ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Практическая ОНКОЛОГИЯ

Ежеквартальный тематический журнал

ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ В 2020 ГОДУ

Android

iOS

Т. 22, №1, 2021

ТОМ 22, №1, 2021

Редакционная коллегия журнала:
Главный редактор –
В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор (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:
П.В. Балахнин, к.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*
Издается по материалам «Отечественной школы онкологов»

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
№ П 4235 от 28 января 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 25.08.2021.
Тираж 1000 экз. Объем 12,25 п.л.
Распространяется по подписке.
Каталог «Пресса России».
Подписной индекс **91871**

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. (по состоянию на 07.06.2017 г.)

СОДЕРЖАНИЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2020 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ
Е.Н. Имянитов 1
ПАНОПУХОЛЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ
Ф.В. Моисеенко 9
НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ КОМБИНАЦИИ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
Н.М. Волков 22
КОМБИНАЦИИ ИММУНОТЕРАПИИ И ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ
В.А. Чубенко 33
РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК (цоДНК)
А.С. Жабина 41
ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИГРУДНЫХ МЕТАСТАЗОВ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, М.Б. Курбанова 48
ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ
Ю.Н. Виноградова, В.В. Рябчикова, А.И. Чумаченко, Е.В. Карягина, Н.В. Медведева, А.С. Лучинин, Н.В. Минаева, Т.В. Шнейдер, М.М. Ходжибекова, Iline Nicolas, Н.В. Ильин 59
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ – ПРОГРЕСС ИЛИ ТУПИК?
М.Ю. Федянин, Е.О. Игнатова, А.А. Трякин 72
БИОМАРКЕРЫ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА
И.А. Медяник, А.С. Гордецов, К.С. Яшин, О.В. Красникова, А.П. Фраерман, З.О. Шенкарев, Н.Н. Карякин 87
К 70-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА Ш.Х. ГАНЦЕВА 97

© Е.Н. Имянитов, 2021
УДК 616-006"2020"
ББК 55.6
DOI: 10.31917/2201001

Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия)

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2020 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ*

Е.Н. Имянитов

ADVANCES IN FUNDAMENTAL ONCOLOGY: THE YEAR 2020 UPDATE

Е.Н. Имянитов
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68.

E.N. Imyanitov
Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.N. Petrov Institute of Oncology, 197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya ul., 68.

Данная статья является обзором наиболее примечательных событий 2020 года в фундаментальной и трансляционной онкологии.
Ключевые слова: *гены, мутации, экспрессия генов, предиктивные маркеры.*

This paper describes the most remarkable advances in fundamental and translational oncology occurred within the year 2020.
Keywords: *Genes, mutations, gene expression, predictive markers.*

Ранняя диагностика рака

Хорошо известно, что опухоль возникает вследствие накопления нескольких мутаций в онкогенах и супрессорных генах. Соответственно, сверхчувствительный анализ циркулирующей ДНК, присутствующей в плазме, позволяет выявлять единичные копии мутированных генов и потенциально может использоваться в качестве одного из подходов к ранней диагностике рака [1]. Poore et al. [2] предложили несколько иной остроумный подход: они обратили внимание на тот факт, что для некоторых опухолей характерна облигатная персистенция определённых микроорганизмов. Например, карциномы шейки матки практически всегда содержат нуклеотидные последовательности папилломавирусов [3]. Существенно, что, в отличие от мутированных генов, число которых, как правило, составляет лишь одну копию на клетку, для многих инфекций характерно присутствие достаточно большого количества копий возбудителя в каждой трансформированной клетке. Соответственно, геномы микроорганизмов могут выступать в качестве «мишени» для «жидкостной биопсии». Анализ «опухолевых» геномов, доступных в различных базах данных, выявил достаточно частое присутствие нуклеотидных последовательностей микробного происхождения в ДНК, изолированной из злокачественных клеток. Более того, сравнительный

* Данная работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 17-00-00171 и 19-515-25001).

анализ ДНК плазмы, полученной от онкологических пациентов и здоровых контролей, подтвердил возможность использования бактериальных и вирусных последовательностей в качестве инструмента для раннего обнаружения рака [2].

Lennonetal. [4] использовали для ранней диагностики рака разработанную ранее панель CancerSeek, состоящую из комбинации генов, которые наиболее часто мутированы при раке, а также набора опухольспецифических белковых маркеров [5]. В качестве испытуемых были выбраны женщины в возрасте 65–75 лет; на данный возрастной интервал приходится очень высокая вероятность возникновения рака, при этом ожидаемая продолжительность жизни у людей этой возрастной группы остаётся достаточно высокой. Предпочтение в пользу женщин было связано с тем, что панель CancerSeek включает маркеры рака молочной железы и рака яичника. В случае обнаружения в плазме молекул, ассоциированных с возможным присутствием опухоли, пациентки подвергались обследованию при помощи ПЭТ-КТ. При необходимости выполнялась биопсия подозрительных очагов с последующим морфологическим исследованием. Если у испытуемых с «позитивным» молекулярным тестом не обнаруживалось признаков рака в течение 12-месячного наблюдения, результат жидкостной биопсии считали ложноположительным. Всего в исследование было включено 10006 женщин. При помощи «биохимического» скрининга было обнаружено 26 случаев рака. Ещё 24 случая злокачественного заболевания были выявлены посредством стандартного клинического наблюдения за пациентками; в этой группе преобладали разновидности опухолей, которые относительно легко выявляются на ранних стадиях, но при этом не включены в упомянутую выше панель CancerSeek (например, рак шейки матки). У 46 участниц исследования в течение года возникло злокачественное новообразование, которое не было своевременно выявлено посредством биохимического или клинического скрининга. 1% женщин подверглись ПЭТ-КТ по результатам ложно-позитивного биохимического теста; частота ненужных биопсий составила 0,22%.

Персонализированный подбор терапии на основе результатов молекулярного профилирования

Чрезвычайно популярным направлением современной персонализированной медицины является индивидуальный подбор противоопухолевых препаратов на основе результатов геномного профилирования. Суть подхода заключается в мультигенном анализе, который направлен на выявление всех потенциально значимых мутаций в опухолевых клетках, с последующим назначением тех лекарственных субстанций, эффективность которых ассоциирована с присутствием обнаруженного генетического события. Проведение объективных клинических испытаний, направленных на оценку истинной клинической эффективности геномного профилирования, сопряжено с вполне объяснимыми трудностями: подобные исследования, по определению, включают достаточно разнородные группы онкологических пациентов, у которых уже исчерпан потенциал стандартной терапии и которые получают самые разнообразные лекарственные препараты. К настоящему моменту опубликовано несколько исследований подобного рода: в целом, они демонстрируют достаточно умеренную эффективность геномного профилирования, хотя, несомненно, каждая из таких работ отмечает случаи выраженного противоопухолевого ответа у отдельных пациентов [6–8].

Исследование, представленное Pishvaian et al. [9], представляет интерес с той точки зрения, что в него включалась достаточно однородная группа больных – пациенты с раком поджелудочной железы. Существенно, что именно эта группа новообразований характеризуется крайне агрессивным течением и низкой эффективностью стандартных схем терапии. Всего в исследование было включено 1856 индивидуумов, из которых результаты геномного профилирования удалось получить для 1082 (58%) человек. Для 677 пациентов на момент оценки результатов имелись сведения об ответе на терапию, из них в 189 случаях были обнаружены мутации, которые могут быть ассоциированы с чувствительностью к определённым видам лекарственного лечения. Для 46 участников данного клинического испытания, которым удалось назначить терапию, подобранную по результатам геномного профилирования, продолжительность жизни составила 2,58 года; в «контрольной» группе из оставшихся 143 человек этот показатель был существенно ниже и составлял 1,51 года. Авторы исследования сделали заключение о потенциальной целесообразности геномного профилирования для пациентов с раком поджелудочной железы.

Другой интересной работой в данном направлении представляется исследование, посвящённое персонализированному подбору терапии рака лёгкого (MATRIX trial) [10]. Оно подразумевало назначение экспериментальных препаратов по результатам геномного профилирования; разумеется, пациенты с зарегистрированными для назначения лечения биомаркерами (мутации EGFR, транслокации ALK, мутации BRAF) получали стандартное лечение и не включались в обработку данных. Из 5467 пациентов, привлечённых к исследованию, только 274 смогли получать экспериментальное лечение в соответствии с заранее утверждённым протоколом; при этом 232 больных прекратили терапию сразу после её начала из-за прогрессирования заболевания, побочных эффектов и т.д. Наибольшая частота эффектов наблюдалось в тех случаях, когда опухоль содержала хорошо известную мутацию, которая на момент на-

чала исследования ещё не была включена в стандарты обследования и лечения (например, активирующие события в генах ROS1 и MET для кризотиниба или мутация EGFRT790M для осимертиниба). В целом, эффективность экспериментальной терапии отмечалась преимущественно у некурящих пациентом с неплоскоклеточными карциномами.

Новые подходы к терапии PIK3CA-мутированных опухолей

Ген PIK3CA кодирует каталитическую субъединицу фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K) – фермента, вовлечённого в поддержание жизнеспособности клеток. Это ген активирован вследствие мутации примерно в 40% карцином молочной железы, экспрессирующих рецепторы стероидных гормонов; значительная частота мутаций PIK3CA также характерна для других категорий новообразований. Ингибиторы PIK3CA могут обладать противоопухолевым эффектом; в частности, один из препаратов этого класса, алпелисиб (alpelisib), зарегистрирован для лечения рецептор-позитивного рака молочной железы (РМЖ) в комбинации с эндокринной терапией [11].

Недавнее исследование, выполненное Koundouros et al. [12], установило, что участие PIK3CA в формировании злокачественного фенотипа не ограничивается влиянием на жизнеспособность трансформированных клеток. Активация PIK3CAсопровождается метаболическими изменениями, в частности, увеличением внутриклеточной концентрации арахидоновой кислоты – представительницы класса т.н. «жирных кислот», участвующей в регуляции целого ряда биологических процессов. Причиной повышения содержания арахидоновой кислоты является PIK3CA-зависимая активация кальций-зависимой фосфолипазы A2 (calcium-dependent phospholipase A2 (cPLA2)). Примечательно, что арахидоновая кислота обладает паракринным действием, т.е. стимулирует пролиферацию окружающих клеток. Использование ингибиторов cPLA2 в сочетании с диетой, предусматривающей ограничение содержания жирных кислот, сопровождалось активацией противоопухолевого иммунитета и демонстрировало терапевтический эффект в отношении РМЖ в условиях эксперимента. Данная работа открывает новые возможности для лечения PIK3CA-мутированных новообразований.

Неоадъювантная терапия демонстрирует эффективность по отношению к колоректальным карциномам со стабильными микросателлитами

Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) – особый признак опухолевого генотипа, который связан с дефектом репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch DNA repair, MMR). MSI характерна для опухолей, возникающих у пациентов с синдромом Линча, а также для пожилых пациентов с раком толстой кишки (РТК). Карциномы с MSI содержат в десятки-сотни раз больше мутаций, чем обычные опухоли [13]. Как следствие, они характеризуются избыточным количеством антигенов и очень хорошим ответом на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [14]. В то же время, применение иммунотерапии у пациентов с метастатическим раком толстой кишки, опухоли которых не демонстрировали признаков MSI, не привело к получению значимых клинических результатов. Chalabi et al. [15] предположили, что раннее назначение иммунотерапии может позволить получать лучшие результаты. Они применяли комбинацию ниволумаба (анти-PD1) и ипилимумаба (анти-CTLA1) у пациентов с раком толстой кишки в качестве неоадъювантной терапии. В соответствии с ожиданиями, все без исключения 20 РТК с MSI продемонстрировали выраженный патологический ответ на данное лечение. Неожиданным наблюдением является тот факт, что признаки патологического ответа были также обнаружены в 4 из 15 случаев РТК со стабильным статусом микросателлитов. Данное исследование позволяет пересмотреть представления об отсутствии детерминант иммуногенности в РТК без MSI и открывает новые перспективы для лечения данного заболевания.

Новые подходы к иммунотерапии опухолей

Разработка технологии полногеномного (полноэкзомного) секвенирования позволяет получить сведения о полном спектре мутаций в каждой опухоли в течение нескольких дней после забора материала. Эти данные могут использоваться для создания перечня антигенов, продуцируемых новообразованием (т.н. неоантигенов). Идентификация неоантигенов представляет из себя нетривиальную биоинформатическую задачу: необходимо понимать, что потенциальная иммуногенность неоплазмы определяется не только спектром опухоль-специфических мутаций, но и индивидуальным набором пептидов, продуцируемых генами главного комплекса гистосовместимости (MHC (major histocompatibility complex) или HLA (human leukocyte antigens)) [16].

Ott et al. [17] выполнили масштабное исследование фазы 1b, включавшее 82 предлеченных пациента с меланомой, раком лёгкого и мочевого пузыря. В рамках этого клинического испытания для каждого больного проводился полноэкзомный анализ ДНК, полученной из опухолевых клеток. На основании сведений об индивидуальном спектре мутаций синтезировалась пептидная вакцина. Особенностью исследования являлась попытка усилить действие вакцины введением ингибитора контрольных точек иммунного ответа – в данном клиническом испытании в качестве такого препарата использовался ниволумаб. Ott et al. [17] установили, что предложенная схема отличается хорошим уровнем безопасности. Существенно, что у

многих пациентов, включённых в исследование, наблюдались ответы опухоли на лечение: эти показатели составили 59%, 39% и 27% для меланомы, рака лёгкого и мочевого пузыря, соответственно.

Baruch et al. [18] выполнили пилотное исследование, посвящённое изучению перспективности использования фекальной микробиоты для усиления ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Клиническое испытание включало пациентов с метастатической меланомой, у которых наблюдалась прогрессия на иммунотерапии. В качестве доноров микробиоты использовали пациентов с меланомой, у которых как минимум в течение года наблюдался полный клинический ответ опухоли на терапевтические антитела к PD1. Для лечения пациентов использовался ниволумаб. У 3 из 10 включённых в исследование больных наблюдался объективный ответ на лечение, причём в 1 случае был зарегистрирован полный регресс опухоли.

Новые функции гена p53

Ген p53 – один из наиболее изученных генов-супрессоров. Он принимает участие в контроле клеточного цикла и регуляции апоптоза. Мутации p53 являются самым частым генетическим событием для новообразований – они наблюдаются примерно в 50% опухолей. До недавнего времени предполагалось, что вклад p53 в патогенез рака ограничивается исключительно формированием «автономного» фенотипа трансформированных клеток. В последнее время появляется достаточно много сведений о том, что у p53 могут наблюдаться и другие, достаточно неожиданные биологические свойства. Например, утрата p53 может сопровождаться активацией процессов воспаления, и, как следствие, созданием благоприятных условий для роста опухолей [19].

Исследование, опубликованное Amit et al. [20],было направлено на изучение причастности p53 к иннервации новообразований. В частности, анализ больших массивов данных продемонстрировал, что степень иннервации карцином головы и шеи коррелирует как с плотностью нервных окончаний, так и с присутствием мутации в гене p53. Модельные эксперименты установили, что опухоли, формирующиеся у мышей, характеризуются большей степенью иннервации в случае утраты p53. Опыты по ко-культивированию клеток нейронального происхождения и эпителиальных клеток выявили, что p53-дефицитные эпителиальные клетки секретируют факторы нейрогенеза. Было установлено, что поддержание роста новообразований осуществляется за счёт функционирования адренергической нервной системы; соответственно, фармакологическое ингибирование адренергических рецепторов сопровождалось приостановкой прогрессии карцином у экспериментальных животных. В целом, функциональная модуляция иннервации новообразований может иметь определённые перспективы для противоопухолевой терапии.

Комплексные мутации в онкогенах

Большинство активирующих мутаций, затрагивающих онкогены, предусматривают нарушения нуклеотидной последовательности в 1 фрагменте гена. Известны также т.н. комплексные мутации, которые вовлекают два различных участка одного и того же гена. Наиболее подробно подобные двойные мутации описаны для гена EGFR – это связано с тем, что EGFR-тестирование является рутинной процедурой для диагностики рака лёгкого, а многие из существующих тест-систем, предназначенных для поиска мутаций, способны выявлять достаточно широкий спектр молекулярных событий в рамках единой лабораторной процедуры[21]. Saito et al. [22] систематически проанализировали масштабный массив данных полногеномного (полноэкзомного) секвенированияи установили, что присутствие двойных мутаций характерно для целого ряда генов, в первую очередь, для PIK3CA и EGFR. Комплексные мутации, как правило, обнаруживаются на одной и той же копии гена, т.е. присутствуют в cis-позиции. Мутации, обнаруживаемые в парах, характеризуются меньшим индивидуальным онкогенным эффектом, т.е. они способны эффективно поддерживать опухолевый рост только в комбинации друг с другом. Аналогичное по своим выводам исследование было недавно опубликовано для комплексных мутаций гена PIK3CA в карциномах молочной железы [23].

Новые представления о механизмах метастазирования

Лимфогенное и гематогенное метастазирование длительное время рассматривались как стадии единого процесса – «классические» представления о прогрессии опухолей подразумевают, что сначала трансформированные клетки закрепляются в лимфатических узлах, и только после этого формируются метастазы в отдалённых органах и тканях. Появление методов геномного профилирования, позволяющих получить исчерпывающую информацию о полном спектре генетических повреждений опухолевых очагов, представило достаточно убедительные данные об относительной независимости этих процессов [24]. Reiter et al. [25] анализировали мутационных портреты метастатических поражений лимфатических узлов, а также отдалённых метастазов, полученных от одних и тех же пациентов с колоректальным раком. Оказалось, что регионарные лимфогенные метастазы характеризуются значительной молекулярной гетерогенностью, как при сравнении опухолевых образцов, полученных из разных лимфатических узлов, так и при анализе различных участков опухолевой ткани, извлечённых из одного и того же узла. В то же время, анализ множественных гематогенных метастазов выявил значительно меньшую степень молекулярной гете-

рогенности. Исследователи сделали вывод от том, что формирование отдалённых метастазов сопровождается значительно большим «эволюционным» давлением по сравнению с процессами образования метастатических конгломератов в лимфатических узлах. По-видимому, множественные субклоны той или иной опухоли обладают способностью закрепляться в лимфатических узлах, в то время как гематогенные метастазы формируются, как правило, из единого клона трансформированных клеток.

Результаты исследования Hu et al. [26] также свидетельствуют о том, что метастатическая диссеминация опухоли происходит за 2–4 года до появления клинически различимого новообразования. Интересно, что мутации, характерные именно для метастатических отсевов, наблюдаются только у тех пациентов, которые подвергались системной терапии. Таким образом, события, которые отличают метастазы от первичной опухоли, не являются драйверными мутациями, а ассоциированы с приобретением резистентности опухоли к лекарственному воздействию.

Разумеется, ни один обзор не может включить полный перечень наиболее интересных событий в фундаментальной и трансляционной онкологии, произошедших в прошедшем году. Помимо этого, несомненно, отбор исследований для обсуждения связан со значительной долей субъективности. Тем не менее, можно выделить основные тенденции, характерные для развития современной онкологии. Во-первых, наблюдается колоссальный прогресс, связанный с повсеместным использованием секвенирования нового поколения. Во-вторых, открываются всё новые и новые перспективы использования иммунной терапии рака. И, наконец, обращает на себя внимание направление, связанное с изучением особенностей метаболизма опухолей.

Список литературы

1. *Pinzani P., D'Argenio V., Del Re M., Pellegrini C., Cucchiara F., Salvianti F., Galbiati S.* Updates on liquid biopsy: current trends and future perspectives for clinical application in solid tumors // Clin Chem Lab Med. – 2021, Feb 4.

2. *Poore G.D., Kopylova E., Zhu Q., Carpenter C., Fraraccio S., Wandro S., Kosciolek T., Janssen S., Metcalf J., Song S.J., Kanbar J., Miller-Montgomery S., Heaton R., Mckay R., Patel S.P., Swafford A.D., Knight R.* Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach // Nature. – 2020, Mar. – Vol. 579, № 7800. – P. 567–574; Epub. – 2020, Mar 11.

3. *Dias T.C., Longatto-Filho A., Campanella N.C.* Human papillomavirus genotyping as a tool for cervical cancer prevention: from commercially available human papillomavirus DNA test to next-generation sequencing // Future Sci OA. – 2020, Jul 30. – Vol. 6, № 9. – FSO603.

4. *Lennon A.M., Buchanan A.H., Kinde I., Warren A., Honushefsky A., Cohain A.T., Ledbetter D.H., Sanfilippo F., Sheridan K., Rosica D., Adonizio C.S., Hwang H.J., Lahouel K., Cohen J.D., Douville C., Patel A.A., Hagmann L.N., Rolston D.D., Malani N., Zhou S., Bettegowda C., Diehl D.L., Urban B., Still C.D., Kann L., Woods J.I., Salvati Z.M., Vadakara J., Leeming R., Bhattacharya P., Walter C., Parker A., Lengauer C., Klein A., Tomasetti C., Fishman E.K., Hruban R.H., Kinzler K.W., Vogelstein B., Papadopoulos N.* Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention // Science. –2020, Jul 3. – Vol. 369, № 6499. – eabb9601; Epub. – 2020, Apr 28.

5. *Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A. Jr, Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N.* Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test // Science. – 2018, Feb 23. – Vol. 359, № 6378. – P. 926–930. Epub. – 2018, Jan 18.

6. *Massard C., Michiels S., Ferté C., Le Deley M.C., Lacroix L., Hollebecque A., Verlingue L., Ileana E., Rosellini S., Ammari S., Ngo-Camus M., Bahleda R., Gazzah A., Varga A., Postel-Vinay S., Loriot Y., Even C., Breuskin I., Auger N., Job B., De Baere T., Deschamps F., Vielh P., Scoazec J.Y., Lazar V., Richon C., Ribrag V., Deutsch E., Angevin E., Vassal G., Eggermont A., André F., Soria J.C.* High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial // Cancer Discov. – 2017, Jun. – Vol. 7, № 6. – P. 586–595. Epub. – 2017, Apr 1.

7. *Rodon J., Soria J.C., Berger R., Miller W.H., Rubin E., Kugel A., Tsimberidou A., Saintigny P., Ackerstein A., Braña I., Loriot Y., Afshar M., Miller V., Wunder F., Bresson C., Martini J.F., Raynaud J., Mendelsohn J., Batist G., Onn A., Tabernero J., Schilsky R.L., Lazar V., Lee J.J., Kurzrock R.* Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial // Nat Med. – 2019, May. – Vol. 25, № 5. – P. 751–758. Epub. – 2019 Apr 22.

8. *Sicklick J.K., Kato S., Okamura R., Schwaederle M., Hahn M.E., Williams C.B., De P., Krie A., Piccioni D.E., Miller V.A., Ross J.S., Benson A., Webster J., Stephens P.J., Lee J.J., Fanta P.T., Lippman S.M., Leyland-Jones B., Kurzrock R.* Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study // Nat Med. – 2019, May. – Vol. 25, № 5. – P. 744–750. Epub. – 2019, Apr 22.

9. *Pishvaian M.J., Blais E.M., Brody J.R., Lyons E., DeArbeloa P., Hendifar A., Mikhail S., Chung V., Sahai V., Sohal D.P.S., Bellakbira S., Thach D., Rahib L., Madhavan S., Matrisian L.M., Petricoin E.F. 3rd.* Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial // Lancet Oncol. – 2020, Apr– Vol. 21, № 4. – P. 508–518. Epub. – 2020, Mar 2. Erratum in: Lancet Oncol. – 2020, Apr. – Vol. 21(4). – P. e182.

10. *Middleton G., Fletcher P., Popat S., Savage J., Summers Y., Greystoke A., Gilligan D., Cave J., O'Rourke N., Brewster A., Toy E., Spicer J., Jain P., Dangoor A., Mackean M., Forster M., Farley A., Wherton D., Mehmi M., Sharpe R., Mills T.C., Cerone M.A., Yap T.A., Watkins T.B.K., Lim E., Swanton C., Billingham L.* Publisher Correction: The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer // Nature. – 2020, Sep. – Vol. 585, № 7826. – P. E21. Erratum for: Nature. – 2020, Jul. – Vol. 583, № 7818. – P. 807–812.

11. *André 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., Pápai Z., Longin A.S., Mills D., Wilke C., Hirawat S., Juric D.;* SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer // N Engl J Med. – 2019, May 16. – Vol. 380, № 20. – P. 1929–1940.

12. *Koundouros N., Karali E., Tripp A., Valle A., Inglese P., Perry N.J.S., Magee D.J., Anjomani Virmouni S., Elder G.A., Tyson A.L., Dória M.L., van Weverwijk A., Soares R.F., Isacke C.M., Nicholson J.K., Glen R.C., Takats Z., Poulogiannis G.* Metabolic Fingerprinting Links Oncogenic PIK3CA with Enhanced Arachidonic Acid-Derived Eicosanoids // Cell. – 2020, Jun 25. – Vol. 181, № 7. – P. 1596–1611.e27. Epub. – 2020, Jun 18.

13. *Vilar E., Gruber S.B.* Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence // Nat Rev Clin Oncol. – 2010, Mar. – Vol. 7, № 3. – P. 153–62. Epub. – 2010, Feb 9.

14. *André T., Shiu K.K., Kim T.W., Jensen B.V., Jensen L.H., Punt C., Smith D., Garcia-Carbonero R., Benavides M., Gibbs P., de la Fouchardiere C., Rivera F., Elez E., Bendell J., Le D.T., Yoshino T., Van Cutsem E., Yang P., Farooqui M.Z.H., Marinello P., Diaz L.A.* Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer // N Engl J Med. – 2020, Dec 3. – Vol. 383, № 23. – P. 2207–2218.

15. *Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., Van den Berg J.G., Aalbers A.G., Sikorska K., Lopez-Yurda M., Grootscholten C., Beets G.L., Snaebjornsson P., Maas M., Mertz M., Veninga V., Bounova G., Broeks A., Beets-Tan R.G., de Wijkerslooth T.R., van Lent A.U., Marsman H.A., Nuijten E., Kok N.F., Kuiper M., Verbeek W.H., Kok M., Van Leerdam M.E., Schumacher T.N., Voest E.E., Haanen J.B.* Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers // Nat Med. – 2020, Apr. – Vol. 26, № 4. – P. 566–576. Epub. – 2020, Apr 6.

16. *Ott P.A., Hu Z., Keskin D.B., Shukla S.A., Sun J., Bozym D.J., Zhang W., Luoma A., Giobbie-Hurder A., Peter L., Chen C., Olive O., Carter T.A., Li S., Lieb D.J., Eisenhaure T., Gjini E., Stevens J., Lane W.J., Javeri I., Nellaiappan K., Salazar A.M., Daley H., Seaman M., Buchbinder E.I., Yoon C.H., Harden M., Lennon N., Gabriel S., Rodig S.J., Barouch D.H., Aster J.C., Getz G., Wucherpfennig K., Neuberg D., Ritz J., Lander E.S., Fritsch E.F., Hacohen N., Wu C.J.* An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma // Nature. – 2017, Jul 13. – Vol. 547, № 7662. – P. 217–221; Epub. – 2017, Jul 5. Erratum in: Nature. – 2018, Mar 14. – Vol. 555, № 7696. – P. 402.

17. *Ott P.A., Hu-Lieskovan S., Chmielowski B., Govindan R., Naing A., Bhardwaj N., Margolin K., Awad M.M., Hellmann M.D., Lin J.J., Friedlander T., Bushway M.E., Balogh K.N., Sciuto T.E., Kohler V., Turnbull S.J., Besada R., Curran R.R., Trapp B., Scherer J., Poran A., Harjanto D., Barthelme D., Ting Y.S., Dong J.Z., Ware Y., Huang Y., Huang Z., Wanamaker A., Cleary L.D., Moles M.A., Manson K., Greshock J., Khondker Z.S., Fritsch E., Rooney M.S., DeMario M., Gaynor R.B., Srinivasan L.* A Phase Ib Trial of Personalized Neoantigen Therapy Plus Anti-PD-1 in Patients with Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, or Bladder Cancer // Cell. – 2020, Oct 15. – Vol. 183, № 2. – P. 347–362.e24.

18. *Baruch E.N., Youngster I., Ben-Betzalel G., Ortenberg R., Lahat A., Katz L., Adler K., Dick-Necula D., Raskin S., Bloch N., Rotin D., Anafi L., Avivi C., Melnichenko J., Steinberg-Silman Y., Mamtani R., Harati H., Asher N., Shapira-Frommer R., Brosh-Nissimov T., Eshet Y., Ben-Simon S., Ziv O., Khan M.A.W., Amit M., Ajami N.J., Barshack I., Schachter J., Wargo J.A., Koren O., Markel G., Boursi B.* Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients // Science. – 2021, Feb 5. – Vol. 371, № 6529. – P. 602–609. Epub. – 2020, Dec 10.

19. *Wellenstein M.D., Coffelt S.B., Duits D.E.M., van Miltenburg M.H., Slagter M., de Rink I., Henneman L., Kas S.M., Prekovic S., Hau C.S., Vrijland K., Drenth A.P., de Korte-Grimmerink R., Schut E., van der Heijden I., Zwart W., Wessels L.F.A., Schumacher T.N., Jonkers J., de Visser K.E.* Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis // Nature. – 2019, Aug. – Vol. 572, № 7770. – P. 538–542. Epub. – 2019, Jul 31.

20. *Amit M., Takahashi H., Dragomir M.P., Lindemann A., Gleber-Netto F.O., Pickering C.R., Anfossi S., Osman A.A., Cai Y., Wang R., Knutsen E., Shimizu M., Ivan C., Rao X., Wang J., Silverman D.A., Tam S., Zhao M., Caulin C., Zinger A., Tasciotti E., Dougherty P.M., El-Naggar A., Calin G.A., Myers J.N.* Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer // Nature. – 2020, Feb. – Vol. 578, № 7795. – P. 449–454. Epub. – 2020, Feb 12.

21. *Harrison P.T., Vyse S., Huang P.H.* Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer // Semin Cancer Biol. – 2020, Apr. – Vol. 61. – P. 167–179. Epub. – 2019, Sep 25.

22. *Saito Y., Koya J., Araki M., Kogure Y., Shingaki S., Tabata M., McClure M.B., Yoshifuji K., Matsumoto S., Isaka Y., Tanaka H., Kanai T., Miyano S., Shiraishi Y., Okuno Y., Kataoka K.* Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes // Nature. – 2020, Jun. – Vol. 582, № 7810. – P. 95–99. Epub. – 2020, Apr 8.

23. *Vasan N., Razavi P., Johnson J.L., Shao H., Shah H., Antoine A., Ladewig E., Gorelick A., Lin T.Y., Toska E., Xu G., Kazmi A., Chang M.T., Taylor B.S., Dickler M.N., Jhaveri K., Chandarlapaty S., Rabadan R., Reznik E., Smith M.L., Sebra R., Schimmoller F., Wilson T.R., Friedman L.S., Cantley L.C., Scaltriti M., Baselga J.* Double *PIK3CA* mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3Kα inhibitors // Science. – 2019, Nov 8. – Vol. 366, № 6466. – P. 714–723.

24. *Naxerova K., Reiter J.G., Brachtel E., Lennerz J.K., van de Wetering M., Rowan A., Cai T., Clevers H., Swanton C., Nowak M.A., Elledge S.J., Jain R.K.* Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer // Science. – 2017, Jul 7. – Vol. 357, № 6346. – P. 55–60.

25. *Reiter J.G., Hung W.T., Lee I.H., Nagpal S., Giunta P., Degner S., Liu G., Wassenaar E.C.E., Jeck W.R., Taylor M.S., Farahani A.A., Marble H.D., Knott S., Kranenburg O., Lennerz J.K., Naxerova K.* Lymph node metastases develop through a wider evolutionary bottleneck than distant metastases // Nat Genet. – 2020 Jul. – Vol. 52(7). – P. 692–700. Epub. – 2020, May 25.

26. *Hu Z., Li Z., Ma Z., Curtis C.* Multi-cancer analysis of clonality and the timing of systemic spread in paired primary tumors and metastases // Nat Genet. – 2020, Jul. – Vol. 52, № 7. – P. 701–708. Epub. – 2020, May 18.

References

1. *Pinzani P., D'Argenio V., Del Re M., Pellegrini C., Cucchiara F., Salvianti F., Galbiati S.* Updates on liquid biopsy: current trends and future perspectives for clinical application in solid tumors. Clin Chem Lab Med. 2021 Feb 4. doi: 10.1515/cclm-2020-1685. Epub ahead of print. PMID: 33544478.

2. *Poore G.D., Kopylova E., Zhu Q., Carpenter C., Fraraccio S., Wandro S., Kosciolek T., Janssen S., Metcalf J., Song S.J., Kanbar J., Miller-Montgomery S., Heaton R., Mckay R., Patel S.P., Swafford A.D., Knight R.* Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. Nature. 2020 Mar; 579(7800): 567-574. doi: 10.1038/s41586-020-2095-1. Epub. 2020 Mar 11. PMID: 32214244; PMCID: PMC7500457.

3. *Dias T.C., Longatto-Filho A., Campanella N.C.* Human papillomavirus genotyping as a tool for cervical cancer prevention: from commercially available human papillomavirus DNA test to next-generation sequencing. Future Sci OA. 2020 Jul 30; 6(9): FSO603. doi: 10.2144/fsoa-2019-0159. PMID: 33235804; PMCID: PMC7668120.

4. *Lennon A.M., Buchanan A.H., Kinde I., Warren A., Honushefsky A., Cohain A.T., Ledbetter D.H., Sanfilippo F., Sheridan K., Rosica D., Adonizio C.S., Hwang H.J., Lahouel K., Cohen J.D., Douville C., Patel A.A., Hagmann L.N., Rolston D.D., Malani N., Zhou S., Bettegowda C., Diehl D.L., Urban B., Still C.D., Kann L., Woods J.I., Salvati Z.M., Vadakara J., Leeming R., Bhattacharya P., Walter C., Parker A., Lengauer C., Klein A., Tomasetti C., Fishman E.K., Hruban R.H., Kinzler K.W., Vogelstein B., Papadopoulos N.* Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. Science. 2020 Jul 3; 369(6499): eabb9601. doi: 10.1126/science.abb9601. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32345712; PMCID: PMC7509949.

5. *Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A. Jr, Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N.* Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018 Feb 23; 359(6378): 926-930. doi: 10.1126/science.aar3247. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29348365; PMCID: PMC6080308.

6. *Massard C., Michiels S., Ferté C., Le Deley M.C., Lacroix L., Hollebecque A., Verlingue L., Ileana E., Rosellini S., Ammari S., Ngo-Camus M., Bahleda R., Gazzah A., Varga A., Postel-Vinay S., Loriot Y., Even C., Breuskin I., Auger N., Job B., De Baere T., Deschamps F., Vielh P., Scoazec J.Y., Lazar V., Richon C., Ribrag V., Deutsch E., Angevin E., Vassal G., Eggermont A., André F., Soria J.C.* High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. CancerDiscov. 2017 Jun; 7(6): 586-595. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1396. Epub. 2017 Apr 1. PMID: 28365644.

7. *Rodon J., Soria J.C., Berger R., Miller W.H., Rubin E., Kugel A., Tsimberidou A., Saintigny P., Ackerstein A., Braña I., Loriot Y., Afshar M., Miller V., Wunder F., Bresson C., Martini J.F., Raynaud J., Mendelsohn J., Batist G., Onn A., Tabernero J., Schilsky R.L., Lazar V., Lee J.J., Kurzrock R.* Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. Nat Med. 2019 May; 25(5): 751-758. doi: 10.1038/s41591-019-0424-4. Epub. 2019 Apr 22. PMID: 31011205; PMCID: PMC6599610.

8. *Sicklick J.K., Kato S., Okamura R., Schwaederle M., Hahn M.E., Williams C.B., De P., Krie A., Piccioni D.E., Miller V.A., Ross J.S., Benson A., Webster J., Stephens P.J., Lee J.J., Fanta P.T., Lippman S.M., Leyland-Jones B., Kurzrock R.* Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. Nat Med. 2019 May; 25(5): 744-750. doi: 10.1038/s41591-019-0407-5. Epub. 2019 Apr 22. PMID: 31011206; PMCID: PMC6553618.

9. *Pishvaian M.J., Blais E.M., Brody J.R., Lyons E., DeArbeloa P., Hendifar A., Mikhail S., Chung V., Sahai V., Sohal D.P.S., Bellakbira S., Thach D., Rahib L., Madhavan S., Matrisian L.M., Petricoin E.F. 3rd.* Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. Lancet Oncol. 2020 Apr; 21(4): 508-518. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30074-7. Epub. 2020 Mar 2. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Apr; 21(4): e182. PMID: 32135080; PMCID: PMC7453743.

10. *Middleton G., Fletcher P., Popat S., Savage J., Summers Y., Greystoke A., Gilligan D., Cave J., O'Rourke N., Brewster A., Toy E., Spicer J., Jain P., Dangoor A., Mackean M., Forster M., Farley A., Wherton D., Mehmi M., Sharpe R., Mills T.C., Cerone M.A., Yap T.A., Watkins T.B.K., Lim E., Swanton C., Billingham L.* Publisher Correction: The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. Nature. 2020 Sep; 585(7826): E21. doi: 10.1038/s41586-020-2656-3. Erratum for: Nature. 2020 Jul; 583(7818): 807-812. PMID: 32887973.

11. *André 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., Pápai Z., Longin A.S., Mills D., Wilke C., Hirawat S., Juric D.*; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16; 380(20): 1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904. PMID: 31091374.

12. *Koundouros N., Karali E., Tripp A., Valle A., Inglese P., Perry N.J.S., Magee D.J., Anjomani Virmouni S., Elder G.A., Tyson A.L., Dória M.L., van Weverwijk A., Soares R.F., Isacke C.M., Nicholson J.K., Glen R.C., Takats Z., Poulogiannis G.* Metabolic

Fingerprinting Links Oncogenic PIK3CA with Enhanced Arachidonic Acid-Derived Eicosanoids. Cell. 2020 Jun 25; 181(7): 1596-1611.e27. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.053. Epub. 2020 Jun 18. PMID: 32559461; PMCID: PMC7339148.

13. *Vilar E., Gruber S.B.* Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. Nat Rev Clin Oncol. 2010 Mar; 7(3): 153-62. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.237. Epub. 2010 Feb 9. PMID: 20142816; PMCID: PMC3427139.

14. *André T., Shiu K.K., Kim T.W., Jensen B.V., Jensen L.H., Punt C., Smith D., Garcia-Carbonero R., Benavides M., Gibbs P., de la Fouchardiere C., Rivera F., Elez E., Bendell J., Le D.T., Yoshino T., Van Cutsem E., Yang P., Farooqui M.Z.H., Marinello P., Diaz L.A.* Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3; 383(23): 2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.

15. *Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., Van den Berg J.G., Aalbers A.G., Sikorska K., Lopez-Yurda M., Grootscholten C., Beets G.L., Snaebjornsson P., Maas M., Mertz M., Veninga V., Bounova G., Broeks A., Beets-Tan R.G., de Wijkerslooth T.R., van Lent A.U., Marsman H.A., Nuijten E., Kok N.F., Kuiper M., Verbeek W.H., Kok M., Van Leerdam M.E., Schumacher T.N., Voest E.E., Haanen J.B.* Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. Nat Med. 2020 Apr; 26(4): 566-576. doi: 10.1038/s41591-020-0805-8. Epub. 2020 Apr 6. PMID: 32251400.

16. *Ott P.A., Hu Z., Keskin D.B., Shukla S.A., Sun J., Bozym D.J., Zhang W., Luoma A., Giobbie-Hurder A., Peter L., Chen C., Olive O., Carter T.A., Li S., Lieb D.J., Eisenhaure T., Gjini E., Stevens J., Lane W.J., Javeri I., Nellaiappan K., Salazar A.M., Daley H., Seaman M., Buchbinder E.I., Yoon C.H., Harden M., Lennon N., Gabriel S., Rodig S.J., Barouch D.H., Aster J.C., Getz G., Wucherpfennig K., Neuberg D., Ritz J., Lander E.S., Fritsch E.F., Hacohen N., Wu C.J.* An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. Nature. 2017 Jul 13; 547(7662): 217-221. doi: 10.1038/nature22991. Epub. 2017 Jul 5. Erratum in: Nature. 2018 Mar 14; 555(7696): 402. PMID: 28678778; PMCID: PMC5577644.

17. *Ott P.A., Hu-Lieskovan S., Chmielowski B., Govindan R., Naing A., Bhardwaj N., Margolin K., Awad M.M., Hellmann M.D., Lin J.J., Friedlander T., Bushway M.E., Balogh K.N., Sciuto T.E., Kohler V., Turnbull S.J., Besada R., Curran R.R., Trapp B., Scherer J., Poran A., Harjanto D., Barthelme D., Ting Y.S., Dong J.Z., Ware Y., Huang Y., Huang Z., Wanamaker A., Cleary L.D., Moles M.A., Manson K., Greshock J., Khondker Z.S., Fritsch E., Rooney M.S., DeMario M., Gaynor R.B., Srinivasan L.* A Phase Ib Trial of Personalized Neoantigen Therapy Plus Anti-PD-1 in Patients with Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, or Bladder Cancer. Cell. 2020 Oct 15; 183(2): 347-362.e24. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.053. PMID: 33064988.

18. *Baruch E.N., Youngster I., Ben-Betzalel G., Ortenberg R., Lahat A., Katz L., Adler K., Dick-Necula D., Raskin S., Bloch N., Rotin D., Anafi L., Avivi C., Melnichenko J., Steinberg-Silman Y., Mamtani R., Harati H., Asher N., Shapira-Frommer R., Brosh-Nissimov T., Eshet Y., Ben-Simon S., Ziv O., Khan M.A.W., Amit M., Ajami N.J., Barshack I., Schachter J., Wargo J.A., Koren O., Markel G., Boursi B.* Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. Science. 2021 Feb 5; 371(6529): 602-609. doi: 10.1126/science.abb5920. Epub. 2020 Dec 10. PMID: 33303685.

19. *Wellenstein M.D., Coffelt S.B., Duits D.E.M., van Miltenburg M.H., Slagter M., de Rink I., Henneman L., Kas S.M., Prekovic S., Hau C.S., Vrijland K., Drenth A.P., de Korte-Grimmerink R., Schut E., van der Heijden I., Zwart W., Wessels L.F.A., Schumacher T.N., Jonkers J., de Visser K.E.* Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. Nature. 2019 Aug; 572(7770): 538-542. doi: 10.1038/s41586-019-1450-6. Epub. 2019 Jul 31. PMID: 31367040; PMCID: PMC6707815.

20. *Amit M., Takahashi H., Dragomir M.P., Lindemann A., Gleber-Netto F.O., Pickering C.R., Anfossi S., Osman A.A., Cai Y., Wang R., Knutsen E., Shimizu M., Ivan C., Rao X., Wang J., Silverman D.A., Tam S., Zhao M., Caulin C., Zinger A., Tasciotti E., Dougherty P.M., El-Naggar A., Calin G.A., Myers J.N.* Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. Nature. 2020 Feb; 578(7795): 449-454. doi: 10.1038/s41586-020-1996-3. Epub. 2020 Feb 12. PMID: 32051587.

21. Harris*on P.T., Vyse S., Huang P.H.* Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. Semin Cancer Biol. 2020 Apr; 61: 167-179. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.09.015. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31562956; PMCID: PMC7083237.

22. *Saito Y., Koya J., Araki M., Kogure Y., Shingaki S., Tabata M., McClure M.B., Yoshifuji K., Matsumoto S., Isaka Y., Tanaka H., Kanai T., Miyano S., Shiraishi Y., Okuno Y., Kataoka K.* Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes. Nature. 2020 Jun; 582(7810): 95-99. doi: 10.1038/s41586-020-2175-2. Epub. 2020 Apr 8. PMID: 32494066.

23. *Vasan N., Razavi P., Johnson J.L., Shao H., Shah H., Antoine A., Ladewig E., Gorelick A., Lin T.Y., Toska E., Xu G., Kazmi A., Chang M.T., Taylor B.S., Dickler M.N., Jhaveri K., Chandarlapaty S., Rabadan R., Reznik E., Smith M.L., Sebra R., Schimmoller F., Wilson T.R., Friedman L.S., Cantley L.C., Scaltriti M., Baselga J.* Double *PIK3CA* mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3Kα inhibitors. Science. 2019 Nov 8; 366(6466): 714-723. doi: 10.1126/science.aaw9032. PMID: 31699932; PMCID: PMC7173400.

24. *Naxerova K., Reiter J.G., Brachtel E., Lennerz J.K., van de Wetering M., Rowan A., Cai T., Clevers H., Swanton C., Nowak M.A., Elledge S.J., Jain R.K.* Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. Science. 2017 Jul 7; 357(6346): 55-60. doi: 10.1126/science.aai8515. PMID: 28684519; PMCID: PMC5536201.

25. *Reiter J.G., Hung W.T., Lee I.H., Nagpal S., Giunta P., Degner S., Liu G., Wassenaar E.C.E., Jeck W.R., Taylor M.S., Farahani A.A., Marble H.D., Knott S., Kranenburg O., Lennerz J.K., Naxerova K.* Lymph node metastases develop through a wider evolutionary bottleneck than distant metastases. Nat Genet. 2020 Jul; 52(7): 692-700. doi: 10.1038/s41588-020-0633-2. Epub. 2020 May 25. PMID: 32451459; PMCID: PMC7343611.

26. *Hu Z., Li Z., Ma Z., Curtis C.* Multi-cancer analysis of clonality and the timing of systemic spread in paired primary tumors and metastases. Nat Genet. 2020 Jul; 52(7): 701-708. doi: 10.1038/s41588-020-0628-z. Epub. 2020 May 18. PMID: 32424352; PMCID: PMC7343625.

© Ф.В. Моисеенко, 2021
УДК 616-006-078.33
ББК 55.6-47
DOI: 10.31917/2201009

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

ПАНОПУХОЛЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Ф.В. Моисеенко

TUMOR-AGNOSTIC BIOMARKERS

Ф.В. Моисеенко
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», 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. 68А.

F.V. Moiseenko
Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.

Огромный объем данных о биологических особенностях рака, полученный в ходе многочисленных исследований на протяжении последних 30 лет, позволил не только выделить отдельные подгруппы для гистологически различных опухолей, но и увидеть сходные черты в их патогенезе. Многие из известных на настоящий момент мишеней для противоопухолевых препаратов могут присутствовать в различных по происхождению солидных опухолях. BRAF, PI3CA, NTRK, KRAS, NRAS и многие другие мишени могут играть ключевую роль в опухолях совершенно различного происхождения. Именно поэтому их исследование играет принципиальное значение для определения оптимальной тактики лечения и должно учитываться несмотря на их редкость для некоторых форм опухолей. В данной работе на широко известных примерах авторы постарались обсудить различные варианты молекулярных маркеров, которые можно использовать для определения тактики лечения.

