали, что однократная интраперитонеальная перфузия мышей с асцитной формой карциномы Эрлиха приводит к увеличению медианы выживаемости животных до 30 дней с момента перевивки опухоли по сравнению с 18 днями для животных, получивших перфузию физиологическим раствором хлорида натрия и 14 днями у животных, не получивших перфузии [20].

Но почему научные и медицинские сообщества в основном выражают скептицизм по поводу использования ОщТ для лечения рака [21]? Текущее состояние исследований в этой области показывает, что противоопухолевые, антиметастатические и иммунотерапевтические эффекты ОщТ в основном изучались как явление [1, 22, 23]. Отсутствует интерес со стороны фармацевтических компаний, в первую очередь, из-за низкой стоимости таких препаратов, как гидрокарбонат натрия [24], по сравнению с химиотерапевтическими, таргетными или иммунотерапевтическими препаратами. Кроме того, скептицизм в научном и медицинском сообществе обусловлен «народным» использованием пищевой соды и наличием недостоверной информации в Интернете в совокупности с отсутствием в большинстве случаев личных знаний о механизмах закисления опухолей и возможностях ОщТ, что связано с ограниченной доступностью надежных данных. В настоящей работе мы хотим обсудить имеющиеся клинические данные применения ОщТ рака и потенциальные механизмы ее действия.

Клиническое применение ощелачивающей терапии рака

Первые клинические исследования перорального применения ощелачивающего раствора гидрокарбоната натрия у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, направленные на повышение терапевтического ответа и снижение болевого синдрома, оказались неудачными в результате появления плохих вкусовых ощущений и расстройств желудочно-кишечного тракта, что приводило к плохому соблюдению режима приема препарата [25]. Тем не менее на сегодняшний день описаны исследования успешного клинического применения двух видов ОщТ рака.

В первом случае ОщТ представляла собой сочетание ощелачивающей диеты (большое количество фруктов и овощей, основной источник белка – морская рыба, минимизация мяса и молочных продуктов) и перорального применения гидрокарбоната натрия и/или цитрата натрия и калия [26]. В сравнительном исследовании пациентов с распространенным раком поджелудочной железы, получавших либо стандартную химиотерапию (ХТ) в сочетании с ОщТ, либо только ХТ, медиана общей выживаемости (ОВ) была значительно выше (15,4 месяца против 10,8 месяца; p<0,005), а средний pH мочи был значительно выше в группе ХТ+ОщТ по сравнению с группой ХТ (6,80±0,71 против 6,38±0,85; p<0,05). Эти данные позволили предположить, что ОщТ способствовала повышению pH мочи, что являлось маркером общей алкализации организма. ОщТ действовала как системная буферная терапия и оказывала синергетический эффект с ХТ, что приводило к увеличению продолжительности жизни пациентов [27]. В ретроспективном исследовании [28] пациенты, у которых был диагностирован рак поджелудочной железы 4 стадии, получавшие ОщТ в сочетании со стандартной терапией, были разделены на 3 группы в зависимости от среднего pH мочи. В целом было проанализировано 98 пациентов, медиана ОВ с момента постановки диагноза составила 13,2 месяца (95% доверительный интервал (ДИ)=9,7–16,1 месяца). В группе пациентов со средним значением pH мочи 7,5 и выше медиана ОВ составила 29,9 месяца (95% ДИ=9,1–38,7) по сравнению с 15,2 месяцами (95% ДИ 10,1–21,2) для группы пациентов, у которых средние значения pH мочи составили от 6,5 до 7,5, и 8,0 месяцами (95% ДИ=5,6–15,5) в группе пациентов, у которых средние значения pH мочи были ниже 6,5. Это продемонстрировало тенденцию к более длительной ОВ у пациентов с более высокими значениями pH мочи (p=0,039). В другом ретроспективном исследовании пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой, получавшие ОщТ, были разделены на 2 группы: со средними значениями pH мочи ≥7,0 и <7,0 после терапии [29]. Было показано, что медиана ОВ с начала ОщТ в группе пациентов с pH мочи ≥7,0 не была достигнута (n=12, 95% ДИ=3,0– не достигнуто), что являлось лучшим результатом по сравнению с группой пациентов с pH<7,0 (15,4 месяца, n=17, 95% ДИ=5,8– не достигнуто, p<0,05). В наблюдательном исследовании [30] пациентов с мелкоклеточным раком легкого применение ОщТ в комбинации с внутривенным введением витамина С и ХТ (группа вмешательства) сравнивали с применением только ХТ (контрольная группа). Было показано, что средний pH мочи основной группы был значительно выше, чем в контрольной группе (7,32±0,45 против 6,44±0,74; p<0,05). Медиана ОВ в группе ОщТ составила 44,2 месяца (95% ДИ=22,0 – не достигнуто) по сравнению с 17,7 месяцами для контрольной группы (95% ДИ=13,5 – не достигнуто; p<0,05).

Во втором случае ОщТ представляла собой парентеральное введение ощелачивающего раствора гидрокарбоната натрия. Описано клиническое исследование эффективности трансартериальной химиоэмболизации в комбинации с введением 5% раствора гидрокарбоната натрия у пациентов с крупноочаговым гепатоцеллюлярным раком. В случае комбинации частота объективного ответа составила 100% по сравнению с 44,4% для обычной трансартериальной химиоэмболизации в нерандомизированной когорте и 63,6% в рандомизированном исследовании [31]. В недавнем клиническом наблюдении было показано, что 46-летний мужчина с синдромом Доге-Поттера, вторичным к метастатическим солитарным фиброзным опухолям печени и поджелудочной железы, достиг клинического излечения от гипогликемии и контроля метастатических очагов в печени после получения шести процедур трансартериальной химиоэмболизации в комбинации с введением раствора гидрокарбоната натрия [32]. Нами был описан клинический случай ОщТ пациентки с распространенным раком яичников, канцероматозом и злокачественным асцитом, резистентной к предыдущим линиям ХТ, включавшим терапию доксорубицином [20]. При поступлении на лечение уровень онкомаркера СА-125 у пациентки превышал значение 5500 ед/мл. Значения pH асцитической жидкости и мочи составляли 7,41 и 5,0 соответственно. Пациентка получила 2 серии интраперитонеальных перфузий 1% раствором гидрокарбоната натрия и 2 курса доксорубицина в период проведения перфузий. Было отмечено значительное снижение уровня онкомаркера СА-125 до 2200 ед/мл, и исчезновение асцита без дальнейшего накопления. Во время ОщТ мы наблюдали как системную, так и локальную алкализацию – pH крови достигал и мог превышать до 0,05 единиц значения верхней границы нормы 7,45, значения pH мочи достигали 9, а значения pH асцитической жидкости составляли порядка 8. Также во время терапии было отмечено снижение концентрации белка в асцитической жидкости с исходно высоких значений более 80 г/л ниже предела обнаружения (менее 8 г/мл). Кроме того, в процессе терапии концентрация лактата в крови вернулась к

нормальным значениям 0,7–2,5 ммоль/л (концентрация лактата в крови до начала терапии составляла более 3,1 ммоль/л). При этом медианное значение глюкозы в крови составило 6,295 ммоль/л. На протяжении примерно двух месяцев наблюдения после ОщТ уровень СА-125 составлял около 2200 ед/мл. Контрольное КТ-сканирование показало стабилизацию перитонеального карциноматоза и лимфаденопатического процесса, а также исчезновение асцита [20].

Имеющихся клинических результатов применения ОщТ рака все еще недостаточно для включения ее в клинические рекомендации. Необходимо продолжение исследований и организация полноценных мультицентровых клинических испытаний. С другой стороны, на текущий момент, за счет чего конкретно может быть эффективна ОщТ рака. Существуют лишь общие рассуждения и гипотезы, однако получение четких представлений требует серьезных и систематических научных изысканий. Далее мы сделаем предположения о возможных механизмах действия ОщТ рака.

Предполагаемые механизмы действия ощелачивающей терапии рака

В первую очередь необходимо сказать о потенциальном механизме эффективности ОщТ при ХТ. Данный эффект в случае применения препаратов, являющихся слабыми основаниями (например, доксорубицина), объясняется эффектом «захвата ионов» [8, 33, 34]. Клеточная мембрана является полупроницаемой: неполярные липофильные молекулы проходят свободно, в то время как заряженные водорастворимые молекулы испытывают трудности с проникновением через мембрану. В условиях закисленного микроокружения химиотерапевтические препараты, представляющие собой слабые основания, становятся протонированными, положительно заряженными молекулами. Заряженная (ионизированная) форма молекулы не может легко пересекать клеточную мембрану. Устанавливается равновесие между заряженными и незаряженными формами препарата с каждой стороны мембраны, основанное на pH и pKa. Бóльшая часть препарата оказывается в ионизированной, изолированной форме в закисленной внеклеточной среде. Это снижает количество препарата, которое может попасть в клетку и достичь внутриклеточных мишеней, что снижает его эффективность. Кроме того, проникающий в клетку препарат может оказаться в ловушке в закисленных эндосомах и лизосомах. Эти органеллы имеют сильнокислую внутреннюю среду благодаря протонным насосам. Кислый pH вызывает ионизацию слабых оснований, что препятствует их выходу из эндосом. Ионизированный препарат не может достичь цитоплазматических мишеней, что снова снижает его эффективность [35, 36]. Учитывая, что ощелачивание внеклеточной среды приводит не только к увеличению внеклеточного pH, но и внутриклеточного pH [37], участие ОщТ в регуляции механизма «захвата ионов» кажется очевидным. Более того, при сформировавшейся резистентности к уже используемому препарату, являющемуся слабым основанием, ощелачивание способствует восстановлению чувствительности к нему опухолевых клеток за счет того, что увеличивается количество препарата, проникающего в клетки, то есть его внутриклеточная доза [1, 20].

Однако вопрос, способна ли ОщТ в режиме перорального приема ощелачивающих агентов привести к достаточным изменениям внеклеточного и внутриклеточного pH для увеличения эффективности химиопрепаратов или для собственного потенциального противоопухолевого эффекта, является обсуждаемым Приведенные клинические результаты свидетельствуют в пользу такой возможности. В то же время было выполнено математическое моделирование, согласующееся с экспериментальными наблюдениями in vivo, которое показало, что при пероральном применении гидрокарбоната натрия в безопасных дозах в опухоли происходит повышение внеклеточного pH с 7,0 до 7,07 у мышей и с 7,0 до 7,04 у человека [38]. Ответ на вопрос, верны ли эти данные и/или достаточны ли такие изменения для объяснения получаемых клинических эффектов, требует дальнейших исследований. Но несомненным является тот факт, что ОщТ в парентеральном режиме должно приводить к существенно бóльшим локальным сдвигам кислотно-основного состояния опухоли [20]. За счет каких механизмов тогда может возникать потенциальный противоопухолевый эффект?

Как уже было отмечено, ощелачивание внеклеточной среды также приводит к увеличению внутриклеточного pH [37]. То есть внутриклеточная среда, щелочная по отношению к внеклеточной среде, становится еще более щелочной за счет введения в систему избытка гидрокарбоната натрия, что приводит к гибели опухолевых клеток. В частности, было показано, что сверхощелачивание внутриклеточного пространства ионами гидрокарбоната натрия снижает градиент pH, мембранный потенциал и протонную силу на внутренней митохондриальной мембране. Нарушение окислительного фосфорилирования из-за коллапса протонной силы приводит к значительному увеличению уровня аденозинмонофосфата (АМФ), который активирует аутофагию, опосредованную АМФ-активируемой протеинкиназой. Но процесс аутофагии в конечном итоге сам блокируется повышением внутриклеточного pH, снижением окислительного фосфорилирования и ингибированием протонного насоса лизосом при щелочных условиях. Гидрокарбонат натрия также вызывает устойчивую проницаемость и повреждение митохондрий [37]. Таким образом, ОщТ может приводить к прямому цитотоксическому эффекту за счет физико-химических изменений внутриклеточной среды.

Концепция прямого цитотоксического действия гидрокарбоната натрия также хорошо согласуется с механизмами недавно обнаруженного нового типа клеточной гибели – алкалиптоза. Алкалиптоз (pH-зависимая форма регулируемого некроза) является формой регулируемой клеточной гибели, вызванной внутриклеточной алкализацией, которая не требует активации традиционных эффекторов клеточной гибели – таких, как каспазы, токсические липиды и пр. Считается, что активация алкалиптоза химическими соединениями имеет значительный потенциал для терапии солидных опухолей, в частности, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [39, 40]. Основные молекулярные механизмы и пути регуляции алкалиптоза на сегодня плохо исследованы. Известно, что к ним имеют отношение ацетат-активирующий фермент ACSS2 [41], ATP6V0D1 [42], HMGB1[43] и активация NF-κB [44]. Понимание механизмов алкалиптоза может дать новые идеи для разработки таргетной противоопухолевой терапии. Однако важно отметить, что внутриклеточная алкализация с помощью гидрокарбоната натрия по сути приводит к такому же типу клеточной гибели, как и химически индуцированный алкалиптоз, просто пропуская каскад молекулярных биохимических реакций, предшествующий защелачиванию. Иначе говоря, наблюдаемые противоопухолевые эффекты применения ОщТ могут являться следствием прямого цитотоксического действия за счет индукции регулируемой клеточной гибели.

Помимо этого, молочная кислота, побочный продукт гликолиза, является регулятором клеточного цикла, перестраивающим комплекс стимуляции анафазы (APC/C), ответственный за стимуляцию своевременного разрушения белков клеточного цикла и эффективный выход из митоза в пролиферирующих клетках человека. Было показано, что накопленная молочная кислота напрямую регулирует функцию APC/C, контролируя клеточный цикл и пролиферацию, сигнализируя о достижении состояния насыщения питательными веществами, необходимого для инициации деления клеток [45]. Гидрокарбонат натрия или алкализация снижают ацидоз, индуцированный молочной кислотой, и приводят к лактозису, то есть избытку не самой молочной кислоты, а ее солей – например, лактата натрия, калия и пр. Это означает, что концентрация протонов уменьшается, что, в свою очередь, нарушает функциональное действие пары лактат-протон (молочной кислоты), в том числе снижая ее транспорт через транспортеры монокарбоксилатов (MCT) [46]. Более того, имеются данные о том, что нарушение функционального действия пары лактат-протон за счет алкализации гидрокарбонатом натрия в опухоли приводит к максимальному росту гликолитической активности раковых клеток. Следствием этого является истощение уровня глюкозы в опухоли и глюкозная недостаточность, в конечном итоге способная приводить к гибели злокачественных клеток [18, 46]. Таким образом ОщТ может иметь противоопухолевый эффект за счет изменения метаболизма опухолевых клеток.

Также не вызывает сомнений, что ОщТ может приводить к улучшению противоопухолевого иммунного ответа. В частности, было показано, что введение гидрокарбоната натрия способствует метаболическому перепрограммированию и восстановлению энергетически истощенных Т-лимфоцитов и обращает ингибирующий эффект на них молочной кислоты [47].



Рис. 1. *Предполагаемые механизмы противоопухолевого действия ощелачивающей терапии*

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что противоопухолевое действие ОщТ обусловлено:

- усилением эффекта ХТ для препаратов, являющихся слабыми основаниями, за счет механизма «захвата ионов»;
- цитотоксическим действием ощелачивающих агентов, в частности, гидрокарбоната натрия, за счет изменения физико-химических характеристик внутриклеточной среды и микроокружения, приводящих к инициации и остановки процессов аутофагии и запуску алкалиптоза;
- уменьшением ацидоза, вызванного накоплением молочной кислоты, за счет нарушения транспорта пары лактат-протон;

• нарушением функционального действия пары лактат-протон, приводящей к увеличению скорости гликолиза и истощению глюкозы;

• улучшением противоопухолевого иммунного ответа.

Заключение

Ощелачивающая терапия рака представляет собой перспективную дополнительную модальность для лечения злокачественных новообразований. Этот подход может применяться как сам по себе, так и в комбинации со стандартными методами противоопухолевой терапии. Несмотря на то, что механизмы действия ощелачивающей терапии на сегодняшний день еще недостаточно изучены, она обладает большим инновационным потенциалом. Этот подход позволяет рассматривать терапию злокачественных новообразований с другой точки зрения, учитывая их измененные метаболические и энергетические свойства. Ощелачивающая терапия доступна и демонстрирует положительные результаты в клинической практике. Дальнейшие исследования в этой области крайне необходимы, поскольку они могут привести к значительным достижениям в лечении рака.

Список литературы

1. *Bogdanov A., Bogdanov A., Chubenko V., Volkov N., Moiseenko F., Moiseyenko V.* Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P. 979154.

2. *Corbet C., Feron O.* Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat // Nature Reviews Cancer. – 2017. – Vol. 17, № 10. – P. 577–593.

3. *Blaszczak W., Swietach P.* What do cellular responses to acidity tell us about cancer? // Cancer and Metastasis Reviews. – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 1159–1176.

4. *Boedtkjer E., Pedersen S.F.* The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer // Annu Rev Physiol. – 2020. – Vol. 82. – P. 103–126.

5. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Effects of alkalization therapy on hepatocellular carcinoma: a retrospective study // Frontiers in Oncology. – 2023. – Vol. 13.

6. *McGillen J.B., Gaffney E.A., Martin N.K., Maini P.K.* A general reaction–diffusion model of acidity in cancer invasion // Journal of Mathematical Biology. – 2014. – Vol. 68, № 5. – P. 1199–1224.

7. *Alfarouk K.O., Muddathir A.K., Shayoub M.E.A.* Tumor Acidity as Evolutionary Spite // Cancers. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 408–414.

8. *Mahoney B.P., Raghunand N., Baggett B., Gillies R.J.* Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro // Biochem Pharmacol. – 2003. – Vol. 66, № 7. – P. 1207-18.

9. *Raghunand N., Mahoney B.P., Gillies R.J.* Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. II. pH-dependent partition coefficients predict importance of ion trapping on pharmacokinetics of weakly basic chemotherapeutic agents // Biochem Pharmacol. – 2003. – Vol. 66, № 7. – P. 1219-29.