Ключевые слова: *злокачественные опухоли, молекулярные маркеры, MSI, TMB, BRAF, NTRK.*

A huge amount of data obtained during last 30 years in multiple translational works allowed both to break particular tumor types into subgroups based on molecular markers but also to create pan-tumor subgroups based on particular markers. These evidence suggest the new approach to diagnostic and treatment algorithms should be implemented. Despite the rarity of some molecular markers the possibility of their presence must be kept in mind in order to achieve optimal results in patient's treatment.

Keywords: *malignant tumours, cancer, molecular markers, MSI, TMB, BRAF, NTRK.*

Исторически подход, направленный на блокирование драйверных нарушений при солидных опухолях, был основан на гистологической селекции. Результатом такого подхода стала регистрация многих низкомолекулярных препаратов или антагонистических моноклональных антител для лечения отдельных гистологических форм, имеющих конкретные молекулярные нарушения. Развитие методов молекулярного анализа, а также накопление данных о генетических нарушениях, наблюдаемых при различных опухолях, позволило говорить о возможности выявления одних и тех же нарушений при совершенно различных по происхождению опухолях. Так, транслокации RET, FGFR1, FGFR2, FGFR3, NRG1, мутации MET, ERBB2, PIK3CA и AKT выявлены при многих опухолях. Кроме описательного значения данные наблюдения могут иметь и прямое применение для определения тактики лечения пациентов с одним видом мутаций, но разными видами опухолей, что и легло в основу так называемых «basket» исследований [1, 2]. Одним из результатов подобных исследований стала демонстрация того, что в зависимости от маркера эффективность терапии может зависеть, а может и не быть связана с гистологической формой опухоли.

Ниже вниманию читателя представлены некоторые из панопухолевых маркеров, которые уже сейчас могут применяться для стратификации пациентов и выбора эффективных вариантов лечения.

Микросателлитная нестабильность

Микросетеллиты, также называемые короткими тандемными повторами или простыми повторами, являются дубликатами определенных последовательностей ДНК длинной в 1–6 нуклеотидов [3]. Микросателлиты обычно располагаются ближе к концевым фрагментам хромосом и содержат от 15–65 повторов. В пределах ДНК микросателлиты могут локализоваться как около кодирующих, так и у некодирующих регионов, а также в пределах интронов. Каждый специфичный для микросателлитов сайт состоит из двух частей – центральной и периферической. Принято считать, что механизм формирования микросателлитов основан на слипании ДНК в процессе репликации или несоответствие между основными группами достраиваемой и читаемой цепочек в процессе репликации и восстановления ДНК, результатом чего является один или более повтор. При нормальных условиях система репарации ДНК, в частности система коррекции неспаренных оснований (mismatch repair – MMR) может восстанавливать репликационные ошибки. Однако, в условиях дефицита механизмов репарации вероятность репликационных ошибок возрастает.

С точки зрения частоты микросателлитов, нестабильность может быть разделена на три основные типа. Высокий уровень нестабильности (MSI-H), низкий уровень нестабильности (MSI-L), стабильность (MSS) [4]. При этом, в связи с клинической целесообразностью, MSI-L и MSS в настоящее время могут объединятся. С точки зрения механизмов, лежащих в основе нарушений механизмов репарации, выделяют опухоли без очевидной связи с наследственными факторами и процессы, связанные с синдромом Линча. Существенно чаще встречаются спорадические нарушения генов репарации, возникающие при эпигенетической инактивации генов, в частности за счет их метилирования. Похожие с точки зрения фенотипических проявлений результаты имеет и аутосомнодоминантное наследование инактивирующих мутаций в генах репарации, наблюдающееся при синдроме Линча.

С учетом того, что практически всегда появление большего числа микросаттелитов связано с функциональным нарушением части белков, отвечающих за репарацию неспаренных оснований, которая может происходить за счет мутационных изменений, передающихся по наследству, или эпигенетически за счет их метилирования, что наблюдается при спорадических формах опухолей с дефицитом MMR (MMRd). Именно на определении экспрессии 4 генов репарации hMLH1, hPMS2, hMSH2, hMSH6 и основан наиболее распространенный способ иммуногистохимической детекции, обладающий чувствительностью 89–95% [5]. Прочие методы, основаны на выявлении числа и качества микросаттелитов. Наиболее распространенным является система на основе ПЦР, позволяющая исследовать 5 сайтов BAT-26, NR-21, BAT-25, MONO-27 и NR-24 и определить наличие нестабильности той или иной степени с вероятностью 100%, что и позволяет считать этот метод «золотым стандартом» определения MSI [6]. Детекция специфических нарушений, наблюдаемых при MSI, возможна также и с помощью таргетного секвенирования следующего поколения, например MSK's IMPACT [7].

Наиболее известным с молекулярно-генетической точки зрения нарушением, проявляющимся в опухолях с неполноценной системой репарации неспаренных оснований, является изменение мутационного профиля. Анализ данных TCGA показал, что объединяющим все опухоли нарушением, проявляющимся при возникновении нарушений вышеописанной системы, является появление повторяющихся специфических локусов (микросаттелитов) [8]. Тем не менее, могут также наблюдаться и специфичные для каждого вида опухолей нарушения которые могут затрагивать различные трансмембранные белки, белки ответа на стресс и повреждение ДНК, молекулы, связанные с переходом клеток в М-фазу. Немаловажно, что кроме описанных нарушений присутствуют и другие молекулярные особенности.

Одной из наиболее частых локализацией опухолей, ассоциированных с MMR, является толстый кишечник. Наиболее часто MMRd встречаются в опухолях с локализацией в проксимальных отделах кишечника, низкой дифференцировкой, а также на-

личием муцинозного или перстневидноклеточного компонента. Крайне любопытной и актуальной с точки зрения применения современных иммунотерапевтических препаратов, является высокое разнообразие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, формирующих лимфоидные агрегаты на периферии инвазивного фронта опухоли [9].

При рассмотрении всех стадий вместе прогноз пациентов с наследственным или спорадическим MMRd существенно не отличается от такового для MMRp опухолей, однако наличие существенных различий в биологии процесса приводит к значимым различиям в распределении стадий между этими формами опухолей. Так, среди опухолей II и III стадий MMRd ассоциированные опухоли составляют 15–20% и имеют более благоприятный прогноз, в то время как при распространенном заболевании – лишь 5% [10]. По-видимому, биология карциногенеза, связанного с нарушением MMR, предполагает меньшую способность к формированию отдаленных изменений. Тем не менее, распространенные MMRd опухоли толстой кишки имеют более негативный прогноз, чем опухоли с полноценной системой репарации [11, 12]. Одним из возможных объяснений этой закономерности является значительно более высокая частота мутаций BRAF, достигающая 50% при MMRD опухолях в сравнении с 5–10% MMRP образований кишечника [13].

Описанный выше механизм может лежать в основе более чем 15-ти различных видов опухолей [14]. Второй по частоте присутствия MSI опухолью является рак тела матки – это молекулярный механизм может присутствовать в 30–40% эндометриальных опухолей и 2% серозных опухолей. Значительно реже встречаются MSI ассоциированные опухоли желудка (8–22%), пищевода (7%), поджелудочной железы (8–17%), яичников (10%), почек (2%), мочевого пузыря (1%), легкого (<1%), молочной железы (<1%).

В силу описанных выше причин опухоли с наличием неполноценности системы репарации неспаренных оснований оказались высокочувствительны к ингибиторам контрольных точек, в частности антиPD-1 препаратам. Сразу в нескольких исследованиях было показано, что монотерапия ниволюмабом и пембролизумабом может быть высокоэффективной у пациентов с подобным патогенезом опухолей. Так, в качестве примера можно привести исследование CheckMate 142, в котором у больных с MMRd колоректальным раком объективные эффекты наблюдались в 34% случаев, а без прогрессирования в течение года оставались 44% больных. Еще более выраженный эффект имеет комбинация ипилимумаба и ниволюмаба – частота объективных ответов – 64%, а полных клинических регрессов – 9% [15]. Сходные результаты были получены при исследовании другого ингибитора PD-1, но уже при различных опухолях ассоциированных с MMRd, что подтверждает концепцию панопухолевого биомаркера [16].

Мутационная нагрузка (TMB)

Мутационная нагрузка – это мера, определяющая число уникальных мутаций на единицу генома, измеряемую в мегабазах, содержащуюся в опухолевых клетках. К настоящему моменту в нескольких предклинических исследованиях была показана связь между выраженностью этого количественного маркера и эффективностью иммунотерапии [8]. Основной особенностью опухолей с высоким уровнем TMB, которая определяет большую вероятность предсуществования противоопухолевого иммунитета и эффективности текущего поколения ингибиторов контрольных точек, является более высокая вероятность наличия опухолевых неоантигенов [17]. Распознавание неоантигенов Т-лимфоцитами хозяина является критическим механизмом, определяющим последующий эффект иммунотерапии.

Стандартным методом определения мутационной нагрузки является выполнение полноэкзомного секвенирования, при котором на основании калькуляции числа мутаций, выявленных при анализе порядка 30 Мб ДНК, определяется уровень мутационной нагрузки [18]. В то же время, существуют и более экономически целесообразные методы – например, FoundationOne CDx – пример таргетного секвенирования следующего поколения, которые позволяют оценить мутационную нагрузку анализом значительно более коротких участков – 0,8 Мб [19]. К сожалению, казалось бы, такая объективная характеристика генома той или иной ткани, как число мутаций на единицу генома, в случае опухолевой ткани оказывается относительной. Так, мутационная нагрузка может различаться в зависимости от органа, из которого получен материал, тканевого состава биоптата, в частности соотношения опухолевой и неопухолевой ткани.

Альтернативным источником опухолевой ДНК на современном этапе развития молекулярно-генетических технологий может быть циркулирующая в плазме опухолевая ДНК. В то время, как использование этого альтернативного ткани источника позволяет преодолеть ограничения солитарной биопсии в идентификации гетерогенности опухолевых очагов, вне всякого сомнения, поднимает целый ряд технических вопросов относительно тканевого происхождения анализируемых нуклеиновых кислот и точной идентификации опухолевых мутаций.

Первые данные о возможной роли мутационной нагрузки в идентификации чувствительных к иммунотерапии пациентов были получены в рамках исследования, включившего более 27 видов опухолей [20]. Эта комплексная работа подтвердила наличие связи между уровнем мутационной нагрузки и эффективностью анти-PD-1 препаратов. На следующем этапе было проведено проспективной исследование KEYNOTE-158, которое продемонстрировало эффективность монотерапии пембролизумабом у больных

с >10 мут/Мб и определило регистрацию показания для этого препарата FDA. В рамках мультикогортного исследования эффективность монотерапии пембролизумабом оценивалась у пациентов с 10 видами злокачественных солидных опухолей: НМРЛ (n=34), раком шейки матки (n=16), раком эндометрия (n=16), раком вульвы (n=16), раком анального канала (n=16). Любопытно, что для включения 102 пациентов с высоким уровнем TMB потребовалось включить в скрининг 1073 больных из которых 688 (87%) имели менее 10 мут/Мб. Основным формальным наблюдением в этой работе стала констатация более высокой частоты объективных ответов в группе с высокой TMB – у 30/102 пациентов (29%) против 43/688 (6%) в группе без высокой мутационной нагрузки. Тем не менее, кроме приведенных выше позитивных результатов исследование породило и ряд вопросов [15]. Например, может ли высокий уровень TMB являться универсальным маркером при том, что эффективность анти-PD-1 у больных с hTMB и разными видами опухолей существенно различалась. Так, максимальная частота объективных ответов была выявлена у больных с эндометриальными опухолями (47%), а у минимальная у больных с раком анального канала – 7%. Могут ли выводы исследования, сделанные на основании 10 нозологий, транслироваться на все остальные виды опухолей, часть из которых, например, рак молочной железы, колоректальный рак совершенно точно имеют отличные черты взаимодействия с иммунной системой? Кроме того, вполне возможно, что отобранный для включения в исследование уровень числа мутаций не является универсальным. Так, в одном из небольших исследований у резистентных к терапии больных колоректальным раком и как минимум 9 мут/Мб монотерапия ингибиторами контрольных точек не позволила выявить клинически значимую эффективность – ЧОО 11%, ВДП – 9,3 недели [21]. Гипотезу о более высоком числе мутаций необходимом для выделения чувствительной группы при колоректальном раке поддерживают и результаты некоторых других работ [22, 23].

Несмотря на несомненную и значимую связь между числом мутаций и эффектом иммунотерапевтических препаратов, по-видимому, также может иметь значение и качественный состав этих нарушений. Так, при некоторых опухолях с невысоким уровнем мутационной нагрузки – карциноме Меркеля, раке почки, мезотелиоме могут наблюдаться выраженные и продолжительные ответы от применения анти-PD-1 ингибиторов. В качестве примера подобных мутаций можно привести нарушения приводящие к сдвигу рамки считывания, а также мутации, влияющие на сплайсинг РНК. Подобные нарушения имеют тенденцию к формированию более иммуногенных неоантигенов [19, 24].

Таким образом, несмотря на достоверную связь между числом мутаций и эффективностью ингибиторов контрольных точек, данный вопрос нуждается в значительном уточнении и дальнейшем изучении.

NTRK

NTRK1 был впервые описан в 1982 году Мариано Барбацидом и соавторами в ходе экспериментов, направленных на идентификацию активирующих злокачественную трансформацию клеток генов [25]. Было показано, что возникновение протоонкогена происходит за счет слияния части немышечного тропомиозина и рецептора тирозин киназы [26]. Спустя несколько лет, в 1989 году, этой же группой была выделена мДНК (cDNA), кодирующая NTRK1 протоонкоген, а также описан его продукт – протеин длинной 790 аминокислот, имеющий особенности, характерные для поверхностных тирозин-киназных рецепторов [27]. На следующем этапе был идентифицирован лиганд – neurotrophin nerve growth factor (NGF), через который были определены и другие члены семейства TRK – TRKB и TRKC. Также было показано, что активация внутриклеточного тирозин-киназного домена происходит после связывания лиганда с внеклеточным доменом, чаще всего с его Ig2 частью, вслед за которой происходит гомодимеризация [28].

Патологическая активация TRK протеина может происходить за счет различных механизмов. Соматические мутации NTRK описаны для колоректального рака, рак легкого как нейроэндокринного, так и эпителиального происхождения, злокачественной меланомы кожи [29, 30]. Их роль, однако, не настолько очевидна как при других драйверных мутаций, поскольку многие из них ассоциированы со сниженной способностью к формированию опухолей *in vivo* при сравнении с рецептором дикого типа. Вторым видом активации является посттрансляционная модификация, которая для NTRK1 включает формирование нескольких сплайс вариантов, характеризующихся онкогенными свойствами: TRKAIII для нейробластомы, Δ TRK для острого миелолекоза. Любопытно, что оба этих варианта, наблюдаемые в гематологии, характеризуются потерей внеклеточного домена, который, как уже говорилось выше, отвечает за взаимодействие с лигандом [31]. Наконец гиперэкспрессия встречается как механизм активации TRK при многих видах опухолей, таких как рак молочной железы, рак легкого, нейробластома, цилиндрома и многие другие.

Тем не менее, наиболее распространенным механизмом нарушения функции NTRK, наблюдаемым в онкологии являются транслокации *NTRK1, NTRK2, NTRK3* [32]. Внутри- и межхромосомные абберациии при которых 3' конец последовательности *NTRK1, NTRK2, NTRK3* сопоставляется с 5' концом последовательностей других генов, приводят к формированию химерного онкопротеина, характеризующегося лиганд-независимой конститутивной киназной активностью. Надо сказать, что механизм активации

внутриклеточных сигнальных каскадов зависит от особенностей транслокации и размеров остаточного фрагмента TRK и партнера по гибридизации. Кроме особенностей самого рецептора, на онкогенную активность полученного химерного белка также могут влиять и тканеспецифичные особенности и связанная с ними предсуществующая система активированных сигнальных молекул.

Первым клиническим примером нарушений было выявление транслокации ETV6-NTRK3 при фибросаркоме [33]. К настоящему моменту накоплены уже довольно значимые данные об распространенности этих механизмов среди различных видов солидных опухолей [34]. Предложено принципиальное разделение на редкие опухоли с высокой частотой транслокаций NTRK, например, секреторная карцинома молочной железы, мезобластическая нефрома, детские фибросаркомы – для которых патогенетическая роль этого вида транслокаций может наблюдаться у 90% больных и вторая группа это более частые опухоли, но со значительно меньшей частотой этого вида нарушений [35–38]. Так, при папиллярной опухоли щитовидной железы, гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСТ) без классических молекулярных драйверов (KIT, PDGFR, RAS) транслокации NTRK могут выявляться в 5–25% случав. В то же время при опухолях легкого, меланомах, раке поджелудочной железы, почек, меланомах, первичных опухолях головного мозга транслокации NTRK могут выявляться, но частота не превышает 1% [39].

Исторически обоснованным подходом для выявления различных транслокаций при солидных опухолях является FISH и RT-PCR, тем не менее, определение транслокаций NTRK более часто проводилось с помощь NGS, что возможно связано с относительно недавним выявлением этих нарушений и их невысокой частотой. Несмотря на все более широкое применение новых технологий, FISH и ПЦР остаются обоснованной заменой для этих дорогостоящих методов и не теряют своего места в клинической диагностике [39]. Любопытно, что в качестве суррогатного маркера при скрининге на наличие транслокаций, может использоваться определение гиперэкспрессии TRK. В небольшой работе ИГХ определение экспрессии пан-TRK позволило выявить экспрессию в 20 из 21 исследованного и положительного случая [40]. Сходные результаты были получены для панели из 79 образцов детских мезенхимальных опухолей, где положительная окраска пан-TRK антителом позволила идентифицировать транслокации с чувствительностью 97% и специфичностью 98% [41]. Крайне любопытно, что наблюдаемый при ИГХ скрининге паттерн окраски (мембранный, цитоплазматический, перинуклеарный, ядерный) различается, что может предполагать различия в биологической роли химерного белка в зависимости от партнера для транслокации.

На настоящий момент существует несколько тирозин-киназных ингибиторов, обладающих активностью против TRKA, TRKB и/или TRKC. Препараты могут быть условно разделены на мультитирозин-киназные ингибиторы, обладающие широким ингибирующим спектром, и более узкие по эффективности препараты. Группа мультикиназных ингибиторооов включает энтректиниб, кризотиниб, кабозантиниб, лестауритниб, алтиратиниб, форетиниб, понатиниб, нинтеданиб и другие. Ларотректиниб является на настоящий момент наиболее специфичным ингибитором TRK [42]. Другой активно изучаемый в клинических исследованиях препарат, обладающий активностью против TRK – энтректиниб, также обладает дополнительной способностью блокировать ROS1 и ALK [43]. Как и во многих других случаях, применение этих препаратов при условии наличия транслокаций TRK приводит к реализации противоопухолевого эффекта за счет ингибирования MAPK, PI3K-AKT и STAT [44]. К настоящему моменту получены данные ранних исследований этих препаратов. Так, в рамках исследований 1–2 фазы ларотректиниб получали около 50 пациентов с транслокациями TRK, при этом была продемонстрирована крайне обнадеживающая частота объективных ответов – 75%, а частота полных регрессов 13–16% [42]. Важно отметить, что отбор пациентов для включения в исследования производился на основании наличия транслокации NTRK, что позволило включить пациентов с различными видами злокачественных опухолей: меланомой, ГИСТ, опухолями щитовидной железы, колоректальным и НМРЛ. В течение года после включения в исследование 55% остались без прогрессирования, а ответ продолжался у 71% пациентов.

BRAF

Мутации в BRAF, NRAS и KRAS компонентах MAPK/ERK сигнального каскада идентифицированы при многих видах солидных опухолей: меланоме, колоректальном раке, папиллярном раке щитовидной железы, раке легкого и яичников [45–49]. Среди них BRAF является одним из наиболее сильных активаторов этого сигнального каскада, что и определяет его роль в патогенезе опухолей. Так, около 7% опухолей человека ассоциированы с мутациями BRAF из которых 90% составляет мутация V600E [50].

BRAF относится к семейству серин/треонирновых протеин киназ. Это семейство состоит из 3 белков: ARAF, CRAF (RAF-1) и BRAF, из которых последний обладает максимальной киназной активностью. Основной функцией BRAF является регуляция сигнального пути MAPK/ERK, который присутствует во всех эукариотических клетках [51]. Сигнальный каскад RAS/RAF/MAPK/ERK функционирует как передатчик сигнала от внеклеточного окружения в ядро. Внеклеточные сигналы, среди которых гормоны, цитокины и различные ростовые факторы, взаимодействуют с

рецепторами и активируют G-протеины семейства RAS. Активирование RAS индуцирует конформационные изменения в RAF, рекрутирует его к клеточной мембране и инициирует его киназную активность [52]. При этом, ARAF и СКФА требуют дополнительного фосфорилирования для полной активации, что и определяет их менее высокую активность.

В гене BRAF идентифицировано более 40 различных мутаций, которые разделены на 3 класса [50, 53]. Класс I включает такие молекулярные нарушения, среди которых и наиболее частая мутация V600E, изменения при которых позволяются мономеру BRAF активировать нижележащие каскады. Мутации класса II позволяют формироваться постоянно активным димерам, а мутации класса III снижают или инактивируют киназную активность белка [54]. Описаны также наследственные нарушения braf и craf, ассоциированные с синдромом LEOPARD, который характеризуется множественные гранулярно клеточными опухолями [55]. Соматические мутации braf обычно исключают наличие других активирующих нарушений, что предполагает ключевую роль активации сигнального каскада RAS/RAF/MAPK/ERK в патогенезе опухолей. Так, замена тимина на аденин в позиции 1799 приводит к замене глютамина на валин – мутация V600E, что позволяет повысить активность киназы более чем в 500 раз. Подобные изменения позволяют достичь активации ERK1/2 без получения дополнительных сигналов из внеклеточного матрикса.

Мутации BRAF выявлены при многих солидных опухолей. Наиболее часто мутации выявляются при злокачественной меланоме. Возникновение BRAF ассоциированных меланом характерно для нехронического повреждения солнечным ультрафиолетом, что отличает патогенез этих опухолей от p53 мутированных образований, наблюдаемых при хронической инсоляции [56]. При этом взаимосвязь инсоляции и braf-мутированной меланомы сложна. Так, этот тип опухолей редко появляется на слизистых, а также мало инсолируемых поверхностях тела, такие как ладони и подошвы, предполагая определенную роль экспозиции солнечным лучам. В тоже время, активация этого сигнального каскада редко наблюдается также и при хроническом повреждении солнечными лучами.

Другим видом солидных опухолей, при котором нарушение RAS/RAF сигнального пути выявляется со значимой частотой является колоректальный рак. В то время как канонический путь карциногенеза при колоректальном раке основан на пошаговом накоплении мутаций и трансформации аденоматозных полипов в аденокарциномы, альтернативный путь связан с возникновением мутаций в описываемом каскаде. Спорадические мутации kras и braf встречаются при 51% и 10% колоректальных опухолей соответственно [57]. Важно отметить, что мутации BRAF более чем в 3 раза чаще встречаются при опухолях с неполноценной системой репарации неспаренных оснований. Последние исследования по профилированию опухолей толстой кишки определи, что наличие мутации BRAF также сильно коррелирует с CIMP подтипом [58].

Относительно недавно было показана возможность существования опухолей легкого, ассоциированных с мутациями BRAF. В отличие от меланомы или даже колоректального рака, при НМРЛ частота мутаций значительно ниже – 1-3% при аденокарциноме легкого [59–60]. Принципиальной особенностью подгруппы НМРЛ, ассоциированных с наличием мутаций BRAF, является то, что в отличие от прочих опухолей легкого с активирующими мутациями, она включает большое число курильщиков [61–63]. Тем не менее, около 20–30% опухолей с мутацией BRAF выявлялись у пациентов без курения в анамнезе, что не позволяет исключить их из скрининга на наличие этих молекулярных нарушений. В отличие от мутаций EGFR, встречающихся существенно чаще у лиц азиатского происхождения, активирующие мутации BRAF встречаются у всех этносов в равной мере с некоторой тенденцией к меньшей встречаемости у лиц азиатского происхождения (0,8–2,0%) [64–66]. Таким образом, группа опухолей легкого, ограниченная наличием мутаций BRAF, является существенно более гетерогенной, что не позволяет ограничить популяцию для проведения тестирования этого вида молекулярных нарушений.

В понимании прогностического значения мутаций BRAF при НМРЛ на настоящий момент отсутствует окончательная ясность, так, в нескольких работах были получены противоречивые выводы. В итальянском исследовании среди больных после радикального лечения выживаемость пациентов с наличием BRAF мутации (n=21) как безрецидивная (15,2 против 52,1 мес, p<0,001), так и общая выживаемость (29,3 против 72,4 мес, p<0,001) была существенно ниже таковой для пациентов в диким типом гена [62]. В тоже время, другие работы демонстрировали противоположные закономерности (например, 22,1 против 14,5 мес., p=0,095) [67]. Независимо от гистогенеза, наличие мутаций BRAF характеризует плохой прогноз и низкую чувствительность к традиционной цитостатической терапии [45].

В отличие от меланомы мутации BRAF при аденокарциноме легкого представлены нарушениями в кодоне V600 в 50% случаев. Кроме них нарушения встречаются и другие изменения в экзоне 15, а также мутации в экзоне 11. Любопытно, что выявленные к настоящему моменту нарушения могут носить как активирующий (например: G469A/V, K601E, L597R), так и инактивирующий (i.e., D594G, G466V) характер [68].

На настоящий момент получено достаточно веских аргументов в пользу того, что таргетное блокирование BRAF является оправданной и высокоэффективной тактикой для пациентов с различными солидными опухолями [1]. Однако, также очевидно и то, что опу-

холи различного происхождения, несмотря на наличие мутации BRAF или даже одной и той же мутации BRAF V600E обладают различной чувствительностью к изолированному блокированию этого белка. Так, монотерапия антиBRAF обладает эффективностью например при меланоме и НМРЛ, но практически не приводит к эффектам при колоректальном раке [1, 69, 70]. В равной степени это относится и к более эффективной при меланоме и НМРЛ комбинации BRAF и MEK ингибитора [71]. Биологические особенности колоректальных опухолей с мутациями BRAF, в частности присутствие шунтирующих сигнальных каскадов требуют дополнения к комбинации BRAF и MEK еще и антиEGFR [72]. Существенные различия между различными по гистогенезу опухолями с мутациями BRAF наблюдаются также и длительности эффективного ингибирования BRAF. Так, применение актуальных на настоящий момент препаратов при злокачественной меланоме позволяет достичь 5-ти летней выживаемости больше чем у 30% пациентов, в тоже время при НМРЛ эти показатели существенно скромнее [73–75].

Таким образом, мутации BRAF могут применятся в качестве маркера чувствительности к таргетной терапии при нескольких видах частых солидных опухолей. Тем не менее, биологические особенности каждого из заболеваний не позволяют на настоящий момент применить одинаковые терапевтические подходы для всех опухолей с этим молекулярным нарушением.

Заключение

Вне всякого сомнения, развитие методов генетического анализа, расширение применения высокопродуктивных методов молекулярного анализа позволило перейти от описательного к синтетическому этапу развития таргетных подходов в онкологии. Актуальный на настоящий «evidence based» подход для определения оптимального противоопухолевого воздействия у каждого пациента требует проведения крупных, длительных и зачастую дорогостоящих исследований, что, вне всякого сомнения, играет ключевую роль в обоснованности тех или иных препаратов для конкретных групп пациентов. Тем не менее, выделение отдельных подгрупп, часто характеризующихся крайне небольшим числом пациентов, накладывает существенные ограничения на возможность исследования роли отдельных препаратов при отдельных опухолях с конкретными молекулярными нарушениями. В данной статье описаны лишь несколько частных примеров биологических маркеров, наблюдающихся с разной частотой при различных по своему происхождению опухолях. Тем нем менее, даже на основании приведенных выше примеров, в ближайшей перспективе можно ожидать дальнейшего изменения парадигмы подтверждения клинической эффективности препаратов с направленным механизмом действия, что будет связано не только с более широким применением принципа «basket trial», но также возможно и с моделированием эффективности препаратов *in silico*.

Список литературы

1. *Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hofheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J.* Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations // N Engl J Med. – 2015. – Т. 373, № 8. – С. 726-36.

2. *Hyman D.M., Smyth L.M., Donoghue M. T.A., Westin S.N., Bedard P.L., Dean E.J., Bando H., El-Khoueiry A.B., Perez-Fidalgo J.A., Mita A., Schellens J. H. M., Chang M.T., Reichel J.B., Bouvier N., Selcuklu S.D., Soumerai T.E., Torrisi J., Erinjeri J.P., Ambrose H., Barrett J.C., Dougherty B., Foxley A., Lindemann J.P.O., McEwen R., Pass M., Schiavon G., Berger M.F., Chandarlapaty S., Solit D.B., Banerji U., Baselga J., Taylor B.S.* AKT Inhibition in Solid Tumors With AKT1 Mutations // J Clin Oncol. – 2017. – Т. 35, № 20. – С. 2251-2259.

3. *Garrido-Ramos M.A.* Satellite DNA: An Evolving Topic // Genes (Basel). – 2017. – Т. 8, № 9.

4. *Bonneville R., Krook M.A., Chen H.Z., Smith A., Samorodnitsky E., Wing M. R., Reeser J. W., Roychowdhury S.* Detection of Microsatellite Instability Biomarkers via Next-Generation Sequencing // Methods Mol Biol. – 2020. – Т. 2055. – С. 119-132.

5. *Cheah P.L., Li J., Looi L. M., Koh C.C., Lau T.P., Chang S.W., Teoh K.H., Mun K.S., Nazarina A.R.* Screening for microsatellite instability in colorectal carcinoma: Practical utility of immunohistochemistry and PCR with fragment analysis in a diagnostic histopathology setting // Malays J Pathol. – 2019. – Т. 41, № 2. – С. 91-100.

6. *Arulananda S., Thapa B., Walkiewicz M., Zapparoli G.V., Williams D.S., Dobrovic A., John T.* Mismatch Repair Protein Defects and Microsatellite Instability in Malignant Pleural Mesothelioma // J Thorac Oncol. – 2018. – Т. 13, № 10. – С. 1588-1594.

7. *Hempelmann J.A., Lockwood C.M., Konnick E.Q., Schweizer M.T., Antonarakis E.S., Lotan T.L., Montgomery B., Nelson P.S., Klemfuss N., Salipante S.J., Pritchard C.C.* Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing // J Immunother Cancer. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 29.

8. *Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati S., Biankin A.V., Bignell G.R., Bolli N., Borg A., Borresen-Dale A.L., Boyault S., Burkhardt B., Butler A. P., Caldas C., Davies H.R., Desmedt C., Eils R., Eyfjord J.E., Foekens J.A., Greaves M., Hosoda F., Hutter B., Ilicic T., Imbeaud S., Imielinski M., Jager N., Jones D.T., Jones D., Knappskog S., Kool M., Lakhani S. R., Lopez-Otin C., Martin S., Munshi N. C., Nakamura H., Northcott P.A., Pajic M., Papaemmanuil E., Paradiso A., Pearson J.V., Puente X. S., Raine K., Ramakrishna M., Richardson A.L., Richter J.,*

Rosenstiel P., Schlesner M., Schumacher T.N., Span P.N., Teague J. W., Totoki Y., Tutt A.N., Valdes-Mas R., van Buuren M.M., van 't Veer L., Vincent-Salomon A., Waddell N., Yates L.R., Australian Pancreatic Cancer Genome I., Consortium I.B. C., Consortium I. M.-S., PedBrain I., Zucman-Rossi J., Futreal P. A., McDermott U., Lichter P., Meyerson M., Grimmond S.M., Siebert R., Campo E., Shibata T., Pfister S.M., Campbell P.J., Stratton M.R. Signatures of mutational processes in human cancer // Nature. – 2013. – T. 500, № 7463. – C. 415-21.

9. *Shia J., Holck S., Depetris G., Greenson J.K., Klimstra D.S.* Lynch syndrome-associated neoplasms: a discussion on histopathology and immunohistochemistry // Fam Cancer. – 2013. – T. 12, № 2. – C. 241-60.

10. *Ribic C. M., Sargent D. J., Moore M. J., Thibodeau S. N., French A. J., Goldberg R. M., Hamilton S. R., Laurent-Puig P., Gryfe R., Shepherd L. E., Tu D., Redston M., Gallinger S.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer // N Engl J Med. – 2003. – T. 349, № 3. – C. 247-57.

11. *Colle R., Cohen R., Cochereau D., Duval A., Lascols O., Lopez-Trabada D., Afchain P., Trouilloud I., Parc Y., Lefevre J.H., Flejou J.F., Svrcek M., Andre T.* Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability // Bull Cancer. – 2017. – T. 104, № 1. – C. 42-51.

12. *Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., Smith C.G., Cheadle J.P., Fisher D., Kaplan R., Quirke P., Seymour M. T., Richman S.D., Meijer G.A., Ylstra B., Heideman D.A., de Haan A.F., Punt C.J., Koopman M.* Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies // Clin Cancer Res. – 2014. – T. 20, № 20. – C. 5322-30.

13. *Lochhead P., Kuchiba A., Imamura Y., Liao X., Yamauchi M., Nishihara R., Qian Z.R., Morikawa T., Shen J., Meyerhardt J.A., Fuchs C.S., Ogino S.* Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication // J Natl Cancer Inst. – 2013. –T. 105, № 15. – C. 1151-6.

14. *Dudley J. C., Lin M.T., Le D.T., Eshleman J. R.* Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade // Clin Cancer Res. – 2016. – T. 22, № 4. – C. 813-20.

15. *Strickler J. H., Hanks B. A., Khasraw M.* Tumor Mutational Burden as a Predictor of Immunotherapy Response: Is More Always Better? // Clin Cancer Res. – 2021. – T. 27, № 5. – C. 1236-1241.

16. *Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L. A., Jr.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // N Engl J Med. – 2015. – T. 372, № 26. – C. 2509-20.

17. *McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R., Ramskov S., Lyngaa R., Saini S.K., Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., Birkbak N.J., Hiley C.T., Watkins T.B., Shafi S., Murugaesu N., Mitter R., Akarca A.U., Linares J., Marafioti T., Henry J.Y., Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Schadendorf D., Garraway L. A., Makarov V., Rizvi N. A., Snyder A., Hellmann M.D., Merghoub T., Wolchok J.D., Shukla S.A., Wu C.J., Peggs K.S., Chan T.A., Hadrup S.R., Quezada S. A., Swanton C.* Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade // Science. – 2016. – T. 351, № 6280. – C. 1463-9.

18. *Kim H., Zheng S., Amini S.S., Virk S.M., Mikkelsen T., Brat D.J., Grimsby J., Sougnez C., Muller F., Hu J., Sloan A.E., Cohen M.L., Van Meir E.G., Scarpace L., Laird P.W., Weinstein J.N., Lander E.S., Gabriel S., Getz G., Meyerson M., Chin L., Barnholtz-Sloan J. S., Verhaak R.G.* Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution // Genome Res. – 2015. – T. 25, № 3. – C. 316-27.

19. *Chan T. A., Yarchoan M., Jaffee E., Swanton C., Quezada S. A., Stenzinger A., Peters S.* Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic // Ann Oncol. – 2019. – T. 30, № 1. – C. 44-56.

20. *Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E. M.* Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition // N Engl J Med. – 2017. – T. 377, № 25. – C. 2500-2501.

21. *Meiri E., Garrett-Mayer E., Halabi S., Mangat P.K., Shrestha S., Ahn E.R., Osayameh O., Perla V., Schilsky R.L.* Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – T. 38, № 4_suppl. – C. 133.

22. *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. – T. 6, № 6. – C. 831-838.

23. *Fukuoka S., Hara H., Takahashi N., Kojima T., Kawazoe A., Asayama M., Yoshii T., Kotani D., Tamura H., Mikamoto Y., Hirano N., Wakabayashi M., Nomura S., Sato A., Kuwata T., Togashi Y., Nishikawa H., Shitara K.* Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603) // J Clin Oncol. – 2020. – T. 38, № 18. – C. 2053-2061.

24. *Slansky J.E., Spellman P. T.* Alternative Splicing in Tumors - A Path to Immunogenicity? // N Engl J Med. – 2019. – T. 380, № 9. – C. 877-880.

25. *Pulciani S., Santos E., Lauver A. V., Long L.K., Aaronson S.A., Barbacid M.* Oncogenes in solid human tumours // Nature. – 1982. – T. 300, № 5892. – C. 539-42.

26. *Martin-Zanca D., Hughes S.H., Barbacid M.* A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences // Nature. – 1986. – T. 319, № 6056. – C. 743-8.

27. *Bracconi P., Andres C., Ndiaye A.* Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature // Int J Pharm. – 2003. – Т. 262, № 1-2. – С. 109-24.

28. *Deinhardt K., Chao M. V.* Trk receptors // Handb Exp Pharmacol. – 2014. – Т. 220. – С. 103-19.

29. *Geiger T.R., Song J.Y., Rosado A., Peeper D.S.* Functional characterization of human cancer-derived TRKB mutations // PLoS One. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. e16871.

30. *Harada T., Yatabe Y., Takeshita M., Koga T., Yano T., Wang Y., Giaccone G.* Role and relevance of TrkB mutations and expression in non-small cell lung cancer // Clin Cancer Res. – 2011. – Т. 17, № 9. – С. 2638-45.

31. *Reuther G.W., Lambert Q.T., Caligiuri M.A., Der C.J.* Identification and characterization of an activating TrkA deletion mutation in acute myeloid leukemia // Mol Cell Biol. – 2000. – Т. 20, № 23. – С. 8655-66.

32. *Vaishnavi A., Le A. T., Doebele R. C.* TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy // Cancer Discov. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 25-34.

33. *Knezevich S.R., McFadden D.E., Tao W., Lim J.F., Sorensen P.H.* A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma // Nat Genet. – 1998. – Т. 18, № 2. – С. 184-7.

34. *Cocco E., Scaltriti M., Drilon A.* NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy // Nat Rev Clin Oncol. – 2018. – Т. 15, № 12. – С. 731-747.

35. *Drilon A., Li G., Dogan S., Gounder M., Shen R., Arcila M., Wang L., Hyman D.M., Hechtman J., Wei G., Cam N.R., Christiansen J., Luo D., Maneval E.C., Bauer T., Patel M., Liu S.V., Ou S.H., Farago A., Shaw A., Shoemaker R.F., Lim J., Hornby Z., Multani P., Ladanyi M., Berger M., Katabi N., Ghossein R., Ho A.L.* What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC) // Ann Oncol. – 2016. – Т. 27, № 5. – С. 920-6.

36. *Halalsheh H., McCarville M.B., Neel M., Reynolds M., Cox M. C., Pappo A. S.* Dramatic bone remodeling following larotrectinib administration for bone metastasis in a patient with TRK fusion congenital mesoblastic nephroma // Pediatr Blood Cancer. – 2018. – Т. 65, № 10. – С. e27271.

37. *Davis J.L., Lockwood C.M., Albert C.M., Tsuchiya K., Hawkins D.S., Rudzinski E.R.* Infantile NTRK-associated Mesenchymal Tumors // Pediatr Dev Pathol. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 68-78.

38. *Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M., Nagasubramanian R., Davis J.L., Rudzinski E., Feraco A.M., Tuch B.B., Ebata K.T., Reynolds M., Smith S., Cruickshank S., Cox M.C., Pappo A.S., Hawkins D.S.* Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study // Lancet Oncol. – 2018. – Т. 19, № 5. – С. 705-714.

39. *Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S.* NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types // ESMO Open. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. e000023.

40. *Hechtman J.F., Benayed R., Hyman D.M., Drilon A., Zehir A., Frosina D., Arcila M.E., Dogan S., Klimstra D.S., Ladanyi M., Jungbluth A.A.* Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions // Am J Surg Pathol. – 2017. – Т. 41, № 11. – С. 1547-1551.

41. *Rudzinski E.R., Lockwood C.M., Stohr B.A., Vargas S.O., Sheridan R., Black J.O., Rajaram V., Laetsch T.W., Davis J.L.* Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors // Am J Surg Pathol. – 2018. – Т. 42, № 7. – С. 927-935.

42. *Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., Nathenson M., Doebele R.C., Farago A. F., Pappo A.S., Turpin B., Dowlati A., Brose M. S., Mascarenhas L., Federman N., Berlin J., El-Deiry W.S., Baik C., Deeken J., Boni V., Nagasubramanian R., Taylor M., Rudzinski E.R., Meric-Bernstam F., Sohal D. P.S., Ma P.C., Raez L.E., Hechtman J.F., Benayed R., Ladanyi M., Tuch B.B., Ebata K., Cruickshank S., Ku N.C., Cox M.C., Hawkins D.S., Hong D.S., Hyman D. M.* Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children // N Engl J Med. – 2018. – Т. 378, № 8. – С. 731-739.

43. *Menichincheri M., Ardini E., Magnaghi P., Avanzi N., Banfi P., Bossi R., Buffa L., Canevari G., Ceriani L., Colombo M., Corti L., Donati D., Fasolini M., Felder E., Fiorelli C., Fiorentini F., Galvani A., Isacchi A., Borgia A. L., Marchionni C., Nesi M., Orrenius C., Panzeri A., Pesenti E., Rusconi L., Saccardo M. B., Vanotti E., Perrone E., Orsini P.* Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor // J Med Chem. – 2016. – Т. 59, № 7. – С. 3392-408.

44. *Drilon A., Nagasubramanian R., Blake J.F., Ku N., Tuch B.B., Ebata K., Smith S., Lauriault V., Kolakowski G.R., Brandhuber B.J., Larsen P. D., Bouhana K. S., Winski S. L., Hamor R., Wu W. I., Parker A., Morales T.H., Sullivan F.X., DeWolf W.E., Wollenberg L.A., Gordon P.R., Douglas-Lindsay D.N., Scaltriti M., Benayed R., Raj S., Hanusch B., Schram A.M., Jonsson P., Berger M.F., Hechtman J.F., Taylor B.S., Andrews S., Rothenberg S.M., Hyman D.M.* A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors // Cancer Discov. – 2017. – Т. 7, № 9. – С. 963-972.

45. *Houben R., Becker J.C., Kappel A., Terheyden P., Brocker E.B., Goetz R., Rapp U.R.* Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis // J Carcinog. – 2004. – Т. 3. – С. 6.

46. *Ikenoue T., Hikiba Y., Kanai F., Tanaka Y., Imamura J., Imamura T., Ohta M., Ijichi H., Tateishi K., Kawakami T., Aragaki J., Matsumura M., Kawabe T., Omata M.* Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors // Cancer Res. – 2003. – Т. 63, № 23. – С. 8132-7.

47. *Lin K.L., Wang O.C., Zhang X. H., Dai X.X., Hu X.Q., Qu J.M.* The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma // Ann Surg Oncol. – 2010. – Т. 17, № 12. – С. 3294-300.

48. *Naoki K., Chen T.H., Richards W.G., Sugarbaker D.J., Meyerson M.* Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma // Cancer Res. – 2002. –T. 62, № 23. – C. 7001-3.

49. *Sadlecki P., Walentowicz P., Bodnar M., Marszalek A., Grabiec M., Walentowicz-Sadlecka M.* Determination of BRAF V600E (VE1) protein expression and BRAF gene mutation status in codon 600 in borderline and low-grade ovarian cancers // Tumour Biol. – 2017. – T. 39, № 5. – C. 1010428317706230.

50. *Cantwell-Dorris E. R., O'Leary J. J., Sheils O. M.* BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy // Mol Cancer Ther. – 2011. – T. 10, № 3. – C. 385-94.

51. *Robinson M.J., Cobb M.H.* Mitogen-activated protein kinase pathways // Curr Opin Cell Biol. – 1997. – T. 9, № 2. – C. 180-6.

52. *Garnett M.J., Marais R.* Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene // Cancer Cell. – 2004. – T. 6, № 4. – C. 313-9.

53. *Yao Z., Yaeger R., Rodrik-Outmezguine V.S., Tao A., Torres N.M., Chang M.T., Drosten M., Zhao H., Cecchi F., Hembrough T., Michels J., Baumert H., Miles L., Campbell N.M., de Stanchina E., Solit D. B., Barbacid M., Taylor B.S., Rosen N.* Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS // Nature. – 2017. – T. 548, № 7666. – C. 234-238.

54. *Lin Q., Zhang H., Ding H., Qian J., Lizaso A., Lin J., Han-Zhang H., Xiang J., Li Y., Zhu H.* The association between BRAF mutation class and clinical features in BRAF-mutant Chinese non-small cell lung cancer patients // J Transl Med. – 2019. – T. 17, № 1. – C. 298.

55. *Gunson T. H., Hashim N., Sharpe G.R.* Generalized lentiginosis, short stature, and multiple cutaneous nodules--quiz case. LEOPARD syndrome (LS) associated with multiple granular cell tumors (GCTs) // Arch Dermatol. – 2010. – T. 146, № 3. – C. 337-42.

56. *Urano Y., Asano T., Yoshimoto K., Iwahana H., Kubo Y., Kato S., Sasaki S., Takeuchi N., Uchida N., Nakanishi H., et al.* Frequent p53 accumulation in the chronically sun-exposed epidermis and clonal expansion of p53 mutant cells in the epidermis adjacent to basal cell carcinoma // J Invest Dermatol. – 1995. – T. 104, № 6. – C. 928-32.

57. *Rajagopalan H., Bardelli A., Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Velculescu V. E.* Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status // Nature. – 2002. – T. 418, № 6901. – C. 934.

58. *Weisenberger D.J., Siegmund K.D., Campan M., Young J., Long T.I., Faasse M.A., Kang G.H., Widschwendter M., Weener D., Buchanan D., Koh H., Simms L., Barker M., Leggett B., Levine J., Kim M., French A.J., Thibodeau S.N., Jass J., Haile R., Laird P.W.* CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer // Nat Genet. – 2006. – T. 38, № 7. – C. 787-93.

59. *Paik P. K., Arcila M.E., Fara M., Sima C.S., Miller V.A., Kris M.G., Ladanyi M., Riely G.J.* Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations // J Clin Oncol. – 2011. – T. 29, № 15. – C. 2046-51.

60. *Brustugun O.T., Khattak A.M., Tromborg A.K., Beigi M., Beiske K., Lund-Iversen M., Helland A.* BRAF-mutations in non-small cell lung cancer // Lung Cancer. – 2014. – T. 84, № 1. – C. 36-8.

61. *Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., Ladanyi M., Rudin C.M., Kris M.G., Riely G.J.* Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers // J Thorac Oncol. – 2014. – T. 9, № 11. – C. 1669-74.

62. *Marchetti A., Palma J. F., Felicioni L., De Pas T. M., Chiari R., Del Grammastro M., Filice G., Ludovini V., Brandes A. A., Chella A., Malorgio F., Guglielmi F., De Tursi M., Santoro A., Crino L., Buttitta F.* Early Prediction of Response to Tyrosine Kinase Inhibitors by Quantification of EGFR Mutations in Plasma of NSCLC Patients // J Thorac Oncol. – 2015. – T. 10, № 10. – C. 1437-43.

63. *De Langen A.J., Smit E.F.* Therapeutic approach to treating patients with BRAF-mutant lung cancer: latest evidence and clinical implications // Ther Adv Med Oncol. – 2017. – T. 9, № 1. – C. 46-58.

64. *Kinno T., Tsuta K., Shiraishi K., Mizukami T., Suzuki M., Yoshida A., Suzuki K., Asamura H., Furuta K., Kohno T., Kushima R.* Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations // Ann Oncol. – 2014. – T. 25, № 1. – C. 138-42.

65. *Chen D., Zhang L.Q., Huang J. F., Liu K., Chuai Z.R., Yang Z., Wang Y.X., Shi D.C., Liu Q., Huang Q., Fu W.L.* BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2014. – T. 9, № 6. – C. e101354.

66. *Baik C.S., Myall N.J., Wakelee H. A.* Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy // Oncologist. – 2017. – T. 22, № 7. – C. 786-796.

67. *Tissot C., Couraud S., Tanguy R., Bringuier P.P., Girard N., Souquet P. J.* Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations // Lung Cancer. – 2016. – T. 91. – C. 23-8.

68. *Cardarella S., Ogino A., Nishino M., Butaney M., Shen J., Lydon C., Yeap B.Y., Sholl L.M., Johnson B.E., Janne P.A.* Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer // Clin Cancer Res. – 2013. – T. 19, № 16. – C. 4532-40.

69. *Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L., Gonzalez R., Pavlick A.C., Weber J.S., McArthur G.A., Hutson T.E., Moschos S.J., Flaherty K.T., Hersey P., Kefford R., Lawrence D., Puzanov I., Lewis K.D., Amaravadi R.K., Chmielowski B., Lawrence H.J., Shyr Y., Ye F., Li J., Nolop K.B., Lee R.J., Joe A.K., Ribas A.* Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib // N Engl J Med. – 2012. – T. 366, № 8. – C. 707-14.

70. *Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., Ribas A., O'Day S.J., Sosman J.A., Kirkwood J.M., Eggermont A.M., Dreno B., Nolop K., Li J., Nelson B., Hou J., Lee R.J., Flaherty K.T., McArthur G.A., Group B.-S.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // N Engl J Med. – 2011. – T. 364, № 26. – C. 2507-16.

71. *Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A., Gonzalez R., Kefford R.F., Sosman J., Hamid O., Schuchter L., Cebon J., Ibrahim N., Kudchadkar R., Burris H.A., 3rd, Falchook G., Algazi A., Lewis K., Long G.V., Puzanov I., Lebowitz P., Singh A., Little S., Sun P., Allred A., Ouellet D., Kim K. B., Patel K., Weber J.* Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations // N Engl J Med. – 2012. – Т. 367, № 18. – С. 1694-703.

72. *Shahjehan F., Kamatham S., Chandrasekharan C., Kasi P. M.* Binimetinib, encorafenib and cetuximab (BEACON Trial) combination therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer // Drugs Today (Barc). – 2019. – Т. 55, № 11. – С. 683-693.

73. *Hauschild A., Ascierto P.A., Schadendorf D., Grob J.J., Ribas A., Kiecker F., Dutriaux C., Demidov L.V., Lebbe C., Rutkowski P., Blank C.U., Gutzmer R., Millward M., Kefford R., Haas T., D'Amelio A., Jr., Gasal E., Mookerjee B., Chapman P. B.* Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials // Eur J Cancer. – 2020. – Т. 125. – С. 114-120.

74. *Ribas A., Daud A., Pavlick A. C., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O., Gajewski T.F., Puzanov I., Wongchenko M., Rooney I., Hsu J.J., Yan Y., Park E., McArthur G.A.* Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma // Clin Cancer Res. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 46-53.

75. *Planchard D., Besse B., Groen H. J. M., Souquet P. J., Quoix E., Baik C.S., Barlesi F., Kim T. M., Mazieres J., Novello S., Rigas J.R., Upalawanna A., D'Amelio A. M., Jr., Zhang P., Mookerjee B., Johnson B. E.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2016. – Т. 17, № 7. – С. 984-993.

References

1. *Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., et al.* Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 2015; 373(8): 726-36.

2. *Hyman D.M., Smyth L.M., Donoghue M.T.A., Westin S.N., Bedard P.L., Dean E.J., et al.* AKT Inhibition in Solid Tumors With AKT1 Mutations. J Clin Oncol. 2017; 35(20): 2251-9.

3. *Garrido-Ramos M.A.* Satellite DNA: An Evolving Topic. Genes (Basel). 2017; 8(9).

4. *Bonneville R., Krook M.A., Chen H.Z., Smith A., Samorodnitsky E., Wing M.R., et al.* Detection of Microsatellite Instability Biomarkers via Next-Generation Sequencing. Methods Mol Biol. 2020; 2055: 119-32.

5. *Cheah P.L., Li J., Looi L.M., Koh C.C., Lau T.P., Chang S.W., et al.* Screening for microsatellite instability in colorectal carcinoma: Practical utility of immunohistochemistry and PCR with fragment analysis in a diagnostic histopathology setting. Malays J Pathol. 2019; 41(2): 91-100.

6. *Arulananda S., Thapa B., Walkiewicz M., Zapparoli G.V., Williams D.S., Dobrovic A., et al.* Mismatch Repair Protein Defects and Microsatellite Instability in Malignant Pleural Mesothelioma. J Thorac Oncol. 2018; 13(10): 1588-94.

7. *Hempelmann J.A., Lockwood C.M., Konnick E.Q., Schweizer M.T., Antonarakis E.S., Lotan T.L., et al.* Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. J Immunother Cancer. 2018; 6(1): 29.

8. *Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., Aparicio S.A., Behjati S., Biankin A.V., et al.* Signatures of mutational processes in human cancer. Nature. 2013; 500(7463): 415-21.

9. *Shia J., Holck S., Depetris G., Greenson J.K., Klimstra D.S.* Lynch syndrome-associated neoplasms: a discussion on histopathology and immunohistochemistry. Fam Cancer. 2013; 12(2): 241-60.

10. *Ribic C.M., Sargent D.J., Moore M.J., Thibodeau S.N., French A.J., Goldberg R.M., et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med. 2003; 349(3): 247-57.

11. *Colle R., Cohen R., Cochereau D., Duval A., Lascols O., Lopez-Trabada D., et al.* Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. Bull Cancer. 2017; 104(1): 42-51.

12. *Venderbosch S., Nagtegaal I.D., Maughan T.S., Smith C.G., Cheadle J.P., Fisher D., et al.* Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res. 2014; 20(20): 5322-30.

13. *Lochhead P., Kuchiba A., Imamura Y., Liao X., Yamauchi M., Nishihara R., et al.* Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. J Natl Cancer Inst. 2013; 105(15): 1151-6.

14. *Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Eshleman J.R.* Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. Clin Cancer Res. 2016; 22(4): 813-20.

15. *Strickler J.H., Hanks B.A., Khasraw M.* Tumor Mutational Burden as a Predictor of Immunotherapy Response: Is More Always Better? Clin Cancer Res. 2021; 27(5): 1236-41.

16. *Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015; 372(26): 2509-20.

17. *McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R., Ramskov S., Lyngaa R., Saini S.K., et al.* Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. Science. 2016; 351(6280): 1463-9.

18. *Kim H., Zheng S., Amini S.S., Virk S.M., Mikkelsen T., Brat D.J., et al.* Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution. Genome Res. 2015; 25(3): 316-27.

19. *Chan T.A., Yarchoan M., Jaffee E., Swanton C., Quezada S.A., Stenzinger A., et al.* Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. Ann Oncol. 2019; 30(1): 44-56.

20. *Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M.* Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. N Engl J Med. 2017; 377(25): 2500-1.
21. *Meiri E., Garrett-Mayer E., Halabi S., Mangat P.K., Shrestha S., Ahn E.R., et al.* Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(4_suppl): 133.
22. *Chen E.X., Jonker D.J., Loree J.M., Kennecke H.F., Berry S.R., Couture F., et al.* 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; 6(6): 831-8.
23. *Fukuoka S., Hara H., Takahashi N., Kojima T., Kawazoe A., Asayama M., et al.* Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). J Clin Oncol. 2020; 38(18): 2053-61.
24. *Slansky J.E., Spellman P.T.* Alternative Splicing in Tumors – A Path to Immunogenicity? N Engl J Med. 2019; 380(9): 877-80.
25. *Pulciani S., Santos E., Lauver A.V., Long L.K., Aaronson S.A., Barbacid M.* Oncogenes in solid human tumours. Nature. 1982; 300(5892): 539-42.
26. *Martin-Zanca D., Hughes S.H., Barbacid M.* A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. Nature. 1986; 319(6056): 743-8.
27. *Bracconi P., Andres C., Ndiaye A.* Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature. Int J Pharm. 2003; 262(1-2):.109-24.
28. *Deinhardt K., Chao M.V.* Trk receptors. Handb Exp Pharmacol. 2014; 220: 103-19.
29. *Geiger T.R., Song J.Y., Rosado A., Peeper D.S.* Functional characterization of human cancer-derived TRKB mutations. PLoS One. 2011; 6(2): e16871.
30. *Harada T., Yatabe Y., Takeshita M., Koga T., Yano T., Wang Y., et al.* Role and relevance of TrkB mutations and expression in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2011; 17(9): 2638-45.
31. *Reuther G.W., Lambert Q.T., Caligiuri M.A., Der C.J.* Identification and characterization of an activating TrkA deletion mutation in acute myeloid leukemia. Mol Cell Biol. 2000; 20(23): 8655-66.
32. *Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C.* TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov. 2015; 5(1): 25-34.
33. *Knezevich S.R., McFadden D.E., Tao W., Lim J.F., Sorensen P.H.* A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. Nat Genet. 1998; 18(2): 184-7.
34. *Cocco E., Scaltriti M., Drilon A.* NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018; 15(12): 731-47.
35. *Drilon A., Li G., Dogan S., Gounder M., Shen R., Arcila M., et al.* What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). Ann Oncol. 2016; 27(5): 920-6.
36. *Halalsheh H., McCarville M.B., Neel M., Reynolds M., Cox M.C., Pappo A.S.* Dramatic bone remodeling following larotrectinib administration for bone metastasis in a patient with TRK fusion congenital mesoblastic nephroma. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65(10): e27271.
37. *Davis J.L., Lockwood C.M., Albert C.M., Tsuchiya K., Hawkins D.S., Rudzinski E.R.* Infantile NTRK-associated Mesenchymal Tumors. Pediatr Dev Pathol. 2018; 21(1): 68-78.
38. *Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M., et al.* Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2018; 19(5): 705-14.
39. *Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S.* NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. ESMO Open. 2016; 1(2): e000023.
40. *Hechtman J.F., Benayed R., Hyman D.M., Drilon A., Zehir A., Frosina D., et al.* Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. Am J Surg Pathol. 2017;.41(11): 1547-51.
41. *Rudzinski E.R., Lockwood C.M., Stohr B.A., Vargas S.O., Sheridan R., Black J.O., et al.* Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. Am J Surg Pathol. 2018; 42(7): 927-35.
42. *Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., et al.* Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018; 378(8): 731-9.
43. *Menichincheri M., Ardini E., Magnaghi P., Avanzi N., Banfi P., Bossi R., et al.* Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. J Med Chem. 2016; 59(7): 3392-408.
44. *Drilon A., Nagasubramanian R., Blake J.F., Ku N., Tuch B.B., Ebata K., et al.* A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. Cancer Discov. 2017; 7(9): 963-72.
45. *Houben R., Becker J.C., Kappel A., Terheyden P., Brocker E.B., Goetz R., et al.* Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis. J Carcinog. 2004; 3: 6.
46. *Ikenoue T., Hikiba Y., Kanai F., Tanaka Y., Imamura J., Imamura T., et al.* Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. Cancer Res. 2003; 63(23): 8132-7.

47. *Lin K.L., Wang O.C., Zhang X.H., Dai X.X., Hu X.Q., Qu J.M.* The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. Ann Surg Oncol. 2010; 17(12): 3294-300.
48. *Naoki K., Chen T.H., Richards W.G., Sugarbaker D.J., Meyerson M.* Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. Cancer Res. 2002; 62(23): 7001-3.
49. *Sadlecki P., Walentowicz P., Bodnar M., Marszalek A., Grabiec M., Walentowicz-Sadlecka M.* Determination of BRAF V600E (VE1) protein expression and BRAF gene mutation status in codon 600 in borderline and low-grade ovarian cancers. Tumour Biol. 2017; 39(5): 1010428317706230.
50. *Cantwell-Dorris E.R., O'Leary J.J., Sheils O.M.* BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. Mol Cancer Ther. 2011; 10(3): 385-94.
51. *Robinson M.J., Cobb M.H.* Mitogen-activated protein kinase pathways. Curr Opin Cell Biol. 1997; 9(2): 180-6.
52. *Garnett M.J., Marais R.* Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. Cancer Cell. 2004; 6(4): 313-9.
53. *Yao Z., Yaeger R., Rodrik-Outmezguine V.S., Tao A., Torres N.M., Chang M.T., et al.* Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. Nature. 2017; 548(7666): 234-8.
54. *Lin Q., Zhang H., Ding H., Qian J., Lizaso A., Lin J., et al.* The association between BRAF mutation class and clinical features in BRAF-mutant Chinese non-small cell lung cancer patients. J Transl Med. 2019; 17(1): 298.
55. *Gunson T.H., Hashim N., Sharpe G.R.* Generalized lentiginosis, short stature, and multiple cutaneous nodules--quiz case. LEOPARD syndrome (LS) associated with multiple granular cell tumors (GCTs). Arch Dermatol. 2010; 146(3): 337-42.
56. *Urano Y., Asano T., Yoshimoto K., Iwahana H., Kubo Y., Kato S., et al.* Frequent p53 accumulation in the chronically sun-exposed epidermis and clonal expansion of p53 mutant cells in the epidermis adjacent to basal cell carcinoma. J Invest Dermatol. 1995; 104(6): 928-32.
57. *Rajagopalan H., Bardelli A., Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Velculescu V.E.* Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. Nature. 2002; 418(6901): 934.
58. *Weisenberger D.J., Siegmund K.D., Campan M., Young J., Long T.I., Faasse M.A., et al.* CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. Nat Genet. 2006; 38(7): 787-93.
59. *Paik P.K., Arcila M.E., Fara M., Sima C.S., Miller V.A., Kris M.G., et al.* Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. J Clin Oncol. 2011; 29(15): 2046-51.
60. *Brustugun O.T., Khattak A.M., Tromborg A.K., Beigi M., Beiske K., Lund-Iversen M., et al.* BRAF-mutations in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2014; 84(1): 36-8.
61. *Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., et al.* Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. J Thorac Oncol. 2014; 9(11): 1669-74.
62. *Marchetti A., Palma J.F., Felicioni L., De Pas T.M., Chiari R., Del Grammastro M., et al.* Early Prediction of Response to Tyrosine Kinase Inhibitors by Quantification of EGFR Mutations in Plasma of NSCLC Patients. J Thorac Oncol. 2015; 10(10): 1437-43.
63. *de Langen A.J., Smit E.F.* Therapeutic approach to treating patients with BRAF-mutant lung cancer: latest evidence and clinical implications. Ther Adv Med Oncol. 2017; 9(1): 46-58.
64. *Kinno T., Tsuta K., Shiraishi K., Mizukami T., Suzuki M., Yoshida A., et al.* Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. Ann Oncol. 2014; 25(1): 138-42.
65. *Chen D., Zhang L.Q., Huang J.F., Liu K., Chuai Z.R., Yang Z., et al.* BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014; 9(6): e101354.
66. *Baik C.S., Myall N.J., Wakelee H.A.* Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. Oncologist. 2017; 22(7): 786-96.
67. *Tissot C., Couraud S., Tanguy R., Bringuier P.P., Girard N., Souquet P.J.* Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. Lung Cancer. 2016; 91: 23-8.
68. *Cardarella S., Ogino A., Nishino M., Butaney M., Shen J., Lydon C., et al.* Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2013; 19(16): 4532-40.
69. *Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L., Gonzalez R., Pavlick A.C., Weber J.S., et al.* Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med. 2012; 366(8): 707-14.
70. *Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011; 364(26): 2507-16.
71. *Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A., Gonzalez R., Kefford R.F., Sosman J., et al.* Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012; 367(18): 1694-703.
72. *Shahjehan F., Kamatham S, Chandrasekharan C., Kasi P.M.* Binimetinib, encorafenib and cetuximab (BEACON Trial) combination therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. Drugs Today (Barc). 2019; 55(11): 683-93.
73. *Hauschild A., Ascierto P.A., Schadendorf D., Grob J.J., Ribas A., Kiecker F., et al.* Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. Eur J Cancer. 2020; 125: 114-20.
74. *Ribas A., Daud A., Pavlick A.C., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O., et al.* Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. Clin Cancer Res. 2020; 26(1): 46-53.
75. *Planchard D., Besse B., Groen H.J.M., Souquet P.J., Quoix E., Baik C.S., et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(7): 984-93.

© Н.М. Волков, 2021
УДК 616-006:615.37
ББК 55.6-589
DOI: 10.31917/2201022

НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ КОМБИНАЦИИ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Н.М. Волков

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

Медико-социальный институт (Санкт-Петербург, Россия)

NEW AND PROMISING IMMUNE ONCOLOGY DRUGS COMBINATIONS

Н.М. Волков
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Медико-социальный институт, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.
SPIN-код: 1605-0256.

N.M. Volkov
Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of medical care (Oncology), 197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya ul., 68a, Lit. A.
SPIN-code: 1605-0256.

Ввиду того, что в иммунотерапии опухолей пока ни одна новая молекула не доказала столь же высокой противоопухолевой эффективности, как ингибиторы CTLA-4 и PD-1/PD-L1, за последние годы направление исследований сместилось в сторону изучения комбинаций. Подавляющее большинство новых препаратов исследуются в сочетании с ингибиторами PD-1/PD-L1. В данной статье приведен обзор основных мишеней для терапевтического воздействия, изучаемых в настоящее время в комбинациях с ингибиторами иммунных контрольных точек, таких как Tim-3, LAG-3, TIGIT, OX-40, 4-1BB, STING, TGF-β, некоторые метаболические каскады. Также дается представление о принципах индивидуализации комбинированных подходов в иммунотерапии опухолей и их перспективах.

Ключевые слова: *злокачественные опухоли, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, комбинации.*

Given that no new immunotherapeutic drugs proved to be at least as effective as approved CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors during last years the focus of further immuno oncology (IO)development has shifted to the research on different drug combinations. Most of new immunotherapeutics are studied in combinations with PD-1/PD-L1 inhibitors. This paper reviews most perspective targets for therapeutic manipulations currently studied in combinations with immune check-point inhibitors, such as Tim-3, LAG-3, TIGIT, OX-40, 4-1BB, STING, TGF-*β*, as well as some metabolic pathways. Also the principles of individualized biology-tailored approaches to IO drugs combining are discussed.

Keywords: *malignant tumors, cancer immunotherapy, immune check-point inhibitors, combinations.*

«Уже сегодня развитие иммунотерапии опухолей сместилось от концепции амплификации иммунного ответа выше физиологического уровня к концепции исправления иммунного микроокружения опухоли и восстановления разомкнутого цикла противоопухолевого иммунитета».

Ингибиторы иммунных контрольных точек, заняли свое прочное место в повседневной практике терапии злокачественных опухолей и продолжают приобретать новые показания. Однако стоит заметить, что принципиально новых препаратов, направленных на новые мишени, не появилось в клинике с самого момента, когда было провозглашено начало новой эры противоопухолевой терапии и иммунотерапия стала отдельным самостоятельным лечебным подходом наравне с химиотерапией, гормонотерапией и таргетной терапией. Тогда возрождение интереса к противоопухолевой иммунотерапии было связано с появлением трех основных групп лечебных подходов: ингибиторов CTLA-4, ингибиторов PD-1 и технологии адоптивной терапии аутологичными Т-лимфоцитами, трансфецированными химерным антигенным рецептором [1]. С тех пор число исследований в области иммунотерапии опухолей увеличивалось лавинообразно. Однако, если оценивать ситуацию объективно, пока что прорывные результаты, которые мы можем применить в клинической практике, держатся на препаратах, которые были разработаны и начали внедряться уже почти 10 лет назад.

Пока ни одна новая молекула не доказала столь же высокой противоопухолевой эффективности, как ингибиторы CTLA-4 и PD-1/PD-L1, поэтому за последние годы направление клинических исследований сместилось в сторону изучения комбинаций. Подавляющее большинство новых препаратов исследуются в сочетании с ингибиторами PD-1/PD-L1. Так, мало того, что число исследований, включающих ингибиторы PD-1/PD-L1, увеличилосьс 2017 по 2019 год вдвое, на сегодняшний день 76% из них посвящено именно изучению комбинаций и тестирует 295 различных мишеней [2], некоторые из которых, наиболее изученные, будут рассмотрены ниже подробнее.

Ввиду успеха ингибиторов иммунных контрольных точек CTLA-4 и PD-1/PD-L1, представляющих собой молекулы, регулирующие функции Т-лимфоцитов, наибольший интерес ученых оказался сконцентрирован на поиске перспективных альтернативных мишеней с аналогичными функциями (рис. 1).

Все эти молекулы показали значимую роль в регуляции иммунного ответа в лаборатории, однако, только для некоторых из них уже получены первые данные клинических исследований.

Альтернативные молекулы иммунных контрольных точек

Идея использования комбинаций ингибиторов PD-1/PD-L1 с препаратами, блокирующими альтернативные молекулы негативного контроля иммунных

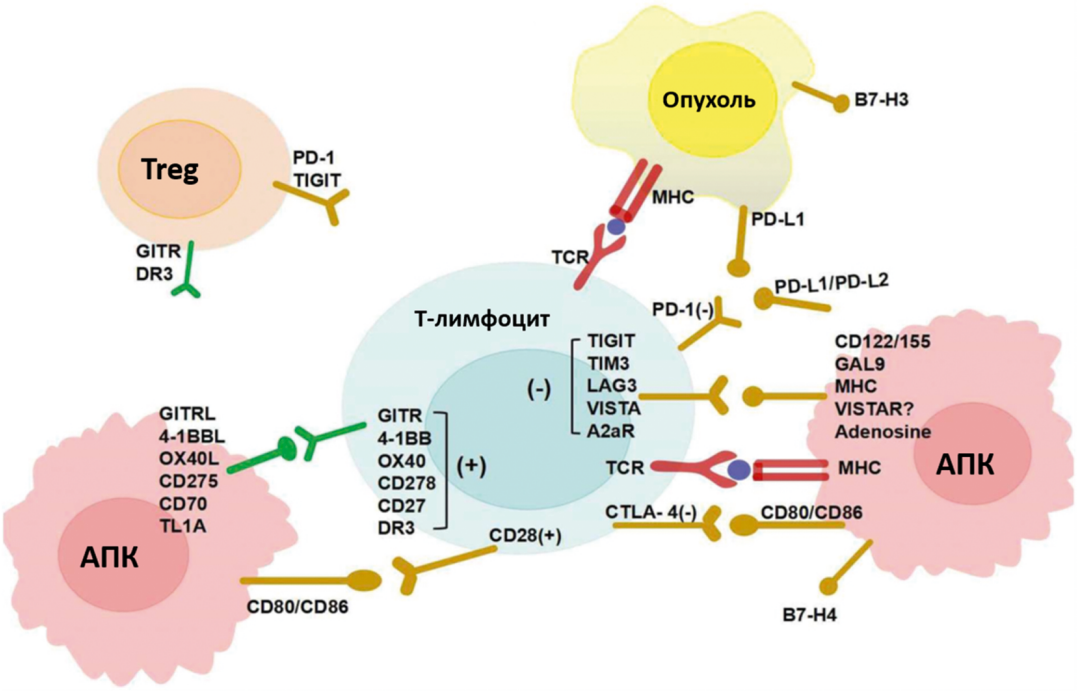

Рис. 1. Сигнальные молекулы, регулирующие функции Т-лимфоцитов (адаптировано из [3]). АПК – антигенпрезентирующая клетка; Treg – регуляторный Т-лимфоцит

клеток основывается на многочисленных наблюдениях активации этих альтернативных путей в ответ на стандартную иммунотерапию, и особенно при развитии резистентности. Кроме того, экспрессия этих молекул обратно коррелирует с ответом опухоли на иммунотерапию. Из этого следует, что блокирование сразу нескольких негативных регуляторов должно эффективнее активировать Т-клеточный ответ.

Tim-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3) – поверхностный рецептор из семейства иммуноглобулинов, экспрессируемый на различных клетках, включая CD4+, CD8+ Т-лимфоциты, регуляторные Т-клетки (Treg), Th17, дендритные клетки, В-лимфоциты, макрофаги, натуральные киллеры [4]. Взаимодействие Tim-3 с различными лигандами приводит к ряду эффектов, таких как активация кросс-презентации дендритными клетками, угнетение врожденного иммунного ответа на нуклеиновые кислоты, индукция апоптоза Th1 клеток, развитие толерантности Т-клеток. В связи со способностью индуцировать истощение иммунных клеток Tim-3 считается ингибирующим представителем регуляторных молекул иммунных контрольных точек [5]. Показана высокая экспрессия Tim-3 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах, причем этот рецептор часто ко-экспрессируется с PD-1, при этом высокая экспрессия его на CD4+ лимфоцитах определяет плохой прогноз у пациентов [6]. В предклинических исследованиях показано, что экспрессия Tim-3 повышается после воздействия на опухоль ингибиторов PD-1, что указывает на вероятную роль рецептора в развитии резистентности к блокаде PD-1 [7, 8]. Также в лабораторных экспериментах блокада Tim-3 как в монорежиме, так и в комбинации с антителами к PD-1 или CTLA-4, показала противоопухолевый эффект [5, 9].

В исследовании II фазы изучали комбинацию антитела против Tim-3MBG453 и спартализумаба (анти-PD-1) у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и меланомой с прогрессированием заболевания после терапии атни-PD-1/PD-L1. Исследование показало некоторую, хоть и весьма ограниченную, эффективность. У 3/16 (18,8%) больных меланомой и 7/17 (41,2%) больных НМРЛ отмечена стабилизация заболевания [10]. Исследования MBG453 и других ингибиторов Tim-3 при различных опухолях как в монотерапии, так и в комбинациях продолжаются.

LAG-3 (Lymphocyte-activation Gene-3, ген активации лимфоцитов 3, CD223) этот рансмембранный белок, связывающийся с молекулой главного комплекса гистосовместимости II класса (MHCII), а также с некоторыми другими лигандами [11]. Эта молекула экспрессируется вместе с PD-1 на активированных CD8+ Т-лимфоцитах, натуральных Т-киллерахи Treg [12]. Интерес к этой молекуле как мишени для терапии основывается на данных об ассоциации высокой ее экспрессии с меньшей выживаемостью на фоне иммунотерапии анти-PD-1, а также о повышении экспрессии при развитии приобретенной резистентности к этим препаратам [11].

Изучаются, в основном, комбинации антител к LAG-3 с ингибиторами PD-1. Так, в исследовании препарата BMS-986016 (моноклональное антитело IgG4 к LAG-3) в комбинации с ниволумабом у больных меланомой с прогрессированием после анти-PD-1/PD-L1 терапии, 70% из которых также получали анти-CTLA-4 антитела, а половина больных получила 3 и более линии терапии, частота объективных ответов и контроля над заболеванием составила 16% и 45%, соответственно [13].

Интерес представляют также первые результаты изучения нового препарата MGD013, представленные на конгрессе ASCOв 2020 году. Препарат является биспецифическим антителом, связывающим одновременно LAG-3 и PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов. Причем, invitro показано его преимущество по сравнению с комбинацией отдельных антител к тем же мишеням в способности активировать Т-лимфоциты. Исследование I фазы с расширенными когортами показало возможность достижения противоопухолевых эффектов при различных злокачественных опухолях,в том числе, трижды негативном раке молочной железы, раке яичников и раке легкого, у больных, ранее получавших лечение. Особенно многообещающие результаты получены в когорте, включавшей пациентов с рефрактерными к анти-HER2 терапии солидными опухолями, в которой MGD013 применялся в комбинации с маргетуксимабом (анти-HER2 антитело с модифицированным Fc-фрагментом). Объективный ответ достигнут у 6/14 (42,9%) пациентов [14].

TIGIT (T-cell immunoglobulin and ITIM domain) – коингибирующий рецептор, экспрессируемый преимущественно на иммунных клетках, включая натуральные киллеры, эффекторные Т-клеткии Т-клетки памяти, атакже Treg [15]. Лиганды TIGIT – CD155 (PVR) и CD112 (нектин-2) экспрессируются на антиген-презентирующих клетках, Т-лимфоцитах и клетках опухоли. Подобно CTLA-4 и CD28 TIGITвыступает в роли конкурирующего ингибирующего сигнала и является антагонистом активирующего рецептора CD226, связывая те же лиганды, что и последний, а также подавляя функцию CD226 напрямую путем блокировки его димеризации [16]. В лабораторных исследованиях было показано, что блокада TIGIT как самостоятельно, так и в комбинации с блокадой PD-1, способна восстановить активность CD8+ Т-лимфоцитов, специфически уничтожающих опухоль [17, 18].

Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы CITY SCAPE, изучавшее применение антитела против TIGIT тираголумаба или плацебо в комбинации с атезолизумабом (анти-PD-L1) у больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥1%, ранее не получавших лечение, показало существенное преимущество в экспериментальной группе. Комбина-

ция выиграла в частоте объективных ответов (37,3% против 20,6%) и в выживаемости без прогрессирования (5,6 мес. против 3,9 мес.). Причем, при последующем анализе обнаружилось, что преимущество комбинации антител наблюдалось исключительно в группе больных с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках ≥50%. У них преимущество в частоте объективных ответов составило 66% против 24% [19].

Помимо описанных мишеней препараты, блокирующие еще несколько негативных регуляторов иммунного ответа (таких как VISTA, B7-H3, B7-H4, KIR, A2aR) изучаются также в комбинациях с ингибиторами CTLA-4 или PD-1/PD-L1 [3].

Ко-стимулирующие молекулы

OX40 или член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 4 (TNSFR4, CD134) является ко-стимулирующей молекулой Т-лимфоцитов. OX40 конститутивно экспрессируется на Treg, а на эффекторных Т-лимфоцитах его экспрессия индуцируется антигенной стимуляцией [20]. Взаимодействие рецептора с лигандом OX40L выполняет роль костимулирующего сигнала для активации CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, клональной экспансии, продукции цитокинов и формирования Т-клеток памяти [21]. Несколько агонистов OX40 в комбинациях с ингибиторами PD-1/PD-L1 в настоящее время находятся в клинических испытаниях [22]. На конгрессе ASCO в 2020 году представлены результаты исследования I фазы препарата этого класса MEDI0562 с дурвалумабом или тремелимумабом у больных с различными опухолями, получавших предшествующую терапию. В целом комбинации оказались умеренно эффективными, однако, в группе больных с опухолями шейки матки терапия исследуемым препаратом с дурвалумабом позволила достичь объективного ответа у 3 из 7 пациентов (43%), что численно превышает исторические данные об эффективности монотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 при этом заболевании [23].

Интересны результаты исследования на мышах внутриопухолевого введения CpG олигодезоксинукеотида (активирует антигенпрезентирующие клетки посредством рецептора TLR9) с агонистом OX40. Такой подход привел к выраженному противоопухолевому иммунному ответу, и, что интересно, комбинация CpG с агонистом OX40 оказалась более эффективна, чем комбинация с антителом против PD-L1 [24].

4-1BB еще один гликопротеин, член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 9 (TNSFR9), экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, дендритных клетках, натуральных киллерах, моноцитах, В-лимфоцитах и нейтрофилах [25]. Его стимуляция приводит к метаболической активации иммунных клеток и усилению противоопухолевого иммунного ответа. Однако в клинических исследованиях агонисты 4-1BB урелумаб и утомилумаб показали или высокую токсичность, или низкую эффективность, соответственно [26]. Изучение этих препаратов продолжается. В то же время, на сегодняшний день 4-1BB нашел свое применение в качестве костимулирующего домена в конструкциях химерных антигенных рецепторов. Добавление такого домена позволяет повысить активность и способность к персистенции трансфецированных Т-лимфоцитов [27].

Другие иммуномодуляторы

STING (Stimulator of Interferon Genes, стимулятор геновинтерферона) это компонент эндоплазматического ретикулюма, ответственный за продукцию интерферона I типа в фибробластах, макрофагах и дендритных клетках, индуцируемую в ответ на появление свободных двух-цепочечных разрывов ДНК а также некоторых ДНК-содержащих вирусов и бактерий [28]. Интерферон I типа функционирует как ауто- и паракринный стимулятор активности кросс-презентации антигенов дендритными клетками и активации Т-лимфоцитов. В исследованиях на лабораторных животных показано, что функционирование STING является неотъемлемым условием для успешного прайминга CD8+ Т-лимфоцитов [29]. На основании этого комбинированное использование агонистов STING сингибиторами иммунных контрольных точек представляется перспективной стратегией, так как стимуляция второго и третьего этапа цикла иммунного ответа потенциально способно конвертировать иммунно «холодные» опухоли.

Предварительные результаты исследования MK-1454, нуклеотидного агониста STING, вводимого в ткань опухоли, показали эффективность в комбинации с пембролизумабом у больных различными солидными опухолями. Объективные ответы получены у 24% больных, а контроль над заболеванием достигнут у 48% [30].

TGF-β – многофункциональный цитокин, играющий существенную роль как в физиологии самих опухолевых клеток, так и в регуляции иммунного ответа. Помимо того, что TGF-β является ключевым драйвером эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевых клетках, также этот цитокин подавляет функцию натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, активирует регуляторные Т-клетки. Обнаружено, что TGF-β ответственен за формирование так называемого «иммуновытесняющего» фенотипа опухолей, при котором инфильтрация лимфоцитами ограничена только стромой опухоли и не проникает в ее паренхиму, что не позволяет эффекторным Т-лимфоцитом достичь мишени. В этой ситуации терапия ингибиторами иммунных контрольных точек оказывается малоэффективной [31]. Логично, что блокирование каскада сигнализации TGF-β должно привести к реверсии иммуносупрессии в микроокружении опухоли. На сегодняшний день изучается ряд препаратов, направленных на блокаду этого цитокина, это и низкомолекулярные ингибиторы его рецептора и антитела и ловушки TGF-β [32].

Недавно опубликованы результаты лечения 80 больных НМРЛ, ранее получавших химиотерапию, в расширенной когорте исследования I фазы с препаратом бинтрафусп альфа, представляющего собой комплексную молекулу, включающую внеклеточный домен рецептора TGF-β (ловушка для цитокина) и антитело против PD-L1. Частота объективных ответов составила 17,5% и 25% при применении препарата в дозах 500 мг и 1200 мг, соответственно. А у больных с высокой (более 80%) экспрессией PD-L1 этот показатель достиг 86% [33].

Метаболизм

Как показывают исследования, иммунный ответ зависит в большой степени от метаболических процессов как в самих иммунных клетках, так и в опухоли, и они конкурируют за некоторые ресурсы в микроокружении опухоли [34]. В соответствии с этим, одним из направлений изучения комбинированных подходов в иммунотерапиио опухолей стали манипуляции над метаболическими процессами.

Некоторое время назад большие надежды связывались с воздействием на путь метаболизма триптофана-кинуренина-арил гидрокарбонового рецептора, являющегося основным путем катаболизма триптофана. Помимо деплеции триптофана, важно, что кинуренин активирует арил гидрокарбоновый рецептор, являющийся фактором транскрипции, экспрессируемым в иммунных клетках и при активации вызывающим эффект супрессии активности [35]. После многообещающих результатов предклинических и клинических испытаний ранних фаз препарата эпакадостат, блокирующего активность индоламин-2, 3-диоксигеназы 1 (IDO1), основного фермента катаболизма триптофана, большим разочарованием явилось исследование III фазы ECHO-301, которое не показало преимущества добавления препарата к пембролизумабу [36].Однако исследования препаратов, воздействующих на данный метаболический путь продолжаются.

Внеклеточный *аденозин*, как оказалось, также обладает выраженным иммуносупрессивным воздействием за счет влияния как на эффекторные, так и на регуляторные иммунные клетки. Аденозин высвобождается путем дефосфорилирования АТФ ферментами CD39 и CD73, которые экспрессируются на стромальных и иммунных клетках микроокружения опухоли [37]. Воздействие аденозина на его рецептор (A2AR) подаляет активацию Т-лимфоцитов и усиливает миелолидную супрессию иммунного ответа. Внастоящее время изучаются препараты, блокирующие рецептор A2AR и ферменты метаболизма аденозина (CD73). Так, в клинических исследованиях CPI-444, низкомолекулярного ингибитора рецептора аденозина A2AR отмечены объективные и клинические ответы у больных солидными опухолями, резистентными к ингибиторам иммунных контрольных точек [38]. Однако пока ожидаются данные, которые позволи ли бы судить о значимости применения препарата в комбинациях и о перспективах дальнейшей клинической разработки.

Также изучаются терапевтические подходы к манипуляции метаболизмом глютамина, нуклеиновых кислот и др.

Противоопухолевые вакцины

Противоопухолевые вакцины способны сенситизировать иммунную систему к опухолевым антигенам. Показано, что вакцины могут конвертировать иммунологически «холодные» опухоли в «горячие», а также стимулировать экспрессию PD-L1 [39]. Причем, синрегизм между вакцинами и ингибиторами иммунных контрольных точек может быть основан как на усилении инициации иммунного ответа при применении, например анти-CTLA4, та и на потенцировании эффекторной функции вакциноспецифичных лимфоцитов при добавлении PD-1/PD-L1 ингибиторов [40].

Интересны, например, предварительные результаты исследования I/II фазы аллогенной клеточной вакцины Viagenpumatucel-L у больных НМРЛ, ранее получавших ингибиторы иммунных контрольных точек. Вакцина в комбинации с ниволумабом показала весьма многообещающую эффективность с частотой объективных ответов 15% и частотой контроля над заболеванием 55%. Причем ответы были отмечены у больных с низким уровнем инфильтрации опухоли лимфоцитами или отсутствием экспрессии PD-L1 [41].

Начато множество исследований, изучающих комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек с вакцинами на основе клеток, пептидов, в том числе индивидуальных нео-антигенных, вирусов [22].

Перспективы индивидуализации

Отсутствие значимого дальнейшего прогресса в повышении эффективности иммунотерапии злокачественных опухолей а также лавинообразный рост числа новых потенциальных мишеней для воздействия привели к осознанию необходимости глубокого понимания механизмов, определяющих эффективный иммунный ответ и, что еще важнее, дефектов, препятствующих его развитию в каждой конкретной опухоли. В теории цикл противоопухолевого иммунного ответа известен и накоплена масса данных о возможных механизмах его нарушения, а также потенциальных способах их коррекции (табл. 1).

Уже сегодня развитие иммунотерапии опухолей сместилось от концепции амплификации иммунного ответа выше физиологического уровня к концепции исправления иммунного микроокружения опухоли и восстановления разомкнутого цикла противоопухолевого иммунитета [43].

Однако на сегодняшний день технологии еще далеки от возможности глубокой оценки всех особенностей иммунного ответа в каждой опухоли, и

Таблица 1.

Цикл противоопухолевого иммунного ответа, механизмы резистентности опухоли и иммунотерапевтические подходы (адаптировано из [42])

Этапы цикла противоопухолевого иммунного ответа	Механизмы ускользания опухоли от иммунного ответа	Исследуемые лечебные подходы, направленные на преодоление защиты опухоли от иммунного ответа
Деструкция опухолевых клеток и высвобождение антигенов	• Угнетение апоптоза • Дефекты эффекторных Т-клеток • Экспрессия ко-ингибирующих сигналов • Иммуносупрессивное микроокружение в опухоли • Низкая иммуногенность антигенов опухоли • Потеря антигенов или их презентации	• Химиотерапия • Лучевая терапия • Таргетная терапия • Фотодинамическая терапия • Вирусная терапия
Презентация опухолевых антигенов	• Дефект созревания макрофагов • Высокий уровень АМФ и аденозина • Высокий уровень секретируемых опухолью растворимых ингибирующих факторов (TGF-β, VEGF и др.) • Подавляющее микроокружение в опухоли • Супрессивные иммунные клетки (Treg и MDSC)	• Противоопухолевые вакцины • Вирусная терапия • Интерферон α • GM-CSF • Агонисты TLR • Агонисты STING • Анти-CD73 • Антагонисты A2AR
Прайминг и активация иммунных клеток	• Субоптимальная ко-стимуляция (OX40, 4-1BB и др.) • Низкая продукция стимулирующих цитокинов • Гиперактивность негативных регуляторов (CTLA-4 и др.) • Дефект созревания макрофагов	• Антитела против CTLA-4 • Интерлейкин-2 • Интерлейкин-12 • Антитела к CD27 • Антитела к OX40
Миграция иммунных клеток к очагам опухоли	• Дизрегуляция хемокинов и рецепторов хемокинов • Дисфункция сигнального каскада IFN/JAK/STAT	• Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором • Инфильтрирующие опухоль лимфоциты • Биспецифичные антитела, привлекающие Т-лимфоциты (BiTE)
Инфильтрация иммуных клеток в ткань опухоли	• Дефект васкуляризации опухоли • Дефект адгезии и экстравазации иммунных клеток • Индукция апоптоза иммунных клеток • Строма опухоли, препятствующая инфильтрации иммунными клетками	• Антиангиогенная терапия • Модуляция микроокружения в опухоли • Вирусная терапия • Внутриопухолевое введение цитокинов
Распознавание и уничтожение опухолевых клеток	• Избегание опухолью распознавания Т-клетками и цитолиза, опосредованного натуральными киллерами • Экспрессия ко-ингибирующих сигналов (PD-1/PD-L1, LAG-3, TIM-3 и др.) • Иммуносупрессивные клетки (Treg, M2 макрофаги, MDSC и др.) • Иммуносупрессивное микроокружение и цитокины (IDO, TGF-β, аденозин и др.)	• Анти-PD-1 • Анти-PD-L1 • Ингибиторы IDO • Анти-CD73 • Антагонисты A2AR • Химиотерапия • Лучевая терапия • Таргетная терапия • Фотодинамическая терапия • Вирусная терапия

АМФ – аденозин монофосфат; TGF-β – трансформирующий фактор роста бета; VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста; Treg – регуляторный Т-лимфоцит; MDSC – миелоидная клетка-супрессор; GM-CSF – колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов; TLR- Толл-подобные рецепторы.

мы вынуждены руководствоваться в клинике лишь отдельными предиктивными маркерами, такими как экспрессия PD-L1 или мутационная нагрузка в опухоли. Несмотря на это, анализ фенотипов инфильтрации опухолей иммунными клетками в совокупности с экспрессией PD-L1 уже позволяет классифицировать опухоли на несколько патогенетических типов иммунного ответа в микроокружении опухоли (TIME – Tumor Immunityinthe Micro Environment) [44]. По наличию или отсутствию инфильтрации опухоли лимфоцитами (ИОЛ) и экспрессии PD-L1 опухоли подразделяются на 4 типа: Тип 1 – ИОЛ«-», PD-L1«-»; Тип 2 – ИОЛ«+», PD-L1«+»; Тип 3 – ИОЛ«+», PD-L1«-»; Тип 4 – ИОЛ«-», PD-L1«+».

В опухолях без ИОЛ отсутствует иммунный ответ, что предполагает наличие дефектов высвобождения антигенов, презентации, прайминга и активации лимфоцитов или миграции их в очаг. В этом случае анти-PD-(L)1 может не работать в связи с отсутствием иммунного ответа, который эти препараты должны разблокировать. Большинство солидных опухолей имеют Тип 4 иммунного ответа по классификации TIME, что подчеркивает необходимость поиска рациональных комбинаций, позволяющих стимулировать ИОЛ, а также подавить механизмы иммуносупрессии, альтернативные PD-L1. Часто в опухолях типов 1 и 4 отсутствует большая мутационная и антигенная нагрузка, и необходимо в первую очередь стимулировать специфический ответ на опухолевые антигены (например, при помощи вакцин или синтетических подходов, как химерные антигенные рецепторы). С другой стороны, ИОЛ может отсутствовать просто из-за физического барьера за счет десмопластического характера стромы, как при раке поджелудочной железы.

В опухолях с ИОЛ иммунный ответ присутствует, но подавлен за счет различных механизмов иммуносупрессии в микроокружении. Отсутствие при этом экспрессии PD-L1 в опухолях типа 3 говорит о функционировании альтернативных механизмов иммуносупрессии. Однако, что интересно, к этому типу относится всего около 10% солидных опухолей.

В этой ситуации можно предполагать целесообразность применения ингибиторов альтернативных иммунных контрольных точек.

Таким образом, морфологическая классификация может дать косвенное представление о возможных нарушениях цикла противоопухолевого иммунного ответа и подсказать рациональные пути терапевтического воздействия, что безусловно должно стать принципом дальнейших исследований иммунотерапевтических комбинаций.

В настоящее время проводится несколько исследований с так называемым адаптивным или дизайном «зонта» (umbrellatrials), в которых изучаются различные комбинации иммуноонкологических препаратов, назначаемые в зависимости от молекулярных и морфологических характеристик опухоли. Подобный дизайн исследований, как мы надеемся позволит существенно повысить эффективность комбинаторных подходов в иммунотерапии злокачественных опухолей.

Список литературы

1. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // Science. – 2013. – Т. 342, № 6165. – С. 1432-3.

2. *Yu J.X. H.J.P., Oliva C., Neftelinov S.T., Hubbard-Lucey V.M., Tang J.* Trends in clinical development for PD-1/PD-L1 inhibitors // Nature Reviews Drug Discovery. – 2020. – Т. 19. – С. 163–164.

3. *Wang M., Liu Y., Cheng Y., Wei Y., Wei X.* Immune checkpoint blockade and its combination therapy with small-molecule inhibitors for cancer treatment // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. – 2019. – Т. 1871, № 2. – С. 199–224.

4. *Banerjee H., Kane L.P.* Immune regulation by Tim-3 // F1000Res. – 2018. – Т. 7. – С. 316.

5. *Du W., Yang M., Turner A., Xu C., Ferris R. L., Huang J., Kane L. P., Lu B.* TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action // Int J Mol Sci. – 2017. – Т. 18, № 3.

6. *Gao X., Zhu Y., Li G., Huang H., Zhang G., Wang F., Sun J., Yang Q., Zhang X., Lu B.* TIM-3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression // PLoS One. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. e30676.

7. *Shayan G., Srivastava R., Li J., Schmitt N., Kane L.P., Ferris R.L.* Adaptive resistance to anti-PD1 therapy by Tim-3 upregulation is mediated by the PI3K-Akt pathway in head and neck cancer // Oncoimmunology. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. e1261779.