10. *Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Dosescu J., Sloane B.F., Hashim A.I., Morse D.L., Raghunand N., Gatenby R.A., Gillies R.J.* Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, № 6. – P. 2260-8.

11. *Ibrahim-Hashim A., Wojtkowiak J.W., de Lourdes Coelho Ribeiro M., Estrella V., Bailey K.M., Cornnell H.H., Gatenby R.A., Gillies R.J.* Free Base Lysine Increases Survival and Reduces Metastasis in Prostate Cancer Model // J Cancer Sci Ther. – 2011. – Vol. Suppl 1, № 4.

12. *Ibrahim-Hashim A., Robertson-Tessi M., Enriquez-Navas P.M., Damaghi M., Balagurunathan Y., Wojtkowiak J.W., Russell S., Yoonseok K., Lloyd M.C., Bui M.M., Brown J.S., Anderson A.R.A., Gillies R.J., Gatenby R.A.* Defining Cancer Subpopulations by Adaptive Strategies Rather Than Molecular Properties Provides Novel Insights into Intratumoral Evolution // Cancer Res. – 2017. – Vol. 77, № 9. – P. 2242–2254.

13. *Ibrahim-Hashim A., Cornnell H.H., Abrahams D., Lloyd M., Bui M., Gillies R.J., Gatenby R.A.* Systemic buffers inhibit carcinogenesis in TRAMP mice // J Urol. – 2012. – Vol. 188, № 2. – P. 624-31.

14. *Ibrahim Hashim A., Cornnell H.H., Coelho Ribeiro Mde L., Abrahams D., Cunningham J., Lloyd M., Martinez G.V., Gatenby R.A., Gillies R.J.* Reduction of metastasis using a non-volatile buffer // Clin Exp Metastasis. – 2011. – Vol. 28, № 8. – P. 841-9.

15. *Ibrahim-Hashim A., Abrahams D., Enriquez-Navas P.M., Luddy K., Gatenby R.A., Gillies R.J.* Tris-base buffer: a promising new inhibitor for cancer progression and metastasis // Cancer Med. – 2017. – Vol. 6, № 7. – P. 1720–1729.

16. *Pilon-Thomas S., Kodumudi K.N., El-Kenawi A.E., Russell S., Weber A.M., Luddy K., Damaghi M., Wojtkowiak J.W., Mulé J.J., Ibrahim-Hashim A., Gillies R.J.* Neutralization of Tumor Acidity Improves Antitumor Responses to Immunotherapy // Cancer Res. – 2016. – Vol. 76, № 6. – P. 1381-90.

17. *Ando H., Emam S.E., Kawaguchi Y., Shimizu T., Ishima Y., Eshima K., Ishida T.* Increasing Tumor Extracellular pH by an Oral Alkalinizing Agent Improves Antitumor Responses of Anti-PD-1 Antibody: Implication of Relationships between Serum Bicarbonate Concentrations, Urinary pH, and Therapeutic Outcomes // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2021. – Vol. 44, № 6. – P. 844–852.

18. *Xie J., Wu H., Dai C., Pan Q., Ding Z., Hu D., Ji B., Luo Y., Hu X.* Beyond Warburg effect – dual metabolic nature of cancer cells // Scientific Reports. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 4927.

19. *Bogdanov A.A., Egorenkov V.V., Volkov N.M., Moiseenko F.V., Molchanov M.S., Verlov N.A., Gulina L.S., Moiseyenko V.M.* Antitumor efficacy of an isolated hind legperfusion with a pH-increased solution in the Pliss' lymphosarcoma graft rat model // Almanac of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 49, № 8. – P. 541–549.

20. *Bogdanov A., Verlov N., Bogdanov A., Burdakov V., Semiletov V., Egorenkov V., Volkov N., Moiseyenko V.* Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? – the case of malignant ascites // Frontiers in Oncology. – 2024. – Vol. 14.

21. *Grimes D.R., O'Riordan E.* Starving cancer and other dangerous dietary misconceptions // The Lancet Oncology. – 2023. – Vol. 24, № 11. – P. 1177–1178.

22. *Богданов А., Богданов А., Моисеенко В.* Алкализация опухолевого микроокружения: есть ли перспективы в качестве мишени терапии? // Практическая онкология. – 2022. – Т. 23, № 3. – С. 143–159.

23. *Богданов А., Богданов А.* Кислотно-основное состояние в регуляции опухолевого роста: значение для клинициста // Практическая онкология. – 2021. – Т. 22, № 3. – С. 193–203.

24. *Witham M.D., Band M., Ahmed A., Almond M.K., Balasubramaniam G., Basnayake K., Bhatnagar D., Chan A., Chong H.Y., Donnan P.T., Duncan N., Hampson G., Hu M.K., Kalra P.A., Kennedy G., Kirk A., Lamb E.J., Lambie S., Littleford R., McNamee P., Mishra B., Mitra S., Nicholas J., Plews D., Rauchhaus P., Soiza R.L., Stevens P.E., Sumukadas D., Tse W., Warwick G., Wilkie M., Winnett G., Avenell A., The Bi C. s. g.* Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 91.

25. *Pilot C., Mahipal A., Gillies R.J.* Buffer Therapy - Buffer Diet // Journal of Nutrition and Food Sciences. – 2018. – Vol. 8. – P. 1–5.

26. *Wada H., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H.* Meaning and Significance of "Alkalization Therapy for Cancer" // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P. 920843.

27. Is*owa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H*. Exploring the Potential Use of Natural Products Together with Alkalization in Cancer Therapy // Pharmaceutics. – 2024. – Vol. 16, № 6. – P. 787.

28. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H*. Potential of Alkalization Therapy for the Management of Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Study // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 16, № 1.

29. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H*. Effects of alkalization therapy on hepatocellular carcinoma: a retrospective study // Front Oncol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1179049.

30. *Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Improved Chemotherapy Outcomes of Patients With Small-cell Lung Cancer Treated With Combined Alkalization Therapy and Intravenous Vitamin C // Cancer Diagn Progn. – 2021. – Vol. 1, № 3. – P. 157-163.

31. *Chao M., Wu H., Jin K., Li B., Wu J., Zhang G., Yang G., Hu X.* A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis // Elife. – 2016. – Vol. 5.

32. *Jin K., Zhong S., Lin L., Wu J., Wang Y., Cui W., Gu W., Chao M., Song X*. Targeting-intratumoral-lactic-acidosis transcatheter-arterial-chemoembolization for non-islet cell tumor hypoglycemia secondary to a liver metastatic solitary fibrous tumor: A case report and literature review // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 955687.

33. *Gerweck L.E., Vijayappa S., Kozin S.* Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base chemotherapeutics // Mol Cancer Ther. – 2006. – Vol. 5, № 5. – P. 1275-9.

34. *Trédan O., Galmarini C.M., Patel K., Tannock I.F.* Drug resistance and the solid tumor microenvironment // J Natl Cancer Inst. – 2007. – Vol. 99, № 19. – P. 1441-54.

35. *Wojtkowiak J.W., Verduzco D., Schramm K.J., Gillies R.J.* Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment // Mol Pharm. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 2032-8.

36. *Koltai T.* The complex relationship between multiple drug resistance and the tumor pH gradient: a review // Cancer Drug Resist. – 2022. – Vol. 5, № 2. – P. 277–303.

37. *Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X*. Alkalization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function // Oncogene. – 2022. – Vol. 41, № 31. – P. 3886–3897.

38. *Martin N.K., Robey I.F., Gaffney E.A., Gillies R.J., Gatenby R.A., Maini P.K.* Predicting the safety and efficacy of buffer therapy to raise tumour pHe: an integrative modelling study // Br J Cancer. – 2012. – Vol. 106, № 7. – P. 1280-7.

39. *Liu J., Kuang F., Kang R., Tang D.* Alkaliptosis: a new weapon for cancer therapy // Cancer Gene Therapy. – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 267–269.

40. *Song X., Zhu S., Xie Y., Liu J., Sun L., Zeng D., Wang P., Ma X., Kroemer G., Bartlett D.L., Billiar T.R., Lotze M.T., Zeh H.J., Kang R., Tang D.* JTC801 Induces pH-dependent Death Specifically in Cancer Cells and Slows Growth of Tumors in Mice // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 154, № 5. – P. 1480–1493.

41. *Que D., Kuang F., Kang R., Tang D., Liu J.* ACSS2-mediated NF-κB activation promotes alkaliptosis in human pancreatic cancer cells // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 1483.

42. *Chen F., Zhu S., Kang R., Tang D., Liu J.* ATP6V0D1 promotes alkaliptosis by blocking STAT3-mediated lysosomal pH homeostasis // Cell Reports. – 2023. – Vol. 42, № 1.

43. *Fang X., Dai E., Bai L., Liu J., Kang R., Zhao Y., Han L., Tang D*. The HMGB1-AGER-STING1 pathway mediates the sterile inflammatory response to alkaliptosis // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2021. – Vol. 560. – P. 165–171.

44. *Zhu S., Liu J., Kang R., Yang M., Tang D.* Targeting NF-κB–dependent alkaliptosis for the treatment of venetoclax-resistant acute myeloid leukemia cells // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2021. – Vol. 562. – P. 55–61.

45. *Liu W., Wang Y., Bozi L.H.M., Fischer P.D., Jedrychowski M.P., Xiao H., Wu T., Darabedian N., He X., Mills E.L., Burger N., Shin S., Reddy A., Sprenger H.G., Tran N., Winther S., Hinshaw S.M., Shen J., Seo H.S., Song K., Xu A.Z., Sebastian L., Zhao J.J., Dhe-Paganon S., Che J., Gygi S.P., Arthanari H., Chouchani E.T.* Lactate regulates cell cycle by remodelling the anaphase promoting complex // Nature. – 2023. – Vol. 616, № 7958. – P. 790–797.

46. *Hu X., Chao M., Wu H.* Central role of lactate and proton in cancer cell resistance to glucose deprivation and its clinical translation // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2017. – Vol. 2, № 1. – P. 16047.

47. *Uhl F.M., Chen S., O'Sullivan D., Edwards-Hicks J., Richter G., Haring E., Andrieux G., Halbach S., Apostolova P., Büscher J., Duquesne S., Melchinger W., Sauer B., Shoumariyeh K., Schmitt-Graeff A., Kreutz M., Lübbert M., Duyster J., Brummer T., Boerries M., Madl T., Blazar B.R., Groß O., Pearce E.L., Zeiser R.* Metabolic reprogramming of donor T cells enhances graft-versus-leukemia effects in mice and humans // Sci Transl Med. – 2020. – Vol. 12, № 567.

References

1. *Bogdanov A., Bogdanov A., Chubenko V., Volkov N., Moiseenko F., Moiseyenko V.* Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment. Front Oncol. 2022; 12: 979154.

2. *Corbet C., Feron O.* Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. Nature Reviews Cancer. 2017; 17(10): 577-93.

3. *Blaszczak W., Swietach P.* What do cellular responses to acidity tell us about cancer? Cancer and Metastasis Reviews. 2021; 40(4): 1159-76.

4. *Boedtkjer E., Pedersen S.F.* The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. Annu Rev Physiol. 2020; 82: 103-26.

5. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Effects of alkalization therapy on hepatocellular carcinoma: a retrospective study. Front Oncol. 2023; 13.

6. *McGillen J.B., Gaffney E.A., Martin N.K., Maini P.K.* A general reaction–diffusion model of acidity in cancer invasion. Journal of Mathematical Biology. 2014; 68(5): 1199-224.

7. *Alfarouk K.O., Muddathir A.K., Shayoub M.E.A.* Tumor Acidity as Evolutionary Spite. Cancers. 2011; 3(1): 408-14.

8. *Mahoney B.P., Raghunand N., Baggett B., Gillies R.J.* Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro. Biochem Pharmacol. 2003; 66(7): 1207-18.

9. *Raghunand N., Mahoney B.P., Gillies R.J.* Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. II. pH-dependent partition coefficients predict importance of ion trapping on pharmacokinetics of weakly basic chemotherapeutic agents. Biochem Pharmacol. 2003; 66(7): 1219-29.

10. *Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Dosescu J., Sloane B.F., et al.* Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. Cancer Res. 2009; 69(6): 2260-8.

11. *Ibrahim-Hashim A., Wojtkowiak J.W., de Lourdes Coelho Ribeiro M., Estrella V., Bailey K.M., Cornnell H.H., et al.* Free Base Lysine Increases Survival and Reduces Metastasis in Prostate Cancer Model. J Cancer Sci Ther. 2011; Suppl 1(4).

12. *Ibrahim-Hashim A., Robertson-Tessi M., Enriquez-Navas P.M., Damaghi M., Balagurunathan Y., Wojtkowiak J.W., et al.* Defining Cancer Subpopulations by Adaptive Strategies Rather Than Molecular Properties Provides Novel Insights into Intratumoral Evolution. Cancer Res. 2017; 77(9): 2242-54.

13. *Ibrahim-Hashim A., Cornnell H.H., Abrahams D., Lloyd M., Bui M., Gillies R.J., et al.* Systemic buffers inhibit carcinogenesis in TRAMP mice. J Urol. 2012; 188(2): 624-31.

14. *brahim Hashim A., Cornnell H.H., Coelho Ribeiro Mde L., Abrahams D., Cunningham J., Lloyd M., et al.* Reduction of metastasis using a non-volatile buffer. Clin Exp Metastasis. 2011; 28(8): 841-9.

15. *Ibrahim-Hashim A., Abrahams D., Enriquez-Navas P.M., Luddy K., Gatenby R.A., Gillies R.J.* Tris-base buffer: a promising new inhibitor for cancer progression and metastasis. Cancer Med. 2017; 6(7): 1720-9.

16. *Pilon-Thomas S., Kodumudi K.N., El-Kenawi A.E., Russell S., Weber A.M., Luddy K., et al.* Neutralization of Tumor Acidity Improves Antitumor Responses to Immunotherapy. Cancer Res. 2016; 76(6): 1381-90.

17. *Ando H., Emam S.E., Kawaguchi Y., Shimizu T., Ishima Y., Eshima K., et al.* Increasing Tumor Extracellular pH by an Oral Alkalinizing Agent Improves Antitumor Responses of Anti-PD-1 Antibody: Implication of Relationships between Serum Bicarbonate Concentrations, Urinary pH, and Therapeutic Outcomes. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2021; 44(6): 844-52.

18. *Xie J., Wu H., Dai C., Pan Q., Ding Z., Hu D., et al.* Beyond Warburg effect – dual metabolic nature of cancer cells. Scientific Reports. 2014; 4(1): 4927.

19. *Bogdanov A.A., Egorenkov V.V., Volkov N.M., Moiseenko F.V., Molchanov M.S., Verlov N.A., et al.* Antitumor efficacy of an isolated hind legperfusion with a pH-increased solution in the Pliss' lymphosarcoma graft rat model. Almanac of Clinical Medicine. 2021; 49(8): 541-9.

20. *Bogdanov A., Verlov N., Bogdanov A., Burdakov V., Semiletov V., Egorenkov V., et al.* Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? – the case of malignant ascites. Front Oncol. 2024; 14.

21. *Grimes D.R., O'Riordan E.* Starving cancer and other dangerous dietary misconceptions. The Lancet Oncology. 2023; 24(11): 1177-8.

22. [*Bogdanov A., Bogdanov An., Moiseyenko V.* Alkalinization of the tumor microenvironment: are there prospects as a therapeutic objective? Practical Oncology. 2022; 23(3): 143-59 (In Russ.)].

23. [*Bogdanov A., Bogdanov An.* Acid-base balance in the regulation of tumor growth: value for the clinicians. Practical Oncology. 2021; 22(3): 193-203 (In Russ.)].

24. *Witham M.D., Band M., Ahmed A., Almond M.K., Balasubramaniam G., Basnayake K., et al.* Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Medicine. 2020; 18(1): 91.

25. *Pilot C., Mahipal A., Gillies R.J.* Buffer Therapy - Buffer Diet. Journal of Nutrition and Food Sciences. 2018; 8: 1-5.

26. *Wada H., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H.* Meaning and Significance of "Alkalization Therapy for Cancer". Front Oncol. 2022; 12: 920843.

27. Is*owa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H.* Exploring the Potential Use of Natural Products Together with Alkalization in Cancer Therapy. Pharmaceutics. 2024; 16(6): 787.

28. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H.* Potential of Alkalization Therapy for the Management of Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Study. Cancers (Basel). 2023; 16(1).

29. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Effects of alkalization therapy on hepatocellular carcinoma: a retrospective study. Front Oncol. 2023; 13: 1179049.

30. *Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Improved Chemotherapy Outcomes of Patients With Small-cell Lung Cancer Treated With Combined Alkalization Therapy and Intravenous Vitamin C. Cancer Diagn Progn. 2021; 1(3): 157-63.

31. *Chao M., Wu H., Jin K., Li B., Wu J., Zhang G., et al.* A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis. Elife. 2016; 5.

32. *Jin K., Zhong S., Lin L., Wu J., Wang Y., Cui W., et al.* Targeting-intratumoral-lactic-acidosis transcatheter-arterial-chemoembolization for non-islet cell tumor hypoglycemia secondary to a liver metastatic solitary fibrous tumor: A case report and literature review. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 955687.

33. *Gerweck L.E., Vijayappa S., Kozin S.* Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base chemotherapeutics. Mol Cancer Ther. 2006; 5(5): 1275-9.

34. *Trédan O., Galmarini C.M., Patel K., Tannock I.F.* Drug resistance and the solid tumor microenvironment. J Natl Cancer Inst. 2007; 99(19): 1441-54.

35. *Wojtkowiak J.W., Verduzco D., Schramm K.J., Gillies R.J.* Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment. Mol Pharm. 2011; 8(6): 2032-8.

36. *Koltai T.* The complex relationship between multiple drug resistance and the tumor pH gradient: a review. Cancer Drug Resist. 2022; 5(2): 277-303.

37. *Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X.* Alkalization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function. Oncogene. 2022; 41(31): 3886-97.