8. *Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y., Herter-Sprie G.S., Buczkowski K.A., Richards W.G., Gandhi L., Redig A.J., Rodig S.J., Asahina H., Jones R.E., Kulkarni M.M., Kuraguchi M., Palakurthi S., Fecci P.E., Johnson B.E., Janne P.A., Engelman J.A., Gangadharan S.P., Costa D.B., Freeman G.J., Bueno R., Hodi F.S., Dranoff G., Wong K.K., Hammerman P.S.* Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints // Nat Commun. – 2016. – Т. 7. – С. 10501.

9. *Sakuishi K., Apetoh L., Sullivan J.M., Blazar B.R., Kuchroo V.K., Anderson A.C.* Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity // J Exp Med. – 2010. – Т. 207, № 10. – С. 2187–94.

10. *Mach N.C.G., Santoro M., Kim D.-W., Tai D.W.M., Hodi S., Wilgenhof S., Doi T., Longmire T., Sun H., Xyrafas A., Gutzwiller S., Manenti L., Lin C.-C.* Phase (Ph) II study of MBG453 + spartalizumab in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) and melanoma pretreated with anti–PD-1/L1 therapy // Annals of Oncology. – 2019. – T. 30, № Supplement 5. – C. v491–v492.

11. *Andrews L.P., Marciscano A.E., Drake C.G., Vignali D.A.* LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target // Immunol Rev. – 2017. – T. 276, № 1. – C. 80–96.

12. *Datar I., Sanmamed M.F., Wang J., Henick B.S., Choi J., Badri T., Dong W., Mani N., Toki M., Mejias L.D., Lozano M.D., Perez-Gracia J.L., Velcheti V., Hellmann M.D., Gainor J.F., McEachern K., Jenkins D., Syrigos K., Politi K., Gettinger S., Rimm D.L., Herbst R.S., Melero I., Chen L., Schalper K.A.* Expression Analysis and Significance of PD-1, LAG-3, and TIM-3 in Human Non-Small Cell Lung Cancer Using Spatially Resolved and Multiparametric Single-Cell Analysis // Clin Cancer Res. – 2019. – T. 25, № 15. – C. 4663–4673.

13. *Ascierto P.A.M., Bhatia S., Bono P., Sanborn R.E., Lipson E.J.* Initial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti–LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti–PD-1/PD-L1 therapy // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – T. 35, № 15, suppl. 9520.

14. *Luke J.J. P. M. R., Hamilton E.P. et al.* A Phase I, first-in-human, open-label, dose-escalation study of MGD013, a bispecific DARTmolecule binding PD-1 and LAG-3, in patients with unresectable or metastatic neoplasms // J. Clin. Oncol. – 2020. – T. 38, № Suppl. 15. – C. Abstract 3004.

15. *Chauvin J.M., Zarour H.M.* TIGIT in cancer immunotherapy // J Immunother Cancer. – 2020. – T. 8, № 2.

16. *Johnston R.J., Comps-Agrar L., Hackney J., Yu X., Huseni M., Yang Y., Park S., Javinal V., Chiu H., Irving B., Eaton D.L., Grogan J.L.* The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function // Cancer Cell. – 2014. – T. 26, № 6. – C. 923–937.

17. *Guillerey C., Harjunpaa H., Carrie N., Kassem S., Teo T., Miles K., Krumeich S., Weulersse M., Cuisinier M., Stannard K., Yu Y., Minnie S. A., Hill G.R., Dougall W.C., Avet-Loiseau H., Teng M.W.L., Nakamura K., Martinet L., Smyth M.J.* TIGIT immune checkpoint blockade restores CD8(+) T-cell immunity against multiple myeloma // Blood. – 2018. – T. 132, № 16. – C. 1689–1694.

18. *Zhang Q., Bi J., Zheng X., Chen Y., Wang H., Wu W., Wang Z., Wu Q., Peng H., Wei H., Sun R., Tian Z.* Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity // Nat Immunol. – 2018. – T. 19, № 7. – C. 723–732.

19. *Rodriguez-Abreu D.J.M., Hussein M.A., et al.* Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE) // J Clin Oncol. – 2020. – T. 38, № 15_suppl. – C. 9503.

20. *Polesso F., Sarker M., Weinberg A.D., Murray S.E., Moran A.E.* OX40 Agonist Tumor Immunotherapy Does Not Impact Regulatory T Cell Suppressive Function // J Immunol. – 2019. – T. 203, № 7. – C. 2011–2019.

21. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease // Immunity. – 2014. – T. 41, № 4. – C. 529-42.

22. *Passiglia F., Reale M.L., Cetoretta V., Novello S.* Immune-Checkpoint Inhibitors Combinations in Metastatic NSCLC: New Options on the Horizon? // Immunotargets Ther. – 2021. – T. 10. – C. 9–26.

23. *Goldman J.W. P.-P. S.A., Curti B., Pedersen K., Bauer T.M., Groenland S.L., Carvajal R.D., Chhaya V., Hammond S.A., Streicher K., Townsley D.M., Chae Y.K., Voortman J., Marabelle A., Powderly J.D.* Safety and tolerability of MEDI0562 in combination with durvalumab or tremelimumab in patients with advanced solid tumors // J Clin Oncol – 2020. – T. 38, № suppl. – C. abstr 3003.

24. *Sagiv-Barfi I., Czerwinski D.K., Levy S., Alam I.S., Mayer A.T., Gambhir S.S., Levy R.* Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy // Sci Transl Med. – 2018. – T. 10, № 426.

25. *Qi X., Li F., Wu Y., Cheng C., Han P., Wang J., Yang X.* Optimization of 4-1BB antibody for cancer immunotherapy by balancing agonistic strength with FcgammaR affinity // Nat Commun. – 2019. – T. 10, № 1. – C. 2141.

26. *Chu D.T., Bac N.D., Nguyen K.H., Tien N.L.B., Thanh V.V., Nga V.T., Ngoc V.T.N., Anh Dao D.T., Hoan L.N., Hung N.P., Trung Thu N.T., Pham V.H., Vu L.N., Pham T.A. V., Thimiri Govinda Raj D.B.* An Update on Anti-CD137 Antibodies in Immunotherapies for Cancer // Int J Mol Sci. – 2019. – T. 20, № 8.

27. *Guedan S., Posey A.D., Jr., Shaw C., Wing A., Da T., Patel P.R., McGettigan S.E., Casado-Medrano V., Kawalekar O.U., Uribe-Herranz M., Song D., Melenhorst J.J., Lacey S.F., Scholler J., Keith B., Young R.M., June C.H.* Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation // JCI Insight. – 2018. – T. 3, № 1.

28. *Ishikawa H., Ma Z., Barber G.N.* STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity // Nature. – 2009. – T. 461, № 7265. – C. 788-92.

29. *Dunn G.P., Bruce A.T., Sheehan K.C., Shankaran V., Uppaluri R., Bui J.D., Diamond M.S., Koebel C.M., Arthur C., White J.M., Schreiber R.D.* A critical function for type I interferons in cancer immunoediting // Nat Immunol. – 2005. – T. 6, № 7. – C. 722-9.

30. *Harrington K.J. B.J., Ingham M., Strauss J., Cemerski S., Wang M., Tse A., Khilnani A., Marabelle A., Golan T.* Preliminary results of the first-in-human (FIH) study of MK-1454, an agonist of stimulator of interferon genes (STING), as monotherapy or in combination with pembrolizumab (pembro) in patients with advanced solid tumors or lymphomas // Annals of Oncology. – 2018. – T. 29, № Suppl. 8. – C. viii712.

31. *Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., Kadel E.E., III, Koeppen H., Astarita J.L., Cubas R., Jhunjhunwala S., Banchereau R., Yang Y., Guan Y., Chalouni C., Ziai J., Senbabaoglu Y., Santoro S.,*

Sheinson D., Hung J., Giltnane J.M., Pierce A.A., Mesh K., Lianoglou S., Riegler J., Carano R.A.D., Eriksson P., Hoglund M., Somarriba L., Halligan D.L., van der Heijden M.S., Loriot Y., Rosenberg J.E., Fong L., Mellman I., Chen D.S., Green M., Derleth C., Fine G.D., Hegde P.S., Bourgon R., Powles T. TGFbeta attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells // Nature. – 2018. – Т. 554, № 7693. – С. 544–548.

32. *de Gramont A., Faivre S., Raymond E.* Novel TGF-beta inhibitors ready for prime time in onco-immunology // Oncoimmunology. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. e1257453.

33. *Paz-Ares L., Kim T.M., Vicente D., Felip E., Lee D.H., Lee K.H., Lin C.C., Flor M.J., Di Nicola M., Alvarez R.M., Dussault I., Helwig C., Ojalvo L.S., Gulley J.L., Cho B.C.* Bintrafusp Alfa, a Bifunctional Fusion Protein Targeting TGF-beta and PD-L1, in Second-Line Treatment of Patients With NSCLC: Results From an Expansion Cohort of a Phase 1 Trial // J Thorac Oncol. – 2020. – Т. 15, № 7. – С. 1210–1222.

34. *MacIver N.J., Michalek R.D., Rathmell J.C.* Metabolic regulation of T lymphocytes // Annu Rev Immunol. – 2013. – Т. 31. – С. 259-83.

35. *Cheong J.E., Sun L.* Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR Pathway for Cancer Immunotherapy - Challenges and Opportunities // Trends Pharmacol Sci. – 2018. – Т. 39, № 3. – С. 307–325.

36. *Muller A.J., Manfredi M.G., Zakharia Y., Prendergast G.C.* Inhibiting IDO pathways to treat cancer: lessons from the ECHO-301 trial and beyond // Semin Immunopathol. – 2019. – Т. 41, № 1. – С. 41–48.

37. *Leone R.D., Emens L.A.* Targeting adenosine for cancer immunotherapy // J Immunother Cancer. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 57.

38. *Fong L. FPM., Powderly J.D., Goldman J.W., Nemunaitis J.J., Luke J.J., Hellmann M.D., Kummar S., Doebele R.C., Mahadevan D., Gadgeel S.M., Hughes B.G.M., Markman B., Riese M.J., Brody J., Emens L.A., McCaffery I., Miller R.A., Laport G.* Safety and clinical activity of adenosine A2a receptor (A2aR) antagonist, CPI-444, in anti-PD1/PDL1 treatment-refractory renal cell (RCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) patients // Journal of Clinical Oncology – 2017. – Т. 35, № 15_suppl. – С. Abstr. 3004.

39. *Sahin U., Tureci O.* Personalized vaccines for cancer immunotherapy // Science. – 2018. – Т. 359, № 6382. – С. 1355–1360.

40. *Vermaelen K.* Vaccine Strategies to Improve Anti-cancer Cellular Immune Responses // Front Immunol. – 2019. – Т. 10. – С. 8.

41. *Morgensztern D. SRE, Bazhenova L., Waqar S.N., McDermott L., Hutchins J., Rimm D.L., Raez L.E., Langer C.J., Cohen R.B.* Viagenpumatucel-L (HS-110) plus nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after checkpoint inhibitor treatment failure // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – Т. 37, № 15_suppl – С. Abstr. 9109.

42. *Pan C., Liu H., Robins E., Song W., Liu D., Li Z., Zheng L.* Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy // J Hematol Oncol. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 29.

43. *Sanmamed M.F., Chen L.* A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization // Cell. – 2018. – Т. 175, № 2. – С. 313-326.

44. *Zhang Y., Chen L.* Classification of Advanced Human Cancers Based on Tumor Immunity in the MicroEnvironment (TIME) for Cancer Immunotherapy // JAMA Oncol. – 2016. – Т. 2, № 11. – С. 1403–1404.

References

1. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science. 2013; 342(6165): 1432-3. doi: 10.1126/science.342.6165.1432.

2. *Yu J.X. HJP, Oliva C., Neftelinov S.T., Hubbard-Lucey V.M., Tang J.* Trends in clinical development for PD-1/PD-L1 inhibitors. Nature Reviews Drug Discovery. 2020; 19: 163-4. doi: https://doi.org/10.1038/d41573-019-00182-w.

3. *Wang M., Liu Y., Cheng Y., Wei Y., Wei X.* Immune checkpoint blockade and its combination therapy with small-molecule inhibitors for cancer treatment. Biochimica et biophysica acta Reviews on cancer. 2019; 1871(2): 199-224. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.12.002.

4. *Banerjee H., Kane L.P.* Immune regulation by Tim-3. F1000Research. 2018; 7: 316. doi: 10.12688/f1000research.13446.1.

5. *Du W., Yang M., Turner A., Xu C., Ferris R.L., Huang J., et al.* TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action. International journal of molecular sciences. 2017; 18(3). doi: 10.3390/ijms18030645.

6. *Gao X., Zhu Y., Li G., Huang H., Zhang G., Wang F., et al.* TIM-3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression. PloS one. 2012; 7(2): e30676. doi: 10.1371/journal.pone.0030676.

7. *Shayan G., Srivastava R., Li J., Schmitt N., Kane L.P., Ferris R.L.* Adaptive resistance to anti-PD1 therapy by Tim-3 upregulation is mediated by the PI3K-Akt pathway in head and neck cancer. Oncoimmunology. 2017; 6(1): e1261779. doi: 10.1080/2162402X.2016.1261779.

8. *Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y., Herter-Sprie G.S., Buczkowski K.A., Richards W.G., et al.* Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. Nature communications. 2016; 7: 10501. doi: 10.1038/ncomms10501.

9. *Sakuishi K., Apetoh L., Sullivan J.M., Blazar B.R., Kuchroo V.K., Anderson A.C.* Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. The Journal of experimental medicine. 2010; 207(10): 2187-94. doi: 10.1084/jem.20100643.

10. *Mach N. C.G., Santoro M., Kim D.-W., Tai D.W.M., Hodi S., Wilgenhof S., Doi T., Longmire T., Sun H., Xyrafas A., Gutzwiller S., Manenti L., Lin C.-C.* Phase (Ph) II study of MBG453 + spartalizumab in patients (pts) with non-small cell

lung cancer (NSCLC) and melanoma pretreated with anti–PD-1/L1 therapy. Annals of Oncology. 2019; 30(Supplement 5): v491-v2. doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz253.028.

11. *Andrews L.P., Marciscano A.E., Drake C.G., Vignali D.A.* LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target. Immunological reviews. 2017; 276(1): 80-96. doi: 10.1111/imr.12519.

12. *Datar I., Sanmamed M.F., Wang J., Henick B.S., Choi J., Badri T., et al.* Expression Analysis and Significance of PD-1, LAG-3, and TIM-3 in Human Non-Small Cell Lung Cancer Using Spatially Resolved and Multiparametric Single-Cell Analysis. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2019; 25(15): 4663-73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4142.

13. *Ascierto P.A. M., Bhatia S., Bono P., Sanborn R.E., Lipson E.J.* Initial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti–LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti–PD-1/PD-L1 therapy. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35(15, suppl.9520). doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9520.

14. *Luke J.J. PMR, Hamilton E.P. et al.* A Phase I, first-in-human, open-label, dose-escalation study of MGD013, a bispecific DARTmolecule binding PD-1 and LAG-3, in patients with unresectable or metastatic neoplasms. J Clin Oncol. 2020; 38(Suppl. 15): Abstract 3004. U.

15. *Chauvin J.M., Zarour H.M.* TIGIT in cancer immunotherapy. Journal for immunotherapy of cancer. 2020; 8(2). doi: 10.1136/jitc-2020-000957.

16. *Johnston R.J., Comps-Agrar L., Hackney J., Yu X., Huseni M., Yang Y., et al.* The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function. Cancer cell. 2014; 26(6): 923-37. doi: 10.1016/j.ccell.2014.10.018.

17. *Guillerey C., Harjunpaa H., Carrie N., Kassem S., Teo T., Miles K., et al.* TIGIT immune checkpoint blockade restores CD8(+) T-cell immunity against multiple myeloma. Blood. 2018; 132(16): 1689-94. doi: 10.1182/blood-2018-01-825265.

18. *Zhang Q., Bi J., Zheng X., Chen Y., Wang H., Wu W., et al.* Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. Nature immunology. 2018; 19(7): 723-32. doi: 10.1038/s41590-018-0132-0.

19. *Rodriguez-Abreu D. J.M., Hussein M.A., et al.* Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). J Clin Oncol. 2020; 38(15_suppl): 9503. doi: doi:10.1200/ JCO.2020.38.15_suppl.9503.

20. *Polesso F., Sarker M., Weinberg A.D., Murray S.E., Moran A.E.* OX40 Agonist Tumor Immunotherapy Does Not Impact Regulatory T Cell Suppressive Function. Journal of immunology. 2019; 203(7): 2011-9. doi: 10.4049/jimmunol.1900696.

21. *Crotty S.* T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. Immunity. 2014; 41(4): 529-42. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.004.

22. *Passiglia F., Reale M.L., Cetoretta V., Novello S.* Immune-Checkpoint Inhibitors Combinations in Metastatic NSCLC: New Options on the Horizon? ImmunoTargets and therapy. 2021; 10: 9-26. doi: 10.2147/ITT.S253581.

23. *Goldman J.W. P-PSA, Curti B., Pedersen K., Bauer T.M., Groenland S.L., Carvajal R.D., Chhaya V., Hammond S.A., Streicher K., Townsley D.M., Chae Y.K., Voortman J., Marabelle A., Powderly J.D.* Safety and tolerability of MEDI0562 in combination with durvalumab or tremelimumab in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2020; 38(suppl): abstr 3003. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3003.

24. *Sagiv-Barfi I., Czerwinski D.K., Levy S., Alam I.S., Mayer A.T., Gambhir S.S., et al.* Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy. Science translational medicine. 2018; 10 (426). doi: 10.1126/scitranslmed.aan4488.

25. *Qi X., Li F., Wu Y., Cheng C., Han P., Wang J., et al.* Optimization of 4-1BB antibody for cancer immunotherapy by balancing agonistic strength with FcgammaR affinity. Nature communications. 2019; 10(1): 2141. doi: 10.1038/s41467-019-10088-1.

26. *Chu D.T., Bac N.D., Nguyen K.H., Tien N.L.B., Thanh V.V., Nga V.T., et al.* An Update on Anti-CD137 Antibodies in Immunotherapies for Cancer. International journal of molecular sciences. 2019; 20(8). doi: 10.3390/ijms20081822.

27. *Guedan S., Posey A.D., Jr., Shaw C., Wing A., Da T., Patel P.R., et al.* Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation. JCI insight. 2018; 3(1). doi: 10.1172/jci.insight.96976.

28. *Ishikawa H., Ma Z., Barber G.N.* STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. Nature. 2009; 461(7265): 788-92. doi: 10.1038/nature08476.

29. *Dunn G.P., Bruce A.T., Sheehan K.C., Shankaran V., Uppaluri R., Bui J.D., et al.* A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. Nature immunology. 2005; 6(7): 722-9. doi: 10.1038/ni1213.

30. *Harrington K.J. B.J., Ingham M., Strauss J., Cemerski S., Wang M., Tse A., Khilnani A., Marabelle A., Golan T.* Preliminary results of the first-in-human (FIH) study of MK-1454, an agonist of stimulator of interferon genes (STING), as monotherapy or in combination with pembrolizumab (pembro) in patients with advanced solid tumors or lymphomas. Annals of Oncology. 2018; 29(Suppl. 8): viii712. doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.015.

31. *Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., et al.* TGFbeta attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature. 2018;554(7693):544-8. doi: 10.1038/nature25501.

32. *de Gramont A., Faivre S., Raymond E.* Novel TGF-beta inhibitors ready for prime time in onco-immunology. Oncoimmunology. 2017; 6(1): e1257453. doi: 10.1080/2162402X.2016.1257453.

33. *Paz-Ares L., Kim T.M., Vicente D., Felip E., Lee D.H., Lee K.H., et al.* Bintrafusp Alfa, a Bifunctional Fusion Protein Targeting TGF-beta and PD-L1, in Second-Line Treatment of Patients With NSCLC: Results From an Expansion Cohort of a Phase 1 Trial. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2020; 15(7): 1210-22. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.003.

34. *MacIver N.J., Michalek R.D., Rathmell J.C.* Metabolic regulation of T lymphocytes. Annual review of immunology. 2013; 31: 259-83. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095956.

35. *Cheong J.E., Sun L.* Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR Pathway for Cancer Immunotherapy – Challenges and Opportunities. Trends in pharmacological sciences. 2018; 39(3): 307-25. doi: 10.1016/j.tips.2017.11.007.

36. *Muller A.J., Manfredi M.G., Zakharia Y., Prendergast G.C.* Inhibiting IDO pathways to treat cancer: lessons from the ECHO-301 trial and beyond. Seminars in immunopathology. 2019; 41(1): 41-8. doi: 10.1007/s00281-018-0702-0.

37. *Leone R.D., Emens L.A.* Targeting adenosine for cancer immunotherapy. Journal for immunotherapy of cancer. 2018; 6(1): 57. doi: 10.1186/s40425-018-0360-8.

38. *Fong L. FPM, Powderly J.D., Goldman J.W., Nemunaitis J.J., Luke J.J., Hellmann M.D., Kummar S., Doebele R.C., Mahadevan D., Gadgeel S.M., Hughes B.G.M., Markman B., Riese M.J., Brody J., Emens L.A., McCaffery I., Miller R.A., Laport G.* Safety and clinical activity of adenosine A2a receptor (A2aR) antagonist, CPI-444, in anti-PD1/PDL1 treatment-refractory renal cell (RCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. Journal of Clinical Oncology 2017; 35(15_suppl): Abstr. 3004. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3004.

39. *Sahin U., Tureci O.* Personalized vaccines for cancer immunotherapy. Science. 2018; 359(6382): 1355-60. doi: 10.1126/science.aar7112.

40. *Vermaelen K.* Vaccine Strategies to Improve Anti-cancer Cellular Immune Responses. Frontiers in immunology. 2019;10:8. doi: 10.3389/fimmu.2019.00008.

41. *Morgensztern D. SRE, Bazhenova L., Waqar S.N., McDermott L., Hutchins J., Rimm D.L., Raez L.E., Langer C.J., Cohen R.B.* Viagenpumatucel-L (HS-110) plus nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after checkpoint inhibitor treatment failure. Journal of Clinical Oncology. 2019; 37(15_suppl): Abstr. 9109. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9109

42. *Pan C., Liu H., Robins E., Song W., Liu D., Li Z., et al.* Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy. Journal of hematology & oncology. 2020; 13(1): 29. doi: 10.1186/s13045-020-00862-w.

43. *Sanmamed M.F., Chen L.* A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. Cell. 2018; 175(2): 313-26. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.035.

44. *Zhang Y., Chen L.* Classification of Advanced Human Cancers Based on Tumor Immunity in the Micro Environment (TIME) for Cancer Immunotherapy. JAMA oncology. 2016; 2(11): 1403-4. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2450.

© В.А. Чубенко, 2021
УДК 616-006:[615.37+615.28]
ББК 55.6-5
DOI: 10.31917/2201033

Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) (Санкт-Петербург, Россия)

КОМБИНАЦИИ ИММУНОТЕРАПИИ И ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ

В.А. Чубенко

COMBINATIONS OF IMMUNOTHERAPY AND OTHER DRUGS

В.А. Чубенко
Кандидат медицинских наук,
заведующий отделением химиотерапии солидных опухолей,
СПбКНПЦСВМП (о),
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный-2,
ул. Ленинградская ул., 68 А, Лит. А.

V.A. Chubenko
Candidate of Medicine,
Head of Chemotherapy Department,
St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological),
197758, St. Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.

На сегодняшний день перспективным направлением является изучение комбинации лекарственных стратегий, влияющих на различные звенья патогенеза злокачественных новообразований. В основу терапевтической эффективности различных стратегий лекарственного лечения, таких как химиотерапия или таргетная терапия, помимо основного механизма действия (воздействие на генетический аппарат клетки или блокада сигнального каскада) подключается и иммунологический компонент. В этой связи новые комбинации препаратов с ингибиторами контрольных точек позволяют влиять как непосредственно на опухолевые клетки, так и на их микроокружение. Безусловно, это, в ряде случаев, приводит к значительному контролю злокачественного роста и увеличению продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: *таргетная терапия, химиотерапия, ингибиторы контрольных точек, продолжительность жизни.*

The challenging direction is the combinations of the treatment strategies affecting the various pathogenesis pathways of the malignant neoplasms. In addition to the main mechanism of action (impact on the nucleus or blockade of the cell signalling), the immunological component is included in the basis of the therapeutic effectiveness of the chemotherapy or targeted therapy. In this regard, new approaches with the checkpoint inhibitors make it possible to affect both directly the tumour cells and their microenvironment. Undoubtedly, this leads to the significant control of tumour growth and increased overall survival.

Keywords: *Target therapy, chemotherapy, check-point inhibitors, overall survival.*

На сегодняшний день стратегии лекарственного лечения основаны на понимании отдельных механизмов патогенеза в развитии злокачественных опухолей [1]. К ним относятся: 1) влияние на генетический аппарат клетки – химиотерапия; 2) поиск «драйверного» сигнала пролиферации, дифференцировки, инвазии или метастазирования – «таргетная» терапия; 3) воздействие на микроокружение – подавление ангиогенеза,

иммунотерапия; 4) изменение энергетического метаболизма – ингибиторы гликолиза и глутаминолиза, эпигенетическая терапия; 5) регуляция функции стволовых опухолевых клеток. Очевидно, что применение одного терапевтического метода не приведет к значимому влиянию с точки зрения контроля роста опухоли и продолжительности жизни больных в связи с развитием механизмов резистентности (табл. 1).

В этой связи перспективным направлением является изучение комбинации лекарственных стратегий, влияющих на различные звенья патогенеза злокачественных новообразований. Огромное значение на сегодняшний день в практике клинического онколога занимает иммунотерапия, которая позволяет клеткам иммунной системы больного распознавать опухолевые антигены. Это приводит к возможному длительному контролю роста новообразований и, в ряде случаев, излечению пациента. На сегодняшний день новая группа препаратов, check-point ингибиторы (или ингибиторы контрольных точек), входят в международные рекомендации лечения большинства злокачественных опухолей. В данном обзоре мы рассмотрим теоретические предпосылки, клиническую эффективность и перспективы применения комбинации иммунотерапии с таргетной и химиотерапией.

Комбинация иммунотерапии и таргетной терапии

Теоретические предпосылки. Идея назначения таргетной терапии заключается в блокаде основных биохимических или сигнальных путей, которые необходимы для пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток [2]. В результате в клинической практике мы можем увидеть значительный регресс метастатических очагов на фоне приема таргетных препаратов в определенных молекулярно-генетических подгруппах больных. Первым ингибитором тирозин-киназных белков (BCR-ABL) в клинической практике был иматиниб мезилат, который приводил к полному цитогенетическому регрессу у 76% больных хроническим миелолейкозом. В дальнейшем в арсенал онколога вошли ингибиторы EGFR, BRAF, ALK, KIT, HER2/neuи др. Особенностью применения данных препаратов является выраженный первоначальный ответ опухоли на лечение, за которым, к сожалению, следует развитие прогрессирования болезни в связи с появлением клонов злокачественных клеток, устойчивых к лекарственной терапии, как правило, в связи с развитием вторичных генетических нарушений в пределах блокированного сигнального пути либо активацией «обходных» биохимических каскадов [2].

С другой стороны, на сегодняшний день в клинической практике мы наблюдаем длительный контроль (более 5 лет) над опухолевым процессом у ряда больных, например метастатической меланомой, на фоне применения иммунотерапевтических препаратов (ниволумаб, пембролизумаб и ипилимумаб) [3]. В этой связи логично предположить, что две стратегии (таргетная и иммунологическая) могут взаимно дополнять друг друга в лечении злокачественных новообразований. Предпосылками подобного направления являются: 1. Снижение опухоль-опосредованной иммуносупрессии в связи с выраженным объективным ответом на фоне целенаправленной терапии; 2. Снижение онкогенной зависимости («oncogene addiction») и активация Т-клеток в связи с уменьшением объема опухолевой массы; 3. Увеличение числа опухолевых антигенов на фоне гибели клеток; 4. Активация дендритных клетоки цитотоксических Т-лимфоцитов; 5. Снижение активности FOXP3$^+$Трег-клеток и клеток-супрессоров миелоидного ряда (MDSCs); 6. Стимуляция дифференцировки Т-лимфоцитов. Влияние таргетных препаратов на иммунную систему представлено в таблице 2 [2, 4, 5].

Таким образом, иммунотерапевтический подход может консолидировать драматический эффект таргетной терапии, сохраняя его за счет преодоления возможной резистентности [2]. Основными вопросами, требующими дополнительного изучения, являются время, доза и последовательность применения ингибиторов тирозин-киназ и контрольных точек при конкретных нозологиях, поскольку они будут определять общий противоопухолевый ответ и потенциальную токсичность комбинированного подхода. Кроме того, не менее важным является понимание молекулярных основ развития иммунного ответа с учетом блокады того или иного сигнального пути в злокачественной клетке.

Клиническая эффективность таргетной и иммунотерапии. Впервые эффективность комбинированного подхода была продемонстрирована при раке почки. В двух исследованиях сочетание акситиниба в комбинации с анти-PD-1 или анти-PD-L1 препаратами имело преимущество по сравнению с монотерапией. При этом интересно отметить, что другие ингибиторы тирозинкиназ, менее специфичные к рецептору

Таблица 1.

Медиана общей выживаемости больных диссеминированными злокачественными новообразованиями в зависимости от лекарственной стратегии

Локализация	Химиотерапия	Таргетная терапия	Иммунотерапия
Меланома	6,4 мес.	31,8 мес.	38,6 мес.
НМРЛ[x]	11,1 мес.	38,6 мес.	26,3 мес.
Рак толстой кишки	30,5 мес.	9,3 мес.	16,5 мес.[xx]

[x] – немелкоклеточный рак легкого; [xx] – время до прогрессирования.

Таблица 2.

Эффект таргетной терапии на иммунную систему

Препарат	Эффект на иммунную систему
Сунитиниб	Блокада STAT3, снижение активности Treг-клеток и клеток-супрессоров миелоидного ряда (MDSCs)
Иматиниб	Блокада IDO, снижение активности Treг-клеток, активация взаимодействия дендритных клеток и NK-клеток, увеличение B-1 клеток и числа противоопухолевых карбогидратных антител
Вемурафениб	Повышение экспрессии gp100, MART1, снижение секреции иммуносупрессивных цитокинов
Трастузумаб	Повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов и антителозависимой цитотоксичности, увеличение секреции ИФН-гамма NK-клетками, активация дендритных клеток за счет Fc-фрагмента и костимулирующих молекул CD40, 80,86
Бевацизумаб	Повышение активности дендритных клеток за счет снижения супрессорного влияния VEGF-A, снижение внутриопухолевой инфильтрации MDSCs и Treг-клеток, повышение Т-клеточной дифференцировки, стимуляция продукцииИФН-гамма и ФНО-альфа
Цетуксимаб	Активация антителозависимой цитотоксичности, повышение экспрессии MHCI/II, активация дендритных клеток за счет Fc-фрагмента и костимулирующих молекул CD40, 80,86. В качестве иммуносупрессора – активация М-2 макрофагов
mTOR ингибиторы	Активация продукции ИФН-гамма CD8+-клетками, снижение IDO экспрессии и Treг-клеток, формирование клеток памяти
PARP ингибиторы	Увеличение числа неоантигенов, стимуляция cGAS-STING сигнального пути, что приводит к повышению синтеза ИФН, повышение экспрессии PD-L1, снижение внутриопухолевой инфильтрации MDSCs

эндотелиального фактора роста (сунитиниб или пазопаниб), и одновременное назначение ингибиторов контрольных точек не показали более эффективные результаты по сравнению с монотерапией. Кроме того, в подобных исследования отмечалась высокая частота клинически значимой токсичности [6]. Особое внимание заслуживает исследование CLEAR, опубликованное в этом году. Его идей было сравнить эффективность комбинированной таргетной и иммунотерапии с сочетанием таргетных препаратов или монотерапией ингибитором тирозин-киназ у больных диссеминированным раком почки, ранее не получавших никакой терапии. В итоге на фоне лечения целенаправленной и иммунотерапии был достигнут полный регресс опухоли у 16% больных. При этом медиана времени до прогрессирования была 23,9 месяца по сравнению с 9,2 месяцами в группе монотерапии [7].

В июне 2020 года были опубликованы результаты исследования Imspire150 при метастатической меланоме, которые показали преимущество тройной комбинации (вемурафениб, кобиметиниб и атезолизумаб) над таргетной терапией с точки зрения увеличения времени до прогрессирования с 10,6 до 15,1 месяцев и длительности ответа на лечение практически в 2 раза (с 12,6 до 21 месяца) [6].

Интересно отметить, что при меланоме BRAF-дикого типа преимущества комбинации MEK-ингибитора и иммунотерапии по сравнению с моноиммунотерапией не наблюдается. Подобные результаты были получены и при диссеминированном колоректальном раке, когда проводилось сравнение эффективности регорафениба и комбинации атезолизумаба и кобиметиниба [6]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии роли MEK-ингибитора при BRAF-диких опухолях и возможном его иммуномодулирующем эффекте. Аналогичные выводы можно сделать и о ингибиторе индоламин-2,3-диоксигеназы (эпакадостат) в комбинации с пембролизумабом. Оказалось, что, несмотря на теоретические предпосылки и преклинические положительные результаты, отсутствие эффективности данного препарата при меланоме в монорежиме не привело к усилению иммуноопосредованного эффекта [6].

Бевацизумаб в качестве монотерапии мало эффективен при гепатоцеллюлярном раке. Проведенные клинические исследования IIфазы комбинации анти-VEGF препарата с цитостатиками (гемцитабин, оксалиплатин) или таргетной терапией (эрлотиниб) демонстрируют медиану времени до прогрессирования и общей выживаемости 5,3 и 9,6 месяцев, соответственно [8]. В этой связи, учитывая возможное

влияние бевацизумаба на иммунную систему, интересным представляется комбинация с ингибиторами контрольных точек. В исследовании IMbrave150 сравнили эффективность атезолизумаба и бевацизумаба (336 больных) с сорафенибом (165 больных). Одногодичная выживаемость составила 67,2% в группе комбинации и 54,6% в группе монотерапии. Безусловно, подобная стратегия изменила парадигму лечения метастатического гепатоцеллюлярного рака [8].

Некоторые результаты клинических исследований комбинации иммуно- и таргетной терапии представлены в таблице 3 [4, 6, 8, 9].

Таким образом, комбинация таргетной и иммунотерапии в клинической практике представляет собой новую стратегию лекарственного лечения злокачественных опухолей. На сегодняшний день зарегистрировано более 100 клинических исследований, изучающих эффективность данного направления. Безусловно, практикующему онкологу необходимы дополнительные предиктивные биомаркеры для выбора наиболее оптимальных комбинаций. Кроме того, несмотря на возможное достижение длительного эффекта, необходимо принимать во внимание потенциальную токсичность комбинации препаратов, которая будет требовать тщательного мониторинга в связи с особыми побочными эффектами, характерными для каждого класса лекарственных средств.

Комбинация иммунотерапии и химиотерапии

Теоретические предпосылки. Помимо известного цитостатического механизма действия химиотерапевтические препараты могут влиять на функцию и активность иммунной системы [10, 11]. К механизмам иммунологического эффекта цитостатиков относятся [10, 12, 13]: 1. Стимуляция высвобождения неоантигенов на фоне гибели опухолевых клеток; 2. Повышение регуляции главного комплекса гистосовместимости I (MHCI); 3. Стимуляция активности антиген-представляющих клеток; 4. Снижение экспрессии PD-l/PD-L1; 5. Стимуляция иммунологической гибели клеток в связи с активацией биохимических процессов (HMGB-1 – high mobility group protein box, CRT – калретикулин, ATP – аденозин-3-фосфат, TLR4 – toll-likereceptor 4, TLR3, 7, 9, ANXA1); 6. Активация экспрессии генов ИФН I за счет стимуляции STING сигнального пути; 7. Ускорение дифференцировки Т-лимфоцитов; 8. Уменьшение инфильтрации MDSCs и Treg-клетками; 9. Активация NK-клеток за счет NKG2D-лигандов; 10. Увеличение на поверхности опухолевых клеток

Таблица 3.

Эффективность комбинации таргетной и иммунотерапии

Локализация	Комбинация	Препарат сравнения	Объективный ответ	HR для прогрессирования	HR для смерти	Исследование
ПКР[x]	пембролизумаб + акситиниб	сунитиниб	59.3% против 35,7% (p<0,001)	0,69 (0,57-0,84) (p<0,001)	0,53 (0,38-0,74) (p<0,0001)	Keynote-426
ПКР	авелумаб + акситиниб	сунитиниб	51.4% против 25,7%	0,69 (0,563-0,84) (p<0,0002)	-	JAVELIN renal 101
ПКР	пембролизумаб + ленватиниб	ленватиниб+ эверолимус и сунитиниб	–	0,65 (0,32-0,49) (p=0,001)	0,66 (0,49-0,88) (p=0,005)	CLEAR
Меланома	атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб	вемурафениб + кобиметиниб	66.3% против 65%	0,78 (0,63-0,97) (p=0,025)	0,85 (0,64-1,11) (p=0,23)	IMspire150
ЭР[xx]	пембролизумаб + ленватиниб	–	39,6% (24 недели оценка)	–	–	Keynote-146
ГЦР[xxx]	атезолизумаб + бевацизумаб	сорафениб	27% против 12% (p<0,0001)	0,59 (0,47-0,76) (p=0,0001)	0.58 (0,42-0,79) (p<0.001)	IMbrave150
ГЦР[xxx]	пембролизумаб + ленватиниб	–	36,7%	–	–	–
РМЖ	пембролизумаб + нирапариб	–	21% (при BRCA-мут)	–	–	Keynote-162

[x] – почечно-клеточный рак; [xx] – эндометриоидный рак;[xxx] – гепатоцеллюлярный рак.

TRAIL- и маннозо-6-фосфатных рецепторов; 11. Лимфопения, как элемент гематологической токсичности, приводит к стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-12, ФНО-альфа); 12. Регуляция дифференцировки макрофагов (соотношение М1/М2); 13. Изменение микрофлоры ЖКТ; 14. Снижение экспрессии эндогенных глюкокортикоидов. К цитостатикам, которые напрямую могут индуцировать иммуноопосредованную клеточную гибель, относятся циклофосфамид, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон и оксалиплатин [13]. Другие химиопрепараты, такие как цисплатин, гемцитабин, этопозид, способны индуцировать иммунный ответ косвенно, через альтернативные биохимические пути, активацию дендритных клеток и снижение инфильтрации опухолевой стромы иммуносупрессорными молекулами (MDSCs) [13]. Важное значение, с точки зрения, влияния на иммунную систему имеет доза и режим введения цитостатиков. Например, назначение циклофосфамида в стандартной терапевтической дозе с интервалом в 21–28 дней приводит к временной активации иммунной системы, достаточно высокой токсичности, стимуляции ангиогенеза и формированию резистентных опухолевых клонов. При этом непрерывный метрономный режим или интермиттирующий режим с интервалом 6 дней данного препарата приводит к выраженной активности иммунной системы в виде длительного увеличения инфильтрации опухолевого очага Т-цитотоксическими лимфоцитами, а также значительному снижению Treг-клеток (FOXP3+) и перфоринов в микроокружении новообразования [13]. Подобный иммунологический эффект действия цитостатиков является обоснованием применения комбинированной стратегии химиопрепаратов и ингибиторов контрольных точек либо противоопухолевых вакцин, цитокинов или агонистов Т-клеточного рецептора.

Клиническая эффективность химио- и иммунотерапии

Химиотерапия приводит к гибели опухолевых клеток, высвобождению неоантигенов, усилению их презентации иммунными клетками и стимуляции иммунологического ответа. Безусловно, снижение объема опухолевой массы дает необходимое время для реализации функции иммунной системы, а также может способствовать преодолению формирования резистентных клонов [6]. На сегодняшний день в клинической практике химиоиммунотерапия успешно применяется при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого, тройном негативном раке молочной железы (но только при наличии экспрессии PD-L1), опухолях желудочно-кишечного тракта.

30 октября 2018 года организация FDA одобрила к клиническому применению комбинацию пембролизумаба и химиотерапии (паклитаксел или наб-паклитаксел и карбоплатин) у больных немелкоклеточным раком легкого в первой линии терапии. В исследование было включено 559 больных. Медиана общей выживаемости в группе химиоиммунотерапии составила 15,9 месяцев, а в группе химиотерапии 11,3 месяца независимо от уровня экспрессии PD-L1 [14]. В другом клиническом исследовании комбинация пембролизумаба с карбоплатином/цисплатином и пеметрекседом привела к двукратному увеличению продолжительности жизни больных (с 10,7 до 22 месяцев) также независимо от уровня экспрессии иммунологических биомаркеров [11]. В исследовании Impower130 анти-PD-L1 ингибитор в комбинации с наб-паклитакселом увеличил медиану общей выживаемости с 13,9 до 18,6 месяцев [11]. Безусловно, подобные результаты повлияли на стандартную клиническую практику лечения больных раком легкого. Однако в опубликованном мета-анализе, который включил более 12 клинических исследований и 7845 больных, были получены результаты преимущества химиоиммунотерапии над моноиммунологическим подходом лишь с точки зрения объективного ответа опухоли и времени до прогрессирования, причем у больных с высокой экспрессией PD-L1 (более 50%) [15]. Это подчеркивает необходимость изучения комбинированного подхода и планирование дополнительных клинических исследований в 1 линии терапии больных диссеминированным раком легкого.

В рандомизированном исследовании III фазы у больных диссеминированным раком молочной железы с тройным негативным фенотипом комбинация атезолизумаба с наб-паклитакселом увеличила время до прогрессирования болезни на 2 месяца (с 5,5 до 7,2 месяцев). При этом медиана общей выживаемости составила 21.3 месяца по сравнению с 17,6 месяцами в группе монохимиотерапии. Интересно отметить, что у больных с высокой экспрессией PD-L1 медиана продолжительности жизни возросла на 10 месяцев [14].

Особенностью данного подхода является эффективность химиоиммунотерапии после прогрессирования на фоне ингибиторов контрольных точек. В клиническом исследовании больным резистентной к стандартной терапии, в т.ч. и check-point ингибиторам, лимфомой Ходжкина была назначена комбинация ниволумаба или пембролизумаба с химиотерапией (винбластин, гемцитабин, бендамустин, липосомальный доксорубицин, ифосфамид, карбоплатин, этопозид, цисплатин, цитарабин, дексаметазон, винорелбин). При этом объективный ответ составил 86% по сравнению с 59% в группе монохимиотерапии [14]. Подобные результаты были получены при лечении больных метастатическим раком поджелудочной железы: медиана общей выживаемости была 18,1 и 6,1 месяцев (p=0,021) в группе комбинации препаратов и монохимиотерапии, соответственно [16]. А также в случае диссеминированного рака желчевыводящих протоков: медиана общей выживаемости была 14,9 месяцев и 6,0 месяцев, соответственно [14].

Таблица 4.

Эффективность химиоиммунотерапии

Локализация	Комбинация	Препарат сравнения	Объективный ответ	HR для прогрессирования	HR для смерти	Исследование
НПНМРЛ[x]	пембролизумаб + пеметрексед + цисплатин	пеметрексед + цисплатин	47,6% против 18,9% (p<0,001)	0,48 (0,40-0,58)	0,56 (0,45-0,70)	Keynote-189
НПНМРЛ[x]	атезолизумаб + наб-паклитаксел	наб-паклитаксел + карбоплатин	49,2% против 31,9%	0,64 (0,54-0,77) (p<0,0001)	0,79 (0,64-0,98) (p=0,033)	Impower130
ПНМРЛ[xx]	пембролизумаб + карбоплатин + паклитаксел или наб-паклитаксел	карбоплатин + паклитаксел или наб-паклитаксел	57.9% против 38,4%	0,56 (0,45-0,70) (p<0,001)	0,64 (0,49-0,85) (p<0,001)	Keynote-407
ПНМРЛ[xx]	атезолизумаб + карбоплатин + паклитаксел или наб-паклитаксел	карбоплатин + наб-паклитаксел	49.4% против 41,3%	0.74 (0.62- 0.87)	0,88 (0,73-0,105) (p=0,158) При PD-L1+ 0,48 (0,29-0,81)	Impower131
МРЛ	атезолизумаб + карбоплатин + этопозид	карбоплатин + этопозид	60,2% против 64,4%	0,77 (0,62-0,96) (p=0,02)	0,70 (0,54-0,91) (p=0,007)	Impower133
тнРМЖ[xxx]	пембролизумаб + наб-паклитаксел или паклитаксел иликарбоплатин + гемцитабин	наб-паклитаксел или паклитаксел или карбоплатин + гемцитабин	–	0,65 (0,49-0,86) (p=0,0012)	–	Keynote-355
тнРМЖ[xxx]	атезолизумаб + наб-паклитаксел	наб-паклитаксел	56% против 45,9% (p=0,002)	0,80 (0,69-0,92) (p=0,002)	0,86 (0,72-1,02) (p=0,078) При PD-L1+ 0,71 (0,54-0,94)	Impassion13
Рак желудка	ниволумаб + XELOX/FOLFOX	XELOX/FOLFOX	–	0,68 (0,56-0,81) (p=0,0001)	0,8 (0,68-0,94) (p=0,0002)	CheckMate 649
Рак желудка	ниволумаб + XELOX/S-1 + оксалиплатин	XELOX/S-1 + оксалиплатин	57,5% против 47,8% (p=0,0088)	0.68 (0.51-0.90) (p=0.0007)	0.90 (0.75-1.08) (p=0.257)	ATTRACTION-4
Рак желудка	Пембролизумаб + цисплатин и 5-ФУ/капецитабин	цисплатин и 5-ФУ/капецитабин	–	0.84 (0.70-1.02) (p=0.04)	0.85 (0.7-1.03) (p=0,05) При PD-L1+ 0.85 (0.62-1.17) (p=0,16)	Keynote-062

[x] – неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого (без активирующих мутаций); [xx] – плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого; [xxx] – тройной негативный фенотип рака молочной железы (PD-L1 позитивный, CPS более 10).

Перспективным направлением является изучение комбинации конъюгированных препаратов, например T-DM1, с иммунотерапией. На преклинических ортотопических HER2/neu позитивных моделях было показано значительное торможение роста опухоли и повышенное накопление опухоль-ассоциированных лимфоцитов в строме [6].

Некоторые результаты клинических исследований комбинации химио- и иммунотерапии представлены в таблице 4 [6, 11, 14, 17].

Таким образом, химиотерапия приводит к высвобождению опухолевых антигенов на фоне гибели злокачественных клеток и повышению экспрессии костимулирующих молекул (PD-L1, MHC, B7 и др.), тем самым стимулируя иммунный ответ. При этом часть иммунорезистентных опухолей («cold») могут трансформироваться в иммунозависимые («hot»). В результате комбинация химио- и иммунотерапии позволяет значительно увеличить объективный ответ опухоли, что, в ряде случаев, коррелирует и с увеличением продолжительности жизни больных. Однако остается ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейшего изучения, а именно [12]: 1) доза и последовательность применения препаратов, 2) иммуносупрессивное действие цитостатиков на эффекторные звенья иммунного ответа (активация LAG3, TIM-3, VSIR, NKG2A), 3) активация защитных механизмов клетки на фоне иммунологической гибели клетки (аутофагия), 4) наличие предиктивных биомаркеров (MSI, PD-L1, TMB, DAMPs), 5) необходимость активации антиген-представляющих клеток (FLT3LG, TLR), 6) повышение частоты побочных эффектов на фоне комбинированной терапии.

Заключение

На сегодняшний день в основу терапевтической эффективности различных стратегий лекарственного лечения, таких как химиотерапия или таргетная терапия, помимо основного механизма действия (воздействие на генетический аппарат клетки или блокада сигнального каскада) подключается и иммунологический компонент. В этой связи новые комбинации препаратов с ингибиторами контрольных точек позволяют влиять как непосредственно на опухолевые клетки, так и на их микроокружение. Безусловно, это, в ряде случаев, приводит к значительному контролю злокачественного роста и увеличению продолжительности жизни больных.

Список литературы

1. *Hanahan D., Weinberg R.* Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144. – P. 646–674.
2. *Vanneman M., Dranoff G.* Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment // Nat Rev Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 237–251.
3. *Owen C., Shoushtari A., Chauhan D. et al.* Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy // Ann Oncol. – 2020. – Vol. 5.
4. *Peyraud F., Italiano A.* Combined PARP Inhibition and Immune Checkpoint Therapy in Solid Tumors // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 12, № 1502.
5. *Hack S., Zhu A., Wang Y.* Augmenting Anticancer Immunity Through Combined Targeting of Angiogenic and PD-1/PD-L1 Pathways: Challenges and Opportunities // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11, № 11598877.
6. *Meric-Bernstam F., Larkin J., Tabernero J., Bonini C.* Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations // Lancet. – 2020. – Vol. 12. – P. 1–13.
7. *Motzer R., Alekseev B., Rha S.et al.* Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma // N Engl J Med. – 2021 Feb 13.
8. *Guardascione M., Toffoli G.* Immune Checkpoint Inhibitors as Monotherapy or Within a Combinatorial Strategy in Advanced Hepatocellular Carcinoma // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 17. – P. 6302.
9. *Wang M., Liu Y., Cheng Y., Wei Y., Wei X.* Immune checkpoint blockade and its combination therapy with small-molecule inhibitors for cancer treatment // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. – 2019. – Vol. 1871. – P. 199–224.
10. *Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F.* Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer // Cell Death Differ. – 2014. – Vol. 21. – P. 15–25.
11. *Huang M., Jiang X., Wang B., Sun Y., Lu J.* Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms // Pharmacol Ther. 2020. – Vol. 219, № 107694.
12. *Galluzzi L., Humeau J., Buqué A., Zitvogel L., Kroemer G.* Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors // Nat Rev Clin Oncol. – 2020. – Vol. 17. – P. 725–741.
13. *Wu J., Waxman D.* Immunogenic chemotherapy: Dose and schedule dependence and combination with immunotherapy // Cancer Lett. – 2018. – Vol. 419. – P. 210–221.
14. *Barbari C., Fontaine T., Parajuli P. et al.* Immunotherapies and Combination Strategies for Immuno-Oncology // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 5009.
15. *Pathak R., De Lima, Lopes G. et al.* Comparative efficacy of chemoimmunotherapy versus immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis of randomized trials // Cancer. – 2021. – Vol. 127. – P. 709–719.

16. *Ma J., Sun D., Wang J. et al.* Immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for the treatment of advanced pancreatic cancer patients // Cancer Immunol Immunothe. – 2020. – Vol. 69. – P. 365–372.
17. *Smyth E., Cervantes A.* Addition of nivolumab to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: a relevant step ahead, but still many questions to answer // ESMO Open. – 2020. – Vol. 5. – e001107.

References

1. *Hanahan D., Weinberg R.* Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011; 144: 646-674.
2. *Vanneman M., Dranoff G.* Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. Nat Rev Cancer. 2012; 12: 237-251.
3. *Owen C., Shoushtari A., Chauhan D. et al.* Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy // Ann Oncol. 2020; 5.
4. *Peyraud F., Italiano A.* Combined PARP Inhibition and Immune Checkpoint Therapy in Solid Tumors. Cancers (Basel). 2020; 12(1502).
5. *Hack S., Zhu A., Wang Y.* Augmenting Anticancer Immunity Through Combined Targeting of Angiogenic and PD-1/PD-L1 Pathways: Challenges and Opportunities. Front Immunol. 2020; 11(11598877.)
6. *Meric-Bernstam F., Larkin J., Tabernero J., Bonini C.* Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. Lancet. 2020; 12: 1-13.
7. *Motzer R., Alekseev B., Rha S. et al.* Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2035716.
8. *Guardascione M., Toffoli G.* Immune Checkpoint Inhibitors as Monotherapy or Within a Combinatorial Strategy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Int J Mol Sci. 2020; 21(17): 6302.
9. *Wang M., Liu Y., Cheng Y., Wei Y., Wei X.* Immune checkpoint blockade and its combination therapy with small-molecule inhibitors for cancer treatment. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2019; 1871: 199-224.
10. *Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F.* Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. Cell Death Differ. 2014; 21: 15-25.
11. *Huang M., Jiang X., Wang B., Sun Y., Lu J.* Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms. Pharmacol Ther. 2020; 219(107694).
12. *Galluzzi L., Humeau J., Buqué A., Zitvogel L., Kroemer G.* Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol. 2020; 17: 725-741.
13. *Wu J., Waxman D.* Immunogenic chemotherapy: Dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. Cancer Lett. 2018; 419: 210-221.
14. *Barbari C., Fontaine T., Parajuli P. et al.* Immunotherapies and Combination Strategies for Immuno-Oncology. Int J Mol Sci. 2020; 2195009).
15. *Pathak R., De Lima, Lopes G. et al.* Comparative efficacy ofchemoimmunotherapy versus immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A network meta-analysis of randomized trials. Cancer. 2021; 127: 709-719.
16. *Ma J., Sun D., Wang J. et al.* Immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for the treatment of advanced pancreatic cancer patients. Cancer Immunol Immunothe. 2020; 69: 365-372.
17. *Smyth E., Cervantes A.* Addition of nivolumab to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: a relevant step ahead, but still many questions to answer // ESMO Open. 2020; 5: e001107.

© А.С. Жабина, 2021
УДК 616-006-076
ББК 55.6-43
DOI: 10.31917/2201041

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ДНК (цоДНК)

А.С. Жабина

EXPANDING THE CLINICAL USES OF CTDNA

А.С. Жабина
Кандидат медицинских наук, врач отделения химиотерапии, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); научный сотрудник, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

A.S. Zhabina
Candidate of Medicine, Physician of Chemotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.
197758, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.

Большинство известных в настоящее время исследований касающихся изучения циркулирующей опухолевой ДНК связаны с поиском мутаций. Использование жидкой биопсии обсуждается в контексте неивазивного получения материала, выявления мутаций, которые приводят к резистентности, терапевтического мониторинга и контроля над заболеванием у онкологических больных. Благодаря разработке методик с высокой чувствительностью определения большого количества генов удалось достигнуть больших успехов.

Ключевые слова: *цоДНК, мутации, резистентность, мониторинг заболевания.*

The majority of currently available studies on the use of this circulating tumour DNA (ctDNA) deal with the detection of mutations. The analysis of cfDNA is often discussed in the context of the noninvasive detection of mutations that lead to resistance mechanisms and therapeutic and disease monitoring

in cancer patients. Indeed, substantial advances have been made in this area, with the development of methods that reach high sensitivity and can interrogate a large number of genes.

Keywords: *cfDNA, mutation, resistance, disease monitoring.*

Жидкая биопсия в онкологии

Анализ опухолевой ткани исторически является основой диагностики и классификации онкологических заболеваний. Достижения в области лабораторной и клинической онкологии значимо расширили спектр тестов для диагностических, прогностических мероприятий направленных на оптимальное терапевтическое воздействие. Благодаря новым геномным технологиям появилась эпоха прецизионной онкологической помощи. Это, в свою очередь, усилило потребность в высококачественном диагно-

стическом материале. Учитывая организационные и методологические трудности которые возникают при получении тканевой биопсии, открытие циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) в крови и дальнейшее развитие технологий по изучению «жидкой биопсии» представляется привлекательной возможностью для малоинвазивной диагностики. В отличие от получения образцов тканей, геномика опухоли на основе изучения образцов крови не ограничена частотой заборов или техническими сложностями в получении материала. Быстрое развитие анализа цоДНК привело к прогрессу потенциального клинического применения данного метода.

Современное обследование и лечение пациентов включает изучение экспрессии различных белков, нарушений в структуре ДНК, РНК, генетических изменений, активности сигнальных путей, микроокружения, взаимодействия с иммунной системой и т.д. На протяжении многих десятилетий способ получения опухолевой ткани путем биопсии остается стандартным. С учетом геторогенности опухоли и ее изменений на фоне терапии, часто стоит вопрос о проведении повторных биопсий.

Биопсия опухоли и «жидкая» биопсия

За последние 20 лет стало понятно, что для многих опухолей в периферической крови (моче, слюне, стуле) может быть обнаружена опухолевая ДНК [1]. Впервые, циркулирующая ДНК была обнаружена в 1948 г. [2]. Большинство здоровых людей имеют низкую концентрацию ДНК в плазме крови по сравнению с повышенными значениями у больных с онкопатологией [3]. Shapiro и соавторы предложили использовать данные об уровне концентрации свободно циркулирующей ДНК в плазме крови в качестве клинического показателя для дифференциальной диагностики. Например, больные имеющие доброкачественные гастроэнтеральные заболевания, имеют более низкое среднее значение концентрации свободно-циркулирующей ДНК в плазме, чем пациенты со злокачественными новообразованиями [4]. Leon и соавторы показали, что больные с высоким уровнем цоДНК имеют прогноз хуже, чем те, у кого уровень цоДНК снизился после лечения [5]. В отличие от обычной биопсии исследование «жидкой биопсии» позволяет оценить большой спектр генетических аберраций, имеющихся в опухоли, так как в кровоток попадают фрагменты из всех опухолевых очагов, находящихся в организме [6].

Ведется большое количество исследований цоДНК, которые позволяют получить более полную информацию о характеристиках опухоли. Они могут быть измерены как количественно (для определения объема опухолевой массы, ее динамики на фоне терапии), так и качественно. Таким образом, данная методика представляется весьма перспективной для изучения опухолей. Тем не менее, в этой зарождающейся области существуют многочисленные ограничения, связанные с биологической природой цоДНК, а также неопределенность в отношении клинической валидности или полезности определенных подходов.

Возможности использования «жидкой» биопсии в клинической практике

Известно, что количество цоДНК зависит от объема опухолевой массы, с увеличением количества опухолевых клеток, подвергшихся апоптозу и некрозу увеличивается и количество цоДНК. Количество выделяемой в кровеносное русло цоДНК зависит и от гистологического типа опухоли, размера опухолевых очагов и их васкуляризации, биологических особенностей опухоли, особенностей организма больного и технологических факторов, связанных с методикой определения. Наибольшую роль играет объем опухолевой массы, так как процесс фагоцитоза в опухолевой клетки менее эффективен, чем при физиологической гибели клеток. В результате, происходит накопление клеточного детрита и выделение опухолевой цоДНК в кровеносное русло [7].

Для выделения цоДНК из плазмы крови необходимы методики определения специфичных для опухоли мутаций, отсутствующие в здоровых клетках. Например, мутация EGFR, используемая в качестве маркера, встречается только у 6–7% пациентов НМРЛ и не регистрируется при других опухолях [8]. Изучение цоДНК в онкологии значительно упростилось за счет появления новых технологий, позволяющих определить цоДНК даже при минимальном ее количестве, что позволяет выявлять цоДНК при локализованных формах заболевания [9]. Последние десятилетие привнесло в практику возможность использования секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) [10]. Основным недостатком этих методик является их высокая цена. В 2013 г. Murtaza и соавторы впервые применили методику NGS для мониторинга лечения больных. В исследовании было показано, что при формировании резистентности опухоли к проводимой терапии в периферической крови появляются опухоль-специфические последовательности ДНК [11]. В том же году, Venook и соавторы показали, что с помощью мультигенного теста возможно прогнозирование послеоперационного рецидива [12].

При выявлении цоДНК методом полимеразной цепной реакции чувствительность метода технологически ограничена частотой ошибки ДНК-полимеразы (обычно равна 0,01%). При относительно меньшем содержании цоДНК среди всей циркулирующей ДНК крови результат считается отрицательным [13].

Результаты анализа часто используются для принятия решений для выбора тактики лечения, а ложноотрицательные результаты могут привести к серьезным последствиям.

Минимальная остаточная болезнь

Областью клинического применения количественного определения цоДНК может быть использование в качестве оценки терапии, выявления ранней резистентности или рецидива заболевания.

Наиболее важной областью применения определения цоДНК является выявление опухолевой ДНК в плазме крови после полной циторедукции или при достижении полного регресса. Исследования по прогнозированию послеоперационного рецидива на основе определения цоДНК в плазме крови были проведены для РМЖ, КРР. На ранних стадиях заболевания, хирургическое лечение позволяет излечить достаточно большую часть больных. К сожалению, у части пациентов возникает рецидив заболевания. Именно эта подгруппа больных выигрывает от назначения им системного лечения. Однако до настоящего времени нет эффективных методов исследований, позволяющих выявить среди больных, подвергшихся радикальному хирургическому лечению, тех, кто действительно излечен, и выявить тех, у которых сохраняется остаточная опухолевая болезнь. Имеющиеся в настоящее время прогностические признаки позволяют оценить лишь риск рецидива среди группы больных, но не в состоянии ответить на вопрос о наличии микрометастазов у конкретного пациента [14].

Например, для больных КРР при выявлении цоДНК после резекции первичной опухоли в течение 2–5 лет развивались рецидивы, в тоже время, у пациентов без обнаружения цоДНК после хирургического лечения, при сопоставимых сроках наблюдения рецидива заболевания не отмечено [15].

Возможно, в будущих исследованиях, будут применяться персонализированные наборы для конкретного пациента с целью повышения чувствительности и специфичности тестов. Таким образом, выявление цоДНК у больных с ранними формами заболевания может помочь прогнозировать ранний рецидив заболевания, предупредить который возможно, путем проведения профилактической лекарственной терапии.

Метастатические формы или распространенное солидное заболевание

Для оценки эффективности терапии, в настоящее время в качестве стандарта, используют лучевые методы визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование и т. д.), а также динамика опухолевых маркеров (ПСА, РЕА, ХГЧ СА125, СА15.3, СА19.9 и т.д.). Преимуществом определения цоДНК является короткий период полужизни в плазме крови (около 2-х часов), что дает возможность оценить динамику изменений через несколько часов. Также, учитывая что «жидкая биопсия» выявляет соматические мутации только в опухоли, это исключает ложноположительные результаты. Ведется большое количество исследований, где на основании роста концентрации цоДНК прогнозировалось увеличение объема опухолевой массы и прогрессирование заболевания и, наоборот, при получении эффекта на фоне терапии или удалении опухоли происходило резкое падение уровня цоДНК. Такие исследования с успехом проведены у больных КРР, РМЖ [16, 17]. Определение цоДНК может использоваться и для стратификации рисков пациентов по группам риска.

Давно известно, что на фоне проводимой терапии возникает резистентность опухоли за счет появления генетических изменений или нарушений сигнальных путей. Для выявления механизмов резистентности, в настоящее время, необходимо выполнение повторной тканевой биопсии, однако часто приходится сталкиваться с трудностями получения новых образцов, достаточного объема опухолевого материала. Еще одно направление, где возможно использование цоДНК – это выявление механизмов резистентности и «раннего прогрессирования» на фоне лекарственной терапии. Резистентность связанная с генетическими изменениями описана для некоторых солидных опухолей [18]. Таким образом, определение цоДНК может быть использовано для мониторинга в процессе таргетной терапии и своевременного изменения лечения при необходимости.

Уже известно, что более чем у 50% больных НМРЛ резистентность к ингибиторам тирозинкиназы эпидермального фактора роста (EGFR) развивается за счет мутации T790M. Изначально, эти данные использовались при изучении рутинных биопсий опухолей, после прогрессирования на анти-EGFR-терапии. В последующих исследованиях было показано, что мутация T790M может быть обнаружена в плазме крови. Среди солидных опухолей это первый пример изучения резистентности к терапии по плазме крови, без рутинной биопсии [19].

Похожее исследование проведено для больных КРР. На фоне терапии моноклональными антителами против EGFR (цетуксимаб, панитумумаб) возникает вторична резистентность ассоциированная с развитием мутации KRAS и амплификации MET. Появление мутированных вариантов цоДНК может предшествовать клиническому прогрессированию на несколько месяцев вперед. Еще одним открытием явилось то, что у одного пациента могут возникать множественные приобретенные мутации в процессе лечения, которые также можно обнаружить при анализе цоДНК [20].

Большинство современных исследований основывается на выявлении уже известных мутаций, в том числе мутаций резистентности к определенным препаратам. В исследовании Murtaza и соавторов, проведенном в 2013 г. на 6 пациентах, страдающих раком молочной железы, яичников и легкого проводилось изучение цоДНК путем полного секвенирования. Наблюдение осуществлялось в течении 1–2 лет в

Таблица 1.

Возможности использования цоДНК

Предопухолевая диагностика и мониторинг	Высокий риск развития опухоли у здоровых людей Современные скрининговые тесты являются инвазивными/дорогостоящими (например колоноскопия, низкодозная КТ) Подозрительные скрининговые тесты требуют инвазивного/трудоемкого/дорогостоящего подтверждения Здоровые носители генов наследственной предрасположенности к раку (BRCA1, BRCA2, NF1, TP53)
Минимальная остаточная болезнь	Рак головы и шеи после ХЛТ НМРЛ после хирургического лечения или адъювантной терапии КРР III ст после адъювантной ХТ или IV ст. после радикального хирургического лечения РМЖ с факторами высокого риска после стандартной терапии (неоадъювантная ХТ с последующим хирургическим лечением+/-ЛТ) РМЖ с высоким риском гормональных рецепторов после 5 лет эндокринной терапии Уротелиальный рак высокого риска после стандартной терапии Рак поджелудочной железы после панкреатодуоденэктомии Острый миелоидный или лимфобластный лейкоз после индукционной терапии Острый миелоидный или лимфобластный лейкоз после ТСК
Рецидивирующее или метастатическое заболевание	Распространенные солидные опухоли на фоне поддерживающей терапии, для выявления раннего прогрессирования (НМРЛ, рак яичников на фоне PARP ингибиторов, РМЖ на фоне антиHER2 терапии) Пациенты с полным ответом на фоне терапии ИКТ Оценка раннего ответа у «молекулярно не реагирующих» пациентов Платформенное исследования новообразования к лекарственным мишеням с последующим воздействием на них

процессе лечения [21]. Такой анализ позволил более широко изучить спектр генетических нарушений которые возникали в процессе лечения. Мониторинг в реальном времени может помочь принять ранние меры для повышения эффективности терапии.

Ведутся попытки предсказания иммунотерапевтического ответа путем оценки в периферической крови таких биомаркеров [22] как MSI и мутационная нагрузка (TMB). Полногеномное секвенирование цоДНК может позволить заменить TMB из опухолевой ткани на TMB крови (bTMB). При этом необходимо помнить, что на уровень bTMB влияет количество цоДНК, необходимость валидации для каждого анализа и показания [23, 24, 25]. Например, в 2-х рандомизированных исследованиях атезолизумаба по сравнению с химиотерапией у больных НМРЛ более высокие пороговые значения bTMB соответствовали большей эффективности ИТК.

Особый интерес представляет собой изучение цоДНК при оценке ответа на терапию ИКТ, поскольку клинический и рентгенологический ответ при первой оценке могут вводить в заблуждение из-за задержки ответа или псевдопрогрессирования. Ранние изменения цоДНК могут дать дополнительную информацию для оценки эффекта терапии и выявления респондентов не отвечающих на терапию, даже при рентгенологической стабилизации заболевания. Однако небольшое количество публикаций в настоящее время ограничивает возможности интерпретации этих результатов [26, 27].

Некоторые большие рандомизированные исследования напрямую сравнивали биомаркер изучаемый в крови и опухоли и выявили определенные сложности клинической оценки. Исследования бупалисиба и алпелисиба оценивали наличие PIK3CA как в опухолевой ткани так и в плазме крови [28].

В исследовании SOLAR-1 соответствие между мутационном статусом PIK3CA показало специфичность 97% (209 из 215 образцов), чувствительность 55% (179 из 328 образцов) в отношении цоДНК. В этих двух исследованиях, улучшение ВБП было выше, когда PIK3CA обнаруживали в крови, чем при выявлении в ткани. Отражают ли эти результаты преимущество одновременного тестирования или клинически значимые субклоны не присутствуют в одном образце опухоли или, что является более вероятным, обнаружение цоДНК обнаруживается у пациентов с большой опухолевой нагрузкой и следовательно имеющих худший прогноз до настоящего времени не определено [29, 30].

Сейчас можно найти большое количество исследований, изучающих роль цоДНК в различных направлениях в онкологии. Примеры таких исследований представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Клинические исследования изучающие цоДНК в предраковых состояниях, при МОБ, метастатических заболеваниях

Исследование	Описание
B-FAST, 2a	мНМРЛ, терапия назначается на основании обнаружения изменений в плазме крови
CHRONOS	мКРР с диким типом мутаций RAS 2,3,4 экзонов, BRAV V600E полный или частичный регресс на фоне ХТ+антиEGFR терапия Наблюдение и контроль жидкой биопсии
plasmaMATCH, 2a	мРМЖ, проводится генотипирование цоДНК с помощью ПЦР. Терапия проводится согласно выявленным мишеням
PC-BETS, 2a	Кастрационно-резистентный РПЖ. Проводится генотипирование цоДНК с помощью NGS
DYNAMIC II, 3b	КРР II ст. Решение о назначении адъювантной терапии по результатам цоДНК
c-TRAK TN, 3a	ТНРМЖ получившие стандартное первичное лечение. Пациентам с положительной цоДНК назначалась терапия ИКТ
MSK исследование, 3a NCT03832569	Солидные опухоли с наличием MSI-H после хирургического лечения. При анализе цоДНК + назначение терапии пембролизумаб или плацебо в соотношении 1:1
SEPT9-CROSS	Пациенты с циррозом печени и без гепатоцеллюлярной карциномы подвергаются тестированию на mSEPT9 биомаркера
MSK исследование NCT03372902	Женщины с доброкачественными образованиями в молочной железе и рентгенографическими BI-RADS4 признаками. Проводится сбор анализов крови для дальнейшего секвенирования
SUMMIT	Участники в возрасте 50–77 лет. Группа А с высоким риском рака легких, группа В – вне зоны риска. В обоих группах заборы крови для анализа цоДНК
цоДНК как фактор стратификации скрининга рак легкого	На фоне стандартного скрининга рака легкого оценка цоДНК, с целью определения чувствительности и специфичности метода
LIBERATE-CHARM	Субъекты с известными или подозреваемыми синдромами наследственного рака. Оценка роли цоДНК в обнаружении рака

Заключение

Предполагается, что быстрое внедрение интегральных биомаркеров цоДНК в интервенционных клинических исследованиях приведет к выявлению полезных точек приложения и последующей интеграции в повседневную клиническую практику [31]. Результаты такого анализа позволяют получить информацию о специфических патологических процессах в организме больного. Большое значение анализ цоДНК может иметь при назначении таргетной терапии, мониторинге опухолевого процесса, для выявления минимальной остаточной болезни, оценки молекулярной гетерогенности опухоли и выявления приобретенной лекарственной устойчивости. На ранних стадиях заболевания или при определении минимальной остаточной болезни, когда в плазме крови может присутствовать очень малое количество цоДНК, для ее детекции необходимо применять высокочувствительные методы анализа.

Список литературы:

1. *Alix-Panabières C., Schwarzenbach H., Pantel K.* Circulating tumor cells and circulating tumor DNA // Annu Rev Med. – 2012. – Vol. 63. – P. 199–215.

2. *Mandel P., Metais P.* Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme // C R Seances Soc Biol Fil. – 1948. – Vol. 142. – P. 241–3.

3. *Jung K., Fleischhacker M., Rabien A.* Cell-free DNA in the blood as a solid tumor biomarker – a critical appraisal of the literature // Clin Chim Acta. – 2010. – Vol. 411, № 21– 22. – P. 1611–1624.

4. *Shapiro B., Chakrabarty M., Cohn E.M., et al.* Determination of circulating DNA levels in patients with benign or malignant gastrointestinal disease // Cancer. – 1983. – Vol. 51, № 11. – P. 2116– 2120.

5. *Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., et al.* Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy // Cancer Res. – 1977. – Vol. 37, № 3. – P. 646–650.

6. *Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., et al.* Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA // Nature 2013. –Vol. 497, № 7447. – P. 108–12.

7. *Stroun M., Lyautey J., Lederrey C., et al.* About the possible origin and mechanism of circulating DNA: Apoptosis and active DNA release // Clin Chim Acta. – 2001. – Vol. 313, № 1–2. –P. 139–142.

8. *Diehl F., Schmidt K., Choti M.A., et al.* Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics // Nat. Med. – 2007. – Vol. 14, № 9. – P. 985–90.
9. *Daniotti M., Vallacchi V., Rivoltini L., et al.* Detection of mutated BRAFV600E variant in circulating DNA of stage III–IV melanoma patients // Int J. Cancer -2007. – Vol. 120, № 11. – P. 2439–44.
10. *Cooke S., Campbell P.* Circulating DNA and next-generation sequencing // Recent Results Cancer Res. – 2012. – Vol. 195. – P. 143-9.
11. *Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., Rosenfeld N., et al.* Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA // Nature. – 2013. – May 2. – Vol. 497. – P. 108–112.
12. *Venook A.P., Niedzwiecki D., Lopatin M., Bertagnolli M.M.* // Biologic Determinants of Tumor Recurrence in Stage II Colon Cancer: Validation Study of the 12-Gene Recurrence Score in Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9581 // J. Clin Oncol. 2013. – May 10. –Vol. 31, № 14. – P. 1775–1781.
13. *Li M., Diehl F., Dressman D., et al.* BEAMing up for detection and quantification of rare sequence variants // Nat. Met. 2006. – Vol. 3, № 2. – P. 95–7.
14. *Жуков Н.В., Зарецкий А.Р., Лукьянов С. А., Румянцев С.А.* Исследование циркулирующей опухолевой ДНК (жидкая биопсия) Перспективы использования в онкологии // Онкогематология. – Т. 9. – № 4 (2014). – P. 28–36.
15. *Mouliere F., Robert B., Arnau Peyrotte E., et al.* High fragmentation characterizes tumor-derived circulating DNA // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 9. – P. e23418.
16. *Forshew T., Murtaza M., Parkinson C., et al.* Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA // Sci Transl Med. – 2012. – Vol. 4, № 136. – P. 136ra68.
17. *Shinozaki M., O'Day S.J., Kitago M., et al.* Utility of circulating B-RAF DNA mutation in serum for monitoring melanoma patients receiving biochemotherapy // Clin. Cancer Res. – 2007. – Vol. 13, №7. – P. 2068–74.
18. *Pao W., Miller V.A., Politi K.A., et al.* Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain // PLoS Med. – 2005. – Vol. 2, № 3. –P. e73.
19. *Taniguchi K., Uchida J., Nishino K., et al.* Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas // Clin Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, № 24. – P. 7808–7815.
20. *Misale S., Yaeger R., Hobor S., et al.* Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer // Nature 2012. – Vol. 486. –P. 532–536.
21. *Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., et al.* Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA // Nature. – 2013. Vol. 497, № 7447. – P. 108–12.
22. *Le D.T., et al.* PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. –P. 2509–2520.
23. *Wang Z., et al.* Assessment of blood tumor mutational burden as a potential biomarker for immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer with use of a next-generation sequencing cancer gene panel // JAMA Oncol. – 2019. – Vol. 5. – P. 696–702.
24. *Willis J., et al.* Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel // Clin. Cancer Res. – 2019. – Vol. 25. – P.7035–7045.
25. *Gandara D.R., et al.* Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab // Nat. Med. – 2018. – Vol. 24. – P. 1441–1448.
26. *Tie J., et al.* Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer // Ann. Oncol. – 2015. – Vol. 26. – P. 1715–1722.
27. *Riediger A.L., et al.* Mutation analysis of circulating plasma DNA to determine response to EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy of lung adenocarcinoma patients // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 33505.
28. *Baselga J., et al.* Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18. – P. 904–916.
29. *Andre F., et al.* SOLAR-1 study group. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2019. –Vol. 380. –P. 1929–1940.
30. *Kalinsky K., Heguy A., Bhanot U.K., Patil S. & Moynahan M.E.* PIK3CA mutations rarely demonstrate genotypic intratumoral heterogeneity and are selected for in breast cancer progression // Breast Cancer Res. Treat. – 2011. – Vol. 129. – P. 635–643.
31. *David W., Scott V., Steven M., Lillian L.S.* Circulating tumor DNA and liquid biopsy in oncology // Nature Cancer. – 2020. –Vol. 1. – P. 276–290.

References

1. *Alix-Panabières C., Schwarzenbach H., Pantel K.* Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. Annu Rev Med. 2012; 63: 199-215. doi: 10.1146/annurev-med-062310-094219.
2. *Mandel P., Metais P.* Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme. C R Seances Soc Biol Fil 1948; 142(3-4): 241-3. Corpus ID: 87044013.
3. *Jung K., Fleischbacker M., Rabien A.* Cell-free DNA in the blood as a solid tumor biomarker – a critical appraisal of the literature. Clin Chim Acta. 2010; 411 (21–22): 1611-1624. doi: 10.1016/j.cca.2010.07.032.
4. *Shapiro B., Chakrabarty M., Cohn E.M., et al.* Determination of circulating DNA levels in patients with benign or malignant gastrointestinal disease. Cancer. 1983; 51 (11) : 2116– 2120. doi: 10.1002/1097-0142(19830601)51:11<2116::aid-cncr2820511127>3.0.co;2-s.

5. *Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., et al.* Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. Cancer Res. 1977; 37 (3): 646-650.

6. *Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., et al.* Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. Nature 2013;497(7447):108–12. doi: 10.1038/nature12065. Epub. 2013. Apr 7.

7. *Stroun M., Lyautey J., Lederrey C., et al.* About the possible origin and mechanism of circulating DNA: Apoptosis and active DNA release. Clin Chim Acta. 2001; 313(1–2): 139-142.16. doi: 10.1016/s0009-8981(01)00665-9.

8. *Diehl F., Schmidt K., Choti M.A., et al.* Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. Nat Med 2007; 14(9): 985-90. doi: 10.1038/nm.1789. Epub. 2007. Jul 31.

9. *Daniotti M., Vallacchi V., Rivoltini L., et al.* Detection of mutated BRAFV600E variant in circulating DNA of stage III–IV melanoma patients. Int J Cancer 2007; 120(11): 2439-44. doi: 10.1002/ijc.22598.

10. *Cooke S., Campbell P.* Circulating DNA and next-generation sequencing. Recent Results Cancer Res. 2012; 195: 143-9. doi: 10.1007/978-3-642-28160-0_12.

11. *Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., Gale D., Forshew T., Piskorz A.M., Parkinson C., Chin S.F., Kingsbury Z., Wong A.S., Marass F., Humphray S., Hadfield J., Bentley D., Chin T.M., Brenton J.D., Caldas C., Rosenfeld N.* Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. Nature. 2013; May 2; 497(7447): 108-12. doi: 10.1038/nature12065. Epub. 2013. Apr 7.

12. *Venook A.P., Niedzwiecki D., Lopatin M., Ye X., Lee M., Friedman P.N., Frankel W., Clark-Langone K., Millward C., Shak S., Goldberg R.M., Mahmoud N.N., Warren R.S., Schilsky R.L., Bertagnolli M.M.* Biologic Determinants of Tumor Recurrence in Stage II Colon Cancer: Validation Study of the 12-Gene Recurrence Score in Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9581. J Clin Oncol. 2013, May 10; 31(14): 1775-81. doi: 10.1200/JCO.2012.45.1096. Epub. 2013. Mar 25.

13. *Li M., Diehl F., Dressman D., et al.* BEAMing up for detection and quantification of rare sequence variants. Nat Met 2006; 3(2): 95-7. doi: 10.1038/nmeth850.

14. *Zhukov N.V., Zaretskiy A.R., Lukyanov S.A., Rumyantsev S.A.* Circulating tumor DNA detection (liquid biopsy): prospects in oncology. Oncohematology. 2014; 9(4): 28-36. doi: org/10.17650/1818-8346-2014-9-4-28-36. (In Russ.).

15. *Mouliere F., Robert B., Arnau Peyrotte E., et al.* High fragmentation characterizes tumor-derived circulating DNA. PLoS One. 2011;6(9): e23418.

16. *Forshew T., Murtaza M., Parkinson C., et al.* Noninvasive identification and monitoring of cancer mutations by targeted deep sequencing of plasma DNA. Sci Transl Med. 2012; 4(136): 136ra68. doi: 10.1126/scitranslmed.3003726.

17. *Shinozaki M., O'Day S.J., Kitago M., et al.* Utility of circulating B-RAF DNA mutation in serum for monitoring melanoma patients receiving biochemotherapy. Clin Cancer Res. 2007; 13(7): 2068–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2120.

18. *Pao W., Miller V.A., Politi K.A., et al.* Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. PLoS Med. 2005; 2(3): e73. doi: 10.1371/journal.pmed.0020073.

19. *Taniguchi K., Uchida J., Nishino K., et al.* Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. Clin Cancer Res. 2011; 17(24): 7808-15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1712.

20. *Misale S., Yaeger R., Hobor S., et al.* Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. Nature. 2012; 486(7404): 532-6. doi: 10.1038/nature11156.

21. *Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., et al.* Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. Nature 2013; 497(7447): 108–12. doi: 10.1038/nature12065.

22. *Le D.T., et al.* PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 2509-2520. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.

23. *Wang Z., et al.* Assessment of blood tumor mutational burden as a potential biomarker for immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer with use of a next-generation sequencing cancer gene panel. JAMA Oncol. 2019; 5: 696-702. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.7098.

24. *Willis J., et al.* Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. Clin. Cancer Res. 2019; 25: 7035-7045. doi:10.1001/jamaoncol.2018.7098.

25. *Gandara D.R., et al.* Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. Nat. Med. 2018; 24: 1441-1448. doi: 10.1038/s41591-018-0134-3.

26. *Tie J., et al.* Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. Ann. Oncol. 2015; 26: 1715-1722. doi: 10.1093/annonc/mdv177.

27. *Riediger A.L., et al.* Mutation analysis of circulating plasma DNA to determine response to EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy of lung adenocarcinoma patients. Sci. Rep. 2016; 6: 33505. doi: 10.1038/srep33505.

28. *Baselga J., et al.* Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18: 904-916. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5.

29. *Andre F., et al.* SOLAR-1 study group. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 380: 1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904

30. *Kalinsky K., Heguy A., Bhanot U.K., Patil S. & Moynahan M.E.* PIK3CA mutations rarely demonstrate genotypic intratumoral heterogeneity and are selected for in breast cancer progression. Breast Cancer Res. Treat. 2011; 129: 635-643. doi: 10.1007/s10549-011-1601-4.

31. *David W., Scott V., Steven M., Lillian L.S.* Circulating tumor DNA and liquid biopsy in oncology. Nature Cancer. 2020; 1: 276-290. doi.org/10.1038/s43018-020-0043-5.

© Б.Б. Ахмедов и др., 2021
УДК 611.94-033.2-089.8:616-006.88
ББК 55.694.696-36-59
DOI: 10.31917/2201048

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИГРУДНЫХ МЕТАСТАЗОВ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Б.Б. Ахмедов[1], П.В. Кононец[1,2], М.Ю. Федянин[1,3], А.А. Трякин[1], М.Б. Курбанова[1]

EXPERIENCE IN SURGICAL TREATMENT OF INTRACHEST METASTASIS OF HERMINOGENOUS TUMORS

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

[2] Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова (Москва, Россия)

[3] Факультет непрерывного медицинского образования Российского университета дружбы народов (Москва, Россия)

Б.Б. Ахмедов[1]
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения хирургического № 11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, г. Москва, Каширское шоссе 24. ORCID: 0000-0002-4482-7187.

П.В. Кононец[1,2]
Кандидат медицинских наук, заместитель директора (НМИЦ) по научной и лечебной работе – директор НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, заведующий хирургическим отделением № 11 (торакальной онкологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. SPIN-код: 755-462. ORCID: 0000-0003-4744-6141.

М.Ю. Федянин[1,3]
Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Доцент кафедры онкологи и гематологии ФНМО РУДН, SPIN-код: 4381-5628. ORCID: 0000-0001-5615-7806.

А.А. Трякин[1]
Доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. SPIN-код: 7708-5775. ORCID: 0000-0003-2245-214X.

М.Б. Курбанова[1]
клинический ординатор отделения пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

B.B. Akhmedov[1]
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Surgical No. 11 (Thoracic Oncology) of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4482-7187

P.V. Kononets[1,2]
Candidate of Medical Sciences, Deputy Director (NMITs) for Scientific and Clinical Work – Director of the Research Institute of Clinical Oncology. N.N. Trapeznikova, head of the surgical department No. 11 (thoracic oncology) of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. SPIN-code: 755-462. ORCID: 0000-0003-4744-6141.

M.Y. Fedyanin[1,3]
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Chemotherapeutic No. 2 of the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. SPIN-code: 4381-5628. ORCID: 0000-0001-5615-7806.

A.A. Tryakin[1]
Doctor of Medical Sciences, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2245-214X. SPIN-code: 7708-5775.

M.B. Kurbanova[1]
Clinical Resident of the Department of Plastic Surgery of the Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Хирургическое лечение является одной из опций, использующихся при лечении пациентов с внутригрудными метастазами герминогенных опухолей. В данной статье на достаточно большой когорте пациентов проанализированы результаты хирургического лечения вышеописанной группы пациентов. Проведен многофакторный анализ исследуемой группы пациентов с целью определения положительных и отрицательных прогностических факторов, влияющих на медиану безрецидивной и общей выживаемости после проведенного хирургического лечения. Сделаны выводы об эффективности хирургического удаления внутригрудных метастазов у пациентов с герминогенными опухолями.

Ключевые слова: *хирургическое лечение внутригрудных метастазов, герминогенные опухоли.*

Surgical treatment is one of the options used in the treatment of patients with intrathoracic germ cell metastases. In this article, the results of surgical treatment of the above-described group of patients are analyzed on a fairly large cohort of patients. A multivariate analysis of the study group of patients was carried out in order to determine the positive and negative prognostic factors affecting the median disease-free and overall survival after surgical treatment. Conclusions are drawn about the effectiveness of surgical removal of intrathoracic metastases in patients with germ cell tumors.

Keywords: *surgical treatment of intrathoracic metastases, germ cell tumors.*

Ведение

Вопрос хирургического лечения метастазов герминогенных опухолей яичка начал рассматриваться ещё в 1970-х годах [1]. Операции выполнялись по поводу остаточных проявлений заболевания после химиотерапевтического лечения или резистентных к химиотерапии тератом. Уже тогда были описаны случаиобразования зрелых тератом как побочного эффекта, либо в процессе доброкачественного перерождения герминогенных опухолей, которые требовали удаления.

Практически для всех больных герминогенными опухолями яичка первым этапом лечения является системная химиотерапия. К моменту развития метастазов в лёгких в анамнезе часто уже бывает хирургическое лечение первичной опухоли и забрюшинная лимфодиссекция. Для герминогенных опухолей яичка характерно множественное поражение лёгких, однако, учитывая высокую чувствительность опухоли к химиотерапии, большинство очагов регрессирует на фоне эффективного лечения. Другой особенностью является возможность различного морфологического строения метастатических очагов при множественном поражении (и, соответственно, эти очаги могут проявлять различную чувствительность к лекарственному лечению).

Таким образом, роль торакального хирурга в лечении больных герминогенными опухолями яичка состоит либо в удалении остаточных проявлений заболевания после успешной химиотерапии, либо с целью морфологического изучения резистентных к химиотерапии очагов заболевания (с учётом возможного изменения морфологии отдельных очагов опухоли в процессе лечения).В редких случаях операции могут носить симптоматический характер, при наличии клинически значимых проявлений метастатического процесса.

Целью настоящей работы явился анализ результатов хирургического лечения больных герминогенными опухолями яичка с метастазами в лёгких после хирургического лечения.

Материал и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование. Критериями включения в исследование явились:

1) герминогенная опухоль яичка;
2) метастазы в лёгких;
3) химиотерапия в анамнезе.

Не включались в исследование пациенты с внегонадными локализациями первичной опухоли.

Учитывая редкость патологии, статистическая гипотеза не проводилась, были собраны данные всех пациентов.

Результаты

Общая характеристика исследуемой группы больных герминогенными опухолями яичка

В исследование было включено 102 пациента. Медиана возраста постановки диагноза составила 29 лет (от 14 до 53 лет). Пациенты получали лечение в период с 1991 по 2014 год. Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

У подавляющего большинства пациентов (68,6%) на момент постановки диагноза уже была IIIB-IIIC стадия заболевания. У 61,7% пациентов исходно определялись метастазы в лёгких. Медиана времени до выявления метастазов в лёгких у остальных пациентов составила 8 месяцев (от 2 до 56 месяцев). В исследуемую группу включались пациенты с любым морфологическим строением герминогенной опухоли.

У большинства пациентов 58 (56,9%) отмечалось двухстороннее поражение лёгких, что характерно для метастазов герминогенных опухолей. У 79,5% пациентов очаги располагались субплеврально, у 39,2%, помимо субплевральных, отмечались очаги и в паренхиме лёгких. На момент выявления у трети пациентов отмечалось множественное поражение лёгких. У подавляющего большинства пациентов размеры очагов были более 1 см.

До проведения хирургического вмешательства по поводу метастазов в лёгких все пациенты получали химиотерапевтическое лечение. Количество курсов

Таблица 1.

Общая характеристика исследуемой группы больных герминогенными опухолями яичка

Характеристика	Число больных	%
Стадия (на момент постановки диагноза)		
I-II	18	17,7
IIIA	14	13,7
IIIB	44	43,1
IIIC	26	25,5
Гистологическое строение первичной опухоли		
Семинома	3	2,9
Эмбриональный рак	18	17,7
Незрелая тератома	14	13,7
Зрелая тератома	7	6,9
Хорионкарцинома	13	12,7
Опухоль желточного мешка	6	5,9
Герминогенная опухоль смешанного строения	41	40,2
Проявления заболевания на момент постановки диагноза		
Только первичная опухоль	25	24,6
Первичная опухоль с метастазами в забрюшинных лимфоузлах	14	13,7
Первичная опухоль с метастазами в лёгких	16	15,7
Первичная опухоль с метастазами в лёгких и забрюшинных лимфоузлах	36	35,3
Первичная опухоль с метастазами в лёгких и других органах (M1b)	11	10,7

варьировало от 2 до 16 (учитывая несколько линий терапии). Медиана числа курсов химиотерапии – 6. На момент операции эффект от химиотерапии расценивался как полный у 1 (1%) пациента, частичный ответ – у 74 (72,5%) пациентов, стабилизация – у 24 (23,6%) пациентов, прогрессирование – у 3 (2,9%) пациентов (рис. 1).

Перед проведением операции ни в одном случае не потребовалось выполнение трансторакальной пункции. Диагноз всегда устанавливали на основании рентгенологической картины, данных анамнеза, учитывали показатели опухолевых маркеров.

Хирургическое лечение метастазов герминогенных опухолей яичка в лёгких и лимфатических узлах средостения

Показанием к операции в подавляющем большинстве случаев (у 96 (94,1%) пациентов) было то, что очаги в лёгких оставались единственным проявлением заболевания после комплексного лечения. Двум (2%) пациентам резекцию метастазов герминогенных опухолей выполнили на фоне прогрессирования опухолевого процесса, в связи с тем, что были исчерпаны ресурсы химиотерапевтического лечения. У 3 (2,9%) пациентов очаги в лёгких были симптомными, вызывали кровохаркание, отмечался распад опухоли, из-за чего потребовалось их удаление. Одному пациенту удаление было произведено с диагностической целью, для подтверждения полного ответа на лечение.

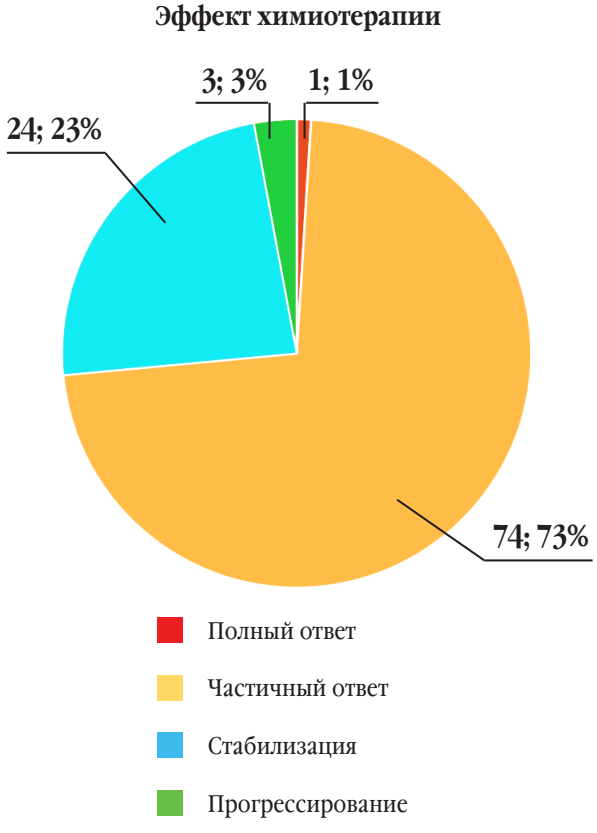

Рис. 1. Эффект химиотерапии на момент операции у больных герминогенными опухолями

Таблица 2.

Характеристика выполненных операций у больных герминогенными опухолями

Характеристика	N	%
Вид операции		
Односторонняя	94	92,2
Двухсторонняя одномоментная	5	4,9
Двухсторонняя последовательная	3	2,9
Хирургический доступ		
Торакотомия	64	62,7
Видеоторакоскопия	30	29,5
Стернотомия	8	7,8

Общая характеристика выполненных операций представлена в таблице 2.

Операции преимущественно выполнялись из торакотомного доступа. У 8 (7,8%) пациентов была выполнена стернотомия. У 39 (38,2%) пациентов была выполнена лимфодиссекция, при этом у 16 (15,7%) – как самостоятельная процедура. Благодаря выраженному эффекту системной химиотерапии, несмотря на то, что более чем у половины пациентов исходно отмечалось двухстороннее поражение лёгких, у 92,2% оперированных по поводу метастазов пациентов операции выполнялись только на одной стороне.