38. *Martin N.K., Robey I.F., Gaffney E.A., Gillies R.J., Gatenby R.A., Maini P.K.* Predicting the safety and efficacy of buffer therapy to raise tumour pHe: an integrative modelling study. Br J Cancer. 2012; 106(7): 1280-7.

39. *Liu J., Kuang F., Kang R., Tang D.* Alkaliptosis: a new weapon for cancer therapy. Cancer Gene Therapy. 2020; 27(5): 267-9.

40. *Song X., Zhu S., Xie Y., Liu J., Sun L., Zeng D., et al.* JTC801 Induces pH-dependent Death Specifically in Cancer Cells and Slows Growth of Tumors in Mice. Gastroenterology. 2018; 154(5): 1480-93.

41. *Que D., Kuang F., Kang R., Tang D., Liu J.* ACSS2-mediated NF-κB activation promotes alkaliptosis in human pancreatic cancer cells. Scientific Reports. 2023; 13(1): 1483.

42. *Chen F., Zhu S., Kang R., Tang D., Liu J.* ATP6V0D1 promotes alkaliptosis by blocking STAT3-mediated lysosomal pH homeostasis. Cell Reports. 2023; 42(1).

43. *Fang X., Dai E., Bai L., Liu J., Kang R., Zhao Y., et al.* The HMGB1-AGER-STING1 pathway mediates the sterile inflammatory response to alkaliptosis. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2021; 560: 165-71.

44. *Zhu S., Liu J., Kang R., Yang M., Tang D.* Targeting NF-κB–dependent alkaliptosis for the treatment of venetoclax-resistant acute myeloid leukemia cells. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2021; 562: 55-61.

45. *Liu W., Wang Y., Bozi L.H.M., Fischer P.D., Jedrychowski M.P., Xiao H., et al.* Lactate regulates cell cycle by remodelling the anaphase promoting complex. Nature. 2023; 616(7958): 790-7.

46. *Hu X., Chao M., Wu H.* Central role of lactate and proton in cancer cell resistance to glucose deprivation and its clinical translation. Signal Transduct Target Ther. 2017; 2(1): 16047.

47. *Uhl F.M., Chen S., O'Sullivan D., Edwards-Hicks J., Richter G., Haring E., et al.* Metabolic reprogramming of donor T cells enhances graft-versus-leukemia effects in mice and humans. Sci Transl Med. 2020; 12(567).

© Д.П. Гужавин и др., 2024
УДК 616.33-006.6-085.3
ББК 55.694.133-52
DOI: 10.31917/2503281

ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА В РАМКАХ МОЛЕКУЛЯРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

Д.П. Гужавин[1], Г.Г. Макиев[2,3], Р.Ш. Абдулаева[2], Е.С. Обаревич[2], И.А. Ваниев[3], О.А. Кузнецова[2], Д.А. Гаврилова[2], А.А. Трякин[2]

PERSONALISATION OF ANTITUMOUR DRUG THERAPY OF DISSEMINATED GASTRIC CANCER WITHIN THE FRAMEWORK OF MOLECULAR CLASSIFICATION

Д.П. Гужавин[1]
Студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.
ORCID: 0009-0004-9209-5285.

Г.Г. Макиев[2,3]
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России,
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.
ORCID: 0000-0001-9732-4033.

Р.Ш. Абдулаева[2]
Аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: 0009-0004-6399-963X.

Е.С. Обаревич[2]
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: 0000-0001-9885-3922.

И.А. Ваниев[3]
Студент лечебного факультета ФГБУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
362025, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40.
ORCID: 0009-0000-1040-7689.

О.А. Кузнецова[2]
Младший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: 0000-0001-7753-3081.

Д.А. Гаврилова[2]
Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: 0009-0008-5996-6965.

А.А. Трякин[2]
Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора (НИИ КО) по научной работе, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
ORCID: 0000-0003-2245-214X.
SPIN-code: 8638-3526.

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

[3] Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Владикавказ, Россия)

D.P. Guzhavin[1]
Student, General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117513, Moscow, Ostrovityanova St., 1, p. 6.
ORCID: 0009-0004-9209-5285.
G.G. Makiev[2,3]
Oncologist of the Chemotherapy Department № 2 of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO), 115522, Moscow, Kashirskoye shosse, 23.
ORCID: 0000-0001-9732-4033.
R.Sh. Abdulaeva[2]
Predoctoral fellow of the Chemotherapy Department № 2 of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).
ORCID: 0009-0004-6399-963X.
E.S. Obarevich[2]
Oncologist of the Chemotherapy Department № 2 of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).
ORCID: 0000-0001-9885-3922.
I.A. Vaniev[3]
Student, General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North Ossetian State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 362025, Vladikavkaz, Pushkinskaya str. 40.
ORCID: 0009-0000-1040-7689.
O.A. Kuznetsova[2]
Oncologist of the Chemotherapy Department № 2 of N.N.Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).
ORCID: 0000-0001-7753-3081.
D.A. Gavrilova[2]
Oncologist of the Chemotherapy Department № 2 of N.N.Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).
ORCID: 0009-0008-5996-6965.
A.A. Tryakin[2]
MD, professor, deputy director (Research Institute CO) on scientific work, head of the chemotherapy department № 2 of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO).
ORCID: 0000-0003-2245-214X.
SPIN-code: 8638-3526.

Ведущим методом лечения диссеминированного рака желудка является химиотерапия, а показатели выживаемости таких пациентов остаются довольно скромными. Внедрение молекулярных классификаций злокачественных новообразований улучшает понимание биологии опухоли и способствует изучению персонализированных подходов к лекарственной терапии. В данной обзорной статье рассмотрена молекулярная классификация рака желудка; описаны молекулярные альтерации, характерные для каждого их подтипов. Кроме того, описаны различные терапевтические опции в зависимости от альтераций и подтипов – как уже принятые, так и еще находящиеся в стадии разработки. Выделение молекулярных подтипов пока не вошло в рутинную практику, применение таргетных препаратов ограничено выявлением отдельных молекулярно-генетических нарушений. Но благодаря молекулярной классификации началась разработка множества таргетных препаратов, которые в будущем смогут применяться при раке желудка.

Ключевые слова: *рак желудка, секвенирование, мутации, молекулярные подтипы, микросателлитная нестабильность.*

The leading treatment for disseminated gastric cancer is chemotherapy, and survival rates for these patients are quite modest. The introduction of molecular classifications of malignancies improves the understanding of tumor biology and makes the study of personalized approaches to drug therapy more accessible. In this review article, the most accepted molecular classification of gastric cancer is examined, describing the molecular alterations characteristic of each of the subtypes. In addition, different therapeutic options depending on the alterations and subtypes, both already accepted and under development, are described. The delineation of molecular subtypes has not yet entered into routine practice, with the use of targeted drugs being limited to the identification of individual molecular genetic abnormalities. However, due to molecular classification, a large number of targeting drugs have been developed, which could be used in gastric cancer treatment in the future.

Key words: *gastric cancer, sequencing, mutations, molecular subtypes, microsatellite instability.*

Введение

Рак желудка (РЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире и занимает четвертое место в структуре смертности от онкологических заболеваний [1]. По данным GLOBOCAN, в 2020 году было зарегистрировано около 1 000 000 новых случаев заболевания и 770 000 смертей от РЖ, что составило 7,7% всех смертельных исходов от рака [2]. Основным подходом в лекарственном лечении рака желудка является химиотерапия. Стандартом первой линии является использование режимов, включающих 2 химиотерапевтических агента: чаще всего это фторпиримидин и препарат платины. Показатели выживаемости при таком лечении довольно низкие – медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) обычно не превышает 6 месяцев, а медиана общей выживаемости (мОВ) – 11 месяцев [3]. Это обуславливает необходимость поиска новых подходов в терапии, направленных на какие-либо молекулярно-генетические характеристики опухоли.

РЖ является гетерогенным заболеванием и имеет различный прогноз, что требует персонализированного подхода к ведению пациентов. Клинические и патоморфологические характеристики определяют прогноз заболевания и отчасти предсказывают ответ на терапию. С появлением секвенирования нового поколения и других геномных технологий стало возможным классифицировать РЖ на молекулярные подтипы, что предоставляет более детализированную информацию об опухоли – помимо гистологических и клинических характеристик. Внедрение молекулярных классификаций злокачественных новообразований улучшает понимание биологии опухоли и делает более доступным изучение персонализированных подходов к лекарственной терапии.

Лечение рака желудка – современные реалии

Основным методом лечения при локализованном процессе является хирургический, а для пациентов с метастатическим процессом – лекарственная терапия, в связи с чем необходимо учитывать набор молекулярных маркеров, которые помогут расширить круг лекарственных препаратов. Противоопухолевая терапия РЖ включает в себя различные группы цитостатических средств, однако они не имеют селективного действия на опухолевые клетки и характеризуются высокой токсичностью. В настоящее время появляется множество молекулярно-направленных средств, чей профиль токсичности значительно ниже, а эффективность в определенных ситуациях превышает таковую у химиотерапевтических препаратов. Современные тенденции разработки лекарственных средств противоопухолевой терапии с 2000 по 2022 гг. демонстрируют увеличение доли новых таргетных препаратов (85%) по сравнению с цитотоксическими препаратами (15%), что говорит о перспективности молекулярно-направленного подхода [4].

Однако несмотря на большое количество исследований эффективности таргетных и иммуноонкологических препаратов, только небольшая их часть нашла применение в стандартах терапии на сегодняшний день. Иммуноонкологические препараты Пембролизумаб и Ниволумаб применяются лишь в ограниченной популяции пациентов. В целом их применение оправдано при микросателлитно-нестабильных опухолях (MSI) и при гиперэкспрессии PD-L1. Современные исследования показали, что ответ на иммунотерапию с увеличением мОВ зависит от уровня экспрессии PD-L1, измеренного по CPS. Это было продемонстрировано в исследованиях CHECKMATE-649 с Ниволумабом (бóльшая польза от иммунотерапии при CPS≥5 по сравнению с CPS≥1) и в KEYNOTE-062/061 с Пембролизумабом (более выраженный ответ при CPS≥10 по сравнению с CPS≥1) [5]. Недавний метаанализ трех исследований (KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, KEYNOTE-062) с применением Пембролизумаба у пациентов с CPS≥10 дополнительно подтверждает этот вывод [6].

Среди таргетных препаратов практическое применение нашли только Трастузумаб и Рамуцирумаб. Трастузумаб применяется в первой линии при гиперэкспрессии/амплификации Her2/neu. В исследовании ToGA мОВ составила 13,8 месяцев при добавлении Трастузумаба к цисплатин-содержащей терапии по сравнению с 11,1 месяцами у пациентов, получавших только химиотерапию [7]. Многие альтерации, являющиеся стандартными мишенями для таргетной терапии в других локализациях, не продемонстрировали своего предиктивного значения при раке желудка. Например, в исследовании III фазы METGAST ингибитор c-MET Онартузумаб в сочетании со стандартной химиотерапией первой линии не продемонстрировал улучшение ОВ, ВБП, частоты объективных ответов (ЧОО) по сравнению с одной лишь химиотерапией при MET-позитивном РЖ [3]. Рамуцирумаб – единственный таргетный препарат, применяемый во второй и последующих линиях терапии метастатического РЖ. В исследовании RAINBOW мОВ была значительно выше в группе «Рамуцирумаб+Паклитаксел», чем в группе «плацебо+Паклитаксел» (9,6 против 7,4 месяцев) [8]. Однако не всем пациентам с РЖ удается провести вторую линию лечения. По разным данным, частота применения второй линии терапии в европейской популяции не превышает 14–55% [9].

Молекулярные подтипы рака желудка

Молекулярно-генетические методы являются одним из основных инструментов определения прогноза и наиболее эффективных подходов к лечению. Рак желудка в подавляющем большинстве случаев представлен аденокарциномами, которые можно

подразделить на кишечный, диффузный и смешанные типы в соответствии с классификацией Лорена. Альтернативная система, предложенная Всемирной организацией здравоохранения, делит рак желудка на папиллярный, тубулярный, муцинозный (коллоидный) и «poorly cohesive carcinoma» (в русскоязычной литературе соответствует термину «дискогезивная карцинома». Дальнейшим шагом в выделении подгрупп многих опухолей, включая и рак желудка, становится разделение на подтипы на основе экспрессионного анализа РНК. Например, Азиатская группа по исследованию рака (ACRG) разделяет рак желудка на типы MSI и микросателлитно-стабильные (MSS). Затем MSS подразделяются на группы эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), TP53+ и TP53–. Однако наиболее удачной считается классификация The Cancer Genome Atlas (TCGA), опубликованная в 2014 году [10]. Данная классификация является результатом анализа на основе геномных и молекулярных платформ, включающих секвенирование ДНК в геноме, экзоме, метиломе, РНК-секвенирование и изучение массивов белков. Комплексная молекулярная характеристика была проведена у 295 пациентов, которые ранее не получали химиотерапию или лучевую терапию. Согласно TCGA, выделяют 4 молекулярных подтипа РЖ (см. табл. 1): EBV (Эпштейн-Барр-ассоциированный), MSI, GS (геномно стабильный) и CIN (хромосомно-нестабильный) рак [10–12].

EBV (Эпштейн–Барр–ассоциированный) рак желудка

EBV(+)РЖ составляет 2–20% от общего числа случаев РЖ, при этом в среднем по разным мировым данным <10% от общего числа случаев заболевания, а по данным TCGA – 9% [10]. В первых анализах вирусные нуклеиновые кислоты определялись как минимум двумя методами: микроРНК, мРНК, полноэкзомное, полногеномное секвенирование. Результаты продемонстрировали высокую степень конкордантности данных. Эпштейн-Барр-ассоциированный рак желудка встречается преимущественно у мужчин молодого возраста и локализуется чаще всего в области дна желудка [13, 14]. В крупном анализе M.C. Camargo et al., EBV-позитивный РЖ показал лучшую выживаемость, чем EBV-негативный [15]. Хороший прогноз данной подгруппы пациентов обусловлен биологическими особенностями опухоли: например, при раке желудка типа EBV– обычно отсутствует мутация TP53. По данным TCGA, все проанализированные EBV-позитивные опухоли демонстрировали гиперметилирование промотора CDKN2A, 80% опухолей данного подтипа характеризовались мутациями PIK3CA, 55% – мутаций ARID1A. Доклинические исследования продемонстрировали, что мутации в hotspot PIK3CA приводят к конститутивной передаче сигналов по пути PIK3CA

Таблица 1.

Характеристика	EBV	MSI	GS	CIN
Мутационные характеристики	PIK3CA, ARID1A и BCOR мутации. Гиперэкспрессия PDL1 /PDL2	MSI-фенотип, Часто гиперметилирование MLH1	Частая мутация в гене TP53; частая амплификация рецепторов тирозин киназ RAS пути, включая эпидермальный фактор роста (EGFR), ERBB2 (HER2), ERBB3, MET, рецептор фактора роста фибробластов (FGFR2), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGFA)	ARID1, RHOA и CDH1 мутации, CLDN18-ARHGAP26 слияние в15%
Метилирование	Очень высокое	высокое	низкое	низкое
Мутационная нагрузка	низкая	высокая	низкая	низкая
Циркулирующие нуклеиновые кислоты	низкие	низкие	низкие	высокие
Морфология	обильная инфильтрация лимфоцитами (CD8+)	кишечный тип	диффузный	кишечный тип
Прогноз	Благоприятный	умеренно благоприятный	неблагоприятный	умеренно неблагоприятный

в отсутствии факторов роста. Персистирующая передача сигналов PIK3CA является важным компонентом приобретенной устойчивости к ингибиторам вышестоящих сигналов [16]. Это может обуславливать неудовлетворительные результаты использования ингибиторов пути PI3K/AKT/mTOR, включая молекулы BYL-719 (анти-p110), MK2206 (анти-AKT) и GDC-0068 (анти-AKT). Более известный препарат, ингибитор mTOR Эверолимус показал потенциальную пользу в исследованиях II фазы [17], однако уже в III фазе исследования не были продемонстрированы какие-либо значимые результаты (см. табл. 2). В исследовании D. Chen et al. двойной ингибитор PI3K/mTOR – BEZ235, –продемонстрировал более высокую терапевтическую эффективность, чем Эверолимус в клеточных линиях рака желудка in vitro и на мышах с опухолями HGC-27R, устойчивыми к Паклитакселу [18]. Комбинация Синтилимаба и IBI310 (анти-CTLA4) в исследовании II фазы показала многообещающую эффективность терапии как в первой линии лечения, так и во второй или метастатических EBV-ассоциированных случаях рака желудка [19]. EBV-РЖ имеют меньшую мутационную нагрузку, но более существенную иммунную инфильтрацию по сравнению с опухолями MSI и более высокую экспрессию генов пути иммунных контрольных точек (PD-1, CTLA-4) по сравнению с опухолями MSS [20] Данный подтип ассоциирован с преобладанием инфильтрации CD8+клетками и экспрессией PD-L1,2 [10, 21]. 15% EBV-РЖ демонстрирует амплификацию локуса 9p24.1 CD274 (также известного как PD-L1) и PDCD1LG2 (PD-L2), что приводит к усилению презентации неоэпитопа [14]. Существуют данные о большей эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета (Ниволумаб, Пембролизумаб) при данном подтипе относительно GS и CIN-подтипов

Таблица 2.