У 98 (96,1%) пациентов операции были выполнены в объёме R0 (рис. 2).

Из 2 пациентов, которым операции были выполнены в объёме R2, у 1 исходно планировалась только биопсия опухоли с диагностической целью. При этом был установлен полный морфологический ответ опухоли на лечение. У другого пациента операция проводилась с симптоматической целью на фоне прогрессирования.

Видеоторакоскопический доступ наиболее часто выбирался для субплеврально расположенных метастатических очагов. Для метастатических очагов, располагающихся в толще паренхимы лёгкого, использовался только торакотомный доступ. Большинству пациентов (82,6%), которым проводились операции по поводу метастатических очагов в лёгких, объём операции удавалось ограничить выполнением атипичной резекции. Поводом для выполнения лобэктомии было расположение очагов в толще паренхимы лёгкого. У 11 (10,8%) пациентов были выполнены комбинированные операции: у 4 – с резекцией перикарда, у 2 – с резекцией верхней полой вены, у 2 – с резекцией позвоночника, у 2 – с резекцией диафрагмы, у 1 – с резекцией пищевода. Все расширенные операции выполнялись из торакотомного или стернотомного доступа и были выполнены в объёме R0.

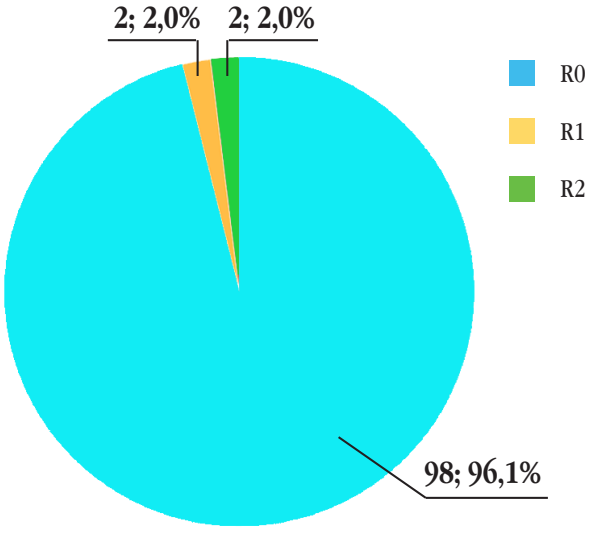

Рис. 2. Радикализм операций у больных герминогенными опухолями

Интраоперационные осложнения и послеоперационный период

У 1 пациента во время видеоторакоскопической операции потребовалась конверсия (3,3%). У 1 пациента во время выполнения медиастинальной лимфодиссекции возникло кровотечение из магистральных сосудов, приведшее к интраоперационной смерти пациента. Других интраоперационных осложнений не отмечено.

Послеоперационные осложнения отмечены у 12 (11,8%) пациентов. Классификация осложнений по Clavien Dindo представлена в таблице 3.

У 1 пациента отмечалась лимфорея более 5 суток, потребовавшая только наблюдения. У 5 пациентов развилась пневмония, успешно купированная антибактериальной терапией. У двух, исходно ослабленных пациентов, отмечались признаки почечной недостаточности, не потребовавшие проведения ге-

Таблица 3.

Послеоперационные осложнения у больных герминогенными опухолями

Осложнение	Число больных	%
I степени		
Лимфорея	1	1
II степени		
Пневмония	5	4,9
Почечная недостаточность	2	2
IIIA степени		
Гемоторакс	2	2
Продувание по дренажу	1	1
IVA степени		
Отёк головного мозга	1	1

модиализа. У 1 пациента было продувание по дренажу и у 2 – гемоторакс. Данные осложнения были купированы редренированием, без повторной операции. Наиболее опасное из отмеченных осложнений – отёк головного мозга – было купировано в условиях ОРИТ.

Также была проанализирована продолжительность использования наркотических анальгетиков и длительность госпитализации в зависимости от хирургического доступа. Как следует из данных, стернотомия была наиболее травматичным хирургическим доступом. Пациенты, которым была выполнена стернотомия, дольше остальных нуждались в использовании наркотических анальгетиков и им требовалось более длительное пребывание в стационаре. После торакоскопических операций, напротив, пациенты выписывались наиболее рано, наркотические анальгетики у большинства пациентов использовались не более 2 дней. Так же надо отметить послеоперационную длительность дренирования плевральной полости которая в два раза была меньше при торакоскопии по сравнению с торакотомией.

Нами была оценена в удаленных метастазах частота лечебного патоморфоза, данные представлены в таблице 4.

Как следует из таблицы 4, в 63,7% отмечался полный лечебный патоморфоз метастазов герминогенных опухолей.

Отдалённые результаты лечения больных с метастазами герминогенных опухолей в лёгких

Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 81 мес. (от 7,1 до 306 мес.). Ни один из пациентов не выбыл из-под наблюдения в течение первого года после лечения.

Общая 5-летняя выживаемость составила 76% (рис. 3).

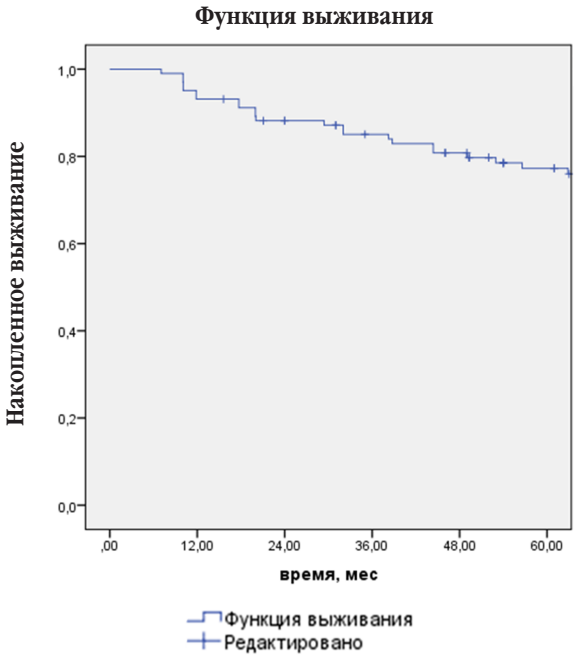

Рис. 3. Общая выживаемость больных герминогенными опухолями после резекции метастазов в лёгких от даты постановки диагноза

Результаты проведённого однофакторного анализа влияния признаков на ОВ и ВБП показали выраженную тенденцию к более низким показателям выживаемости в подгруппе пациентов с двухсторонним поражением лёгких и наличием поражения медиастинальных лимфоузлов, однако различия не были достоверны.

Таблица 4.

Лечебный патоморфоз метастазов герминогенных опухолей в лёгких

Степень лечебного патоморфоза	Число больных	%
Нет патоморфоза	6	5,9
Слабый (более 50% жизнеспособных клеток опухоли)	12	11,8
Умеренный (20–50% жизнеспособных клеток опухоли)	4	3,9
Выраженный (менее 20% жизнеспособных клеток опухоли)	15	14,7
Полный лечебный патоморфоз	65	63,7

Так же проанализированы данные однофакторного анализа влияния максимального размера метастатических очагов и количества метастазовна ОВ и ВБП больных герминогенными опухолями. Несмотря на то, что различие показателей ОВ в группах пациентов с максимальным диаметром метастазов больше или меньше 3 см не достигло статистический значимости, тенденция к более низкой ОВ была в группе пациентов с метастазами более 3 см в диаметре. Одним из факторов, который продемонстрировал наибольшее влияние на ОВ, был количество метастатических очагов в лёгких.ОВ была достоверно ниже у пациентов с более чем тремя метастатическими очагами в лёгких. ВБП также была статистически достоверно ниже в группе больных с наличием более 3 метастатических очагов.

Графически ОВ в зависимости от радикальности резекции представлена на рисунке 4.

У пациентов после операций, выполненных в объёме R1-R2 ОВ была ниже. Аналогичные данные были получены и для ВБП.

Таким образом, выполнение резекции в объёме R0 было одним из значимых факторов прогноза ОВ и ВБП, включённым в дальнейшем в многофакторный анализ.

Нами был также проведён анализ выживаемости в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких

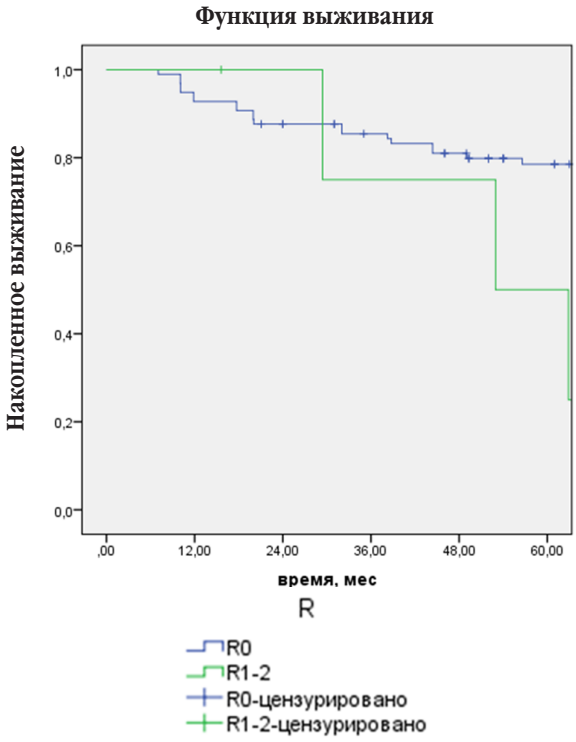

Рис. 4. ОВ больных герминогенными опухолями в зависимости от радикальности выполненной операции

Таблица 5.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от максимального размера метастатических очагов

Выживаемость	%	p	ОР	95% ДИ
5-летняя ОВ <3 см	80,7%	0,104	0,519	0,235-1,145
5-летняя ОВ >3 см	70,4%			
5-летняя ВБП <3 см	78,4%	0,208	0.612	0.285-1.314
5-летняя ВБП >3 см	70,4%			

Таблица 6.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от количества метастатических очагов в лёгких

Выживаемость	%	p	ОР	95% ДИ
5-летняя ОВ 1	94,7%	0,021	2,068	1,097-3,897
5-летняя ОВ <3	79,1%			
5-летняя ОВ >3	68,9%			
5-летняя ВБП 1	94,7%	0,013	2,227	1,18-4,203
5-летняя ВБП <3	79,1%			
5-летняя ВБП >3	68,9%			

Таблица 7.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от радикальности операции

Радикальность операции	5-летняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
R0	78,5%	75,1%
R1-2	25%	25%
P	0,038	0,04
Относительный риск	0,3	0,302
95% ДИ	0,089–1,01	0,09–1,019

у больных герминогенными опухолями. Для формирования репрезентативных исследуемых подгрупп было произведено разделение пациентов на тех, у кого метастатическое поражение лёгких было диагностировано ранее и позже 12 месяцев с момента выявления первичной опухоли. В исследуемой группе у большинства пациентов 61,7% метастазы в лёгких уже определялись на момент постановки диагноза. В период до 12 месяцев прогрессирование было отмечено у 15 (38,5%) пациентов, после – у 24 (61,5%) пациентов. Однофакторный анализ влияния скорости прогрессирования (Cox-регрессия) на ОВ больных герминогенными опухолями представлен на рисунке 5.

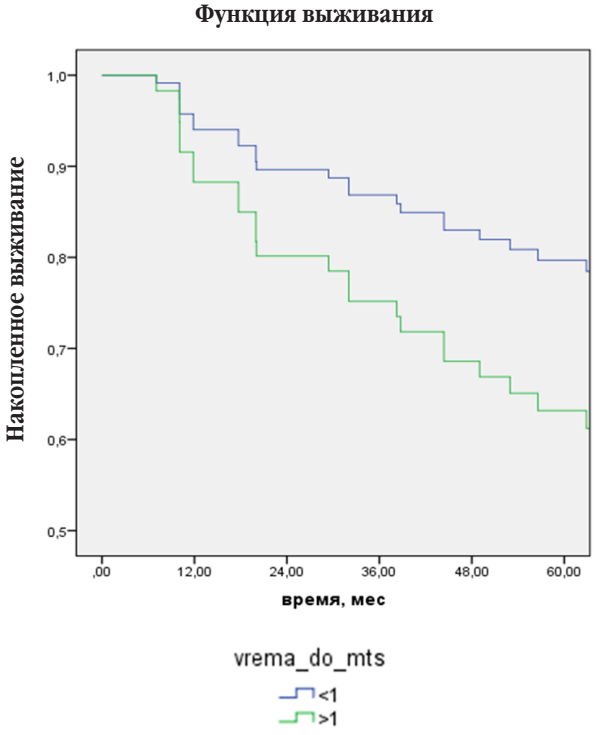

Рис. 5. ОВ в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких у больных герминогенными опухолями

Аналогичные данные были получены и для ВБП (рис. 6). Учитывая то, что отмеченные различия не

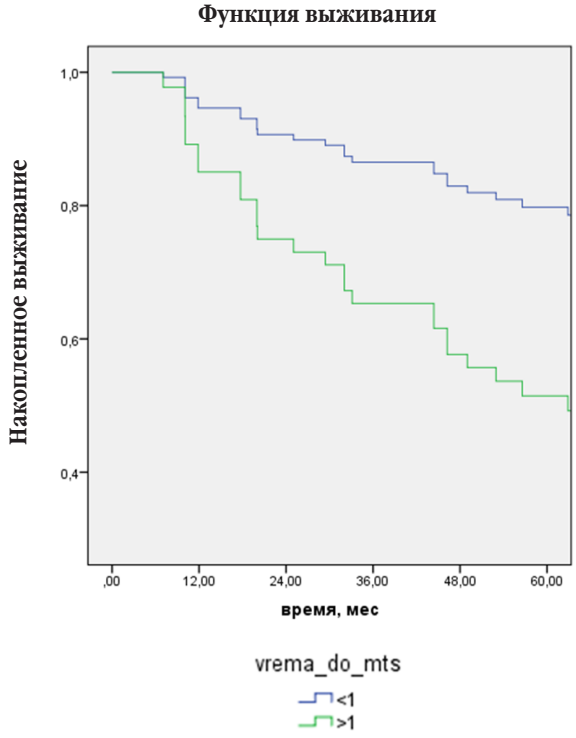

Рис. 6. ВБП в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких у больных герминогенными опухолями

достигли статистической достоверности, данный критерий не был использован для проведения многофакторного анализа.

Большинство больных герминогенными опухолями до резекции опухолей получали химиотерапевтическое лечение. Эффект химиотерапии также был одним из факторов, включённых в анализ (табл. 8).

Как следует из таблицы 8, ОВ и ВБП значительно зависели от эффекта предшествующего лекарственного лечения. Так, ни один пациент, у которого отмечалось прогрессирование на фоне химиотерапии, не пережил 5-летний рубеж наблюдения.

Также проанализирована выживаемость в зависимости от наличия полного морфологического ответа опухоли (pCR) в резецированных метастатических узлах (табл. 9).

Таблица 8.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от эффекта предшествующего химиотерапевтического лечения

Эффект химиотерапии	5-летняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
Прогрессирование	0%	0%
Стабилизация	77%	77%
Частичный ответ	80,3%	75,9%
P	0,746	0,741
Относительный риск	1,077	0,921
95% ДИ	0,689-1,683	0,593-1,431

Таблица 9.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от наличия полного морфологического ответа на лечение

Полный лечебный патоморфоз	5-летняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
Есть	85%	85%
Нет	61,1%	59,2%
P	0,031	0,001
Относительный риск	2,383	3,44
95% ДИ	1,081–5,255	1,648–7,182

Наличие полного морфологического ответа оказалось ещё одним из наиболее значимых факторов, влияющих на ОВ больных герминогенными опухолями (рис. 7).

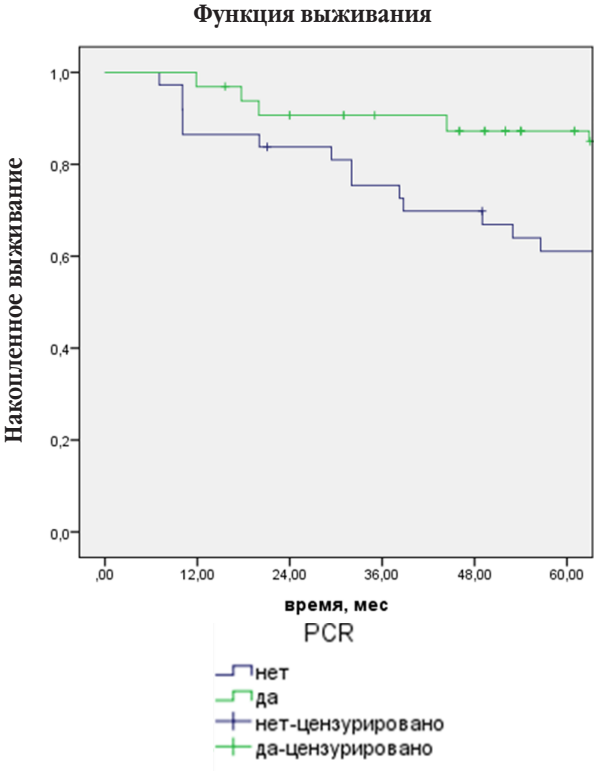

Рис. 7. Общая выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от наличия полного морфологического ответа метастазов в лёгких

Достоверное влияние полного морфологического ответа установлено и в отношении ВБП (рис. 8).

В группе пациентов с полным морфологическим ответом на проведённое химиотерапевтическое лечение ВБП была на 25,8% выше.

Также проанализирована выживаемость в зависимости от исходной стадии заболевания (табл. 10).

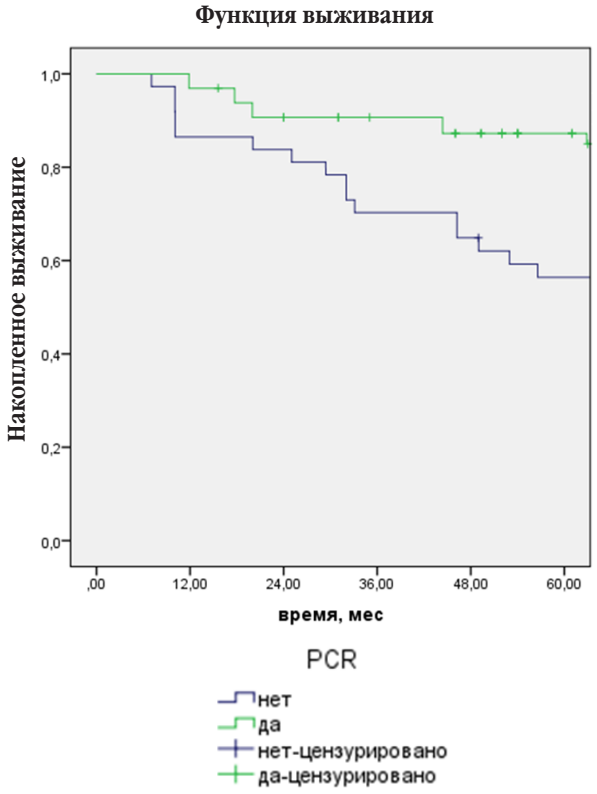

Рис. 8. ВБП больных герминогенными опухолями в зависимости от наличия полного морфологического ответа метастазов в лёгких

Таблица 10.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от исходной стадии заболевания

Стадия	5-летняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
I–II	82,4%	72,2%
III	77,7%	76,3%
P	0,381	0,821
Относительный риск	1,715	0,902
95% ДИ	0,513–5,732	0,369–2,206

Таблица 11.

Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от хирургического доступа

Хирургический доступ	5-летняя выживаемость	
	общая	безрецидивная
Торакоскопия	100%	93,1%
Открытая операция	69,3%	68%
P	0,037	0,006
Относительный риск	40,017	7,489
95% ДИ	1,259–1272.358	1,785–31,414

Как следует из таблицы 8, исходная стадия не оказывала достоверного влияния на отдалённые результаты лечения при наличии у пациентов внутригрудных метастазов.

Также проанализирована выживаемость в зависимости от хирургического доступа (табл. 11).

Отмечены более высокие отдалённые результаты лечения в группе пациентов после торакоскопических операций. Однако, учитывая ретроспективный характер проведённого анализа, невозможно установить факторы, которые послужили причиной выбора того или иного хирургического доступа. Вероятно, пациенты с наличием более благоприятных клинических факторов, отбирались для проведения малоинвазивных операций. Тем не менее, данный критерий был отобран для проведения многофакторного анализа.

По данным проведённого анализа выявлено, что непосредственное влияние на показатели ОВ и ВБП имеют только следующие факторы: количество метастазов в лёгких, радикальность выполненной операции, хирургический доступ, наличие полного морфологического ответа в удалённых метастазах и ответ на химиотерапию. Все эти параметры были использованы для проведения многофакторного анализа.

При многофакторном анализе только количество метастазов в лёгких оказалось достоверным фактором прогноза ОВ: ОР 2,085 (95% ДИ 1,102–3,943, p=0,024). Была выраженная тенденция к достоверному влиянию выполнения R0 резекции на ОВ – ОР 2,319 (95% ДИ 0,94–5,718, p=0,068).

Однако ни один из этих факторов достоверно не влиял на ВБП: количество метастазов – ОР 1,678 (95% ДИ 0,967–2,915, p=0,066), R0 резекция – ОР 2,271 (95% ДИ 0,933–5,528, p=0,071). На ВБП достоверно влияло только наличие полного морфологического ответа на лечение в удалённых метастазах: ОР 2,676 (95% ДИ 1,21–5,918, p=0,015). Хирургический доступ не влиял но ОВ и ВБП при многофакторном анализе.

Обсуждение

История хирургического лечения метастазов герминогенных опухолей насчитывает более 40 лет [2]. В данной работе представлен анализ результатов подобных операций, выполненных в ФГБУ«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за 24 года. Мы подробнее остановимся на обсуждении наиболее значимых находок, полученных в процессе анализа представленных результатов.

У больных герминогенными опухолями резекции лёгкого редко проводятся на фоне прогрессирования заболевания. В нашем исследовании таких пациентов было 3, во всех случаях показанием к операции было то, что метастазы в лёгких были единственным проявлением заболевания. Тем не менее, ни у одного из этих пациентов не удалось достичь длительного периода без прогрессирования. Однако небольшое количество подобных наблюдений в нашем исследовании не позволяет делать однозначных выводов. Так, другие авторы отмечали случаи длительной безрецидивной выживаемости после резекции метастазов герминогенных опухолей в лёгких на фоне прогрессирования [3].

У 74% пациентов был частичный или полный ответ на химиотерапевтическое лечение по критериям RECIST. В аналогичных исследований данный параметр составляет от 70% до 85% [4-6].

Частота R0 резекций в нашем исследовании – 96,1% – выше или на уровне аналогичных показателей, опубликованных в литературе [4-6].

Частота послеоперационных осложнений (11,8%) в нашем исследовании также сравнима с данными других авторов (10,5% – у Horvath L.G. с соавт., 11,4% – у Kessler K.A. с соавт., 17,5% – у Sarkania I.S. с соавт.) [4-6].

При анализе факторов, которые влияют на выживаемость больных несеминомными герминогенными опухолями, Sarkania I.S. с соавт. отметили, на основании 28-летнего опыта Memorial sloan kettering cancer center, что на долгосрочные результаты лечения могут оказывать влияние: наличие полного морфологического ответа на лечение (p=0,001), R0 резекция (p=0,03), нормализация или снижение уровня опухолевых маркеров перед операцией (p <0,001), стадия заболевания I/II (p=0.03), проведение лечения после 2000 года по сравнению с более ранним периодом (p=0.01) [4]. По данным Kesler K.A. с соавт. также полный морфологический ответ на лечение был одним из важнейших предикторов выживаемости при многофакторном анализе (p=0,001) [5]. Аналогичные результаты были получены Pfannschmidt J. с соавт., хотя роль полного морфологического ответа была

отмечена только при однофакторном, но не многофакторном анализе. Вероятно, это было связано с небольшим объёмом исследуемой группы – 52 пациента [8]. В нашем исследовании была подтверждена роль полного морфологического ответа на лечения и R0 резекции. Однако исходная стадия заболевания, временной период, в который было выполнено лечение не оказывали влияния на окончательные результаты. Из-за ретроспективного характера работы и отсутствия части данных в архивной документации нам не удалось оценить влияние уровня маркеров на выживаемость.

Несмотря на исходное наличие метастазов в лёгких или внутригрудных лимфатических узлах, общая выживаемость больных в нашем исследовании составила 76%. Это коррелирует с данными других авторов [8]. В целом, пациенты с метастазами герминогенных опухолей – наиболее прогностически благоприятная группа среди всех пациентов, которым проводится хирургическое лечение по поводу внутригрудных метастазов [7]. При этом ни размер опухолевых очагов, ни исходная стадия заболевания не оказывали достоверного влияния на отдалённые результаты лечения. Это является основанием для использования агрессивной хирургической тактики у больных герминогенными опухолями с метастазами в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах. Наличие более 3 поражённых лимфатических узлов было достоверным фактором негативного прогноза, что может служить обоснованием для обсуждения продолжения химиотерапии до хирургического этапа лечения у данной категории пациентов.

В нашем исследовании ОВ и ВБП пациентов были достоверно выше после торакоскопических операций по сравнению с открытыми. Однако повышение выживаемости в полученных результатах, более вероятно, является следствием селекции пациентов для выполнения торакоскопических вмешательств. Именно поэтому данный параметр не вошёл в число достоверных прогностических факторов при многофакторном анализе. Тем не менее, в нашем исследовании были подтверждены известные преимущества торакоскопического доступа – снижение сроков госпитализации и потребности в наркотических анальгетиках, что служит дополнительным обоснованием для его более широкого применения при технической возможности.

Таким образом, хирургическое лечение внутригрудных метастазов герминогенных опухолей может обеспечить долгосрочную выживаемость больных герминогенными опухолями. Наличие полного морфологического ответа на лечение является наиболее значимым прогностическим фактором у больных герминогенными опухолями в нашем исследовании. Не следует ограничивать показания и к повторным хирургическим вмешательствам по поводу метастатического поражения лёгких. Прогрессирование заболевания в форме развития солитарных или единичных метастазов, вероятно, является особенностью отдельной когорты пациентов с более благоприятным прогнозом. Результаты повторных операций по поводу метастазов в лёгких могут быть не ниже, чем первичных, при условии проведения лечения в специализированных центрах.

Использование видеоторакоскопического доступа, в свою очередь, может расширить возможности проведения повторных операций благодаря меньшей выраженности спаечного процесса после подобных вмешательств. В нашей работе на основе анализа большого клинического материала продемонстрирована безопасность и онкологическая адекватность выполнения торакоскопических операций у пациентов с метастазами в лёгких. Данная методика должна шире внедряться в клиническую практику, а открытые операции могут выполняться только при технической невозможности удаления метастазов торакоскопически или при высоком риске их нерадикального удаления при использовании видеоторакоскопии.

Список литературы

1. *Hong W.K. et al.* The evolution of mature teratoma from malignanttesticular tumors // Cancer. – 1977. – Vol. 40, № 6. – P. 2987-92.

2. *Riggs S.B. et al.* Postchemotherapy surgery for germ cell tumors-whathave we learned in 35 years? // Oncologist. – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 498–506.

3. *Ishizuya Y. et al.* Desperation surgery for a chemorefractory lung lesion ina patient with an extragonadal germ cell tumor // Int Cancer Conf J. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 154–157.

4. *Sarkaria I.S. et al.* Resection of primary mediastinal non-seminomatousgerm cell tumors: a 28-year experience at memorial sloan-kettering cancercenter // J Thorac Oncol. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. 1236-41.

5. *Kesler K.A. et al.* Survival after resection for metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer to the lung or mediastinum // Ann ThoracSurg. – 2011. – Vol. 91, № 4. – P. 1085-93; discussion 1093.

6. *Horvath L.G. et al.* Resection of residual pulmonary masses afterchemotherapy in patients with metastatic nonseminomatous germ celltumours // InternMed J. – 2002. – Vol. 32, № 3. – P. 79–83.

7. *Cheung F., Alam N., Wright G.* Pulmonary metastasectomy: analysisof survival and prognostic factors in 243 patients // ANZ J Surg. – 2018. – Vol. 88, № 12. – P. 1316–1321.

8. *Pfannschmidt J. et al.* Pulmonary metastasectomy following chemotherapyin patients with testicular tumors: experience in 52 patients // Thorac Cardiovasc Surg. – 2006. – Vol. 54, № 7. – P. 484-8.

References

1. *Hong W.K. et al.* The evolution of mature teratoma from malignanttesticular tumors. Cancer. 1977; 40(6): 2987-92. doi: 10.1002/1097-0142(197712)40:6<2987::aid-cncr2820400634>3.0.co;2-a

2. *Riggs S.B. et al.* Postchemotherapy surgery for germ cell tumors-whathave we learned in 35 years? Oncologist. 2014; 19(5): 498-506. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0379

3. *Ishizuya Y. et al.* Desperation surgery for a chemorefractory lung lesion ina patient with an extragonadal germ cell tumor. Int Cancer Conf J. 2016; 5(3): 154-157. doi: 10.1007/s13691-016-0248-8

4. *Sarkaria I.S. et al.* Resection of primary mediastinal non-seminomatousgerm cell tumors: a 28-year experience at memorial sloan-kettering cancercenter. J Thorac Oncol. 2011; 6(7): 1236-41. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821d513e.

5. *Kesler K.A. et al.* Survival after resection for metastatic testicularnonseminomatous germ cell cancer to the lung or mediastinum. Ann Thorac Surg. 2011; 91(4): 1085-93; discussion 1093. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.034.

6. *Horvath L.G. et al.* Resection of residual pulmonary masses afterchemotherapy in patients with metastatic non-seminomatous germ celltumours. Intern Med J. 2002; 32(3): 79-83. PMID: 11885847

7. *Cheung F., Alam N., Wright G.* Pulmonary metastasectomy: analysisof survival and prognostic factors in 243 patients. ANZ J Surg. 2018; 88(12): 1316-1321. doi: 10.1111/ans.14811

8. *Pfannschmidt J. et al.* Pulmonary metastasectomy following chemotherapyin patients with testicular tumors: experience in 52 patients. Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 54(7): 484-8. doi: 10.1055/s-2006-924246.

© Ю.Н. Виноградова и др., 2021
УДК 616.27-006.441-085
ББК 55.69-5
DOI: 10.31917/2201059

ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Ю.Н. Виноградова[1], В.В. Рябчикова[2], А.И. Чумаченко[1], Е.В. Карягина[3], Н.В. Медведева[2], А.С. Лучинин[5], Н.В. Минаева[5], Т.В. Шнейдер[4], М.М. Ходжибекова [1], Iline Nicolas[6], Н.В. Ильин[1]

MAIN ASPECTS AND RESULT'S TREATMENT OF PRIMARY MEDIASTINAL B-CELL LARGE LYMPHOMA

Ю.Н. Виноградова[1]
Д. м.н., руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
SPIN-код 8876-8936.
ORCID: 0000-0002-0938-5213.

В.В. Рябчикова[2]
Заведующая гематологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская клиническая больница № 31.
197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3.
SPIN-код 5879-2510.
ORCID: 0000-0003-1492-5939.

А.И. Чумаченко[1]
К.м.н., заведующая учебной частью, доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова.
SPIN-код: 6179-0623.

Е.В. Карягина[3]
Заведующая гематологическим отделением Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская больница №15, Санкт-Петербург.
198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4.
SPIN-код: 8158-0620.

Н.В. Медведева[2]
К.м.н., заместитель главного врача Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городская клиническая больница № 31. Санкт-Петербург.

А.С. Лучинин[5]
К.м.н., врач-гематолог Федерального государственного бюджетного учреждения науки Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства России, 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72.
SPIN-код: 6660-3985.
ORCID: 0000-0002-5016-210X.

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 31 (Санкт-Петербург, Россия)

[3] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская больница № 15 (Санкт-Петербург, Россия)

[4] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница Министерства здравоохранения Ленинградской области» (Ленинградская область, Россия)

[5] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства России» (Киров, Россия)

[6] Больница Тимон (Марсель, Франция)

***Н.В. Минаева*[5]**
К.м.н., заместитель директора, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства России.
SPIN-код: 8927-8003.
ORCID: 0000-0002-8479-3217.

***Т.В. Шнейдер*[4]**
Заведующая гематологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградская областная клиническая больница Министерства здравоохранения Ленинградской области,
194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 45-49.

***М.М. Ходжибекова*[1]**
Д.м.н, врач-радиолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
SPIN-код: 3999-7304.
ORCID: 0000-0002-2172-5778.

***Н. Ильин*[6]**
Врач-интерн, департамент биостатистики и медицинских информационных технологий Больница Тимон, 13005, Франция, Марсель, ул. Сен-Пьер, 264.

***Н.В. Ильин*[1]**
Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
SPIN-код: 2242-2112.
ORCID: 0000-0002-8422-0689.

***J.N. Vinogradova*[1]**
Doctor of Medicine, Head of Radiation and Combined Treatment Department, associate professor of the education department of radiology, surgery and oncology, A.M. Granov Russian Research Center for radiology and surgical technologies;
197758, St.-Petersburg, Pesochny, Leningradskaya ul., 70.
SPIN-code6 8876-8936.
ORCID: 0000-0002-0938-5213

***V.V. Rjabchikova*[2]**
Head of the Hematology DepartmenSt.-Petersburg State Budget Institution of Healthcare «City Clinical Hospital № 31», 197110, St.-Petersburg, pr. Dinamo, 3.
SPIN-code: 5879-2510.
ORCID: 0000-0003-1492-5939.

***A.I. Chumachenko*[1]**
Candidate of Medicine, Chief of the educational part, associate professor of the education department of radiology, surgery and oncology; A.M. Granov Russian Research center for radiology and surgical technologies.
SPIN-code: 6179-0623.

***E.V. Karjagina*[3]**
Head of the Hematology Departmen St.-Petersburg State Budget Institution of Healthcare «City Clinical Hospital №15».
198205, St.-Petersburg, Avangardnaya ul., 15.
SPIN-code: 8158-0620.

***N.V. Medvedeva*[2]**
Candidate of Medicine, Deputy chief physician St.-Petersburg State Budget Institution of Healthcare «City Clinical Hospital № 31».

***A.S. Luchinin*[5]**
Candidate of Medicine, Hematologist the Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agence.
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya ul., 72.
SPIN-code: 6660-3985.
ORCID: 0000-0002-5016-210X.

***N.V. Minaeva*[5]**
Candidate of Medicine, Deputyof director the Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agence,
SPIN-code: 8927-8003.
ORCID: 0000-0002-8479-3217.

***T.V. Shnejder*[4]**
Head of the Hematology Leningrad Regional Clinical Hospital.
194291, St.-Petersburg, pr. Lunacharsky, 45-49.

***M.M. Hodzhibekova*[1]**
Doctor of Medicine, radiologist A.M. Granov Russian Research center for radiology and surgical technologies.
SPIN-code: 3999-7304.
ORCID: 0000-0002-2172-5778.

***N. Iline*[6]**
Intern in medicine, service of Biostatistics and Medical Information Technology Timone Hospital,
13005, France, Marseille, str. Saint-Pierre, 264.

***N.V. Ilyin*[1]**
Doctor of Medicine, Professor, Chief research worker, professor of the education department of radiology, surgery and oncology; A.M. Granov Russian Research center for radiology and surgical technologies.
SPIN-code: 2242-2112.
ORCID: 0000-0002-8422-0689.

При первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ПМВКЛ) важен выбор варианта лечения с учетом результатов позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18F-ФДГ (ПЭТ/КТ) в динамике.

Цель исследования: Повышение эффективности лечения больных ПМВКЛ путем рационального использования лекарственного и лучевого компонентов терапии.

Материал и методы: Проведен анализ результатов терапии 101 больного ПМВКЛ, получавших или только лекарственное лечение (34 больных, R-CHOP или R-DA-EPOCH) или иммунополихимиолучевую терапию (67 пациентов). На разных этапах наблюдения проводили ПЭТ/КТ.

Результаты: Полные ремиссии достигнуты у 94 (93,1%) пациентов, в том числе при комбинированном лечении у 65 из 67 (97,0%) больных; при только лекарственной терапии – у 29 из 34 (85,3%) больных (p<0,02). Рецидивов после комбинированного лечения не было; в группе иммунополихимиотерапии (ИПХТ) у 1 больного возник рецидив в средостении (p=0,04). Частота недостаточной эффективности первой линии ИПХТ была одинаковой после R-CHOP (20,0%) или R-DA-EPOCH (30,4%), p>0,1. После первой линии ИПХТ отсутствие метаболической активности (DC1-3) наблюдали у 48 (76,2%) из 63 больных. Все они живы и находятся в ремиссии. У 4 из 15 (26,7%) пациентов с ПЭТ-положительными результатами (DC4-5) после ИПХТ было неблагоприятное течение заболевания, что хуже по сравнению с таковым ПЭТ-отрицательной группы (100%, p<0,01). 5-летняя общая, беспрогрессивная и безрецидивная выживаемость больных всей группы была 91,6%, 89,9% и 95,5%; при только лекарственной терапии и комбинированном лечении составила: общая – 79,6% и 97,0% (p=0,005); беспрогрессивная – 77,5% и 97,0% (p=0,005); безрецидивная – 92,6% и 100% (p>0,1).

Заключение: Эффективность схем ИПХТ была сопоставимой. Отдаленные результаты были лучше при иммунохимиолучевом лечении; наличие ПЭТ-отрицательных данных после ИПХТ является благоприятным прогностическим признаком. Проведение лучевой терапии способствует уменьшению системной цитостатической нагрузки.

Ключевые слова: *первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, лучевая терапия, ПЭТ/КТ.*

The best choice of treatment of patients with primary mediastinal B-cell large lymphoma (PMBCL) is very important, taking into account the results of combined positron emission and computed tomography with 18F-FDG (PET/CT) at various stages of the disease clinical progression.

The aim: Increase the treatment success in patients with PMBCL by the rational use of the drug and radiation therapy.

Materials and methods: We analyzed therapy results of 101 patients with PMBCL who received either only immunopolychemotherapy (34 patients, R-CHOP or R-DA-EPOCH) or combined treatment with radiation (67 patients. PET/CT was performed before treatment, after immunopolychemotherapy and combination therapy.

Results: Complete remissions were achieved in 94 (93,1%) patients, including those who received combined treatment in 65 of 67 (97,0%) patients; and with drug therapy only – in 29 of 34 (85,3%) patients (p<0,02). Primary disease progression with subsequent unfavorable outcome was more frequent in the only drug therapy group than in the chemoradiotherapy group (14,7% and 3,0%, respectively, p<0,02). There were no relapses after combined treatment, but in the drug-only group 1 patient had shown a relapse in the mediastinum (p=0,04) after 34 months. The frequency of low efficiency of the first line of immunopolychemotherapy was the same after R-CHOP (20,0%) and R-DA-EPOCH (30,4%), p>0,1. After the first line of immunopolychemotherapy, the absence of metabolic activity (DC1-3) was observed in 48 (76,2%) of 63 examined patients. They are all alive and in remission. 4 from 15 (26,7%) patients with PET-positive results of the study (DC4-5) after immunopolychemotherapy had an unfavorable progress of disease which is significantly worse compared to those of the PET-negative group (100%, p<0,01). 5-year overall, progression-free and relapse-free survival of patients in the whole group was 91,6%, 89,9% and 95,5%; with only drug therapy and combined treatment was: total – 79,6% and 97,0% (p=0,005); non-progressive – 77,5% and 97.0% (p=0,005); relapse-free – 92,6% and 100% (p>0,1).

Conclusion: Efficiency of first-line immunopolychemotherapy schemes was comparable. Long-term results were better with immunochaemoradiotherapy; the presence of PET-negative data after the first line of immunopolychemotherapy is a favourable prognostic sign. Radiation therapy executed in proper time helps to reduce the systemic cytostatic stress.

***Keywords**: primary mediastinal B-cell large lymphoma, radiotherapy, PET/CT.*

Введение

Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) является экстранодальной лимфомой с поражением, прежде всего, тимуса, лимфатических узлов средостения и окружающих тканей с частым развитием синдрома верхней полой вены и редким вовлечением периферических лимфатических узлов и костного мозга. В стандартные лечебные мероприятия входят ИПХТ по программам R-CHOP, R-DA-EPOCH, R-MACOP-B и локальная лучевая терапия на оставшиеся опухолевые массы, прежде всего, в средостении. В литературе активно обсуждаются данные об эффективности в первой линии различных режимов ИПХТ, роли совмещенной ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ на всех этапах лечения, возможности ограничения лучевой терапии у ряда категорий больных [1, 2, 3].

Известно, что в целом результаты терапии больных ПМВКЛ в значительной степени зависят от эффективности первой линии лечения – ИПХТ с или без лучевой терапии, а также при недостаточной эффективности – второй и последующих линий, включая высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией периферических гемопоэтических стволовых клеток. В последнее время разрабатываются и новые подходы в виде иммунотерапии.

Большой вклад в изучение ПМВКЛ внесли итальянские исследователи. Zinzani et al. [4] оценили результаты терапии 74 больных ПМВКЛ (2002–2011 гг.), кото-

рым проводили R-MACOP-B + лучевую терапию только на остаточные образования, активно накапливающие ^{18}F-ФДГ в средостении. При медиане наблюдения 4 года полная ремиссия достигнута у 82,4% пациентов; после ИПХТ метаболически активные очаги наблюдались у 69% больных, которые подвергались облучению. Пять больных (6,8%) прогрессировали в пределах года от начала лечения. 10-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость составили 82% и 88% соответственно. Не было различий в беспрогрессивной выживаемости (90%) у больных с ПЭТ-отрицательными и ПЭТ-положительными данными после ИПХТ. По протоколу IELSG-26 [5] 125 больных ПМВКЛ получали ИПХТ, затем 88 из них – лучевую терапию. Полный метаболический ответ, согласно критериям Deauville (DC) соответствующий 1, 2, 3 баллам после ИПХТ зафиксирован у 74% больных, после ИПХТ + лучевая терапия – у 89% пациентов. У 16 больных (12,8%) с DC в 4,5 баллов после лучевой терапии отмечался неблагоприятный прогноз заболевания. При медиане наблюдения 60 мес. у всех пациентов с полным метаболическим ответом после облучения рецидивов не было. По более ранним данным этих же исследователей [6], а также американских авторов [7] при ПМВКЛ большое влияние на выживаемость оказывает метаболический объем и общий гликолитический индекс (TLG – total lesion glycolysis) опухоли.

По данным многих авторов [5, 6, 8, 9, 10] первичное прогрессирование в течение первых 2-х лет от начала лечения при ПМВКЛ возникает у 6-18% больных. Несмотря на высокую эффективность схемы R-CHOP, указывают на преимущество более интенсивной программы R-DA-EPOCH [9, 11], хотя это мнение не всеми разделяется [12, 13]. R-DA-EPOCH, как более интенсивный режим, потенциально может быть более эффективным, но он более токсичный по сравнению с R-CHOP.

325 больных ПМВКЛ получали 6–8 циклов R-CHOP ± лучевую терапию. При среднем периоде наблюдения 64 месяцев первичное прогрессирование наблюдали у 10,5% пациентов, 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость были 89% и 78% соответственно, худший прогноз был при сочетании экстранодального поражения с крупным образованием или повышенным более чем в 2 раза уровнем лактатдегидрогеназы [10]. Чешские авторы [12] наблюдали (средний период наблюдения 6,8 лет) 102 пациента ПМВКЛ (2001–2017 гг.), которые получали R-CHOP ± лучевую терапию (назначение лучевой терапии зависело от решения лечащего врача). 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость составили 86% и 80%; выявлено 16 рецидивов, 8% пациентов умерли. Из 71 больного с полной ремиссией, 40 получали лучевую терапию, 31 пациента только наблюдали. Оказалось, что 5-летняя беспрогрессивная выживаемость у больных с полной ремиссией и с лучевым лечением составила 97%, а без облучения средостения – 80% (p=0,03). После лучевой терапии возникло только 2 (5%) рецидива, а без ее применения – 6 (19,4%) (p<0,05); общая выживаемость была одинаковой в группах с или без лучевого лечения (90-95%).

Trneny et al. [14] показали, что из 190 больных ПМВКЛ, получавших в первой линии R-CHOP или R-DA-EPOCH, у 28% из них необходимо было провести высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. После ИПХТ у 72% больных отмечались ПЭТ-отрицательные результаты, 23% – ПЭТ-положительные (остальных больных не обследовали). При медиане наблюдения 4,5 года, 5-летняя общая выживаемость составила 89,4% у больных с ПЭТ-отрицательными данными и 80% у пациентов с ПЭТ-положительным результатом (p=0,02). Из 136 больных с отсутствием метаболической активности опухоли 54 пациента получали лучевую терапию, а 82 больных только наблюдали; различия в 5-летней беспрогрессивной выживаемости в 10% (95,5% и 85,5%) были в пользу проведения лучевой терапии с пограничными данными статистической достоверности (p=0,06). Тем не менее важным наблюдением было, что при отсутствии облучения средостения риск прогрессирования заболевания или смерти был повышен в 3,5 раза (p=0,05).

Группа исследователей British Centre Cancer из Канады [13] проанализировала результаты терапии 159 больных ПМВКЛ (медиана наблюдения 7,9 лет), из них 50 пациентов до выполнения ПЭТ/КТ получали R-CHOP и лучевую терапию, и 109 больных – R-CHOP ± лучевую терапию в зависимости от данных промежуточного ПЭТ/КТ-исследования. У 40% больных определялось крупное образование в средостении, у 40% – плевральные выпоты, 37% пациентов – имели экстранодальные поражения, 72% – повышенный уровень ЛДГ, 63% – I–II стадии заболевания. Облучение средостения получали всего 70 (44%) пациентов, из них 39 – в 2001–2005 гг. (без результатов ПЭТ/КТ), 31 – в более поздние годы с использованием ПЭТ/КТ-исследования. В целом у 159 больных 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость составили 89% и 80% соответственно. Не было различий в отдаленных результатах групп больных, леченных в период 2000–2005 гг. и в более поздние годы. Промежуточное ПЭТ/КТ-исследование после ИПХТ выполнено у 113 больных, из них оно было отрицательным у 71 (63%), положительным – у 42 (37%) пациентов. Больных с клинико-метаболической ремиссией после R-CHOP только наблюдали; с остаточными ПЭТ-активными очагами – проводили лучевую терапию (у 33 из 42 пациентов, 79%). 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость 113 больных составили 94% и 83%; общая выживаемость пациентов с ПЭТ-отрицательными результатами без лучевой терапии и ПЭТ-положительными (с лучевой терапией) была одинаковой, однако беспрогрес-

сивная выживаемость ПЭТ-отрицательных больных (после ИПХТ) без облучения была выше (88%), чем пациентов с ПЭТ-положительными данными после ИПХТ, получавших лучевую терапию (74%), p=0,03. Авторы заключают, что программа R-CHOP сама по себе очень эффективна: общая 5-летняя выживаемость 89%. Терапия, адаптированная результатами ПЭТ/КТ-исследования после R-CHOP, приводит к уменьшению частоты использования лучевой терапии на 60% без ухудшения отдаленных результатов.

Опубликованы результаты самого крупного отечественного исследования – 131 больной ПМВКЛ из НМИЦ им. Н.Н. Блохина [9]. После первой линии (R-CHOP, или R-DA-EPOCH, или R-MACOP-B) у 99 пациентов проведена лучевая терапия в условиях 2D или 3D-планирования. Показано, что интенсивные режимы ИПХТ – R-DA-EPOCH и R-MACOP-B – имеют преимущества перед стандартной схемой R-CHOP. При иммунохимиолучевом лечении при медиане наблюдения 37 мес. 3-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость составили 91% и 88% соответственно. 17 пациентов с первичным прогрессированием или ранним рецидивом в сроки до 13 мес. имели очень плохой прогноз: 12-месячная общая выживаемость не превышала 37%. Промежуточное ПЭТ/КТ-исследование после ИПХТ имело важное прогностическое значение: 3-летняя выживаемость без прогрессирования в ПЭТ-отрицательной группе была 92%, в ПЭТ-положительной – 26%. В этом исследовании оценка эффекта различных режимов ИПХТ проводилась только в сочетании с лучевой терапией; отдельно непосредственную эффективность схем ИПХТ изучали только у 17 пациентов с неблагоприятным исходом заболевания: 7 пациентов – R-MACOP-B, 9 – R-CHOP, 1 больной – R-DA-EPOCH. К настоящему времени нет рандомизированных исследований по сравнительной эффективности режимов R-DA-EPOCH и R-CHOP [3].

Американские исследователи показали [15] на большой группе – 426 больных ПМВКЛ, преимущества адъювантной лучевой терапии после ИПХТ: 5-летняя общая выживаемость была 93% при комбинированном лечении по сравнению с таковой (83%) при только ИПХТ (p <0,05). С другой стороны, 2 ретроспективных исследования [16, 17], проведенных с учетом ПЭТ/КТ-исследования, продемонстрировали отсутствие необходимости проведения лучевой терапии после схем R-CHOP или R-DA-EPOCH.

Недавно опубликовано большое исследование из Национального онкологического института в Бетезде (США), в котором проводили лечение 93 пациентам ПМВКЛ по программе R-DA-EPOCH (1999–2016 гг.) без лучевой терапии [18]. При медиане наблюдения 8,4 года 8-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость составили 95% и 90,0%; результаты были значительно лучше в ПЭТ-отрицательной группе (у 69% пациентов), в сравнении с пациентами, у которых наблюдалась метаболическая активность опухоли в средостении после ИПХТ (ПЭТ-положительная группа – 31% больных). При этом общая выживаемость в этих группах пациентов составили 97,7% и 84,3% соответственно (p<0,01); выживаемость без прогрессирования 96% и 71% (p<0,01) соответственно. Авторы утверждают, что только 5% пациентов после программы R-DA-EPOCH нуждаются в облучении. Однако решение не использовать лучевую терапию очень ответственно и должно применяться не только на основании данных ПЭТ/КТ, но и с учетом множества других факторов.

В целом у 10–30% первичных больных ПМВКЛ наблюдается неблагоприятный исход; у них безрецидивная выживаемость не превышает 27% [19]. Оценка данных ПЭТ/КТ после ИПХТ осложняется тем, что могут наблюдаться ложноположительные результаты исследования, связанные с воспалительными процессами в средостении после ИПХТ [3].

В Италии (Болонья) 95 больных ПВМКЛ получали терапию за последние 20 лет по схеме (R) MACOP-B, из них лучевая терапия проведена 37 пациентам. Полная ремиссия после (R) MACOP-B достигнута у 62%, частичная ремиссия – у 27% пациентов, после лучевой терапии частичная ремиссия переходила в полную у 21 больного; в целом после химиолучевого лечения у 99,8% пациентов достигнута ремиссия. В первые 2 года у 11 больных (11,6%) наблюдали прогрессирование и раннее рецидивирование. 17-летняя общая выживаемость была 72%; умерли 15 (15,8%) пациентов [20].

Исследователи из Сингапура и Южной Кореи [21] оценили ответ применения R-CHOP или R-DA-EPOCH с или без лучевой терапии ПМВКЛ на основе ретроспективного мультицентрового анализа результатов 124 больных, получавших R-CHOP (n=41); R-CHOP + лучевая терапия (n=37) и R-DA-EPOCH (n=46). При медиане наблюдения 45 мес. 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость всей группы составили 89,4% и 82,4% соответственно. Выживаемость без прогрессирования была выше у больных, получавших R-CHOP + лучевая терапия или только R-DA-EPOCH по сравнению с только R-CHOP. Исключение лучевой терапии у пациентов, получавших R-CHOP, особенно у пациентов с крупным образованием в средостении, снижает результаты лечения.

Немецкие исследователи [22] доложили на заседании Американского общества клинической онкологии результаты UNFOLDER-трайла, включающего 131 больного ПМВКЛ, получивших 6 циклов R-CHOP-14 или 6 циклов R-CHOP-21, из них лучевую терапию в дозе 40 Гр проводили 82 (63%) пациентам (43 – R-CHOP-21 и 39 – R-CHOP-14) на остаточные опухолевые очаги в средостении или экстралимфатические места поражений. 49 пациентов (R-CHOP-21 – 27; R-CHOP-14 – 22 больных не получали лучевое лечение. Полная ремиссия чаще (94% против 84%)

была при химиолучевом лечении, также, как и 3-летняя бессобытийная выживаемость (94% против 78%, p=0,007), различий в общей и беспрогрессивной выживаемости не было в группах только лекарственного или комбинированного лечения. Различий в непосредственной эффективности схем R-CHOP-21 и R-CHOP-14 также не получено. В целом по группе 3-летняя общая выживаемость больных, получавших R-CHOP, была высокой – 96%.

Таким образом, представляется актуальным изучение непосредственной эффективности наиболее используемых программ ИПХТ – R-CHOP и R-DA-EPOCH; роль и необходимость лучевой терапии при этих схемах, значении ПЭТ/КТ-исследования с ^{18}F-ФДГ на всех этапах течения заболевания; роль лучевой терапии у больных с ПЭТ-отрицательными данными после ИПХТ; необходимость второй линии лекарственного лечения у больных, начавших терапию с R-CHOP или R-DA-EPOCH.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных ПМВКЛ путем рационального использования лекарственного и лучевого компонентов терапии.

Материал и методы

В исследование был включен 101 больной ПМВКЛ в возрасте 18-64 лет (средний возраст – 37,5 лет), из них мужчин – 42, женщин – 59. Все пациенты были с впервые поставленным диагнозом, проходили лечение в РНЦРХТ и других лечебных учреждениях Северо-Запада и включались в исследование только после проведения первой линии терапии независимо от ее результата. У всех пациентов диагноз был поставлен с помощью иммуноморфологического исследования опухолевой ткани. Стадирование больных выполняли согласно классификации, принятой в Анн-Арборе (США) в 1971 г. [23] с учетом рекомендаций, выработанных в Костволь де (Великобритания) и опубликованных в 1989 г. [24]. Медиана наблюдения всей группы больных ПМВКЛ составила 48,0 ± 3,6 мес., т.е. в среднем 4 года. В 61 (60,4%) наблюдении был локальный опухолевый процесс в пределах средостения и, в ряде случаев, с прорастанием органов грудной клетки (I стадия – 8, IIE стадия – 53 пациента), у 5 (5,0%) больных установлена III стадия с поражением лимфатических узлов ниже диафрагмы или селезенки, IV стадия у 35 (34,6%) пациентов или со значительным местным распространением на легкое (легкие) – 17 больных, перикард, плевру, переднюю грудную стенку с прорастанием грудины (13 больных) или поражением костей (6 больных), печени (6 больных); костного мозга – 2 больных. Крупный очаг (> 10 см) в средостении наблюдали у 50 (49,5%) пациентов; синдром сдавления верхней полой вены был у 44 (43,6%) больных, признаки специфической интоксикации определяли у 49 (48,5%) пациентов.

Согласно критериям МПИ – возраст старше 60 лет, повышение уровня ЛДГ, ECOG 2–4 степени, III–IV стадия заболевания, наличие более 1 экстранодального очага поражения – выделены 4 группы риска раннего прогрессирования: низкая (0–1 фактор), промежуточная низкая – 2 фактора, промежуточная высокая – 3 фактора, высокая – 4–5 факторов. 20 (19,8%) пациентов входили в группу низкого риска, 52 (51,5%) – промежуточного, 29 (28,7%) – высокого риска прогрессирования.

На разных этапах наблюдения (до лечения, через 2-3 недели после лекарственной терапии, через 3 мес. после лучевого лечения) проводили ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F-ФДГ с оценкой в соответствии с критериями Международной рабочей группы [25]. Больные согласно принятой практики клиник и историческому этапу получали один из двух режимов ИПХТ: R-CHOP – 45 пациентов или R-DA-EPOCH – 56 больных. Эти группы были сопоставимы по частоте факторов риска прогрессирования (табл. 1).

Через 3–4 недели после завершения 4–6 курсов ИПХТ 67 (66,3%) больным в плане первичного лечения проводили лучевую терапию, в основном, на базе РНЦРХТ на линейных ускорителях электронов (Phillips SL-75-5; Elekta Precise, Elekta Axesse) тормозным излучением фотонов с энергией 6 МэВ обычным фракционированием с применением 2D-конвенциальной (18 пациентов) и с 2013 г. – 3D-конформной лучевой терапии (49 больных). Облучению подвергали область средостения в суммарной очаговой дозе 30–36 Гр в зависимости от наличия остаточной опухоли, определяемой по данным КТ или ПЭТ/КТ. При 2D-лучевой терапии в поле облучения,

Таблица 1.

Распределение групп риска прогрессирования больных при разных схемах иммунополихимиотерапии

Группы риска	R-CHOP	R-DA-EPOCH	Всего	p
Низкий	10 (22,2%)	10 (17,8%)	20 (19,8%)	>0,1
Промежуточный (суммарно)	22 (48,9%)	30 (53,6%)	52 (51,5%)	>0,1
Высокий	13 (28,9%)	16 (28,6%)	29 (28,7%)	>0,1
Всего	45 (100%)	56 (100%)	101 (100%)	

кроме средостения, включали лимфатические узлы ворот легких, ранее пораженные отделы легочной ткани. В ряде случаев облучению подвергались остаточные опухолевые массы в других регионах.

С 2014 г. при 3D-конформной лучевой терапии объем облучения средостения устанавливался согласно рекомендациям International Lymphoma Radiation Oncology GROUP (ILROG) по границам involved site radiotherapy (IRST) – облучение пораженных мест, как правило, уменьшающим объемы облучения по сравнению с 2D-конвенциальной лучевой терапией за счет более точного определения с помощью КТ или ПЭТ/КТ GTV (Gross tumor volume), CTV (Clinical target volume) и PTV (Planning target volume), т.е. основного объема опухоли, клинического и планируемого объемов мишени [26].

Распределение больных, получавших или не получавших лучевую терапию при разной первичной программе ИПХТ, представлено в таблице 2.

Из нее видно, что как при схеме R-CHOP, так и при R-DA-EPOCH количество больных, получавших лучевую терапию, достоверно не различалось.

Медиана наблюдения группы иммунохимиолучевого лечения составила 49,5±2,4 мес., а только ИПХТ – 44,6±6,5 мес. (p>0,1). Оценку непосредственных результатов терапии осуществляли поэтапно, как только после ИПХТ, так и после комбинированного лечения согласно критериям Cheson [27, 28, 29]. При статистической обработке материала использовали критерии t Стьюдента, точный метод Фишера; оценку актуриальной общей, беспрогрессивной и безрецидивной выживаемости проводили моментным методом с применением теста Mantel-Haenszel (критерий Logrank).

Результаты

В целом полные ремиссии достигнуты у 94 (93,1%) из 101 больного, в том числе при комбинированном лечении у 65 из 67 (97,0%) пациентов; при только лекарственной терапии – у 29 (85,3%) из 34 больных (p<0,02). Неблагоприятное течение заболевания с последующей смертью, в основном, в течение первых двух лет наблюдения было всего у 7 из 101 (6,9%) больного, в том числе у 2 из 67 пациентов (3,0%) пациентов при химиолучевом лечении (прогрессирование заболевания в течение 16 и 18 мес.) и у 5 из 34 (14,7%) больных в группе лекарственной терапии (p<0,02) в результате первичного прогрессирования заболевания в течение 10, 15, 18, 19 и 30 месяцев. Кроме того, в группе только ИПХТ 1 больной (К) умер в ремиссии через 67 месяцев наблюдения от миелодиспластического синдрома; у 1 пациента этой же группы из 29 больных, вошедших в ремиссию (3,5%), через 34 мес. возник поздний рецидив в средостении, он получает терапию и наблюдается в течение 80 месяцев. Рецидивов в группе комбинированного лечения не было (p=0,04). Таким образом, в целом в группе лекарственной терапии погибло 6 из 34 (17,7%) пациентов, этот показатель больше такового группы химиолучевой терапии (3,0%, p<0,01). Погибшие в результате прогрессирования заболевания 7 больных были из группы высокого (4) и промежуточного (3 пациента) риска.

Нами проанализирована частота недостаточной эффективности различных программ первой линии терапии, после которой наблюдалась или частичная ремиссия, или стабилизация заболевания или его прогрессирование; в результате этого требовалась вторая и, в ряде случаев, последующие линии лечения, включая аутологичную трансплантацию гемопоэтических клеток.

Во всей группе было 26 таких пациентов (25,7%), что представлено в таблице 3.

Из нее следует, что из 9 пациентов с неблагоприятным течением заболевания 4 больных начинали лечение с программы R-CHOP, 5 – с R-DA-EPOCH. После 1 линии они получали вторую линию (DHAP, ICE), 3 пациента из них в дальнейшем – высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, 2 больных – лучевое лечение в плане терапии спасения. Таким образом, у больных с неблагоприятным течением заболевания неэффективность в целом первой и последующих линий лекарственной терапии наблюдали у 4 из 45 (8,9%) больных после программы R-CHOP и у 5 из 56 (8,9%) пациентов после программы R-DA-EPOCH (p>0,1), т.е. была одинаковой. Далее, у 17 впоследствии успешно леченных больных при недостаточной

Таблица 2.

Распределение больных, получавших или не получавших лучевую терапию при разных схемах иммунополихимиотерапии

Схемы ИПХТ	ЛТ+	ЛТ-	Всего
R-CHOP	34 (50,8%)*	11 (32,4%)*	45 (44,5%)
R-DA-EPOCH	33 (49,2%)**	23 (67,6%)**	56 (55,5%)
Всего	67 (100%)	34 (100%)	101 (100%)

*различия не достоверны (p>0,1)

**различия не достоверны

Таблица 3.

Распределение больных с различными исходами заболевания, потребовавших вторую и последующие линии лекарственной терапии

Программа первой линии терапии	Исход заболевания		Всего больных
	Неблагоприятный	Благоприятный	
R-CHOP	3	2	5
R-CHOP+ЛТ	1	3	4
R-DA-EPOCH	4	7	11
R-DA-EPOCH+ЛТ	1	5	6
Всего больных	9	17	26

эффективности первой линии (R-CHOP или R-DA-EPOCH) дальнейшая терапия была все же эффективной. Так, в группе комбинированного лечения у 3 пациентов после неэффективной R-CHOP и у 5 – после неэффективной R-DA-EPOCH применяли 2 линию и затем у четырех использовали высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, после чего всем пациентам проводили лучевую терапию с последующей длительной полной ремиссией в течение 26, 32, 43, 43, 71, 71, 80 и 118 месяцев. В группе только ИПХТ без лучевой терапии у пациентов с благоприятным исходом заболевания вторая линия терапии потребовалась 9 пациентам (у 5 из них – и высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток), в том числе, у 2 из 45 (4,4%) – с ранее проведенной программой R-CHOP, и у 7 из 56 (12,5%) больных – после R-DA-EPOCH, p=0,06. У всех достигнута полная ремиссия в течение 18, 20, 24, 24, 51, 71, 78, 95, 125 месяцев. Таким образом, при благоприятном исходе заболевания в целом по группе больных ПМВКЛ дополнительные линии лекарственного лечения были необходимы у 5 из 45 (11,1%) больных с программой R-CHOP в первой линии и у 12 из 56 (21,4%) пациентов с программой R-DA-EPOCH (p=0,08). Всего – с учетом больных с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания – необходимость дополнительных линий лекарственного лечения была у 9 из 45 (20,0%) больных после программы R-CHOP и у 17 из 56 (30,4%) пациентов – после R-DA-EPOCH (p>0,1), т.е. в целом по группе с учетом применения лучевой терапии непосредственная эффективность программ первичной ИПХТ (R-CHOP или R-DA-EPOCH) не различалась. Мы оценили отдельно результаты терапии группы из 34 пациентов, получавшей только лекарственное лечение (без лучевой терапии): 26 больных со схемой R-DA-EPOCH и 8 пациентов с программой R-CHOP. Из 8 пациентов, начавших лечение с программы R-CHOP, 5 больным потребовалась 2 линия терапии (62,5%); из 26 пациентов, начавших лечение с программы R-DA-EPOCH 2 линия терапии была необходима 9 больным (34,6%), p=0,08, т.е. частота применения дополнительного лекарственного лечения также не различалась. 5-летняя общая выживаемость этих подгрупп также были одинаковыми 81,0% и 75,5% (p>0,1) соответственно. В целом необходимость дополнительной системной цитостатической нагрузки в виде дополнительных линий лекарственного лечения была значительно (более, чем в 3 раза) ниже при комбинированном лечении (у 10 из 67 больных, 14,9%), чем при только лекарственной терапии (у 16 из 34 пациентов, 47,5%), p<0,05. В группе комбинированного лечения 5-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость с различными схемами ИПХТ (R-CHOP + лучевая терапия и R-DA-EPOCH ± лучевая терапия) были одинаковыми – 97,1% и 96,9%; p<0,1.

ПЭТ/КТ-исследование с ^{18}F-ФДГ проводили на разных этапах заболевания: до лечения (22 больным), после лекарственного лечения (63 пациентам), после иммунохимиолучевой терапии (44 больным). До лечения наличие выраженной метаболической активности заболевания в средостении по данным показателя стандартизированного уровня захвата (SUV_{max}) с интенсивностью накопления от 11 до 24 было у всех обследованных в этот период пациентов. После ИПХТ отсутствие метаболической активности согласно критериям Deauville (1, 2, 3 баллов) наблюдали у 48 (76,2%) из 63 обследованных больных; по 24 пациента, получавших R-CHOP или R-DA EPOCH. Все они живы и находятся в ремиссии, но 5 пациентам из них потребовалась после первой линии ИПХТ вторая линия лекарственной терапии, и затем, 2 пациентам была для консолидации ремиссии впоследствии проведена лучевая терапия. 43 из 48 больных (89,6%) вторая линия терапии не потребовалась, но из них 36 пациентам проводили в плане первичного лечения лучевую терапию на остаточные образования в средостении для консолидации ремиссии. Таким образом, в ПЭТ-отрицательной группе облучение получили 38 из 48 (79,2%) больных. Следует отметить, что из 10 ПЭТ-отрицательных после ИПХТ больных, не получавших лучевую терапию, 4 из них (40,0%) потребовалась вторая линия лекарственного лечения для достижения ремиссии; а в ПЭТ-отрицательной группе 38 больных, которым проводили облучение, вторая линия лекарственной терапии была только у 4 (10,5%, p=0,02) пациентов, т.е. своевременное проведение лучевого лечения способствует уменьшению системного цитостатического компонента терапии.

У 4 из 15 больных с ПЭТ-положительными результатами исследования (DC 4, 5 баллов) после ИПХТ (26,7%), несмотря на проводимую в дальнейшем второю линию терапии, было прогрессирование заболевания и смерть на втором году наблюдения. У остальных 11 пациентов с ПЭТ-положительными данными после ИПХТ прогноз был благоприятным, но 5 пациентам потребовалась вторая линия терапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (у 2 пациентов из них) и дополнительно лучевой терапией (у 2 больных).

Из 15 ПЭТ-положительных после ИПХТ пациентов у 9 было необходимо дальнейшее интенсивное лечение, в том числе у 4 больных с неблагоприятным исходом заболевания, но 6 пациентам было достаточно для благоприятного исхода первой линии терапии, включающей ИПХТ и лучевое лечение. Из 15 больных ПЭТ-положительной группы после ИПХТ 5 не получали лучевую терапию (у 2 из них было прогрессирование заболевания и смерть через 10 и 18 мес.), у 10 пациентов лучевое лечение входило в программу терапии; из них 2 больных погибли при прогрессировании болезни через 16 и 18 мес. Таким образом, В ПЭТ-положительной группе у 4 пациентов из 15 (26,7%) было неблагоприятное течение заболевания; эти результаты достоверно хуже по сравнению с таковыми ПЭТ-отрицательной группы (100%, $p<0,01$), что свидетельствует о значительном прогностическом значении промежуточного ПЭТ/КТ-исследования при положительном его результате (DC 4, 5). Следует указать, что в ПЭТ-отрицательной группе результаты были одинаково высокими (общая и беспрогрессивная выживаемость – 100%) независимо от применения лучевого лечения при одинаковом среднем времени наблюдения больных ПЭТ-отрицательной группы с наличием или отсутствием лучевой терапии (28,0±8,5 мес. и 21,7±5,2 мес., $p>0,1$).

После завершения лучевой терапии полный метаболический ответ зафиксирован у 42 из 44 (95,5%) обследованных больных, все они находятся в длительной ремиссии. Выраженная метаболическая активность опухоли в средостении после его облучения (5 баллов) была у 2 пациентов, что сопутствовало плохому прогнозу: прогрессирование заболевания и смерть больных через 16 и 18 месяцев. У всех пациентов с частичной ремиссией после ИПХТ и завершения лучевой терапии получен полный ответ, который являлся благоприятным прогностическим признаком.

5-летняя общая, беспрогрессивная и безрецидивная выживаемость всей группы 101 больного составили 91,6%, 89,9% и 95,5% соответственно. 5-летняя общая выживаемость групп только ИПХТ или комбинированного лечения составила 79,6% и 97,0% соответственно ($p=0,005$), 5-летняя беспрогрессивная выживаемость этих же групп 77,5% и 97,0%, $p=0,005$, безрецидивная – 92,6% и 100% ($p>0,1$). 5-летняя общая выживаемость ПЭТ-отрицательных и ПЭТ-положительных после ИПХТ пациентов составили 100% и 72,1% соответственно ($p=0,004$), те же данные получены и по беспрогрессивной выживаемости.

Обсуждение

Как следует из литературных источников, количество больных после первой линии ИПХТ (R-CHOP, R-DA-EPOCH, (R)-MACOP-B) с отсутствием метаболической активности заболевания в средостении по данным ПЭТ/КТ-исследования колеблется в пределах 69–84%, причем в доступных нам исследованиях одна и та же схема давала различный эффект. В то же время авторы не оценивали непосредственную эффективность каждой схемы ИПХТ в одном исследовании с учетом частоты метаболической ремиссии и необходимости дополнительной лекарственной терапии, включая высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Важная особенность нашего исследования – это включение пациентов только после проведения первой линии терапии независимо от ее результатов. Она состояла только из циклов или R-CHOP или R-DA-EPOCH (группа лекарственного лечения) или сочетание ИПХТ и лучевой терапии независимо от результатов промежуточного ПЭТ/КТ-исследования (группа комбинированной терапии). Известно, что ряд больных с первичным прогрессированием на фоне незавершенного первого этапа лекарственного лечения часто не являются кандидатами для лучевого лечения и не получают его в плане первичной терапии. Указанный нами критерий включения важен для сопоставимости изучаемых групп.

Нами впервые получены в одном исследовании сравнительные данные об непосредственной эффективности схем R-CHOP и R-DA-EPOCH с учетом как необходимости дополнительных линий лекарственной терапии в каждой из этих групп, так и различных исходов заболевания. Показано, что непосредственная эффективность R-CHOP и R-DA-EPOCH одинаковы, что отражается и в равных показателях общей и беспрогрессивной выживаемости, как в группе только ИПХТ, так и комбинированного лечения. В нашей группе больных промежуточное ПЭТ/КТ-исследование было отрицательным у 76,2% больных, общая и беспрогрессивная выживаемость этой группы составили 100%. Результаты терапии пациентов с ПЭТ-положительными после ИПХТ данными достоверно хуже таковых у пациентов ПЭТ-отрицательной группы. С учетом максимальной сопоставимости групп по критерию включения больных после завершенной первой линии терапии нами показано преимущество комбинированного лечения перед только лекарственной терапией в плане лучших отдаленных результатов и меньшего числа больных, подвергающихся значительной системной цитостатической нагрузке.

Заключение

В целом результаты ИПХТ больных ПМВКЛ превышают таковые пациентов при только лекарственном лечении. Непосредственная эффективность программ R-CHOP и R-DA-EPOCH сопоставима; после их проведения частота использования дополнительных линий терапии, необходимых для достижения полной ремиссии, одинакова. Отдаленные результаты лечения по критериям общей и беспрогрессивной выживаемости пациентов, получавших только R-CHOP или R-DA-EPOCH, одинаковы; также показатели выживаемости не различались в группах R-CHOP с лучевой терапией и R-DA-EPOCH с включением лучевого лечения. Эти данные показывают отсутствие принципиальных различий в результатах лечения больных, начавших терапию с R-CHOP или R-DA-EPOCH, но важно использование последующей лучевой терапии для повышения эффективности. Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ после первой линии ИПХТ являются очень значимыми для прогноза дальнейшего течения заболевания. Возможность исключения лучевой терапии у ПЭТ-отрицательных после ИПХТ больных является очень ответственным решением, требует большого рандомизированного исследования и пока не может быть рекомендовано в клиническую практику.

Список литературы

1. *Kocurek A., Malkowski B., Giza A., Jurcza K.W.* Primary mediastinal B-cell lymphoma – metabolic and anatomical features in ^{18}FDG – PET/CT and response to therapy // Contemp Oncol (Pozn). – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 297–301.

2. *Roth L.G.* How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma // Blood. – 2018. Aug 23. – Vol. 132, № 8. – P. 782–790.

3. *Lees Ch., Keane C., Gandri M.K., Gunawardana J.* Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions // Br J Haematol. – 2019 Apr. – Vol. 185, № 1. – P. 25–41.

4. *Zinzani P., Casadei B., Pellegrini C., Broccoli A., Derenzini E., Gandolfi L., Quirini F., Stefani G., Narducci R., Tschon M., Argnani L., Stefoni V.* The role of rituximab and PET in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma. // Hematol Oncol. – 2013. – Vol. 31, suppl. 1. – P. 128–129.

5. *Ceriani L., Martelli M., Zinzani P., Ferreri A., Vitolo U., Stelitano C., Gotti M., Cabras M., Rigacci L., Rusconi C., Merli F., Pinotti G., Mannina D., Luminari S., Stathis A., Giovanella L., Zucca E., Johnson P.W.* Use of the Lugano classification criteria for PET/CT assessment of primary mediastinal B-cell lymphoma after immunochemotherapy and irradiation in the IELSG-26 study // Hematol Oncol. – 2015. – Vol. 33, suppl. 1. – P. 143.

6. *Ceriani L., Zucca E., Zinzani P., Ferreri A., Vitolo U., Stelitano C., Brusamolino E., Cabras G., Rigacci L., Salvi F., Gargantini L., Balzarotti M., Merli F., Pinotti G., Montoto S., Lopez-GuillermoA., Cavalli M., Giovanella L., Johnson P.W., Martelli M.* Prognostic value of ^{18}FDG baseline functional PET parameters in primary diffuse large B-cell lymphoma // Hematological Oncology. – 2013. – Vol. 31, suppl. 1. – P. 187–188.

7. *Pinnix C.C., Ng A.K., Dabaja B.S., Milgrom S.A., Gunther J.R., Fuller C.D., Smith G.L., Yehia Z.A., Qiao W., Wogan C.F., Akhtari M., Mawlawi O., Medeiros L.J., Chuang H.H., Martin-Doyle W., Armand P., LaCasce A.S., Oki Y., Fanale M., Westin J., Neelapu S., Nastoupil L.* Position emission tomography-computed tomography predictors of progression after DA-R-EPOCH for PMBCL // Blood Adv. – 2018. – Vol. 2, № 11. P. 1334–1343.

8. *Tavares M., Simas A.M., Santo A.E., Domingues N., Oliveira I., Moreira I., Martins A., Viterbo L., Henrique R., Chacim S., Mariz J.* Favorable outcome of primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma: a Portugal Single-Center Experience // Hematol Oncol. – 2015. – Vol. 33, suppl. 1. – P. 294–295.

9. *Трофимова О.П., Заводнова И.З., Тумян Г.С., Прямикова Ю.И., Волкова Н.В., Зайченко О.С., Назаренко А.В.* Современная лучевая терапия в мультимодальном лечении больных первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомой (результаты лечения 131 больного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) // Современная онкология. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 5–15.

10. *Vassilakopoulos T.P., Papageorgiou S.G., Michail M., Angelopoulou M.K., Kourti G., Kalpadakis C., Kotsopoulou M., Leonidopoulou T., Konstantinidou P., Kotsianidis I., Boutsis D., Michali E., Sachanas S., Terpos E., Karinakis G., Poziopoulos C., Vadikolia C., Pigaditou A., Vrakidou E., Anargyrou K., Symeonidis A., Stefanoudaki E., Hadjiharissi E., Papaioannou M., Gainaru G., Tsirogianni M., Katodritou E., Karmiris T., Variami E., Pappa V., Dimopoulos M., Roussou P., Panaytidis P., Konstantopoulos K., Pangalis G.A.* Prognostic factors (pfs) in primary mediastinal large b-cell lymphoma (pmlbcl) treated with rituximab-chop (rchop) ± radiotherapy (rt) // Hematological Oncology. – 2017. – Vol. 37, Issue S2. – P. 266–267.

11. *Dunleavy K.* Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2017, Dec 8; – 2017. Vol. 1. – P. 298–303.

12. *Salek D., Janikova A., Michalka J., Miculkova E., Hadrabova M., Folber F., Kral Z., Mayer J.* First-line adjuvant radiotherapy improves PFS in primary mediastinal B-cell lymphoma – a retrospective analysis of 102 patients from a single center // Hematological Oncology. – 2019. – Vol. 37, suppl. 2. – P. 458.

13. *Hayden A., Tonseth P., Villa D., Gerrie A.S., Scott D.W., Freeman C.L., Slack G.W., Parsons C., Pickles T., Wilson D., Connors J.M., Sehn L.H., Savage K.L.* Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era: impact of a PET-guided approach // Hematological Oncology. – 2019. – Vol. 37, suppl. 2. – P. 156–157.

14. *Trneny M., Polgarova K., Janikova A., Belada D., Prochazka V., Duras J., Mocikova H., Steinerova K., Campr V., Blahovcova P., Petrova M., Zogala D., Ptachik V.* Is it radiotherapy necessary for primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) patients achieving PET negativity after immunochemotherapy? // Hematological Oncology. – 2019. – Vol. 37, suppl. 2. – P. 267–268.

15. *Jackson M.W., Rusthoven C.G., Jones B.L., Kamdar M., Rabinovitch R.* Improved survival with combined modality therapy in the modern era for primary mediastinal B-cell lymphoma // Am J Hematol. – 2016. – Vol. 91, № 5. – P. 476–80.

16. *Savage K.J., Al-Rajhi N., Voss N., Paltiel C., Klasa R., Gascoyne R.D., Connors J.M.* Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience // Ann Oncol. – 2006. – Vol. 17, № 1. P. 123–30.

17. *Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S., Advani R., Chen C.C., Hessler J., Steinberg S.M., Grant C., Wright G., Varma G., Staudt L.M., Jaffe E.S., Wilson W.H.* Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 368, № 15. – P. 1408–16.

18. *Milani Ch., Advani R., Roschewski M., Walters K.M., Chen C.C., Baratto L., Ahlman M.A., Miljkovic M.D., Steinberg S.M., Lam J., Shovlin M., Dunleavy K., Pittaluga S., Jaffe E.S., Wilson W.H.* End of treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: a paradigm shift in clinical decision making // Haematologica. – 2018. – Vol. 103, № 8. – P. 1337–1344.

19. *Aoki T., Shimada K., Suzuki R., Izutsu K., Tomita A., Maeda Y., Takizawa J., Mitani K., Igarashi T., Sakai K., Miyazaki K., Mihara K., Ohmachi K., Nakamura N., Takasaki H., Kiyoi H., Nakamura S., Kinoshita T., Ogura M.* High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma // Blood Cancer J. – 2015. – Vol. 5, № 12. – P. e372.

20. *Broccoli A., Casadei B., Stefoni V., Pellegrini C., Quirini F., Tonialini L., Morigi A., Marangon M., Argnani L., Zinzani P.L.* The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 276.

21. *Chan E.L., Koh L.P., Lee J., De Mel S., Jeyasekharan A., Liu X., Tang T., Lim S.T., Tao M., Quek R., M.F.B.H. Ras, Lee Y.S., Diong C., Tan D., Kim S.J., Chee Y.L., Poon L.M.* Real world experience of R-CHOP with or without consolidative radiotherapy vs DA-EPOCH-R in the first-line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8, № 10. – P. 4626–4632.

22. *Held G., Thurner L., Poeschel V., Berdel Ch., Ott G., Schmidt Ch., Viardot A., Borchmann P., Shpilberg O., Nickelsen M., Federico M., Brown P., Murawski N., Trumper L.H., Schmidberger H., Ruebe Ch., Fleckenstein J., Schmitz N., Loeffler M., Ziepert M.* Role of radiotherapy and dose-densification of R-CHOP in primary mediastinal B-cell lymphoma: a subgroup analysis of the unfolder trial of the German Lymphoma Alliance (GLA) // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 15_suppl. – P. 8041–8041.

23. *Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W., Tubiana M.* Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification // Cancer Res. – 1971. – Vol. 31, № 11. – P. 1860-1.

24. *Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., Glatstein E., Canellos G.P., Young R.C., Rosenberg S.A., Coltman C.A., Tubiana M.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting // J Clin Oncol. – 1989. – Vol. 7, № 11. – P. 1630–6.

25. *Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 32, № 27. – P. 3059–68.

26. *Specht L., Yahalom J., Illidje T., Berthelsen A.K., Constine L.S., Eich H.T., Girinsky Th., Hoppe R.T., Mauch P., Mikhaeel N.G., Ng A.* ILROG. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 854-62.

27. *Cheson B.D., Horning S., Coiffer B., Shipp M., Fisher R., Connors J.* Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. – 1999. – Vol. 17, № 4. – P. 1244.

28. *Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M., Gascoyne R.D., Specht L., Horning S.J.* Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25, № 5. – P. 579-86.

29. *Cheson B.D.* PET/CT in lymphoma: current overview and future direction // Semin Nucl Med. – 2018. – Vol. 48, № 1. P. 76–81.

References

1. *Kocurek A., Malkowski B., Giza A., Jurcza K.W.* Primary mediastinal B-cell lymphoma – metabolic and anatomical features in ^{18}FDG – PET/CT and response to therapy. Contemp Oncol (Pozn). 2016; 20(4): 297-301. doi: 10.5114/wo.2016.61849. PMCID: PMC5032157. PMID: 27688726.

2. *Roth L.G.* How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood. 2018 Aug 23; 132(8): 782-790. doi: 10.1182/blood-2018-04-791566. PMCID: PMC6634954. PMID: 29976557.

3. *Lees Ch., Keane C., Gandri M.K., Gunawardana J.* Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. Br J Haematol. 2019 Apr; 185(1): 25-41. doi: 10.1111/bjh.15778. PMCID: PMC6594147. PMID: 30740662.

4. *Zinzani P., Casadei B., Pellegrini C., Broccoli A., Derenzini E., Gandolfi L., Quirini F., Stefani G., Narducci R., Tschon M., Argnani L., Stefoni V.* The role of rituximab and PET in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma. Hematol Oncol 2013; 31, suppl. 1: 128-129. doi: 10.1002/hon.

5. *Ceriani L., Martelli M., Zinzani P., Ferreri A., Vitolo U., Stelitano C., Gotti M., Cabras M., Rigacci L., Rusconi C., Merli F., Pinotti G., Mannina D., Luminari S., Stathis A., Giovanella L., Zucca E., Johnson P.W.* Use of the Lugano classification criteria for PET/CT assessment of primary mediastinal B-cell lymphoma after immunochemotherapy and irradiation in the IELSG-26 study. Hematol Oncol 2015; 33, suppl. 1: 143. doi: 10.1002/hon.

6. *Ceriani L., Zucca E., Zinzani P., Ferreri A., Vitolo U., Stelitano C., Brusamolino E., Cabras G., Rigacci L., Salvi F., Gargantini L., Balzarotti M., Merli F., Pinotti G., Montoto S., Lopez-GuillermoA., Cavalli M., Giovanella L., Johnson P.W., Martelli M.* Prognostic value of ^{18}FDG baseline functional PET parameters in primary diffuse large B-cell lymphoma. Hematological Oncology. 2013; 31, suppl. 1: 187-188.

7. *Pinnix C.C., Ng A.K., Dabaja B.S., Milgrom S.A., Gunther J.R., Fuller C.D., Smith G.L., Yehia Z.A., Qiao W., Wogan C.F., Akhtari M., Mawlawi O., Medeiros L.J., Chuang H.H., Martin-Doyle W., Armand P., LaCasce A.S., Oki Y., Fanale M., Westin J., Neelapu S., Nastoupil L.* Position emission tomography-computed tomography predictors of progression after DA-R-EPOCH for PMBCL. Blood Adv. 2018; Jun 12; 2(11): 1334-1343, PMID: 29895624, PMCID: PMCID: PMC5998935. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017681.

8. *Tavares M., Simas A.M., Santo A.E., Domingues N., Oliveira I., Moreira I., Martins A., Viterbo L., Henrique R., Chacim S., Mariz J.* Favorable outcome of primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma: a Portugal Single-Center Experience // Hematol Oncol. 2015; 33, suppl. 1: 294-295. doi: 10.1002/hon.

9. *Trofimova O.P., Zavodnova I.Z., Tumyan G.S., Pryamikova Yu.I., Volkova N.V., Zaichenko O.S., Nazarenko A.V.* Modern radiotherapy in multimodal treatment of patients with primary mediastinal (thymic) B-large cell lymphoma (results of treatment of 131 patients at The N.N. Blokhin national cancer RESEARCH center of the Ministry of health of Russia). Modern oncology. 2018; 20(4): 5-15. (in Russ)

10. *Vassilakopoulos T.P., Papageorgiou S.G., Michail M., Angelopoulou M.K., Kourti G., Kalpadakis C., Kotsopoulou M., Leonidopoulou T., Konstantinidou P., Kotsianidis I., Boutsis D., Michali E., Sachanas S., Terpos E., Karinakis G., Poziopoulos C., Vadikolia C., Pigaditou A., Vrakidou E., Anargyrou K., Symeonidis A., Stefanoudaki E., Hadjiharissi E., Papaioannou M., Gainaru G., Tsirogianni M., Katodritou E., Karmiris T., Variami E., Pappa V., Dimopoulos M., Roussou P., Panaytidis P., Konstantopoulos K., Pangalis G.A.* Prognostic factors (pfs) in primary mediastinal large b-cell lymphoma (pmlbcl) treated with rituximab-chop (rchop) ± radiotherapy (rt). Hematological Oncology. 2017; 37, Issue S2: 266-267. https://doi.org/10.1002/hon.76_2630.

11. *Dunleavy K.* Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8; 2017(1): 298-303. PMID: 29222270 PMCID: PMC6142582. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.298.

12. *Salek D., Janikova A., Michalka J., Miculkova E., Hadrabova M., Folber F., Kral Z., Mayer J.* First-line adjuvant radiotherapy improves PFS in primary mediastinal B-cell lymphoma – a retrospective analysis of 102 patients from a single center. Hematological Oncology. 2019; 37, suppl. 2: 458. https://doi.org/10.1002/hon.134_2631.

13. *Hayden A., Tonseth P., Villa D., Gerrie A.S., Scott D.W., Freeman C.L., Slack G.W., Parsons C., Pickles T., Wilson D., Connors J.M., Sehn L.H., Savage K.L.* Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era: impact of a PET-guided approach. Hematological Oncology. 2019. 37, suppl. 2: 156-157. https://doi.org/10.1002/hon.113_2629.

14. *Trneny M., Polgarova K., Janikova A., Belada D., Prochazka V., Duras J., Mocikova H., Steinerova K., Campr V., Blahovcova P., Petrova M., Zogala D., Ptachik V.* Is it radiotherapy necessary for primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBL) patients achieving PET negativity after immunochemotherapy? Hematological Oncology. 2019. 37, suppl. 2: 267-268. https://doi.org/10.1002/hon.77_2630.

15. *Jackson M.W., Rusthoven C.G., Jones B.L., Kamdar M., Rabinovitch R.* Improved survival with combined modality therapy in the modern era for primary mediastinal B-cell lymphoma. Am J Hematol. 2016 May; 91(5): 476-80. doi:10.1002/ajh.24325 PMID: 26852276.

16. *Savage K.J., Al-Rajhi N., Voss N., Paltiel C., Klasa R., Gascoyne R.D., Connors J.M.* Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. Ann Oncol. 2006 Jan; 17(1): 123-30. doi: 10.1093/annonc/mdj030. PMID: 16236753.

17. *Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S., Advani R., Chen C.C., Hessler J., Steinberg S.M., Grant C., Wright G., Varma G., Staudt L.M., Jaffe E.S., Wilson W.H.* Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Apr 11; 368(15): 1408-16. doi: 10.1056/NEJMoa1214561. PMID: 23574119 PMCID: PMC4568999.

18. *Milani Ch., Advani R., Roschewski M., Walters K.M., Chen C.C., Baratto L., Ahlman M.A., Miljkovic M.D., Steinberg S.M., Lam J., Shovlin M., Dunleavy K., Pittaluga S., Jaffe E.S., Wilson W.H.* End of treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: a paradigm shift in clinical decision making. Haematologica. 2018 Aug; 103(8): 1337-1344. doi: 10.3324/haematol.2018.192492 PMID: 29748435 PMCID: PMC6068044.

19. *Aoki T., Shimada K., Suzuki R., Izutsu K., Tomita A., Maeda Y., Takizawa J., Mitani K., Igarashi T., Sakai K., Miyazaki K., Mihara K., Ohmachi K., Nakamura N., Takasaki H., Kiyoi H., Nakamura S., Kinoshita T., Ogura M.* High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood Cancer J. 2015 Dec 4; 5(12): e372. doi: 10.1038/bcj.2015.101. PMID: 26636287 PMCID: PMC4735068.

20. *Broccoli A., Casadei B., Stefoni V., Pellegrini C., Quirini F., Tonialini L., Morigi A., Marangon M., Argnani L., Zinzani P.L.* The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients. BMC Cancer. 2017 Apr 17; 17(1): 276. doi: 10.1186/s12885-017-3269-6. PMID: 28415982 PMCID: PMC5392963.

21. *Chan E.L., Koh L.P., Lee J., De Mel S., Jeyasekharan A., Liu X., Tang T., Lim S.T., Tao M., Quek R., M.F.B.H. Ras, Lee Y.S., Diong C., Tan D., Kim S.J., Chee Y.L., Poon L.M.* Real world experience of R-CHOP with or without consolidative radiotherapy vs DA-EPOCH-R in the first-line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. Cancer Med. 2019 Aug; 8(10): 4626-4632. doi: 10.1002/cam4.2347. PMID: 31264808. PMCID: PMC6712459.

22. *Held G., Thurner L., Poeschel V., Berdel Ch., Ott G., Schmidt Ch., Viardot A., Borchmann P., Shpilberg O., Nickelsen M., Federico M., Brown P., Murawski N., Trumper L.H., Schmidberger H., Ruebe Ch., Fleckenstein J., Schmitz N., Loeffler M., Ziepert M.* Role of radiotherapy and dose-densification of R-CHOP in primary mediastinal B-cell lymphoma: a subgroup analysis of the unfolder trial of the German Lymphoma Alliance (GLA). J Clin Oncol. 2020 May; 38(15_suppl): 8041-8041. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8041.

23. *Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W., Tubiana M.* Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res. 1971 Nov; 31(11): 1860-1. PMID: 5121694.

24. *Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., Glatstein E., Canellos G.P., Young R.C., Rosenberg S.A., Coltman C.A., Tubiana M.* Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. J Clin Oncol. 1989 Nov; 7(11): 1630-6. doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630. PMID: 2809679.

25. *Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sep 20; 32(27): 3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800. PMID: 25113753 PMCID: PMC4979083.

26. *Specht L., Yahalom J., Illidje T., Berthelsen A.K., Constine L.S., Eich H.T., Girinsky Th., Hoppe R.T., Mauch P., Mikhaeel N.G., Ng A.* ILROG. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014 Jul 15; 89(4): 854-62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.005. PMID: 23790512.

27. *Cheson B. D., Horning S., Coiffer B., Shipp M., Fisher R., Connors J.* Report of an international workshop to standardize response criteria for non Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr; 17(4): 1244. doi: 10.1200/JCO.1999.17.4.1244. PMID: 10561185.

28. *Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M., Gascoyne R.D., Specht L., Horning S.J.* Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10; 25(5): 579-86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403. PMID: 17242396.

29. *Cheson B.D.* PET/CT in lymphoma: current overview and future direction. Semin Nucl Med. 2018 Jan; 48(1): 76-81. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2017.09.007 PMID: 29195620.

© М.Ю. Федянин и др., 2021
УДК 616.345-006.6
ББК 55.694.133.3-20
DOI: 10.31917/2201072

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ – ПРОГРЕСС ИЛИ ТУПИК?

М.Ю. Федянин[1,2], Е.О. Игнатова[1,3], А.А. Трякин[1,4]

COLORECTAL MOLECULAR SUBTYPES – PROGRESS OR DEADLOCK?

М.Ю. Федянин[1,2]
Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Доцент кафедры онкологи и гематологии ФНМО РУДН. 115478, г. Москва, Каширское шоссе 24. SPIN-код: 4381-5628.

Е.О. Игнатова[1,3]
Кандидат медицинских наук, научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; доцент кафедры онкогенетики ИВДПО ПГБНУ «МГНЦ». SPIN-код: 4381-5628.

А.А. Трякин[1,4]
Доктор медицинских наук, заведующий отделением онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2; зам. директора по науке НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; доцент кафедры онкологии Башкирского университета. SPIN-код: 7708-5775.