Клиническое исследование	Популяция	Режим лечения	мОВ (мес.)	мВБП (мес.)	ЧОО (%)
1	2	3	4	5	6
Химиотерапия 1 линии					
HER2neu					
TOGA [49] III фаза	594	CP-FP + трастузумаб; CP-FP	13.8; 11,1 (HR 0.74 *P*<0.01)	6.7; 5.5 (HR 0.71 *P*<0.01)	45; 35 (*P*<0.01)
LOGIC [50] III фаза	545	OxC + лапатиниб; OxC	12,2; 10.5 (HR 0.91. *P*=034)	6.0; 5.4 (HR 0.82,P=0.038)	53; 39 (*P*<0.01)
JACOB [51] III фаза	780	CP-FP + трастузумаб+ пертузумаб; CP-FP + трастузумаб	18.1; 14.2 (HR 0.85)	8.5; 7.2 (HR 0.73)	57; 48.6 (*P* NA)
EGFR					
EXPAND [40] III фаза	904	CP + цетуксимаб; CP	9.4; 10.7 (HR 1.00 *P*=0.95)	4.4; 5.6 (HR 1.09, *P*=0.32)	30; 29 (*P*=0.77)
REAL3 [41] III фаза	553	EOC + панитумумаб; EOC	8.8; 11.3 (HR 1.37, *P*= 0.013)	6.0; 7.4 (HR 0.80, *P*=0.02)	46; 42 (P=0.42)
COG [52] III фаза	450	цефитиниб; плацебо	3.73; 3.67 (HR 0.90, *P*=0.29)	1.57; 1.17 (HR 0.80, *P*=0.02)	NA
VEGF					
AVAGAST [39] III фаза	774	CP + бевацизумаб; CP	12.1; 10.1 (HR 087. *P*=0100)	6.7; 5.3 (HR 0.80 *P*=0.003)	46; 36.4 (*P*=0.17)
RAINFALL [53] III фаза	645	CP + рамуцирумаб; CP	11.2; 1.07 (HR 0.96. *P*=0.68)	5.7; 5.4 (HR 0.75, *P*=0.011)	41.1; 36.4 (*P*=0.17)
MET					
RILOMET-1 [44] III фаза	609	EPC + рилотумумаб; EPC	8.8; 107 (HR 1.34, *P*=0.003)	5.6; 6.0 (HR 1.26, *P*=0.016)	29.8; 44.6 (*P*<0.01)

1	2	3	4	5	6
METGASTRIC [3] III фаза	562	FOLFOX • орнатузумаб: FOLFOX	11.0; 11.3 (HR 0.82 *P*=0.24)	6.7; 6.8 (HR 0.90 *P*=0.43)	46.1; 40.6 (*P*=0.25)
Claudin 18.2					
FAST [47] II фаза	252	EOC • золбетуксимаб; EOC	13; 8.4 (HR 0.56, *P*<0.001)	7.5; 5.3 (HR 0.44, *P*<0.001)	47; 433 (*P*=0.022)
SPOTLIGHT [54] III фаза	565	золбетуксимаб + mFOLFOX6; mFOLFOX6	NA	10.61; 8.67 (HR	–
GLOW [48] III фаза	507	золбетуксимаб + CAPOX; CAPOX	14.39; 12.16 (HR=0.771, *P*<0.0118)	8.21; 6.80 (HR=0.687, P<0.0007)	–
FGFR2					
FIGHT [55] II фаза	155	FOLFOX + бемаритузумаб; FOLFOX	Not resched: 129 (HR 0.58, *P*=0.03)	9.5; 7.4 (HR 0.68, *P* NR)	53; 40 (*P* NA)
Химиотерапии 2-ой и последующих линий					
HER2neu					
TyTAN [56] III фаза	261	паклитаксел + лапатиниб; паклитаксел	11.0; 8.9 (HR 0.84 *P*=0.104)	5,4; 4,4 (HR 0.85, *P*= 0.244)	27,9 (*P*<0.01)
GATSBY [57] II/III фаза	345	Трастузумаб эмтанзин ; доцетаксел или паклитаксел	7.9; 8.6 (HR 1.15, *P*=0.104)	2.7; 2.9 (HR 1.13, *P*=0.31)	20.6; 19.6 (*P*=0.840)
DESTINY-GASTRIC 01 [43] II фаза	188	Трастузумаб дерустекан; иринотекан или паклитаксел	12.5; 8.4 (HR 0.59, *P*=0.01)	5.6; 3.5 (HR 0.47, *P* NR)	51;14 (*P*<0.01)
VEGF					
REGARD [58] III фаза	355	рамуцирумаб; плацебо	5.2; 3.8 (HR 0.77, *P*=0.047)	2.1; 1.3 (HR 0.48, *P*< 0,01)	3,3 (*P*=0.76)
RAINBOW [8] III фаза	665	Рамуцирумаб + паклитаксел; плацебо	9.6; 7.4 (HR 0.80, *P*=0.017)	4,4; 2.9 (HR 0.63, *P*<0.01)	28; 16 (*P*=0.76)
Apatinib trial [59] III фаза	267	Апатиниб; плацебо	6.5; 4.7 (HR 0.70, *P*=0.015)	2,26; 1,8 (HR 0.44, *P*<0.01)	2.84; 0 (*P*=0.169)
PARP					
GOLD [45] III фаза	643	Паклитаксел + олапариб; паклитаксел	8.8; 6.9 (HR 0.79, *P*=0.026)	3,7; 3.2 (HR 0.84, *P*=0.065)	17; 11 (*P*=0.055)
mTOR					
GRANITE-1 [46] III фаза	656	Эверолимус; плацебо	5.4; 4.3 (HR 0.90, *P*=0.124)	1.7; 1.4 (HR 0,66, *P*<0.001)	4.5; 2.1 (*P* NR)
FGFR2					
SHINE [60] II фаза	71	AZD4547; паклитаксел	5.5; 6.6 (HR 1.31, *P*=0.815)	1.8; 3.5 (HR 0.60, *P*<0.001)	2.6; 23.3 (*P*=0.99)

[22, 23]. Делать из вышеизложенного сколько-нибудь значительные выводы пока преждевременно, т.к. подобные результаты носят еще очень предварительный характер, однако уже сейчас не вызывает сомнений, что применение анти-PD-1 и PD-L1-антител может стать значимым достижением в лечении EBV-РЖ. Также в исследовании Jing Ma et al. инфильтрация клеток CD8+ (p=0,001) и Foxp3+ (p=0,018) была связана с лучшей пятилетней выживаемостью [21].

MSI (микросателлитно-нестабильный) рак желудка

Распространенность MSI-рака желудка варьируется от 4 до 28% (по данным TCGA – 22%) [10]. MSI вызвана инактивацией системы репарации несоответствий ДНК, что влечет дефицит системы репарации неспаренных оснований – dMMR, возникающий в результате мутаций, в частности, в MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. Опухоли с дефицитом репарации несоответствий уязвимы к мутациям в микросателлитах, повторяющихся последовательностях нуклеотидных оснований, обнаруженных по всему геному, что приводит к высокому уровню нестабильности микросателлитов. Опухоли с dMMR/MSI содержат значительно больше мутаций, чем опухоли с неповрежденным механизмом репарации несоответствий. Несмотря на разные типы опухолей, пациенты, имеющие фенотип опухоли dMMR, с большей вероятностью будут реагировать на блокаду PD-1, нежели те, у кого диагностирован рак pMMR [24]. Преимущественно это связано с высокими уровнями неоантигенов и PD-L1-положительной инфильтрацией Т-клеток в опухолях dMMR. Наличие гетерозиготных патогенных вариантов зародышевой линии в MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM приводит к развитию синдрома Линча. Зарегистрированная заболеваемость раком желудка при синдроме Линча колеблется от 6 до 13% [25]. При наследственном РЖ часто обнаруживаются герминальные мутации в генах MLH1 и MSH2. В большинстве случаев dMMR обусловлен соматическими мутациями; из них более 50% – метилирование промоторной области гена MLH1. Интересно, что в отличие от MSI-подтипа, EBV-подтип не демонстрирует гиперметилирование MLH-1: для него характерно гиперметилирование промотора CDKN2A (p16) [14, 25]. MSI-статус ассоциирован с женским полом, пожилым возрастом, дистальной локализацией опухоли и встречается чаще всего у пациентов с I–II стадиями заболевания. Наличие MSI у больных раком желудка может служить маркером благоприятного прогноза [10, 27–28]. Специалисты из TCGA также выявили интересные результаты в отношении MSI-подтипа рака желудка – мутации BRAF V600E, в отличие от колоректального рака MSI, обнаружены не были. Были идентифицированы целевые мутации в PIK3CA, ERBB3, ERBB2 и рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR), но при подтипе MSI, как правило, отсутствовали таргетируемые амплификации [29]. Особенностями лекарственной терапии данного подтипа являются менее выраженный эффект на цитостатическую терапию и более высокий – на иммунотерапию, что нашло отражение как в зарубежных, так и в отечественных рекомендациях по лечению РЖ в виде возможного отказа от проведения периоперационной или адъювантной химиотерапии [30]. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина проводилось исследование эффективности периоперационной химиотерапии у пациентов с локализованным раком желудка. Более чем в половине рассмотренных случаев наблюдался полный патоморфологический ответ, шестимесячная БРВ у пациентов с MSI-статусом оказалась 58,33%, в то время как у пациентов с MSS-РЖ – 94,59%. При добавлении к химиотерапии иммунопрепаратов при MSI-статусе опухоли шестимесячная БРВ составила 100%, однако двенадцатимесячная БРВ была оценена только в группах MSS+химиотерапия и MSI+химиотерапия (88,51% против 33,33%) [31].

GS (геномно-стабильный) рак желудка

Геномно-стабильный рак желудка встречается в 20% случаев и характеризуется наименее выраженными генетическими перестройками. Возникает чаще у молодых людей. По клинической картине может локализоваться в любом отделе желудка, и в большинстве случаев это диффузный гистологический тип опухоли желудка по Lauren (кроме наследственного CDH1-ассоциированного РЖ) [10]. Подтип GS проявляет повышенную экспрессию путей клеточной адгезии со следующими генетическими особенностями: мутации CDH1, RHOA, PLK-амплификация, AURK A/B-амплификация. AURKA и AURKB являются двумя основными представителями киназ семейства aurora и участвуют в клеточном цикле [32]. Использование ингибитора AURK A/B Алисертиба (MLN8237) в исследовании II фазы продемонстрировало, что 9% пациентов с диссеменированным РЖ ответили на эту терапию [33, 34]. Другие ингибиторы AURK A/B,– такие как MK-5018 и ENMD-2076, – в настоящее время оцениваются в ходе клинических испытаний фазы I и II [32]. Другие значимые альтерации в этом подтипе затрагивают PLK. Это киназы семейства polo, которые играют существенную роль в нормальном клеточном цикле. Воласертиб (BI 6727) – мощный и селективный ингибитор PLK, который в исследованиях I фазы продемонстрировал противоопухолевую активность с управляемым в большинстве случаев профилем безопасности [33]. В настоящее время продолжаются испытания Воласертиба во II фазе [32]. Но на данный момент все подобные исследования не продвинулись далее I–II фаз клинических исследований. При подтипе GS также была выявлена межхромосомная транслокация между клаудином 18 (CLDN18) и белком 26, активирующим RHO ГТФазу (ARHGAP26). В анализе TCGA, по данным РНК-секвенирования, данная фузия

была обнаружена у 3,05% пациентов среди GS-подтипа РЖ. CLDN18 представляет собой белок, участвующий в адгезии плотных межклеточных соединений, а ARHGAP26 активирует RHO-ГТФазу (подсемейство RAS малых ГТФаз), связанную с киназой фокальной адгезии [29]. Клаудин 18.2 (CLDN18.2) в норме содержится в плотных соединениях эпителия слизистой оболочки желудка, но при злокачественной трансформации эпитопы CLDN18.2 становятся открытыми. На Конгрессе ASCO в 2023 г. были доложены результаты III фазы исследования SPOTLIGHT, посвященного роли препарата Золбетуксимаб. Это химерное моноклональное антитело, которое опосредует специфическое уничтожение CLDN18.2-позитивных клеток с помощью иммунных эффекторных механизмов. Экспрессия CLDN18.2 определялась иммуногистохимически. Пациенты с местнораспространенным или метастатическим РЖ получали стандартную химиотерапию в режиме mFOLFOX6 в сочетании с Золбетуксимабом или плацебо. Исследование продемонстрировало увеличение мВБП с 8,67 до 10,61 мес. (ОР 0,751, p=0066), а мОВ – с 15,54 до 18,23 мес. (ОР 0,750, p=0053).

CIN (хромосомно-нестабильный) рак желудка

На долю CIN-РЖ приходится 50% случаев [10]. Хромосомная нестабильность – один из основных признаков многих солидных опухолей. Она рассматривается как тип геномной нестабильности, приводящей к канцерогенезу в результате постоянного приобретения геномных изменений, включающих увеличения или потери целых хромосом или только их частей [36]. Выделяют 4 фенотипа, связанных с CIN: 1) дефекты контрольных точек клеточного цикла, 2) нарушения репликации, 3) митотические нарушения, связанные с активацией протоонкогенов, 4) неполная сегрегация хромосом во время митоза [36, 8]. В данном подтипе встречается наибольшее количество альтераций. Для него характерны следующие молекулярные особенности: VEGFR-амплификация, активация RTK/RAS, AKT/mTOR [10, 32, 37]. С учетом молекулярных особенностей подтипа, потенциально эффективной лекарственной терапией может быть анти-VEGFR2-антитело – Рамуцирумаб. В исследовании RAMIRIS была показана тенденция к снижению риска смерти при использовании комбинации режима FOLFIRI+Рамуцирумаб по сравнению с режимом Паклитаксел+Рамуцирумаб (мОВ 7,5 против 6,6 мес.). Показатели ЧОО и мВБП в группе FOLFIRI+Рамуцирумаб были численно лучше. Однако эти различия были в значительной степени обусловлены благоприятными результатами эффективности среди пациентов, получавших ранее Доцетаксел [38]. Данная опция включена в клинические рекомендации.

Среди терапевтических возможностей блокады VEGF, не нашедших на данный момент практического применения, можно выделить исследование AVAGAST. Комбинация Бевацизумаба и химиотерапии против одной лишь химиотерапии в первой линии терапии продемонстрировала увеличение мВБП 6,7 против 5,3 (ОР 0,80, P=0,003) и статистически недостоверное увеличение мОВ [39]. Также было показано, что в подтипе CIN наблюдалось повышенное фосфорилирование EGFR и соответствовало усилению EGFR. Однако в исследованиях EXPAND и REAL-3 было продемонстрировано, что добавление к химиотерапии анти-EGFR-антител Цетуксимаба или Панитумумаба ухудшает показатели выживаемости в сравнении с химиотерапией в монорежиме [40, 41]. Кроме того, даже в амплифицированных EGFR-опухолях не удалось добиться выигрыша от добавления Панитумумуба [42]. При хромосомно-нестабильном раке желудка часто встречается амплификация HER-2. В исследовании II фазы DESTINY-GASTRIC 01 была показана эффективность Трастузумаба дерустекана во второй и последующих линиях HER2(+++) РЖ по сравнению с химиотерапией Паклитакселом или Иринтеканом (мОВ 12,5 мес. против 8,4 мес.) [43]. В таблице 2 охарактеризованы клинические исследования II и III фаз, посвященные таргетной терапии диссеминированного рака желудка в соответствии с молекулярными альтерациями.

Заключение

На сегодняшний день персонификация лекарственной терапии диссеминированного рака желудка в зависимости от молекулярных альтераций все еще довольно ограничена. Выделение молекулярных подтипов пока не вошло в рутинную практику врачей-онкологов. Применение таргетных препаратов зависит от выявления отдельных молекулярно-генетических нарушений, хотя множество таргетных препаратов, которые в будущем можно будет применять для лечения рака желудка, появились благодаря молекулярной классификации. Однако существенного прогресса в данном направлении на данный момент нет. В клинической практике уже закрепилось применение иммунотерапии при MSI-подтипе и при гиперэкспрессии PD-L1. Возможно в будущем свое место также найдет иммунотерапия при EBV+ РЖ. Среди таргетных препаратов, кроме анти-HER2-препараптов и Рамуцирумаба, которые уже включениы в клинические рекомендации, а также Золбетуксимаба, который еще не зарегистрирован в РФ, никакие другие лекарственные средства не показали существенной пользы. Напротив, добавление некоторых таргетных препаратов ухудшает показатели выживаемости – как, например, добавление MET-ингибитора Рилотумумаба к химиотерапии в исследовании RILOMET-1 [44]. В исследовании GOLD, посвященном роли PARP-ингибитора Олапариба, не была достигнута даже первичная конечная точка [45]. В некоторых исследованиях были получены статистически недостоверные

результаты: например, в исследовании GRANITE-1 использование mTOR-ингибитора Эверолимуса по сравнению с плацебо во второй линии лечения показало статистически недостоверное увеличение мОВ (хотя и продемонстрировало достоверное, однако несущественное, увеличение мВБП) [46]. Перспективным направлением в терапии РЖ является разработка анти-Claudin 18.2 препаратов, которые показали свою эффективность в исследованиях FAST и GLOW [47, 48].

Помимо определения морфологических и клинических факторов, необходимо учитывать молекулярные характеристики опухоли. Несмотря на отсутствие значимого успеха в персонификации лечения, кроме опций, включенных в клинические рекомендации, необходимо продолжать исследования в этой области. Учитывая довольно низкие показатели выживаемости при использовании химиотерапии у пациентов с диссеминированным раком желудка и ограничение применения зарегистрированных опций иммуно- и таргетной терапии, успехи в персонификации противоопухолевой терапии могут принести существенную пользу пациентам.

Список литературы:

1. *Ilic M., Ilic I.* Epidemiology of stomach cancer // World J Gastroenterol. – 2022. – Vol. 28, № 12. P. 1187–1203.
2. *Morgan E., Arnold M., Camargo M.C., Gini A., Kunzmann A.T., Matsuda T., et al.* The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study // EClinicalMedicine. – 2022. – Vol. 47. – P. 101404.
3. *Shah M.A., Bang Y.J., Lordick F., Alsina M., Chen M., Hack S.P., et al.* Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3, № 5. P. 620–627.
4. *Scott E.C., Baines, A.C., Gong, Y., Moore Jr.R., Pamuk G.E., Saber H., et al.* Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century // Nat Rev Drug Discov. – 2023. – Vol. 22, № 8. – P. 625–640.
5. *Högner A., Moehler M.* Immunotherapy in Gastric Cancer // Curr Oncol. – 2022. – Vol. 29, № 3. – P. 1559–1574.
6. *Wainberg Z.A., Fuchs C.S., Tabernero J., Shitara K., Muro K., Van Cutsem E., et al.* Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy for Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer with Programmed Death Ligand 1 Combined Positive Score ≥10 // Clin Cancer Res. – 2021. – Vol. 27, № 7. – P. 1923–1931.
7. *Bang Y.-J., Cutsem E.V., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. – 2010. – Vol. 376. – P. 687–697.
8. *Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y., Hironaka S., Sugimoto N., Lipatov O., Kim T.Y., Cunningham D., Rougier P., Komatsu Y., Ajani J., Emig M., Carlesi R., Ferry D., Chandrawansa K., Schwartz J.D., Ohtsu A.* RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2014 Oct. – Vol. 15, № 11. – P. 1224-35.
9. *Cunningham D., Starling N., Rao S., et al.* Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 36–46.
10. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // Nature. – 2014. – Vol. 513. – P. 202–209.
11. *Sohn B.H., Hwang J.E., Jang H.J., Lee H.S., Oh S.C., Shim J.J., Lee K.W., Kim E.H., Yim S.Y., Lee S.H., Cheong J.H., Jeong W., Cho J.Y., Kim J., Chae J., Lee J., Kang W.K., Kim S., Noh S.H., Ajani J.A., Lee J.S.* Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project // Clin Cancer Res. – 2017 Aug 1. – Vol. 23, № 15. – P. 4441–4449.
12. *Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., et al.* Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes // Nat Med. – 2015 May. – Vol. 21, № 5. – P. 449-56.
13. *Saito M., Kono K.* Landscape of EBV-positive gastric cancer // Gastric Cancer. – 2021 Sep. – Vol. 24, № 5. – P. 983–989.
14. *Rodriquenz M.G., Roviello G., D'Angelo A., Lavacchi D., Roviello F., Polom K.* MSI and EBV Positive Gastric Cancer's Subgroups and Their Link With Novel Immunotherapy // J Clin Med. – 2020 May 11. – Vol. 9, № 5. – P. 1427.
15. *Camargo M.C., Kim W.H., Chiaravalli A.M., Kim K.M., Corvalan A.H., Matsuo K., Yu J., et al.* Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis // Gut. – 2014 Feb. – Vol. 63, № 2. – P. 236-43.
16. *Klempner S.J., Myers A.P., Cantley L.C.* What a tangled web we weave: emerging resistance mechanisms to inhibition of the phosphoinositide 3-kinase pathway // Cancer Discov. – 2013 Dec. – Vol. 3, № 12. – P. 1345-54.
17. *Yoon D.H., Ryu M.H., Park Y.S., Lee H.J., Lee C., Ryoo B.Y., et al.* Phase II study of everolimus with biomarker exploration in patients with advanced gastric cancer refractory to chemotherapy including fluoropyrimidine and platinum // Br J Cancer. – 2012 Mar 13. – Vol. 106, № 6. – P. 1039-44.
18. *Chen D., Lin X., Zhang C., Liu Z., Chen Z., Li Z., et al.* PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 as a promising therapeutic strategy against paclitaxel-resistant gastric cancer via targeting PI3K/Akt/mTOR pathway // Cell Death Dis. – 2018 Jan 26. – Vol. 9, № 2. – P. 123.
19. A phase II study of sintilimab plus IBI310 for Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric cancer // Annals of Oncology. – Vol. 34, S. 62, 71032 P.

20. *Panda A., Mehnert J.M., Hirshfield K.M., Riedlinger G., Damare S., Saunders T., et al.* Immune Activation and Benefit From Avelumab in EBV-Positive Gastric Cancer // J Natl Cancer Inst. – 2018 Mar 1. – Vol. 110, № 3. – P. 316–320.

21. *Pereira M.A., Batista D.A.M., Ramos M.F.K.P., Cardili L., Ribeiro R.R.E., Dias A.R., et al.* Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer: A Distinct Subtype Candidate for Immunotherapy // J Surg Res. – 2021 May. – Vol. 261. – P. 130–138.

22. *Ma J., Li J., Hao Y., Nie Y., Li Z., Qian M., Liang Q., Yu J., Zeng M., Wu K.* Differentiated tumor immune microenvironment of Epstein-Barr virus-associated and negative gastric cancer: implication in prognosis and immunotherapy // Oncotarget. – 2017 May 16. – Vol. 8, № 40. – P. 67094-67103.

23. *Xie T., Liu Y., Zhang Z., Zhang X., Gong J., Qi C., Li J., Shen L., Peng Z.* Positive Status of Epstein-Barr Virus as a Biomarker for Gastric Cancer Immunotherapy: A Prospective Observational Study // J Immunother. – 2020 May. – Vol. 43, № 4. – P. 139–144.

24. *Joshi S.S., Badgwell B.D.* Current treatment and recent progress in gastric cancer // CA Cancer J Clin. – 2021 May. – Vol. 71, № 3. – P. 264–279.

25. *Ladigan-Badura S., Vangala D.B., Engel C., Bucksch K., Hueneburg R., Perne C., Nattermann J., Steinke-Lange V., Rahner N., Schackert H.K., Weitz J., Kloor M., Kuhlkamp J., Nguyen H.P., Moeslein G., Strassburg C., Morak M., Holinski-Feder E., Buettner R., Aretz S., Loeffler M., Schmiegel W., Pox C., Schulmann K.* German Consortium for Familial Intestinal Cancer. Value of upper gastrointestinal endoscopy for gastric cancer surveillance in patients with Lynch syndrome // Int J Cancer. – 2021 Jan 1. – Vol. 148, № 1. – P. 106–114.

26. *Geddert H., Zur Hausen A., Gabbert H.E., Sarbia M.* EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of p16, p14 and APC, but not hMLH1 // Anal Cell Pathol (Amst). – 2010. – Vol. 33, № 3. – P. 143-9.

27. *Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., Giordano S.* Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows // Cancer Treat Rev. – 2021 Apr. – Vol. 95. – P. 102175.

28. *Ratti M., Lampis A., Hahne J.C., Passalacqua R., Valeri N.* Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches // Cell Mol Life Sci. – 2018 Nov. – Vol. 75, № 22. – P. 4151–4162.

29. *Zhang W.* TCGA divides gastric cancer into four molecular subtypes: implications for individualized therapeutics // Chin J Cancer. – 2014 Oct. – Vol. 33, № 10. – P. 469-70.

30. *Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Карачун А.М., Козлов Н.А., Мамедли З.З. и соавт.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки // Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, #3s2. С. 425–482.

31. *Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А., Бугаев В.Е., Строганова А.М., Кузнецов О.А., Чжун Б., Имаралиев О.Т., Стилиди И.С.* Прогностическая значимость микросателлитной нестабильности у больных раком желудка, получающих неоадъювантную терапию // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 275–284.

32. *Chen T., Xu X.Y., Zhou P.H.* Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer // Chin J Cancer. – 2016 May 27. – Vol. 35. – P. 49.

33. *Katsha A., Belkhiri A., Goff L., El-Rifai W.* Aurora kinase A in gastrointestinal cancers: time to target // Mol Cancer. – 2015 May 20. – Vol. 14. – P. 106.

34. *Yuan C.X., Zhou Z.W., Yang Y.X., He Z.X., Zhang X., Wang D., Yang T., Wang N.J., Zhao R.J., Zhou S.F.* Inhibition of mitotic Aurora kinase A by alisertib induces apoptosis and autophagy of human gastric cancer AGS and NCI-N78 cells // Drug Des Devel Ther. – 2015 Jan 14. – Vol. 9. – P. 487–508.

35. *Lin C.C., Su W.C., Yen C.J., Hsu C.H., Su W.P., Yeh K.H., Lu Y.S., Cheng A.L., Huang D.C., Fritsch H., Voss F., Taube T., Yang J.C.* A phase I study of two dosing schedules of volasertib (BI 6727), an intravenous polo-like kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies // Br J Cancer. – 2014 May 13. – Vol. 110, № 10. – P. 2434-40.

36. *Kohlruss M., Krenauer M., Grosser B., et al.* Diverse 'just-right' levels of chromosomal instability and their clinical implications in neoadjuvant treated gastric cancer // Br J Cancer. – 2021. – Vol. 125. – P. 1621–1631.

37. *Maleki S.S., Röcken C.* Chromosomal Instability in Gastric Cancer Biology // Neoplasia. – 2017 May. – Vol. 19, № 5. – P. 412–420.

38. *Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., Gökkurt E., Ettrich T., Lordick F., et al.* FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel – results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO // Eur J Cancer. – 2022 Apr. – Vol. 165. – P. 48–57.

39. *Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K., Ohtsu A., Tebbutt N.C., Ming Xu J., Peng Yong W., Langer B., Delmar P., Scherer S.J., Shah M.A.* Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial // J Clin Oncol. – 2012 Jun 10. – Vol. 30, № 17. – P. 2119-27.

40. *Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C., Salman P., Oh S.C., Bodoky G., Kurteva G., Volovat C., Moiseyenko V.M., Gorbunova V., Park J.O., Sawaki A., Celik I., Götte H., Melezínková H., Moehler M.* Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and EXPAND Investigators. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2013 May. – Vol. 14, № 6. – P. 490-9.

41. *Van Cutsem E., Peeters M., Siena S., Humblet Y., Hendlisz A., Neyns B., Canon J.L., Van Laethem J.L., Maurel J., Richardson G., Wolf M., Amado R.G.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared

with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer // J Clin Oncol. – 2007 May 1. – Vol. 25, № 13. – P. 1658-64.

42. *Smyth E.C., Vlachogiannis G., Hedayat S., Harbery A., Hulkki-Wilson S., Salati M., Kouvelakis K., Fernandez-Mateos J., Cresswell G.D., Fontana E., Seidlitz T., Peckitt C., Hahne J.C., Lampis A., Begum R., Watkins D., Rao S., Starling N., Waddell T., Okines A., Crosby T., Mansoor W., Wadsley J., Middleton G., Fassan M., Wotherspoon A., Braconi C., Chau I., Vivanco I., Sottoriva A., Stange D.E., Cunningham D., Valeri N.* EGFR amplification and outcome in a randomised phase III trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastro-oesophageal cancers // Gut. – 2021 Sep. – Vol. 70, № 9. – P. 1632–1641.

43. *Bang Y.-J., et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 687–697.

44. *Hecht J.R., et al.* Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC–a randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34. – P. 443–451.

45. *Tabernero J., et al.* Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19. – P. 1372–1384.

46. *Dutton S.J., et al.* Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15. – P. 894–904.

47. *Fuchs C.S., et al.* Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2019. – Vol. 20. – P. 420–435.

48. *Catenacci D.V.T., et al.* Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18. – P. 1467–1482.

49. *Sahin U., et al.* FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma // Ann. Oncol. – 2021. – Vol. 32. – P. 609–619.

50. *Shitara K., Lordick F., Bang Y.J., Enzinger P., Ilson D., Shah M.A., Van Cutsem E., Xu R.H., Aprile G., Xu J., Chao J., Pazo-Cid R., Kang Y.K., Yang J., Moran D., Bhattacharya P., Arozullah A., Park J.W., Oh M., Ajani J.A.* Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet. – 2023 May 20. – Vol. 401, № 10389. – P. 1655–1668.

51. *Shah M.A., Shitara K., Ajani J.A., Bang Y.J., Enzinger P., Ilson D., Lordick F., Van Cutsem E., Gallego Plazas J., Huang J., Shen L., Oh S.C., Sunpaweravong P., Soo Hoo H.F., Turk H.M., Oh M., Park J.W., Moran D., Bhattacharya P., Arozullah A., Xu R.H.* Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial // Nat Med. – 2023 Aug. – Vol. 29, № 8. – P. 2133–2141.

52. *Wainberg Z.A., et al.* Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT) [abstract] // J. Clin. Oncol. – 2021. – Vol. 39 (Suppl. 3). – P. 160.

53. *Satoh T., et al.* Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN–a randomized, phase III study // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32. – P. 2039–2049.

54. *Thuss-Patience P.C., et al.* Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18. – P. 640–653.

55. *Yamaguchi K., et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-low, advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: results of the exploratory cohorts in the phase II, multicenter, open-label DESTINY-Gastric01 study [abstract 1422MO] // Ann. Oncol. – 2020; 31 (Suppl. 4): S899-S900.

56. *Fuchs C.S., et al.* Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P. 31–39.

57. *Kang Y.-K., et al.* Randomized phase III ANGEL study of rivoceranib (apatinib)+best supportive care (BSC) vs placebo+BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed ≥2 prior chemotherapy regimens [abstract LBA43] // Ann. Oncol. – 2019. – Vol. 30 (Suppl. 5). – P. v877–v878.

58. *Bang Y.J., et al.* Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18. – P. 1637–1651.

59. *Ohtsu A., et al.* Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 3935–3943.

60. *Van Cutsem E., et al.* A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification // Ann. Oncol. – 2017. – Vol. 28. – P. 1316–1324.

References

1. *Ilic M., Ilic I.* Epidemiology of stomach cancer. World J Gastroenterol. 2022; 28(12): 1187-1203. Doi: 10.3748/wjg.v28.i12.118.

2. *Morgan E., Arnold M., Camargo M.C., Gini A., Kunzmann A.T., Matsuda T., et al.* The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. EClinicalMedicine. 2022; 47: 101404. Doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101404.

3. *Shah M.A., Bang Y.J., Lordick F., Alsina M., Chen M., Hack S.P., et al.* Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017; 3(5): 620-627. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5580.

4. *Scott E.C., Baines, A.C., Gong, Y., Moore Jr.R., Pamuk G.E., Saber H., et al.* Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century. Nat Rev Drug Discov. 2023; 22(8): 625-640. Doi: 10.1038/s41573-023-00723-4. Epub 2023 Jun 21.

5. *Högner A., Moehler M.* Immunotherapy in Gastric Cancer. Curr Oncol. 2022; 29(3): 1559-1574. Doi: 10.3390/curroncol29030131.

6. *Wainberg Z.A., Fuchs C.S., Tabernero J., Shitara K., Muro K., Van Cutsem E., et al.* Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy for Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer with Programmed Death Ligand 1 Combined Positive Score ≥10. Clin Cancer Res. 2021; 27(7): 1923-1931. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2980.

7. *Bang Y.-J., Cutsem E.V., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A., et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. 2010; 376: 687-697. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

8. *Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y., Hironaka S., Sugimoto N., Lipatov O., Kim T.Y., Cunningham D., Rougier P., Komatsu Y., Ajani J., Emig M., Carlesi R., Ferry D., Chandrawansa K., Schwartz J.D., Ohtsu A.* RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Oct; 15(11): 1224-35.

9. *Cunningham D., Starling N., Rao S., et al.* Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. N Engl J Med. 2008; 358: 36-46. Doi: 10.1056/NEJMoa073149.

10. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014; 513: 202-209. Doi: 10.1038/nature13480.

11. *Sohn B.H., Hwang J.E., Jang H.J., Lee H.S., Oh S.C., Shim J.J., Lee K.W., Kim E.H., Yim S.Y., Lee S.H., Cheong J.H., Jeong W., Cho J.Y., Kim J., Chae J., Lee J., Kang W.K., Kim S., Noh S.H., Ajani J.A., Lee J.S.* Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. Clin Cancer Res. 2017 Aug 1; 23(15): 4441-4449.

12. *Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., et al.* Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. Nat Med. 2015 May; 21(5): 449-56. Doi: 10.1038/nm.3850. Epub 2015 Apr 20.

13. *Saito M., Kono K.* Landscape of EBV-positive gastric cancer. Gastric Cancer. 2021 Sep; 24(5): 983-989.

14. *Rodriquenz M.G., Roviello G., D'Angelo A., Lavacchi D., Roviello F., Polom K.* MSI and EBV Positive Gastric Cancer's Subgroups and Their Link With Novel Immunotherapy. J Clin Med. 2020 May 11; 9(5): 1427. Doi: 10.3390/jcm9051427.

15. *Camargo M.C., Kim W.H., Chiaravalli A.M., Kim K.M., Corvalan A.H., Matsuo K., Yu J., et al.* Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. Gut. 2014 Feb; 63(2): 236-43. Doi: 10.1136/gutjnl-2013-304531.

16. *Klempner S.J., Myers A.P., Cantley L.C.* What a tangled web we weave: emerging resistance mechanisms to inhibition of the phosphoinositide 3-kinase pathway. Cancer Discov. 2013 Dec; 3(12): 1345-54. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0063.

17. *Yoon D.H., Ryu M.H., Park Y.S., Lee H.J., Lee C., Ryoo B.Y., et al.* Phase II study of everolimus with biomarker exploration in patients with advanced gastric cancer refractory to chemotherapy including fluoropyrimidine and platinum. Br J Cancer. 2012 Mar 13; 106(6): 1039-44. Doi: 10.1038/bjc.2012.47.

18. *Chen D., Lin X., Zhang C., Liu Z., Chen Z., Li Z., et al.* PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 as a promising therapeutic strategy against paclitaxel-resistant gastric cancer via targeting PI3K/Akt/mTOR pathway. Cell Death Dis. 2018 Jan 26; 9(2): 123. Doi: 10.1038/s41419-017-0132-2.

19. A phase II study of sintilimab plus IBI310 for Epstein-Barr virus (EBV)-associated gastric cancer. Annals of Oncology; 34, S62, 71032P. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2171.

20. *Panda A., Mehnert J.M., Hirshfield K.M., Riedlinger G., Damare S., Saunders T., et al.* Immune Activation and Benefit From Avelumab in EBV-Positive Gastric Cancer. J Natl Cancer Inst. 2018 Mar 1; 110(3): 316–320. Doi: 10.1093/jnci/djx213.

21. *Pereira M.A., Batista D.A.M., Ramos M.F.K.P., Cardili L., Ribeiro R.R.E., Dias A.R., et al.* Epstein-Barr Virus Positive Gastric Cancer: A Distinct Subtype Candidate for Immunotherapy. J Surg Res. 2021 May; 261: 130-138. Doi: 10.1016/j.jss.2020.12.029.

22. *Ma J., Li J., Hao Y., Nie Y., Li Z., Qian M., Liang Q., Yu J., Zeng M., Wu K.* Differentiated tumor immune microenvironment of Epstein-Barr virus-associated and negative gastric cancer: implication in prognosis and immunotherapy. Oncotarget. 2017 May 16; 8(40): 67094-67103. Doi: 10.18632/oncotarget.17945.

23. *Xie T., Liu Y., Zhang Z., Zhang X., Gong J., Qi C., Li J., Shen L., Peng Z.* Positive Status of Epstein-Barr Virus as a Biomarker for Gastric Cancer Immunotherapy: A Prospective Observational Study. J Immunother. 2020 May; 43(4): 139-144. Doi: 10.1097/CJI.0000000000000316.

24. *Joshi S.S., Badgwell B.D.* Current treatment and recent progress in gastric cancer. CA Cancer J Clin. 2021 May; 71(3): 264-279. Doi: 10.3322/caac.21657.

25. *Ladigan-Badura S., Vangala D.B., Engel C., Bucksch K., Hueneburg R., Perne C., Nattermann J., Steinke-Lange V., Rahner N., Schackert H.K., Weitz J., Kloor M., Kuhlkamp J., Nguyen H.P., Moeslein G., Strassburg C., Morak M., Holinski-Feder E., Buettner R., Aretz S., Loeffler M., Schmiegel W., Pox C., Schulmann K.* German Consortium for Familial Intestinal Cancer. Value of upper gastrointestinal endoscopy for gastric cancer surveillance in patients with Lynch syndrome. Int J Cancer. 2021 Jan 1; 148(1): 106–114. Doi: 10.1002/ijc.33294.

26. *Geddert H., Zur Hausen A., Gabbert H.E., Sarbia M.* EBV-infection in cardiac and non-cardiac gastric adenocarcinomas is associated with promoter methylation of p16, p14 and APC, but not hMLH1. Anal Cell Pathol (Amst). 2010; 33(3): 143-9. Doi: 10.3233/ACP-CLO-2010-0540.

27. *Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., Giordano S.* Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. Cancer Treat Rev. 2021 Apr; 95: 102175. Doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102175.

28. *Ratti M., Lampis A., Hahne J.C., Passalacqua R., Valeri N.* Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. Cell Mol Life Sci. 2018 Nov; 75(22): 4151-4162. Doi: 10.1007/s00018-018-2906-9. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30173350; PMCID: PMC6182336.

29. *Zhang W.* TCGA divides gastric cancer into four molecular subtypes: implications for individualized therapeutics. Chin J Cancer. 2014 Oct; 33(10): 469-70. Doi: 10.5732/cjc.014.10117.

30. [*Fedyanin M.YU., Gladkov O.A., Gordeev S.S., Karachun A.M., Kozlov N.A., Mamedli Z.Z. i soavt.* Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu raka obodochnoj kishki, rektosigmoidnogo soedineniya i pryamoj kishki // Prakticheskie rekomendacii RUSSCO, chast' 1. Zlokachestvennye opuholi. 2023; 13, #3s2: 425-482 (In Russ.)].

31. [*Sun' H., Nered S.N., Tryakin A.A., Bugaev V.E., Stroganova A.M., Kuznecov O.A., CHzhun B., Imaraliev O.T., Stilidi I.S.* Prognosticheskaya znachimost' mikrosatellitnoj nestabil'nosti u bol'nyh rakom zheludka, poluchayushchih neoad"yuvantnuyu terapiyu. Voprosy onkologii. 2023; 69(2): 275-284 (In Russ.)]. Doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284.

32. *Chen T., Xu X.Y., Zhou P.H.* Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer. Chin J Cancer. 2016 May 27; 35: 49. Doi: 10.1186/s40880-016-0111-5.

33. *Katsha A., Belkhiri A., Goff L., El-Rifai W.* Aurora kinase A in gastrointestinal cancers: time to target. Mol Cancer. 2015 May 20; 14: 106. Doi: 10.1186/s12943-015-0375-4.

34. *Yuan C.X., Zhou Z.W., Yang Y.X., He Z.X., Zhang X., Wang D., Yang T., Wang N.J., Zhao R.J., Zhou S.F.* Inhibition of mitotic Aurora kinase A by alisertib induces apoptosis and autophagy of human gastric cancer AGS and NCI-N78 cells. Drug Des Devel Ther. 2015 Jan 14; 9: 487-508. Doi: 10.2147/DDDT.S74127.

35. *Lin C.C., Su W.C., Yen C.J., Hsu C.H., Su W.P., Yeh K.H., Lu Y.S., Cheng A.L., Huang D.C., Fritsch H., Voss F., Taube T., Yang J.C.* A phase I study of two dosing schedules of volasertib (BI 6727), an intravenous polo-like kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. Br J Cancer. 2014 May 13; 110(10): 2434-40. Doi: 10.1038/bjc.2014.195.

36. *Kohlruss M., Krenauer M., Grosser B., et al.* Diverse 'just-right' levels of chromosomal instability and their clinical implications in neoadjuvant treated gastric cancer. Br J Cancer. 2021; 125: 1621-1631.

37. *Maleki S.S., Röcken C.* Chromosomal Instability in Gastric Cancer Biology. Neoplasia. 2017 May; 19(5): 412-420. Doi: 10.1016/j.neo.2017.02.012.

38. *Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C., Gökkurt E., Ettrich T., Lordick F., et al.* FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel – results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. Eur J Cancer. 2022 Apr; 165: 48-57. Doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.015.

39. *Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K., Ohtsu A., Tebbutt N.C., Ming Xu J., Peng Yong W., Langer B., Delmar P., Scherer S.J., Shah M.A.* Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2012 Jun 10; 30(17): 2119-27. Doi: 10.1200/JCO.2011.39.9824.

40. *Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C., Salman P., Oh S.C., Bodoky G., Kurteva G., Volovat C., Moiseyenko V.M., Gorbunova V., Park J.O., Sawaki A., Celik I., Götte H., Melezínková H., Moehler M.* Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and EXPAND Investigators. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 May; 14(6): 490-9. Doi: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5.

41. *Van Cutsem E., Peeters M., Siena S., Humblet Y., Hendlisz A., Neyns B., Canon J.L., Van Laethem J.L., Maurel J., Richardson G., Wolf M., Amado R.G.* Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007 May 1; 25(13) 1658-64. Doi: 10.1200/JCO.2006.08.1620.

42. *Smyth E.C., Vlachogiannis G., Hedayat S., Harbery A., Hulkki-Wilson S., Salati M., Kouvelakis K., Fernandez-Mateos J., Cresswell G.D., Fontana E., Seidlitz T., Peckitt C., Hahne J.C., Lampis A., Begum R., Watkins D., Rao S., Starling N., Waddell T., Okines A., Crosby T., Mansoor W., Wadsley J., Middleton G., Fassan M., Wotherspoon A., Braconi C., Chau I., Vivanco I., Sottoriva A., Stange D.E., Cunningham D., Valeri N.* EGFR amplification and outcome in a randomised

phase III trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastro-oesophageal cancers. Gut. 2021 Sep;70(9): 1632-1641. Doi: 10.1136/gutjnl-2020-322658.

43. *Bang Y.-J., et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010; 376: 687-697. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

44. *Hecht J.R., et al.* Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC–a randomized phase III trial. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 443-451. Doi: 10.1200/JCO.2015.62.6598.

45. *Tabernero J., et al.* Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2018; 19: 1372-1384. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30481-9.

46. *Dutton S.J., et al.* Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. Lancet Oncol. 2014; 15: 894-904.

47. *Fuchs C.S., et al.* Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019; 20: 420-435. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30791-5.

48. *Catenacci D.V.T., et al.* Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 1467-1482. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30566-1.

49. *Sahin U., et al.* FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma. Ann. Oncol. 2021; 32: 609-619. Doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.005.

50. *Shitara K., Lordick F., Bang Y.J., Enzinger P., Ilson D., Shah M.A., Van Cutsem E., Xu R.H., Aprile G., Xu J., Chao J., Pazo-Cid R., Kang Y.K., Yang J., Moran D., Bhattacharya P., Arozullah A., Park JW., Oh M., Ajani J.A.* Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2023 May 20; 401(10389): 1655-1668. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7.

51. *Shah M.A., Shitara K., Ajani J.A., Bang Y.J., Enzinger P., Ilson D., Lordick F., Van Cutsem E., Gallego Plazas J., Huang J., Shen L., Oh S.C., Sunpaweravong P., Soo Hoo H.F., Turk H.M., Oh M., Park J.W., Moran D., Bhattacharya P., Arozullah A., Xu R.H.* Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med. 2023 Aug; 29(8): 2133-2141. Doi: 10.1038/s41591-023-02465-7.

52. *Wainberg Z.A., et al.* Randomized double-blind placebo-controlled phase 2 study of bemarituzumab combined with modified FOLFOX6 (mFOLFOX6) in first-line (1L) treatment of advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT) [abstract]. J. Clin. Oncol. 2021; 39 (Suppl. 3): 160.

53. *Satoh T., et al.* Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN–a randomized, phase III study. J. Clin. Oncol. 2014; 32: 2039-2049. Doi: 10.1200/JCO.2013.53.6136.

54. *Thuss-Patience P.C., et al.* Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. Lancet Oncol. 2017; 18: 640-653. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30111-0.

55. *Yamaguchi K., et al.* Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-low, advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: results of the exploratory cohorts in the phase II, multicenter, open-label DESTINY-Gastric01 study [abstract 1422MO]. Ann. Oncol. 31 (Suppl. 4), S899–S900 (2020).

56. *Fuchs C.S., et al.* Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014; 383: 31-39. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.

57. *Kang Y.-K., et al.* Randomized phase III ANGEL study of rivoceranib (apatinib)+best supportive care (BSC) vs placebo+BSC in patients with advanced/metastatic gastric cancer who failed ≥2 prior chemotherapy regimens [abstract LBA43]. Ann. Oncol. 2019; 30 (Suppl. 5): v877–v878.

58. *Bang Y.J., et al.* Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 1637-1651.

59. *Ohtsu A., et al.* Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 3935-3943. Doi: 10.1200/JCO.2012.48.3552.

60. *Van Cutsem E., et al.* A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. Ann. Oncol. 2017; 28: 1316-1324. Doi: 10.1093/annonc/mdx107.

© И.Н. Рощин и др., 2024
УДК 616.27-006.885
ББК 55.694.124-3
DOI: 10.31917/2503295

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая онкологическая больница» (Ярославль, Россия)

ВНЕГОНАДНАЯ ГЕРМИНОГЕННАЯ ОПУХОЛЬ СРЕДОСТЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И.Н. Рощин, П.В. Нестеров, О.А. Бартеньева, А.В. Ухарский*

EXTRAGONADAL GERMINOGENIC TUMOR OF THE MEDIASTINUM. A CLINICAL CASE

И.Н. Рощин
Кандидат медицинских наук, заведующий торакальным отделением ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», 150054, г. Ярославль, проспект Октября, 67.
ORCID: 0009-0002-3855-153X.
П.В. Нестеров
Кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», ORCID: 0000-0002-7405-0305.
О.А. Бартеньева
врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница». ORCID: 0009-0003-2447-4665.
А.В. Ухарский
Кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая онкологическая больница» по стратегическому развитию ORCID: 0000-0001-5777-2261.

I.N. Roshchin
Candidate of medical sciences, head of the Thoracic division of the Yaroslavl region «Clinical oncological hospital», 150054, Yaroslavl, Oktyabrya Avenue, 67.
ORCID: 0009-0002-3855-153X.
P.V. Nesterov
PhD, head of the state budgetary institution of health care of the Yaroslavl region «Clinical oncological hospital».
ORCID: 0000-0002-7405-0305.
O.A. Bartenyeva
Pathologist at the Pathology department of the Yaroslavl region «Clinical oncological hospital».
ORCID: 0009-0003-2447-4665.
A.V. Ukharsky
PhD, deputy head for strategic development of the state budgetary institution of health care of the Yaroslavl region «Clinical oncological hospital».
ORCID: 0000-0001-5777-2261.

Актуальность. Внегонадные герминогенные опухоли (ВГО) встречаются редко, фактически носят казуистический характер и составляют от 3% до 10% всех герминогенных новообразований гонадной локализации. Этот факт обуславливает отсутствие четкого алгоритма лечения и наблюдения пациентов с подобным заболеванием. В случае возникновения внегонадной герминогенной опухоли в средостении заболевание длительно протекает бессимптомно и диагностируется либо случайно во время профилактических мероприятий, либо при появлении выраженных осложнений в виде медиастенальной гипертензии с

* Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

развитием перикардиального и плеврального выпотов, легочной гипоплазией и сердечной недостаточностью. Все вышесказанное, а также отсутствие единых подходов к лечению, обуславливают высокую актуальность проблемы курации пациентов с данным заболеванием.

Описание клинического случая. В приведенной публикации представлен клинический случай пациента мужского пола 35 лет с медиастинальной внегонадной герминогенной опухолью, которая была впервые обнаружена на флюорографии при прохождении профилактического осмотра. Нами использовались клинические, морфологические, иммуногистохимические и радиологические методы исследования с целью максимально четкого определения локализации, распространенности и гистологического строения опухоли, но главное – для выбора индивидуальной тактики лечения пациента. Особенностями представленного случая были: смешанный характер опухоли по данными гистологического исследования, значительный размер и бессимптомное протекание болезни. У пациента было выявлено кратное превышение уровней альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина человека. В качестве первого этапа лечения пациенту провели полихимиотерапию по схеме BEP, после которой был достигнут положительный ответ в виде значительного снижения объема опухоли. В дальнейшем было проведено радикальное хирургическое лечение. По результатам морфологического исследования удаленных тканей выяснилось, что на фоне химиотерапии достигнут полный патоморфоз опухоли.

Заключение. Внегонадная герминогенная опухоль в виде семиномы средостения – редкая опухоль, тактика обследования, лечения и дальнейшего наблюдения пациентов которой должна определяться индивидуально-коллегиальным решением мультипрофильной комиссии. Именно такой подход позволит достичь высоких результатов в лечении данной патологии.

Ключевые слова: *герминогенные опухоли, внегонадные опухоли, опухоли средостения, внеогранная семинома.*

Relevance. Extragonadal germinogenic tumors are rare, are actually of a casuistic nature and account for 3% to 10% of all germinogenic tumors of gonadal localization. This fact causes the lack of a clear algorithm for the treatment and monitoring of patients with a similar disease. In the case of an extrahonadal germinogenic tumor in the mediastinum, the disease is asymptomatic for a long time and is diagnosed either accidentally during preventive measures, or with the development of pronounced complications in the form of mediasthenal hypertension with the development of pericardial and pleural effusions, pulmonary hypoplasia and heart failure. All of the above, combined with the lack of unified approaches to treatment, determines the high relevance of the problem of curation of patients with this disease.

Description of the clinical case. The above publication presents a clinical case of a 35-year-old male patient with a mediastinal extragonadal germinogenic tumor, which was first detected on fluorography during a preventive examination. We used clinical, morphological, immunohistochemical and radiological research methods in order to determine the localization, prevalence and histological structure of the tumor as clearly as possible, to select individual treatment tactics for the patient. The features of the presented case were the mixed nature of the tumor according to histological examination data, as well as the significant size and asymptomatic course of the disease. The patient showed a multiple excess of levels of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin. As the first stage of treatment, the patient underwent polychotherapy according to the BEP scheme, against which a positive response was achieved in the form of a significant decrease in tumor volume. Subsequently, radical surgical treatment was performed. According to the results of morphological examination of the removed tissues, it was noted that complete pathomorphosis of the tumor was achieved against the background of chemotherapy.

Conclusion. An extra-gonadal germinogenic tumor in the form of a mediastinal seminoma is a rare tumor, and the tactics of examination, treatment and further observation of patients of which are determined individually by a collegial decision of a multiprofile commission. It is this approach that allows us to achieve high results in the treatment of this pathology.

Key words: *germinogenic tumors, extra-gonadal tumors, mediastinal tumors, extra-borderline seminoma.*

Введение

Внегонадные герминогенные опухоли считаются редкими и в структуре всех герминогенных новообразований составляют 3–10% [1, 2]. Наиболее часто они развиваются в медиастинальной и забрюшинной областях. В случае первичных ВГО средостение поражается примерно в половине случаев [3–6]. ВГО средостения могут возникать в любом возрасте, но наибольшая заболеваемость ими наблюдается в 20–35 лет [7, 8]. Внегонадные герминогенные опухоли средостения имеют такую же гистологическую структуру, что и их тестикулярный аналог, однако они имеют тенденцию к более агрессивному злокачественному росту, раннему метастазированию и ассоциированы с худшими показателями выживаемости [9, 10]. Около половины герминогенных опухолей являются смешанными и содержат более одного гистологического подтипа опухолей, а «чистая» семинома отмечается в 15–39% наблюдений [4, 11]. По одной из версий, внегонадные герминогенные опухоли являются результатом порока, возникающего во время эмбриогенеза и выраженного в отсеивании и последующем озлокачествлении герминогенных клеток, которых в норме не должно быть в средостении и забрюшинном пространстве. Как правило, внегонадные герминогенные злокачественные опухоли диагностируются в момент проявления осложнений в виде компрессии

внутренних органов грудной или брюшной полости из-за значительного размера ВГО. Среди компрессионных осложнений грудной полости чаще всего возникает сердечная недостаточность с развитием плеврального и перекардиального выпота [9, 12].

Клинический случай

Пациент И., 1987 г.р., 08 декабря 2022 г. обратился к торакальному хирургу Ярославской областной онкологической больницы (ЯОКОБ).

Из анамнеза: в ноябре 2022 г. при выполнении профилактической флюорографии по месту жительства было выявлено новообразование грудной полости. Дообследован в центральной районной больнице г. Рыбинска Ярославской области. 15.11.2022 выполнена компьютерная томография органов грудной полости. Заключение: в переднем средостении справа определяется объемное образование негомогенной плотности, с четкими неровными контурами, тесно прилежащее к аорте и верхней полой вене, размерами 122,3*126,6*117,3 мм. Увеличение внутригрудных лимфоузлов до 9–11 мм. Бронхоскопия 01.12.2022: органической патологии в трахеобронхиальном дереве не выявлено.

С 15 по 19 декабря 2022 находился на обследовании в торакальном отделении ЯОКОБ. 16 декабря 2022 выполнена транстрокальная трепан-биопсия опухоли средостения. Онкомаркеры: на 19.12.2022 уровень сывороточных маркеров: α-фетопротеин (АФП) 36,21 МЕ/мл (референсные значения <5,0), β-хорионическимй гонадотропин (β-ХГ) 153,8 мМЕ/мл (референсные значения – 0,0–5,0), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 263 Ед/л (референсные значения – 135–225).

Протокол прижизненного гистологического и ИГХ-исследования биопсийного материала № 2616554и/22 от 22.12.2022: OCT4 – положительный, PLAP – положительный. Иммунопрофиль соответствует семиноме (рис. 1).

27.12.2022: ультразвуковое исследование лимфоузлов шеи, надключичных лимфоузлов, подмышечных лимфоузлов: лимфаденопатия с обеих сторон, полученные данные скорее свидетельствуют о неспецифической этиологии.

27.12.2022: ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы.

27.12.2022: ультразвуковое исследование мошонки: кальцинаты яичек, картина может соответствовать хроническому орхиту.

27.12.2022: ультразвуковое исследование паховых лимфоузлов: лимфаденопатия с обеих сторон; полученные данные скорее свидетельствуют о неспецифической этиологии.

27.12.2022: ультразвуковое исследование предстательной железы: диффузные изменения предстательной железы.

30.12.2022: компьютерная томография органов

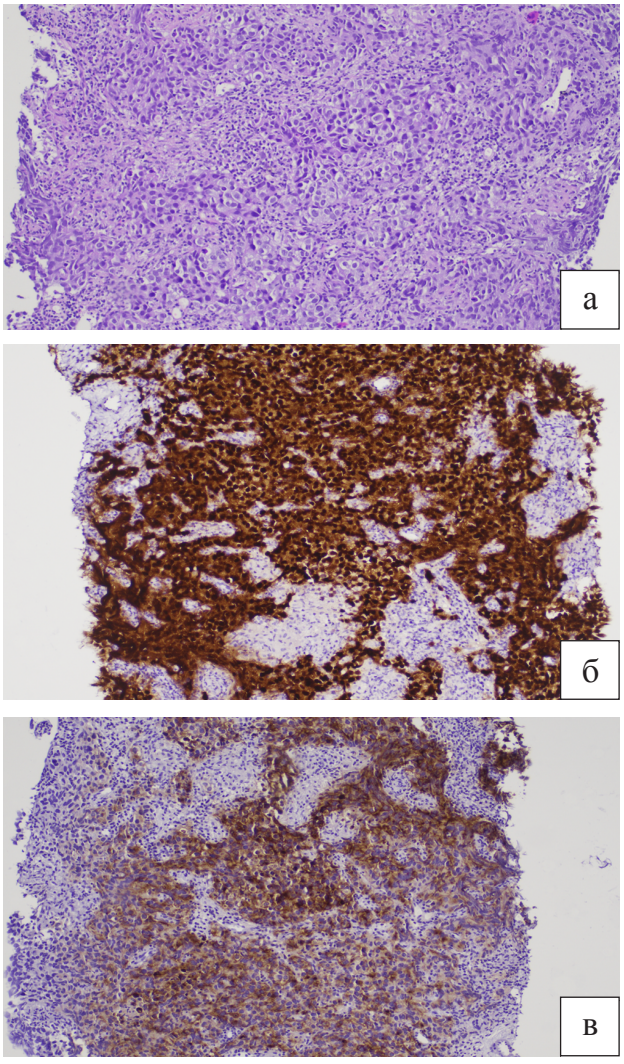


Рис. 1. *Микропрепарат биопсийного материала, окраска гематоксилин эозином, Х400: а. Рост солидной опухоли, состоящей из мономорфных опухолевых клеток с умеренно выраженной ядерной атипией; б. ИГХ-исследование с ОСТ-4* – позитивный, диффузная экспрессия; в. ИГХ-исследование с PLAP** – позитивный, диффузная экспрессия.*
** OCT-4 – Octamer blinding transcription factor*
*** PLAP – Placental-like alkaline phophatase*

грудной полости: в переднем средостении справа определяется объемное образование с четкими неровными контурами, тесно прилежащее к аорте, верхней полой вене. Размеры: 154,9*119,6*89,8 мм. Увеличение внутригрудных лимфоузлов до 10–12 мм (рис. 2).

09.01.2023: компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: органы брюшной полости и забрюшинного пространства без изменений вторичного характера. РКТ – признаки остеохондроза поясничного отдела позвоночника и ниже 2 ст.

Врачебная комиссия для определения тактики лечения проведена 13.02.2023. Решение консилиума врачей: проведение курса химиотерапии по схеме BEP, с оценкой динамики после 4-х циклов.

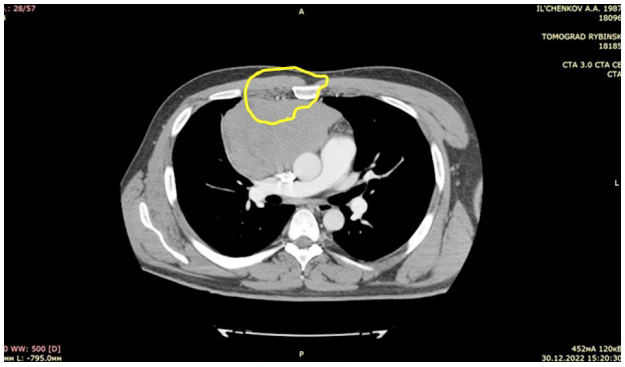


Рис. 2. *Компьютерная томография органов грудной полости, аксиальный срез. Желтым цветом обозначены границы опухоли*

С 16.02.2023 по 27.04.2023 проведено 4 курса по схеме ВЕР в суммарной дозе: цисплатин 48 мг внутривенно № 5; блеомицин 30 мг внутривенно № 3; этопозид 239 мг внутривенно № 5.

06.07.2023 выполнена контрольная компьютерная томография грудной клетки, показавшая положительную динамику: в верхнем этаже переднего средостения справа от срединной линии определяется мягкотканное образование вытянутой формы, с четкими и ровными контурами, размерами 29*66*83 мм., прилежащее широким основанием к восходящей дуге аорты и верхний полой вене. Образование накапливает контраст в отсроченную фазу. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены (рис. 3).

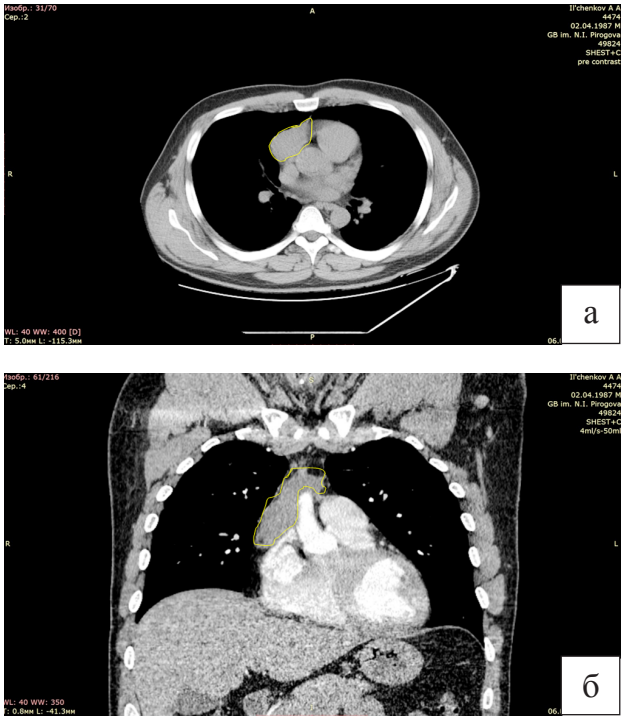


Рис. 3. *Компьютерная томография органов грудной полости пациента И. от 06.07.23. В динамике отмечается значительное уменьшение размеров опухоли: а. Аксиальный срез; б. Реконструкция во фронтальной проекции по средней подмышечной линии*

11.07.2023: компьютерная томография брюшной полости: хронический холецистит с перегибом желчного пузыря. Диффузные изменения поджелудочной железы. Распространенный остеохондроз.

11.07.2023: Уровень сывороточных маркеров: α-фетопротеин 2,06 МЕ/мл (<5,0), β-хорионический гонадотропин 4,63 мМЕ/мл (0,0–5,0), лактатдегидрогеназа 144 Ед/л (135–225).

14.08.2023: решение консилиума врачей № 3686: хирургическое лечение в объеме удаления новообразования переднего средостения.

05.09.–15.09.2023: стационарное лечение в онкологическом торакальном отделении. 07.09.2023 – операция: продольная полная стернотомия: радикальное удаление опухоли средостения.

Протокол операции: в переднем средостении плотная опухоль 15х8 см, имеет солидное строение. Опухоль интимно спаена по передней поверхности с верхней полой веной, левой плечеголовной веной, дугой восходящий аорты, а также имеются сращения с верхней долей правого легкого. После мобилизации опухоли препарат удален с клетчаткой переднего средостения и лимфоузлами (рис. 4).

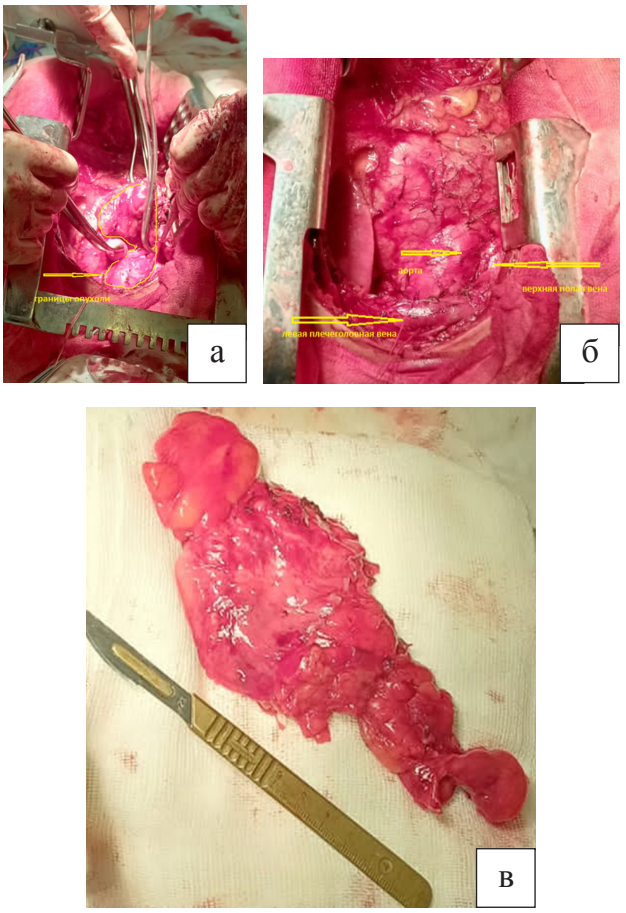


Рис. 4. *Этапы операции: продольная полная стернотомия, радикальное удаление опухоли средостения. а. Ревизия опухоли. Желтым цветом обозначены границы опухоли; б. Вид ложа удаленной опухоли. Стрелками обозначены основные анатомические ориентиры; в. Вид удаленного макропрепарата*

14.09.2023: 2613205(84910-20)23 патолого-анатомическое исследование биопсийного материала. Макроскопическое описание: фрагмент клетчатки средостения размерами 16,5*7,2*2 см. На разрезе узел неоднородной консистенции, белесо-желтого цвета, размерами 3,5*2,5*3 см. Микроскопическое описание: в исследованом материале опухолевого роста не обнаружено. Определяются обширные очаги некроза с перифокальным гранулематозным воспалением, очагами склероза и большим количеством ксантомных клеток. В краях резекции роста опухоли нет.

В исследованом материале опухолевого роста не обнаружено. Имеет место полный ответ опухоли на проведенное лечение (pCR) (рис. 5).

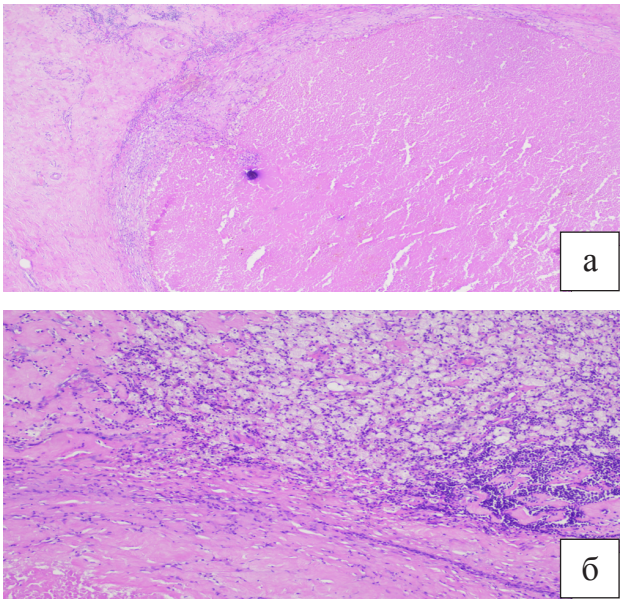


Рис. 5. *Микропрепарат удаленной опухоли, окраска гематоксилином эозином, х200: а. Обширные очаги некроза с тенями клеток; б. Хроническое воспаление, ксантомные клетки*

14.09.2023: решение консилиума врачей № 4820: динамическое наблюдение онколога.

Обсуждение

Злокачественные ВГО средостения, как правило, проявляются симптомами медиастинальной компрессии ввиду своего быстрого роста и достижения значительных размеров. При этом частота возникновения клинических симптомов зависит от морфологического типа и составляет 60% для семиномы и 91% для несеминомных опухолей [13, 14].

При диагностике ВГО обязательно нужно проводить компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости. Также всегда следует исключить наличие первичной тестикулярной опухоли, для чего важно выполнить ультразвуковое исследование яичек. Обязательным является и морфологическое подтверждение диагноза.

Для диагностики ВГО, оценки динамики лечения и последущего наблюдения проводится оценка уровня онкомаркеров: α-фетопротеина и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Около 15% «чистых» семином сопровождаются повышением уровня ХГЧ. Одновременно с этим у 80% пациентов с несеминомными опухолями определяют эскалацию вышеуказанных маркеров [15].

У нашего пациента развитие заболевания проходило бессимптомно, лишь профилактический осмотр позволил обнаружить данную патологию. При проведенном обследовании, включающем морфологическую верификацию, мы отметили, что имелись нехарактерные для семиномы показатели онкомаркеров. Например, отмечалось повышение АФП в 7,2 раза, β-хорионического гонадотропина в 30,7 раз и лактатдегидрогеназы – чуть выше верхней границы нормы. Таким образом, не исключалось наличие у пациента несеминмного компонента опухоли переднего средостения.

Стандартом первого этапа лечения медиастинальных семином является проведение 4-х курсов химиотерапии с использованием платиносодержащих препаратов (цисплатина), этопозида и блеомицина (комбинация BEP) [16]. При недостаточном эффекте лекарственного лечения рекомендовано проведение лучевой терапии. При семиномной внегонадной герминогенной опухоли клинический прогноз является благоприятным, показатель пятилетней общей выживаемости доходит до 100% [17].

Значительно худший клинический прогноз имеют несеминомные внутригрудные ВГО. Эти опухоли, вне зависимости от уровня маркеров и распространенности по классификации IGCCCG, относятся к плохому прогнозу. В отличие от семином, излечения здесь удается достигнуть не более чем у 50% пациентов. Стандартом лечения также является проведение четырех курсов по схеме BEP, интервал между введениями составляет 4 недели. В том случае, если удается достичь полного ответа, а нормализация уровня онкомаркеров происходит во время проведения химиотерапии, пациент остается под динамическим наблюдением. Если же нормализация маркеров отмечается только после проведения четырех курсов, то дополнительно проводятся еще два [18]. В дальнейшем после проведения шести курсов в случае наличия резидуальной опухолевой массы размером более 1 см проводится плановое хирургическое лечение. Если при последующем гистологическом исследовании удаленной ткани обнаруживаются злокачественные клетки, проводятся дополнительно от двух до четырех курсов второй линии химиотерапии.

По опыту лечения больных внегонадной семиномы средостения в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, у двух из четырех больных с неполным эффектом лечения остаточная опухоль была радикально удалена и выявлены жизнеспособные клетки семиномы; этим пациентам были проведены 2 курса послеоперационной химиотерапии по схеме BEP [19].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению герминогенных опухолей у мужчин [20], прогноз по IGCCCG нашего пациента был расценен как промежуточный. На фоне четырех циклов химиотерапии комбинацией BEP мы получили положительные результаты в виде значительного уменьшения опухолевой массы в переднем средостении по данным контрольной КТ ОГК, также была отмечена нормализация уровня сывороточных маркеров АФП, β-ХГ, ЛДГ.

С учетом того, что у опухоли, возможно, был несеминомный компонент, а также имелась остаточная опухоль размерами 29*66*83 мм, было решено провести лечение по принципу несеминомной ВГО в виде хирургического удаления оставшейся опухоли средостения.

Операции по поводу данных новообразований имеют свои особенности и связаны с определенными техническими трудностями из-за выраженного фиброзно-спаечного процесса с перикардом, крупными сосудами средостения, трахеей ипищеводом [21]. Наш случай не оказался исключением: интраоперационно возникли сложности мобилизации опухоли из-за спаечного процесса.

По результатам морфологического исследования, наблюдался полный патоморфоз опухоли.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под динамическое наблюдение онколога по месту жительства.

Заключение

Семинома средостения – редкая опухоль, которая часто подолгу не имеет клинических проявлений, что обуславливает ее позднюю диагностику. У пациентов с признаками медиастинальной компрессии необходимо проявлять настороженность в отношении ВГО. Низкая – практически казуистическая, – распространенность данной патологии определяет тот факт, что в настоящее время нет единого подхода к лечению внегонадных герминогенных опухолей. Данные немногочисленных проведенных исследований на эту тему свидетельствуют об эффективности химиолучевого лечения, однако ввиду редкости заболевания эта тактика на репрезентативных группах больных не изучалась. Поэтому подходы к лечению пациентов с ВГО всегда должны определяться коллегиально, что является залогом достижения максимальных онкологических результатов.

Список сокращений:
ВГО – внеорганные герминогенные опухоли;
АФП – α-фетопротеин;
β-ХГ – β-хорионический гонадотропин;
ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Список литературы

1. *Тищенко Г.В., Шалыга А.И., Тищенко И.А.* Экстрагонадная медиастинальная герминативно-клеточная опухоль // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Вып. 18, № 3. – С. 144–151.

2. *Hainsworth J.D., Greco F.A.* Germ cell neoplasms and oth- er malignancies of the mediastinum // Cancer Treat Res. – 2021. – Vol. 105. – P. 303-25.

3. *Atul B. Shinagare, Jyothi P. Jagannathan, Nikhil H. Ramaiya, Matthew N.* Hall. Adult Extragonadal Germ Cell Tumors // AJR Am J Roentgenol. – 2010 Oct. – Vol. 195, № 4. – P. W274-80.

4. *Ozgun G., Nappi L.* Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: A Thorough Literature Review // Biomedicines. – 2023 Feb 8. – Vol. 11, № 2. – P. 487.

5. *Winter C., Zengerling F., Busch J., Heinzelbecker J., Pfister D., Ruf C., Lackner J., Albers P., Kliesch S., Schmidt S., Bokemeyer C.* How to classify, diagnose, treat and follow-up extragonadal germ cell tumors? A systematic review of available evidence // World J Urol. – 2022 Dec. – Vol. 40, № 12. – P. 2863–2878.

6. *Yaegashi H., Nohara T., Shigehara K., Izumi K., Kadono Y., Makino T., Yamashita K., Ohtsubo K., Ikeda H., Mizokami A.* Survival Outcomes of Patients With Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: A Retrospective Single-institutional Experience // Cancer Diagn Progn. – 2022 May 3. – Vol. 2, № 3. – P. 352–359.

7. *Kim S.G., Jeong W.G., Song S.Y., Lee T., Lee J.E., Park H.M., Kim Y.H.* [Mediastinal Teratoma: A Pictorial Essay] // Taehan Yongsang Uihakhoe Chi. – 2022 May. – Vol. 83, № 3. – P. 597–607. Korean.

8. *Escalon J.G., Arkin J., Chaump M., Harkin T.J., Wolf A.S., Legasto A.* Ruptured anterior mediastinal teratoma with radiologic, pathologic, and bronchoscopic correlation // Clin Imaging. – 2015 Jul-Aug. – Vol. 39, № 4. – P. 689-91.

9. *Williams C.M., Allison D.B., Coleman A.B., Bardhan R., Miller J.D., Myint Z.W.* Primary mediastinal seminoma presenting with paraneoplastic anti-Hu encephalitis: a case report and literature review // Front Oncol. – 2023 Sep 15. – Vol. 13. – P. 1156566.

10. *Rosti G., Secondino S., Necchi A., Fornarini G., Pedrazzoli P.* Primary mediastinal germ cell tumors // Semin Oncol. – 2019 Apr. – Vol. 46, № 2. – P. 107–111.

11. *Ronchi A., Cozzolino I., Montella M., Panarese I., Zito Marino F., Rossetti S., Chieffi P., Accardo M., Facchini G., Franco R.* Extragonadal germ cell tumors: Not just a matter of location. A review about clinical, molecular and pathological features // Cancer Med. – 2019 Nov. – Vol. 8, № 16. – P. 6832–6840.

12. *Zheng Z., Wu Z., Hu Y., Zhang Y., Ding C., Zou X.* [Development of A Nomogram for Predicting Survival of Patients with Primary Mediastinal Germ Cell Tumor Based on SEER Database] // Zhongguo Fei Ai Za Zhi. – 2023 Mar 20. – Vol. 26, № 3. – P. 193–203.

13. *Takeda S., Miyoshi S., Akashi A., Ohta M., Minami M., Okumura M., Masaoka A., Matsuda H.* Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution // J Surg Oncol. – 2003 May. – Vol. 83, № 1. – P. 24–30.

14. *Mardani P., Kamran H., Ghaderpanah R., Geramizadeh B., Fouladi D., Shahriarirad R., Amirian A.* A massive immature mediastinal teratoma treated with chemotherapy and surgical resection: a case report // J Cardiothorac Surg. – 2023 Oct 16. – Vol. 18, № 1. – P. 294.

15. *Кишкун А.А.* Опухолевые маркеры. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 100 с.

16. *Bokemeyer C., Nichols C.R., Droz J.P., Schmoll H.J., Horwich A., Gerl A., Fossa S.D., Beyer J., Pont J., Kanz L., Einhorn L., Hartmann J.T.* Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis // J Clin Oncol. – 2002 Apr 1. – Vol. 20, № 7. – P. 1864-73.

17. *Chovanec M., De Giorgi U., Mego M.* Immune-Related Concepts in Biology and Treatment of Germ-Cell Tumors // Adv Urol. – 2018 Mar 13. – Vol. 2018. – P. 3718165.

18. *Kesler K.A., Brooks J.A., Rieger K.M., Fineberg N.S., Einhorn L.H., Brown J.W.* Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: patterns of dissemination and predictors of long-term survival with surgery // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2003 Apr. – Vol. 125, № 4. – P. 913-23.

19. *Давыдов М.И, Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О, Тюляндин С.А., Ахмедов Б.Б., Трякин А.А., Карселадзе А.И., Савелов Н.А.* Внегонадные герминогенные опухоли средостения // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 43–48.

20. *Honecker F., Aparicio J., Berney D., Beyer J., Bokemeyer C., Cathomas R., Clarke N., Cohn-Cedermark G., Daugaard G., Dieckmann K.P., Fizazi K., Fosså S., Germa-Lluch J.R., Giannatempo P., Gietema J.A., Gillessen S., Haugnes H.S., Heidenreich A., Hemminki K., Huddart R., Jewett M.A.S., Joly F., Lauritsen J., Lorch A., Necchi A., Nicolai N., Oing C., Oldenburg J., Ondruš D., Papachristofilou A., Powles T., Sohaib A., Ståhl O., Tandstad T., Toner G., Horwich A.* ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2018 Aug 1. – Vol. 29, № 8. – P. 1658–1686.

21. *Al-Ezzi E.M., Zabralliyali A., Hansen A.R., Hamilton R.J., Crump M., Kuruvilla J., Wood L., Nappi L., Kollmannsberger C.K., North S.A., Winquist E., Soulières D., Hotte S.J., Jiang D.M.* The Use of Salvage Chemotherapy for Patients with Relapsed Testicular Germ Cell Tumor (GCT) in Canada: A National Survey // Curr Oncol. – 2023 Jun 27. – Vol. 30, № 7. – P. 6166–6176.

Reference

1. [*Tishchenko G.V., Shalyga A.I., Tsishchanka I.A.* Extragonadal mediastinal germ cell tumor. Health and Ecology Issues. 2021; 18(3): 144–151. (In Russ.)]. Doi: https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-18.

2. *Hainsworth J.D., Greco F.A.* Germ cell neoplasms and oth- er malignancies of the mediastinum // Cancer Treat Res. 2021; 105: 303-25. Doi: 10.1007/978-1-4615-1589-0_12.

3. *Atul B. Shinagare, Jyothi P. Jagannathan, Nikhil H. Ramaiya, Matthew N. Hall.* Adult Extragonadal Germ Cell Tumors. AJR Am J Roentgenol. 2010 Oct; 195(4): W274-80. Doi: 10.2214/AJR.09.4103.

4. *Ozgun G., Nappi L.* Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: A Thorough Literature Review. Biomedicines. 2023 Feb 8; 11(2): 487. Doi: 10.3390/biomedicines11020487. PMID: 36831022; PMCID: PMC9953372.

5. *Winter C., Zengerling F., Busch J., Heinzelbecker J., Pfister D., Ruf C., Lackner J., Albers P., Kliesch S., Schmidt S., Bokemeyer C.* How to classify, diagnose, treat and follow-up extragonadal germ cell tumors? A systematic review of available evidence. World J Urol. 2022 Dec; 40(12): 2863-2878. Doi: 10.1007/s00345-022-04009-z. Epub 2022 May 12. PMID: 35554637; PMCID: PMC9712285.

6. *Yaegashi H., Nohara T., Shigehara K., Izumi K., Kadono Y., Makino T., Yamashita K., Ohtsubo K., Ikeda H., Mizokami A.* Survival Outcomes of Patients With Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: A Retrospective Single-institutional Experience. Cancer Diagn Progn. 2022 May 3; 2(3): 352-359. Doi: 10.21873/cdp.10116. PMID: 35530648; PMCID: PMC9066546.

7. *Kim S.G., Jeong W.G., Song S.Y., Lee T., Lee J.E., Park H.M., Kim Y.H.* [Mediastinal Teratoma: A Pictorial Essay]. Taehan Yongsang Uihakhoe Chi. 2022 May; 83(3): 597-607. Korean. Doi: 10.3348/jksr.2021.0186. Epub 2022 May 25. PMID: 36238516; PMCID: PMC9514525.

8. *Escalon J.G., Arkin J., Chaump M., Harkin T.J., Wolf A.S., Legasto A.* Ruptured anterior mediastinal teratoma with radiologic, pathologic, and bronchoscopic correlation. Clin Imaging. 2015 Jul-Aug; 39(4): 689-91. Doi: 10.1016/j.clinimag.2015.03.007. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25863875.

9. *Williams C.M., Allison D.B., Coleman A.B., Bardhan R., Miller J.D., Myint Z.W.* Primary mediastinal seminoma presenting with paraneoplastic anti-Hu encephalitis: a case report and literature review. Front Oncol. 2023 Sep 15; 13: 1156566. Doi: 10.3389/fonc.2023.1156566. PMID: 37781193; PMCID: PMC10540842.

10. *Rosti G., Secondino S., Necchi A., Fornarini G., Pedrazzoli P.* Primary mediastinal germ cell tumors. Semin Oncol. 2019 Apr; 46(2): 107-111. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.04.001. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31076171.

11. *Ronchi A., Cozzolino I., Montella M., Panarese I., Zito Marino F., Rossetti S., Chieffi P., Accardo M., Facchini G., Franco R.* Extragonadal germ cell tumors: Not just a matter of location. A review about clinical, molecular and

pathological features. Cancer Med. 2019 Nov; 8(16): 6832-6840. Doi: 10.1002/cam4.2195. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31568647; PMCID: PMC6853824.

12. *Zheng Z., Wu Z., Hu Y., Zhang Y., Ding C., Zou X.* [Development of A Nomogram for Predicting Survival of Patients with Primary Mediastinal Germ Cell Tumor Based on SEER Database]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2023 Mar 20; 26(3): 193-203. Chinese. Doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2023.102.11. PMID: 37035882; PMCID: PMC10106794.

13. *Takeda S., Miyoshi S., Akashi A., Ohta M., Minami M., Okumura M., Masaoka A., Matsuda H.* Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution. J Surg Oncol. 2003 May; 83(1): 24-30. Doi: 10.1002/jso.10231. PMID: 12722093.

14. *Mardani P., Kamran H., Ghaderpanah R., Geramizadeh B., Fouladi D., Shahriarirad R., Amirian A.* A massive immature mediastinal teratoma treated with chemotherapy and surgical resection: a case report. J Cardiothorac Surg. 2023 Oct 16; 18(1): 294. Doi: 10.1186/s13019-023-02389-w. PMID: 37845684; PMCID: PMC10580578.

15. [*Kishkun A.A.* Tumor markers. Guide for doctors. GEOTAR-Media. M. 2019. 100 pp. (In Russ.)].

16 *Bokemeyer C., Nichols C.R., Droz J.P., Schmoll H.J., Horwich A., Gerl A., Fossa S.D., Beyer J., Pont J., Kanz L., Einhorn L., Hartmann J.T.* Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol. 2002 Apr 1; 20(7): 1864-73. Doi: 10.1200/JCO.2002.07.062. PMID: 11919246.

17. *Chovanec M., De Giorgi U., Mego M.* Immune-Related Concepts in Biology and Treatment of Germ-Cell Tumors. Adv Urol. 2018 Mar 13; 2018: 3718165. Doi: 10.1155/2018/3718165. PMID: 29725351; PMCID: PMC5872660.

18. *Kesler K.A., Brooks J.A., Rieger K.M., Fineberg N.S., Einhorn L.H., Brown J.W.* Mediastinal metastases from testicular nonseminomatous germ cell tumors: patterns of dissemination and predictors of long-term survival with surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Apr; 125(4): 913-23. Doi: 10.1067/mtc.2003.407. PMID: 12698156.

19. [*Davydov M.I, Polockij B.E., Machaladze Z.O, Tjuljandin S.A., Ahmedov B.B., Trjakin A.A., Karseladze A.I., Savelov N.A.* Extragonadal germinogenic tumors of the mediastinum. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences. 2007; 8(4): 43-48 (In Russ.)].

20. *Honecker F., Aparicio J., Berney D., Beyer J., Bokemeyer C., Cathomas R., Clarke N., Cohn-Cedermark G., Daugaard G., Dieckmann K.P., Fizazi K., Fosså S., Germa-Lluch J.R., Giannatempo P., Gietema J.A., Gillessen S., Haugnes H.S., Heidenreich A., Hemminki K., Huddart R., Jewett M.A.S., Joly F., Lauritsen J., Lorch A., Necchi A., Nicolai N., Oing C., Oldenburg J., Ondruš D., Papachristofilou A., Powles T., Sohaib A., Ståhl O., Tandstad T., Toner G., Horwich A.* ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Aug 1; 29(8): 1658-1686. Doi: 10.1093/annonc/mdy217. PMID: 30113631.

21. *Al-Ezzi E.M., Zahralliyali A., Hansen A.R., Hamilton R.J., Crump M., Kuruvilla J., Wood L., Nappi L., Kollmannsberger C.K., North S.A., Winquist E., Soulières D., Hotte S.J., Jiang D.M.* The Use of Salvage Chemotherapy for Patients with Relapsed Testicular Germ Cell Tumor (GCT) in Canada: A National Survey. Curr Oncol. 2023 Jun 27; 30(7): 6166-6176. Doi: 10.3390/curroncol30070458. PMID: 37504318; PMCID: PMC10378146.

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® Volume 25, №3, 2024

The journal was included in the list of leading peer-reviewed scientific issues publishing the main scientific results of the dissertations for the degree of candidate of science and for the degree of PhD.

CONTENTS

HOW TO ASSESS THE CLINICAL BENEFIT OF ANTICANCER DRUG THERAPY REGIMENS AND ALLOCATE THE BUDGET?
N.M. Volkov 191

IMMUNOTHERAPY OF GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES (GASTROESOPHAGEAL AND COLORECTAL CARCINOMA)
A.A. Tryakin, M.Yu. Fedyanin, I.A. Pokataev, O.A. Kuznetsova, O.B. Bzhadug 196

IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF UROLOGICAL TUMORS
S.A. Reva, V.D. Yakovlev, A.V. Arnautov, K.A. Nikulina, S.B. Petrov 223

TARGETED THERAPY FOR BREAST CANCER
M.A. Frolova, M.B. Stenina 241

INNOVATIVE REGIMENS IN THE THERAPY OF NSCLC
F.V. Moiseenko 265

ALKALIZATION THERAPY IN CANCER TREATMENT
A.A. Bogdanov, An.A. Bogdanov, V.M. Moiseyenko 272

PERSONALISATION OF ANTITUMOUR DRUG THERAPY OF DISSEMINATED GASTRIC CANCER WITHIN THE FRAMEWORK OF MOLECULAR CLASSIFICATION
D.P. Guzhavin, G.G. Makiev, R.Sh. Abdulaeva, E.S. Obarevich, I.A. Vaniev, O.A. Kuznetsova, D.A. Gavrilova, A.A. Tryakin 281

EXTRAGONADAL GERMINOGENIC TUMOR OF THE MEDIASTINUM. A CLINICAL CASE
I.N. Roshchin, P.V. Nesterov, O.A. Bartenyeva, A.V. Ukharsky 295

Editorial Board of the journal:
Editor in Chief –
V.M. Moiseyenko, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Science (Saint Petersburg)
Deputy Chief Editor –
S.A. Tjulandin, Doctor of Medicine, Professor (Moscow)
Executive Secretary of the journal –
N.H. Abduloeva, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

Members of the Editorial Board:
A.A. Bogdanov, PhD (Saint Petersburg)
V.A. Chubenko, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
Sh.H. Gantsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (Ufa)
N.V. Dengina, Candidate of Medicine (Ulyanovsk)
E.N. Imyanitov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
S.Ja. Maksimov, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
F.V. Moiseenko, Doctor of Medicine (Saint Petersburg)
R.V. Orlova, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
I.V. Reshetov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
M.B. Stenina, Doctor of Medicine (Moscow)
N.M. Volkov, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

The journal was established by «Center TOMM» Ltd, Director D.V. Pehovsky
The magazine was founded in 2000.
The journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications of the PI No. FS 77-55020 on 14.08.2013.

The electronic version of the journal is on the website:
http: //www.practical-oncology.ru

Address for correspondence: 198215, St. Petersburg, Bulvar Novatorov, 84/2 – 28. «Center TOMM» Ltd

Printed by OOO «Turusell» Printing House. Issue of the journal was signed in print on 16.09.2024
Circulation is 1000 copies.
Volume is 14 printer's sheets.
Distributed by subscription.