M.Yu. Fedyanin[1,2]
Doctor of Medicine, PhD, Medical oncologist, Department of chemotherapy № 2. Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, 115478, Moscow, Kashirskoe sh., 24. SPIN-code: 4381-5628. https://orcid.org/0000-0001-5615-7806

E.O. Ignatova[1,3]
Doctor of Medicine, PhD, Medical oncologist, Department of chemotherapy № 2. Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, SPIN-code: 4381-5628.
https://orcid.org/0000-0002-8114-7885.

A.A. Tryakin[1,4]
Doctor of Medicine, PhD, Medical oncologist, Department of chemotherapy № 2. Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin. SPIN-code: 7708-5775. https://orcid.org/0000-0003-2245-214X.

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

[2] Факультет непрерывного медицинского образования Российского университета дружбы народов (Москва, Россия)

[3] Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва, Россия)

[4] Башкирский университет (Уфа, Россия)

Попытки классификации опухолей с целью обоснования различного течения болезни и ответа на терапию претерпели за последние десятилетия значительные изменения и продвинулись от создания прогностических систем на основе клинической и морфологической картины до разделения на молекулярно-генетические подтипы. Последние, основанные на различных омиксных данных, должны были открыть новую эру в онкологии, разделив опухоли не только по

прогностическому течению, но и позволить индивидуализировать лечение. Однако полученные в клинических исследованиях данные, по крайней мере, при колоректальном раке, показывают противоречивые результаты. Именно критическому анализу применимости молекулярно-генетического субтипирования опухолей толстой кишки в клинической практике и посвящен настоящий обзор.

Ключевые слова: *рак толстой кишки, молекулярно-генетические подтипы, иммунотерапия, таргетная терапия.*

Attempts to classify tumors in order to substantiate the different course of the disease and response to therapy have undergone significant changes over the past decades and have advanced from the creation of prognostic systems based on the clinical and morphological picture to the division into molecular-genetic subtypes. The latter, based on various omics data, should have opened a new era in oncology, dividing tumors not only according to the prognostic course, but also allowing individualized treatment. However, data from clinical trials, at least in colorectal cancer, show conflicting results. This review is devoted to the critical analysis of the applicability of molecular genetic subtyping of colon tumors in clinical practice.

Keywords: *colorectal cancer, molecular subtypes, immunotherapy, targeted therapy.*

Введение

В 2021 году в стандарты первичной молекулярно-генетической диагностики при метастатическом раке толстой кишки вошли 5 обязательных маркеров: мутационный статус генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, экспрессия или амплификация Her-2/neu, микросателлитная нестабильность [1, 2]. Первые 4 фактора можно рассматривать как негативные предикторы эффективности анти-EGFR антител. При этом мутация в гене *BRAF* (V600) и экспрессия Her-2 neu являются предикторами эффективности ингибиторов BRAF (с анти-EGFR антителами +/- ингибиторами МЕК) и таргетных препаратов с анти-Her-2 воздействием соответственно. Наличие микросателлитной нестабильности является предиктором эффективности иммунотерапии. Из редких мутаций предлагается определять транслокации гена NTRK 1-3. В то же время даже внутри группы опухолей с диким типом генов *RAS*/*BRAF* на выбор таргетного препарата в первой линии влияет такой клинический фактор, как локализация первичной опухоли, что говорит о наличии более сложных молекулярно-генетических различий между опухолями [3, 4]. В этой связи продолжается планомерная работа по поиску подгрупп пациентов, выигрывающих от тех или иных таргетных препаратов. В первую очередь, это касается имплементации молекулярной классификации рака толстой кишки в результаты уже проведенных рандомизированных исследований.

Консенсус по молекулярным подтипам рака толстой кишки

В 2015 году были опубликованы результаты совокупного молекулярно-генетического анализа 4151 опухолей толстой кишки 6 научных групп, которые ранее предлагали различные генетические классификаторы колоректального рака. На основании данной работы был создан консенсус по молекулярно-генетическому (экспрессионному или транскриптомному) субтипированию рака толстой кишки. Было выделено 5 подтипов (CMS1, CMS2, CMS3, CMS4 и неклассифицируемый подтип), которые характеризуются определенными клиническими и молекулярными отличиями (табл. 1) [5].

В иммунном подтипе (CMS1), который описан в 14% наблюдений, превалировали опухоли с гипермутированным фенотипом, микросателлитной нестабильностью, экспрессионными данными по инфильтрации опухоли лимфоцитами и активированными клетками иммунной системы, чаще опухоль локализовалась в слепой кишке, восходящем отделе и печеночном изгибе ободочной кишки. Канонический (CMS2) описан в 37% образцах и характеризовался активностью WNT и MYC сигнальных путей, опухоли преимущественно локализовалась в левосторонней части толстой кишки. Для метаболического (CMS3) подтипа, встречающегося в 13% случаев, характерны альтерации в метаболических системах клетки, мутации в гене *KRAS*, низкое число копий генов с мутациями и метиляторный фенотип (CIMP); локализация первичной опухоли превалирует в сигмовидной и прямой кишке. В мезенхимальном подтипе (CMS4), встречающемся у 23% опухолей, чаще встречалась активация трансформирующего фактора роста β (TGF-β), выраженная стромальная реакция и ангиогенез; аналогичная CMS3 подтипу специфическая локализация превичной опухоли. Однако исследователям не удалось классифицировать практически каждый пятый образец [5].

Изначально консенсусное субтипирование не подразумевало выявления различий в прогнозе течения болезни. Тем не менее, когда исследователи изучили выживаемость пациентов в зависимости от подтипа, то выявили, что при резектабельных стадиях наихудшим прогнозом обладали пациенты с мезенхимальным подтипом, различий же между иммунным, каноническим и метаболическим подтипами не обнаружено (ОР 1,69, p<0,001). После прогрессирования ситуация менялась: пациенты с иммунным подтипом

показывали наименьшую выживаемость, наилучшая выживаемость была в группе больных с каноническим подтипом, тогда как пациенты с мезенхимальным и метаболическим подтипами обладали промежуточным прогнозом течения болезни (p<0,001) [5].

Необходимо учесть, что данная классификация основывалась на экспрессионных данных образцов первичных опухолей и, преимущественно, с локализацией в ободочной кишке и ранних стадиях заболевания, в частности образцов из исследования PETACC-3. Только 15% образцов в исследовании были представлены опухолями прямой кишки, что, по-видимому, обусловлено частым проведением предоперационной терапии в этой группе пациентов, что являлось критерием исключения. Интересно, что при локализации опухоли в прямой кишке только в 0,1% наблюдений определялся CMS1 подтип [6].

Кроме этого, при классификации по CMS подтипам базы экспрессионных данных образцов из метастазов рака толстой кишки в печени [7, 8], можно обнаружить некоторые отличия от распределения подтипов от такового в оригинальном исследовании [5]. Если доля пациентов с CMS2 подтипом в метастазах в печени соответствовала встречаемости данного подтипа при левосторонних опухолях, то подтипы CMS1 и CMS3 были, в большинстве своем, замещены мезенхимальным вариантом (CMS4). Частично это можно объяснить тем, что CMS1 подтип, при котором часто встречается мутация в гене *BRAF*, а также муцинозные опухоли, преимущественно метастазируют по брюшине [9, 10]. В другом исследовании CMS4 подтип значимо превалировал в первичных опухолях и их метастазах по брюшине [11].Также, несмотря на то, что мутация в гене *KRAS* характерна для метаболического (CMS3) подтипа, только 1 пациент с данной альтерацией (2%) был классифицирован в CMS3 подтип по экспрессионным данным из метастазов в печени. Аналогичные данные по метаболическому подтипу были получены и в исследовании Ostrup с соавторами [12]. Возможно, такое несоответствие распределению подтипов в образцах метастазов из печени связано с действием иммуносупрессивного действия микроокружения печени (IL-10, TGF-β) [13] и изменению экспрессионных данных под действием химиотерапии. В связи с чем, необходимо продолжение изучения субтипирования в метастазах с различной локализацией.

Следует отметить и отличие в частоте встречаемости подтипов в зависимости от стадии болезни. Так CMS4 подтип чаще встречался при IV стадии – 38,5% против 9,8% при I стадии. Генные сигнатуры внутри CMS4 подтипа значимо коррелировали при III и IV стадиях. Авторы данного исследования подтвердили негативное прогностическое значение для мезенхимального подтипа как среди всех пациентов, так и для II стадии. При последней показатели 5-летней выживаемости без признаков болезни различались более чем в 2 раза (41% против 100%, p=0,008) [14].

Таблица 1.

Характеристика подтипов рака толстой кишки.

Подтип	%	Клинические характеристики	Молекулярные характеристики
CMS1	13	Женский пол Старший возраст Правая половина толстой кишки	Микросателлитная нестабильность Мутация в гене *BRAF* Активация генов иммунного ответа Большое число мутаций
CMS2	35	Левая половина толстой кишки	Эпителиальный тип Микросателлитная стабильность Мутация в гене TP53 Активация сигнального пути WNT/MYC Высокая хромосомная нестабильность
CMS3	11		Эпителиальный тип Гетерогенность по микросателлитной и хромосомной нестабильности Мутация в гене KRAS Гиперэкспрессия IGFBP2
CMS4	20	Молодой возраст Стадия III-IV	Мезенхимальный тип Хромосомная и микросателлитная нестабильность Активация TGFβ/VEGF ГиперэкспрессияNOTCH3
Неклассифицируемые опухоли	21		Иммунная и стромальная инфильтрация Различная эпителиально-мезенхимальная активация

Возможно, это определяется более частым наличием при ранних стадиях признаков tumor budding именно при мезенхимальном подтипе [15]. При этом отмечено, что в таких клеточных отсевах чаще экспрессируются гены эпителиально-мезенхимального перехода и транскриптомно эти клетки относятся к CMS4 подтипу, тогда как основная опухолевая масса может быть представлена каноническим (CMS2) подтипом [16]. В другой работе при II стадии, наряду с CMS4, негативное прогностическое значение имел и метаболический (CMS3) подтип [17].

Интересно, что аденомы толстой кишки также можно разделить по подтипам, характерным для колоректального рака. Однако частота распределения подтипов разнится: при аденомах превалирует метаболический подтип (73%), реже встречаются канонический (13%) и иммунный подтипы (2%), не описано ни одного случая с мезенхимальным подтипом. При этом, риск малигнизации был повышен при CMS1 и CMS2 подтипах [18]. В другой работе, как при спорадических, так и ассоциированных с наследственными синдромами, аденомах чаще встречался канонический и иммунный подтипы (69,5% и 21,9%, и 52,6% и 38,5% соответственно), реже – метаболический и мезенхимальный подтипы (5,1% и 1,6%, и 2,6% и 6,4%, соответственно) [19].

Роль субтипирования в предсказании эффективности системной противоопухолевой терапии

Следующим этапом стала попытка применения субтипирования опухолей как предиктора эффективности таргетных и химиопрепаратов. Так, в клиническом исследовании FIRE3, где проводилось сравнение комбинаций FOLFIRI+цетуксимаб и FOLFIRI+бевацизумаб в первой линии терапии больных метастатическим раком толстой кишки с диким типом гена *KRAS*, классифицировать по CMS подтипам удалось 438 из 514 пациентов. При этом частота встречаемости подтипов при диком типе гена *KRAS* составила: CMS1 – 14%, CMS2 – 37%, CMS3 – 15%, CMS4 – 34%. Распределение по подтипам при диком типе генов *RAS* значимо не отличалось: 12%, 41%, 11% и 34%, соответственно. При сравнении распределения подтипов в зависимости от локализации первичной опухоли (справа или слева), различия для CMS1 подтипа составили – 27% против 11%, для CMS2 – 28% против 45%, для CMS3 подтипа – 10% против 12% и для CMS4 подтипа – 35% против 32%. Прогностические различия между подтипами соответствовали первоначальной работе Guinney с соавторами. В группе дикого типа генов RAS значимый выигрыш в общей выживаемости в пользу цетуксимаба отмечался только в группе мезенхимального подтипа (CMS4) – ОР 0,57 (95% ДИ 0,38-0,86), p= 0,008; некоторая аналогичная тенденция отмечалась и в группе метаболического (CMS3) подтипа – ОР=0,57, 95% ДИ 0,27–1,23, p=0,15. В то же время основным критерием эффективности в исследовании FIRE3 была частота объективных эффектов. По этому показателю численно цетуксимаб был эффективнее во всех подгруппах, но статистически значимо превалировал над комбинацией с бевацизумабом только в CMS2 и CMS4 подтипах: 74% против 42% (p=0,043) и 76% против 55% (p=0,049) [21].

В исследовании CALGB/SWOG 80405 аналогичного дизайна, но с различными режимами химиотерапии (73% пациентам проводилась терапия режимом FOLFOX, 27% – FOLFIRI) различий в общей выживаемости между сравниваемыми комбинациями с таргетными препаратами получено не было. В отличие от исследования FIRE3 только у половины (n=581) пациентов удалось классифицировать опухоль по подтипам. По результатам анализа разделение по подтипам произошло следующим образом: CMS1 – 17,9%, CMS2 – 41,65%, CMS3 – 11,7%, CMS4 – 28,74%. При сравнительном анализе частоты встречаемости подтипов в зависимости от локализации первичной опухоли (правосторонней или левосторонней) различия для CMS1 подтипа составили – 37,34% против 9,01%, для CMS2 – 23,42% против 48,26%, для CMS3 подтипа – 11,39% против 12,5% и для CMS4 подтипа – 27,85% против 30,24%, что не значимо отличалось от аналогичного распределения в исследовании FIRE3. Прогностические различия между подтипами также соответствовали первоначальной работе Guinney с соавторами. Однако более выраженными были различия между метаболическим и мезенхимальным подтипами в пользу последнего. В отличие от результатов исследования FIRE3, улучшение общей выживаемости, но не выживаемости без прогрессирования, на комбинациях с цетуксимабом отмечено при подтипе CMS2 (ОР 0,62, 95% ДИ 0,45–0,86, p=0,0046). В то же время комбинации с анти-EGFR антителом проигрывали режимам с бевацизумабом при CMS1 подтипе в отношении общей выживаемости (ОР 2,34, 95% ДИ 1,48–3,7, p<0,001) и выживаемости без прогрессирования (ОР 2,28, 95% ДИ 1,47–3,55, p<0,001). В этом иммунном подтипе исследователи отметили, что в основном такой выигрыш схем с бевацизумабом отмечается в подгруппе опухолей с высокой микросателлитной нестабильностью (ОР 0,42, p=0,0091 для общей выживаемости и ОР 0,46, p=0,0109, – для выживаемости без прогрессирования). В случае микросателлитной стабильности при CMS1 подтипе различий между цетуксимабом и бевацизумабом получено не было [22]. Исследователи частично связывают данные находки с микроокружением опухоли и, в частности, с наличием опухолево-ассоциированных макрофагов и их M1/M2 поляризацией [23], а также с а иммуномодулирующим эффектом бевацизумаба. В последнем случае подавление ангиогенеза и нормализация сосудистого русла в опухоли способствует инфильтрации опухолью Т-лимфоцитами и их активации [24].

Выдвигаются несколько основных причин различий в результатах приведенных исследований (FIRE3 и CALGB/SWOG 80405). Первое, это различия в химиотерапевтической составляющей режима терапии – в FIRE3 всем пациентам приводилась терапия по схеме FOLFIRI, тогда как в исследовании CALGB/SWOG 80405 – у 73% пациентов назначалась схема FOLFOX.

Ранее в рандомизированном исследовании III фазы NSABP C-07, в котором изучалась эффективность добавления оксалиплатина к лейковорину и фторурацилу при II-III стадии рака толстой кишки в адъювантном режиме, также ретроспективно проведено субтипирование 67,6% опухолей в соответствии CMS классификацией. Значимый выигрыш от добавления оксалиплатина наблюдался именно при CMS2 (каноническом) подтипе (ОР 0,61, 95% ДИ 0,43–0,87, p=0,006) и то не во всей подгруппе, а только у пациентов с энтероцитным вариантом экспрессионных данных (CMS2-enterocyte: ОР 0,2, 95% ДИ 0,07–0,59, p=0,003) [25]. Во всех остальных подгруппах выигрыша от добавления оксалиплатина к лейковорину и фторурацилу получено не было. Эти находки несколько подтверждают результаты субтипирования в исследовании CALGB/SWOG 80405 (выигрыш от добавления цетуксимаба к схемам с оксалиплатином в каноническом CMS2 подтипе). Хотя для чистоты эксперимента необходима была группа пациентов с цетуксимабом, лейковорином и фторурацилом (без оксалиплатина). В тоже время рядом исследовательских групп показано, что анти-EGFR антитела эффективны не во всем CMS2 подтипе, а только в его Transit-Amplifying (TA) подгруппе [7, 26] или при смешанных опухолях с наличием TA-субклонов [27].

В ретроспективном исследовании из Японии оказалось, что применение иринотекан-содержащих схем в первой линии было эффективнее оксалиплатин-содержащих режимов при мезенхимальном подтипе как в отношении выживаемости без прогрессирования (ОР 0,31, 95% ДИ 0,13–0,64), так и общей выживаемости (ОР 0,45, 95% ДИ 0,19–0,99). Анти-EGFR антитела показали свою эффективность при каноническом подтипе (ВБП: ОР 0,67, 95% ДИ 0,44–1,01; ОВ: ОР 0,49, 95% ДИ 0,27–0,87), но не при иммунном подтипе (ВБП: ОР 2,5, 95% ДИ 1,31–4,39; ОВ: 4,23, 95% ДИ 1,83–9,04) [28].

В исследовании III фазы PETACC-8, в котором добавление цетуксимаба к режиму FOLFOX в адъювантном назначении при III стадии болезни было не эффективным, субтипирование в соответствии с CMS классификацией выявило у 17% опухолей CMS1, 34% – CMS2, 4% – CMS3 и 45% – CMS4 подтипы. Подтвердив неблагоприятный прогноз CMS4 подтипа (ОР 1,7, p=0,021), авторы выявили, что в подгруппе CMS1 подтипа добавление цетуксимаба ухудшило выживаемость пациентов (p=0,037) [34]. Возможным объяснением таких результатов может быть обогащение фибробластами опухолей CMS1 подтипа, что за счет секреции фибробластами интерлейкина-16A и TGF-β снижает активность цетуксимаба [35]. Такие результаты могут говорить в пользу того, что цетуксимаб в подтипе CMS1 исследования CALGB/SWOG 80405, возможно, компрометировал эффект химиотерапии. С другой стороны, CMS1 подтип преимущество наблюдается в опухолях правосторонней локализации, где также часто встречается мутация в гене *BRAF* [3]. Добавление же антиангиогенных препаратов в первой или второй линии терапии при данной альтерации значимо увеличивает выживаемость пациентов [36].

Также опубликованы результаты субтипирования в соответствии с CMS классификацией образцов из исследования AGITG MAX, в котором проводилось сравнение эффективности терапии первой линии режимами капецитабина, капецитабина с бевацизумабом и капецитабина с бевацизумабом и митомицином С. Распределение подтипов среди всех пациентов значимо не отличалось от других работ и составило 18% для CMS1, 47% для CMS2, 12% для CMS3 и 23% для CMS4 подтипа. Прогностическое значение подтипов также соответствовало оригинальной работе Guinney с соавторами. Исследователи выявили, что добавление бевацизумаба к химиотерапии значимо увеличивало выживаемость без прогрессирования при CMS 1 (ОР 0,83, 95% ДИ 0,43–1,62), CMS2 (ОР 0,5, 95% ДИ 0,33–0,76), CMS3 (0,31, 95% ДИ 0,13–0,75), но не CMS4 подтипе (ОР 1,24, 95% ДИ 0,68–2,25) [29].

Принимая во внимание эти результаты, можно прийти к вероятному выводу, что, как и в исследовании FIRE3, преимущество цетуксимаба над бевацизумабом было отражением, прежде всего, неэффективности последнего при мезенхимальном подтипе. Это подтверждается и тем, что в CMS4 подтипе хоть и превалирует ангиогенез, но это реализуется, в первую очередь, не за счет VEGF-опосредованного пути, а посредством, вероятно, TGF-β сигнального пути. Такой вариант поддержания ангиогенеза, проявляющийся кооптацией сосудов и васкулярной мимикрией, происходит за счет превалирования в опухоли мезенхимального компонента [4, 30, 31], что объясняет неэффективность бевацизумаба [32, 33].

При химиорефрактерных опухолях ситуация несколько иная. Так, субтипирование в исследовании III фазы CORRECT (сравнение регорафениба и плацебо в поздних линиях терапии) удалось распределить по подтипам только 37% пациентов. В 50% выявлен CMS2, в 30% – CMS4, в 9% – CMS1 и в 11% – CMS3 подтип. Такое изменение распределения можно объяснить тем, что до 3 и последующих линий лечения доходят пациенты с более прогностически благоприятными подтипами. К примеру, в исследовании CORRECT только у 2% пациентов выявлялась мутация в гене *BRAF*. Кроме этого, проведение химиотерапии может изменять экспрессионные данные в опухоли и миграцию фенотипа ближе к мезенхимально-подобному подтипу [37]. Преимущество регорафениба

(тирозинкиназного ингибитора с преимущественно анти-VEGFR действием) в отношении выживаемости без прогрессирования отмечено при CMS2 (ОР 0,571, 95% ДИ 0,387–0,842), CMS3 (ОР 0,287, 95% ДИ 0,112–0,737) и CMS4 подтипах (ОР 0,483, 95% ДИ 0,286–0,814), но не при CMS1 подтипе (ОР 0,85, 95% ДИ 0,321–2,252). По-видимому, небольшое количество больных не позволило выявить выигрыш от регорафениба в сравнении с плацебо в отношении общей выживаемости ни при одном из подтипов. Однако численно выраженное снижение относительного риска смерти было достигнуто в подгруппах CMS4 (ОР 0,672, 95% ДИ 0,358–1,261) и CMS2 подтипов (ОР 0,779, 5% ДИ 0,486–1,249) [38].

Гетерогенность подтипов рака толстой кишки

Еще одним объяснением несоответствия результатов исследований FIRE3 и CALGB/SWOG 80405 является невозможность исключения гетерогенности подтипов у каждого конкретного пациента и возможность изменения экспрессии генов в процессе прогрессирования на той или иной схеме с формированием доминирования определенного подтипа. Известно, что при прогрессировании на оксалиплатине увеличивается экспрессия генов эпителиально-мезенхимального перехода, что также ассоциировано и с активностью фибробластов в опухоли. Данные изменения определяют резистентность к анти-EGFR воздействию, о чем говорилось выше, что, возможно, объясняет снижение эффективности цетуксимаба во второй линии после прогрессировании на FOLFOX с бевацизумабом [39].

Гетерогенность подтипов была изучена несколькими группами. Так, Piskol с соавторами при изучении 182 образцов первичной опухоли и 130 метастазов обнаружили совпадение по распределению CMS2 и CMS4 подтипов, но в метастазах несколько чаще встречался CMS1 подтип (16,9% против 9,34%) и реже CMS3 подтип (<1% против 11% в первичных опухолях). При этом для CMS1 подтипа были более характерны локализации метастазов в печени и легких, для CMS4 подтипа – альтернативные локализации, что возможно, указывает на некоторый тропизм отдельных подтипов к метастазированию в определенные органы. В то же время экспрессионные данные для CMS2 и CMS4 подтипов были довольно консервативны между первичной опухолью и метастазами. Конкордантность по CMS подтипам между первичной опухолью и метастазами составила всего 60%, в первую очередь, за счет перехода CMS2 и CMS4 подтипа и изменению экспрессий генов эпителиально-мезенхимального перехода, что говорит о невозможности ориентироваться по подтипам при метастатической болезни на результаты анализа первичной опухоли. Исследователи обнаружили дрифт и селекцию клонов, при этом в случаях дискордантности, сложности к идентификации подтипа встречались чаще. Тем не менее, авторы пришли к выводу, что присущие конкретной опухоли особенности, включая экспрессию опухоль-специфических генов, не изменялись в процессе прогрессирования заболевания, но изменялось микроокружение, что и могло привести к дефектам точности классификации по CMS подтипам [40]. Справедливости ради следует сказать, что Piskol с соавторами применяли упрощенный вариант генетического анализа, результаты которого совпадали с классическим классификатором, разработанном Guinney с соавторами в 85% случаях. Для анализа использовался материал парафиновых блоков, в отличие от оригинального исследования, в котором изучался свежезамороженный материал.

Еще в одной работе при анализе 51 пары образцов первичной опухоли и метастазов в печени, несмотря на высокую конкордантность по мутации в гене *BRAF* и статусу микросателлитной нестабильности (90,2% и 98% соответственно), изменения CMS подтипа наблюдались в 39,2%, преимущественно в рамках мезенхимального фенотипа. При этом не выявлено отличий по содержанию стромального компонента между первичными опухолями и метастазами, также как и корреляцией между степенью выраженности стромального компонента и CMS подтипом. Интересно, что изменение экспрессионного фенотипа в метастазах не было ассоциировано с ухудшением прогноза течения болезни [41].

В исследовании Dunne с соавторами провели более глубокий анализ, изучив экспрессионные данные в различных участках первичной опухоли. В частности, при сравнении центральной части и инвазивного фронта опухоли конкордантность по CMS подтипам составила всего 38%; между центральной частью и метастазом в лимфоузле – 29%; между фронтом инвазии и метастазом в лимфоузле – 21%; а если сравнивать все три зоны – 17%. В первую очередь это происходило за счет более высокой вероятности приобретения опухолью CMS4 фенотипа в зоне инвазии и метастазирования. При этом в центральной зоне опухоли превалировали CMS2 и CMS3 подтипы. Как и в предыдущей работе, только в 46% образцов были однозначно классифицированы в соответствии в CMS подтипом. Также авторы отметили, что окружающая строма опухоли значимо влияет на экспрессионные данные, и, следовательно, отнесение образца к тому или иному подтипу. Особенно это актуально становится при изучении транскрипционных факторов по небольшому образцу биопсийного материла [42].

В 2018 году Laurent-Puig с соавторами представили более расширенные данные по субтипированию образцов опухоли пациентов, принимавших участие в исследовании PETACC8, о котором шла речь выше. Авторы отметили, что однозначно классифицировать подтип удалось только в 42,6%, тогда как у 57,4% опухоль трактовалась как смешанная по подтипам CMS, содержащая как минимум до 20% двух подгрупп. Если

разделить смешанные подгруппы по сочетанию наибольшего и наименьшего компонента у исследователей получилось сформировать 16 вариантов опухолей с частотой встречаемости от 2,1 до 18,3%. Интересно, что чистый метаболический (CMS3) подтип включал только опухоли с мутацией в гене *KRAS*. Наихудший прогноз в отношении выживаемости без признаков болезни был характерен для смешанных опухолей в сочетании с CMS4 подтипом даже с учетом клинических факторов [44].

Если мы говорим о смешанных подтипах (при использовании CRCR классификатора), то по результатам субтипирования образцов опухолей исследования TRIBE2 (сравнение последовательного назначения схемы FOLFOXIRI с бевацизумабом в первой и во второй линии лечения и последовательного назначения режимов FOLFOX с бевацизумабом в первой линии и FOLFIRI с бевацизумабом во второй), именно в группе смешанных опухолей оказался эффективным подход назначения более интенсивного лечения – режима FOLFOXIRI с бевацизумабом как в отношении выживаемости без прогрессирования (ОР 0,44, 95% ДИ 0,24–0,78, p=0,002), так и общей выживаемости (ОР 0,39, 95% ДИ 0,21–0,74, p=0,003). Субтипирование же по CMS подтипам в данном исследовании не выявило подтипов, в которых бы был эффективен режим FOLFOXIRI [45].

Кроме дискордантности в субтипировании первичной опухоли и метастазов, отмечены различия и в частоте встречаемости CMS подтипов в различных странах. Так, в Мексике и США чаще встречается CMS4 подтип (48,6% и 44,9%, соответственно) в сравнении с Бразилией (14%). С другой стороны, в Бразилии и Таиланде чаще описан CMS2 подтип (47,3% и 40,5% соответственно) в сравнении с Мексикой (14%). Иммунный подтип чаще встречается в Мексике (29,7%), но редко встречается в Бразилии (8,2%). Метаболический подтип – редкость в Таиланде (2,7%), но не в Бразилии (19%) [43].

Еще одним объяснением различий в результатах эффективности таргетных и химиопрепаратов в зависимости от CMS субтипирования является использование различных молекулярных платформ для проведения анализа [6]. Однако современные платформы позволяют даже на материале из парафиновых блоков проводить экспрессионное субтипирование на основе транскриптомного анализа всего 40 генов с точностью 0,88-0,9 в сравнении с классической системной CMS [46]. Так, Fessler с соавторами с помощью только экспрессии одной miRNA-200 выделял CMS4 подтип [47]. Trih с соавторами на основе иммуногистохимического определения экспрессии белков 5 генов (*CDX2*, *FRMD6*, *HTR2B*, *ZEB1* и *KER*), а также информации о статусе микросателлитной нестабильности, субтипировал образцы рака толстой кишки, показав 87% конкордантность с классической классификацией CMS. Однако удовлетворительно отделив CMS4 от CMS2/3 подтипов, исследователи не могли разделить CMS2 и CMS3 варианты [48]. Тем не менее, используя иммуногистохимическую панель для белков CDX2, HTR2B, FRMD6 ZEB1 при II стадии рака толстой кишки авторы выявили, что адъювантная химиотерапия, наряду с левосторонней локализацией опухоли и изучением более 12 лимфоузлов, была эффективна только в объединенной группе CMS2/3 подтипов (ОР 0,445, 95% ДИ 0,227-0,875). При правосторонней локализации опухоли эффекта от адъювантной терапии не наблюдалось вне зависимости от молекулярного подтипа [49].

Иммунологические аспекты субтипирования

Galon с соавторами еще в 2006 году создали систему иммунологического субтипирования рака толстой кишки [50-52]. Авторы обнаружили, что высокая инфильтрация опухоли цитотоксическими лимфоцитами и Т-хелперами-1 с IFNγ-преобладающим профилем позитивно коррелирует с безрецидивной и общей выживаемостью. С другой стороны, инфильтрация опухоли Т-хелперами-17 лимфоцитами с IL-17-преобладающим фенотипом, ассоциирована с низкой выживаемостью [50]. Полученные находки легли в основу создания прогностической системы Immunoscore, которая, оценивая степень выраженности инфильтрации центра и инвазивного края опухоли CD8-Т лимфоцитами и CD45RO Т-клетками памяти, позволяет предсказать риск прогрессирования при ранних стадиях колоректального рака независимо от других клинических прогностических данных и статуса микросателлитной нестабильности [53, 54]. В дальнейшем исследователи показали, что в процессе прогрессирования заболевания степень инфильтрации Т-лимфоцитами опухоли снижается, но возрастает инфильтрация В-клетками и Т-хелперами. Наличие последних определяет более высокие показатели выживаемости без прогрессирования при поздних стадиях [52], а инфильтрация CD4+ Т-регуляторными лимфоцитами, которые экспрессируют транскрипционный фактор FOXP3, подавляя иммунный ответ противоопухолевых клеток, ухудшает прогноз [55]. Интересно, что по результатам ретроспективного анализа проведение адъювантной химиотерапии было эффективно при II-III стадии только при CMS3 подтипе, а точнее, при его подварианте CRIS-C. Именно данный подтип характеризовался низким уровнем инфильтрации опухоли CD8+ Т-лимфоцитами, при котором хуже прогноз болезни [56].

Продолжая тему влияния микроокружения на эффективность терапии и формирования тех или иных транскриптомных подтипов рака толстой кишки, Becht с соавторами создали CMP-алгоритм, позволяющий по экспрессионным данным определять степень инфильтрации опухолевого образца различными клетками микроокружения (фибробла-

стами, макрофагами, эндотелиоцитами, различными подгруппами лимфоцитов и т.д.). Данный подход был валидирован подсчетом клеточного состава образца иммуногистохимически. Полученные результаты авторы соотнесли с различными подтипами рака толстой кишки в соответствии CMS классификацией. Исследователи выявили, что при иммунном (CMS1) и мезенхимальном (CMS4) подтипах отмечена более выраженная инфильтрация CD8 Т-лимфоцитами и CD68 макрофагами в сравнении с каноническим (CMS2) и метаболическим (CMS3) подтипами. При мезенхимальном (CMS4) подтипе авторы подтвердили высокую плотность опухолево-ассоциированных фибробластов, миелоидных клеток, эндотелиоцитов, что подтверждается экспрессией миелоидных хемокинов (CCL2), компонентов системы комплемента, проангиогенных факторов (VEGFA, VEGFB, PDGFC), а также молекул иммуносупрессии (TGFβ1, TGFβ3, PDGFC). При CMS1 подтипе отмечена высокая экспрессия хеммоатрактантов к Т-лимфоцитам (CXCL9, CXCL10 и CXCL16) или молекул, участвующих в формировании третичных лимфоидных структур (CXCL13), повышенная экспрессия INFγ и IL15, высокая экспрессия генов, кодирующих PD-1 лиганды. Интересно, что последние также выявлены и при мезенхимальном подтипе. При каноническом (CMS2) подтипе снижена презентация белков главного комплекса гистосовместимости I класса, низкая инфильтрация опухоли лимфоцитами [57]. Такое подавление антигенпрезентирующей функции, как ни странно, в опухоли может встречаться и у части пациентов с CMS1 подтипом [58]. В тоже время, опухоли с микросателлитной нестабильностью также могут встречаться при разных подтипах, однако, если они ассоциированы с CMS1 подтипом, то они обладают более высокой иммуногенностью, за счет большого количества неоантигенов [59].

Если между количеством фибробластов, миелоидных и эндотелиальных клеток (в соответствии с CMP-алгоритмом) отмечена сильная позитивная корреляция, то между наличием фибробластов и цитотоксических клеток такой корреляции не обнаружено. Такие находки подтолкнули авторов к выводу, что фибробласты в мезенхимальных подтипах способствуют ангиогенезу, рекрутменту провоспалительных клеток и формированию иммуносупрессивного фенотипа [60].

Проведение химиотерапии также может менять состав микроокружения и, это является еще одним механизмом изменения экспрессионных характеристик самой опухоли. Причем разные препараты действуют по-разному. Так, при применении режима FOLFOX отмечалось уменьшение в опухоли миелоидных клеток супрессоров (MDSC), обладающих иммуносупрессивной функцией. При применении же комбинаций с включением иринотекана, наоборот, увеличивался уровень данного подтипа клеток микроокружения [61]. Лучевая терапия может повышать экспрессию белков главного комплекса гистосовместимости I и II типов, CD80, лигандов стресса и рецепторов смерти на поверхности опухолевых клеток, а также способствовать высвобождению иммуно-активирующих хемокинов, цитокинов и экзосом, которые приводят к рекрутменту дендритных клеток в облученную опухоль [62, 63].

Терапевтические предпосылки

Разработанные подходы – объединение данных по экспрессионному подтипу опухоли с характеристикой микроокружения – позволяют предполагать, какие терапевтические опции следует изучать. В частности, при мезенхимальным подтипе – комбинацию антиангиогенных препаратов с ингибиторами иммунных чекпоинтов или с ингибиторами белков, участвующих во взаимодействии клеток с компонентами экстрацеллюлярного матрикса.

К сожалению, попытки применения комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек и бевацизумаба не были эффективными при метастатическом раке толстой кишки без дефицита системы репарации неспаренных оснований [64]. Аналогично, что и бевацизумаб не работал при CMS4 подтипе, хотя в последнем выражена экспрессия проангиогенных факторов и в соответствии с CML-алгоритмом выявляются эндотелиальные клетки. Возможно, это связано с тем, что в данном подтипе, как говорилось выше, экспрессирован TGF-β, который индуцирует альтернативные пути поддержания ангиогенеза, что также подтверждается тем, что опухоли толстой кишки резистентные к бевацизумабу, зачастую имеют повышенную экспрессию TGF-β [65]. Такие находки предполагают необходимость применения при CMS4 подтипе ингибиторов TGF-β и ингибиторов иммунных контрольных точек. Хотя данный подход показал скромные результаты в терапии рака поджелудочной железы – опухолях с выраженным мезенхимальным компонентом [66].

При метаболическом (CMS3) и каноническом (CMS2) подтипах инфильтрация лимфоцитами опухоли низкая, экспрессия компонентов главного комплекса гистосовместимости I типа также снижена, что определяет неудовлетворительную антиген-презентирующую функцию. В такой ситуации возможно думать об искусственном насыщении опухоли лимфоцитами. Например, применяя биспецифические антитела к антигенам опухоли и лимфоцитам – cibisatamab [67]. Последний в комбинации с атезолизумабом в I фазе исследования среди больных метастатическим химиорефрактерным раком и повышенным РЭА продемонстрировал 60% метаболических ответов по данным ПЭТ/КТ [68]. Однако, учитывая гетерогенность и динамичность экспрессии РЭА опухолевыми клетками рака толстой кишки, данные подход может себя и не оправдать [69].

В клетках, экспрессирующих РЭА, также как и при каноническом (CMS2) подтипе, выражена активность WNT/β-катенинового сигнального пути. Это ставит вопрос о возможности изучения активности ингибиторов данного сигнального пути в соответствующем подтипе опухоли. Надежду связывали с применением таких ингибиторов, как BBI608 (напабуказин) и CGX1321 в сочетании с пембролизумабом. Если по второй молекуле исследования еще продолжаются, то по первому уже проведен анализ эффективности данной комбинации во II фазе в соответствии с подтипами рака толстой кишки. В группе больных с химиорефрактерными опухолями частота объективных эффектов в подгруппе с микросателлитной нестабильностью составила 50%, в группе с отсутствием нарушений в системе репарации неспаренных оснований – 10%. Во второй группе объективный эффект зарегистрирован: при CMS1 подтипе у 1 из 3 пациентов, при CMS2 подтипе – ни у кого их 6 пациентов, при CMS3 подтипе – у 1 (с мутацией в гене POLE) из 4, а при CMS4 подтипе – у 2 из 6 больных. Таким образом, предположение, что ингибиторы WNT с ингибиторами иммунных контрольных точек будут эффективны при каноническом и метаболическом подтипах не оправдались. В тоже время, наличие эффектов в группе CMS4 подтипа видится обнадёживающим [70].

На клеточных линиях также было показано, что опухоли с CMS1 и CMS4 подтипов чувствительны к действию ингибиторов белков теплового шока (HSP90), а CMS2 подтип – к ингибиторам EGFR и Her-2. На ксенографнтых моделях мезенхимального подтипа добавление ингибитора HSP90 (luminespib) улучшало эффективность 5-фторурацила [71]. Однако результаты по применению данного ингибитора у пациентов с химиорефрактреным раком толстой кишки не были успешными, препарат не продемонстрировал ни одного случая объективного эффекта [72]. В комбинации с капецитабином luminespib в рамках I фазы позволил достичь 4 объективных эффекта у 28 пациентов с различными солидными опухолями. Длительность эффекта составила от 26 до 36 недель, при этом 2 пациентам ранее уже проводилась терапия фторпиримидинами [73].

Такое несоответствие ожиданий и результатов исследований, возможно, объясняется гетерогенностью иммунологических вариантов опухоли в отдельных CMS подтипах. Так, в исследовании Soldevilla с соавторами изучили инфильтрацию различных подтипов лимфоцитов и экспрессионные данные опухолей толстой кишки. Удалось выделить 5 иммунологических подтипов, но преимущественно встречались только два: C1 (с фенотипом «заживления раны» – 77%) и C2 («IFN-γ преобладающий фенотип – 17%.) При C1 подтипе отмечалась высокая активность метаболических сигнальных путей. Для C2 подтипа была характерна высокая плотность CD8 и активированных CD4 лимфоцитов, фолликулярных Т хелперов и регуляторных Т клеток, нейтрофилов и высокое отношение M1/M2 вариантов макрофагов. Отмечена значимая гетерогенность иммунных фенотипов. При CMS1 подтипе вариант C2 встречался в 53% наблюдений, а C1 46%; при CMS2 в 8% описан C2 вариант, C1 – в 91%. При этом прогностическое влияние на показатели выживаемости были более выражены при разделении пациентов по иммунных фенотипам, в сравнении с классификацией CMS [74].

Заключение

На сегодняшний день не удалось показать клиническое значение субтипирования рака толстой кишки. Однако применение классификации по CMS подтипам может оказаться полезным в качестве биологической основы по поиску новых мишеней. Хочется верить, что такой подход по отбору пациентов на терапию тем или иным таргетным препаратом позволит в будущем заменить используемое сейчас деление пациентов по локализации первичной опухоли в правой и левой половине толстой кишки. Это будет некоторым переходным этапом к настоящей персонализированной терапии.

Список литературы

1. *Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. и соавт.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO. – 2020. – № 3. – s2 (том 10). 22.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Version 2.2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf .

3. *Loree J.M., Pereira A.A..L, Lam M., et al.* Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes // Clin Cancer Res. – 2018. – Vol. 24. – P. 1062-72.

4. *Dienstmann R., Salazar R., Tabernero J.* Molecular subtypes and the evolution on of treatment decisions in metastatic colorectal cancer // Am Soc Clin Oncol Educ Book. – 2018. – Vol. 38. – P. 231-8.

5. *Guinney J., Dienstmann R., Wang X., et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer // Nat Med. – 2015 Nov. – Vol. 21, № 11 – P. 1350-6.

6. *Fontana E., Eason K., Cervantes A., et al.* Context matters-consensus molecular subtypes of colorectal cancer as biomarkers for clinical trials // Ann Oncol. – 2019 Apr 1. – Vol. 30, № 4. – P. 520–527.

7. *Sadanandam A., Lyssiotis C.A., Homicsko K., et al.* A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy // Nat Med. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 619.

8. *Khambata-Ford S., Garrett C.R., Meropol N.J., et al.* Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab // J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25, № 22. – P. 3230–3237.

9. *Tran B., Kopetz S., Tie J., et al.* Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer // Cancer. – 2011. – Vol. 117, № 20. – P. 4623–4632.

10. *Hugen N., Van de Velde C.J., De Wilt J.H., Nagtegaal I.D.* Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype // Ann Oncol. – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 651–657.

11. *Ubink I., van Eden W.J., Snaebjornsson P., et al.* Histopathological and molecular classification of colorectal cancer and corresponding peritoneal metastases // Br J Surg. – 2018 Jan. – Vol. 105, № 2. – P. e204-e211.

12. *Østrup O., Dagenborg V.J., Rødland E.A., et al.* Molecular signatures reflecting microenvironmental metabolism and chemotherapy-induced immunogenic cell death in colorectal liver metastases // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 44. – P. 76290.

13. *Robinson M.W., Harmon C., O'Farrelly C.* Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis // Cell Mol Immunol. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 267.

14. *Coebergh van den Braak R.R.J., Ten Hoorn S., Sieuwerts A.M., et al.* Interconnectivity between molecular subtypes and tumor stage in colorectal cancer // BMC Cancer. – 2020 Sep 4. – Vol. 20, № 1. – P. 850.

15. *Trinh A., Lädrach C., Dawson H.E., et al.* Tumour budding is associated with the mesenchymal colon cancer subtype and RAS/RAF mutations: a study of 1320 colorectal cancers with Consensus Molecular Subgroup (CMS) data // Br J Cancer. – 2018 Nov. – Vol. 119, № 1). – P. 1244–1251.

16. *De Smedt L., Palmans S., Andel D., et al.* Expression profiling of budding cells in colorectal cancer reveals an EMT-like phenotype and molecular subtype switching // Br J Cancer. – 2017 Jan 3. – Vol. 116, № 1. – P. 58–65.

17. *Purcell R.V., Schmeier S., Lau Y.C., et al.* Molecular subtyping improves prognostication of Stage 2 colorectal cancer // BMC Cancer. – 2019, № 19. – Article number: 1155.

18. *Komor M.A., Bosch L.J., Bounova G., et al.* Consensus molecular subtype classification of colorectal adenomas // J Pathol. – 2018 Nov. – Vol. 246, № 3. – P. 266–276.

19. *Chang K., Willis J.A., Reumers J., et al.* Colorectal premalignancy is associated with consensus molecular subtypes 1 and 2 // Ann Oncol. – 2018 Oct 1. – Vol. 29, № 10. – P. 2061–2067.

20. *Sveen A., Bruun J., Eide P.W., et al.* Colorectal cancer consensus molecular subtypes translated to preclinical models uncover potentially targetable cancer cell dependencies // Clin Cancer Res. – 2018. – Vol. 24. – P. 794–806.

21. *Stintzing S., Wirapati P., Lenz H-J., et al.* Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial // Ann Oncol. – 2019 Nov 1. – Vol. 30, № 11. – P. 1796–1803.

22. *Lenz H.J., Ou F.S., Venook, A.P., et al.* Impact of consensus molecular subtype on survival in patients with metastatic colorectal cancer: Results from CALGB/SWOG 80405 (Alliance) // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37. – P. 1876-85.

23. *Peterson T.E., Kirkpatrick N.D., Huang Y., et al.* Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages // Proc Natl Acad Sci USA. – 2016. – Vol. 113. – P. 4470–4475.

24. *Tian L., Goldstein A., Wang H., et al.* Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming // Nature. – 2017. – Vol. 544. – P. 250–254.

25. *Song N., Pogue-Geile K.L., Gavin P.G., et al.* Clinical outcome from oxaliplatin treatment in stage II/III colon cancer according to intrinsic subtypes: secondary analysis of NSABP C-07/NRG oncology randomized clinical trial // JAMA Oncol. – 2016. – Vol. 2, № 9. – P. 1162–1169.

26. *Medico E., Russo M., Picco G., et al.* The molecular landscape of colorectal cancer cell lines unveils clinically actionable kinase targets // Nat Commun. – 2015. – Vol. 6. – P. 7002.

27. *Fontana E., Nyamundanda G., Cunningham D., et al.* Molecular subtype assay to reveal anti-EGFR response sub-clones in colorectal cancer (CRC) // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36 (Suppl 4). – P. 658–658.

28. *Okita A., Takahashi S., Ouchi K., et al.* Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer // Oncotarget. – 2018 Apr 10. – Vol. 9, № 27. – P. 18698–18711.

29. *Mooi J.K., Wirapati P., Asher R., et al.* The prognostic impact of consensus molecular subtypes (CMS) and its predictive effects for bevacizumab benefit in metastatic colorectal cancer: Molecular analysis of the AGITG MAX clinical trial // Ann Oncol. – 2018. – Vol. 29. – P. 2240–2246.

30. *Do¨me B., Hendrix M.J.C., Paku S., et al.* Alternative vascularization mechanisms in cancer: pathology and therapeutic implications // Am J Pathol. – 2007. – Vol. 170, № 1. – P. 1–15.

31. *Leenders W.P., Kusters B., de Waal R.M.* Vessel co-option: how tumors obtain blood supply in the absence of sprouting angiogenesis // Endothelium. – 2002. – Vol. 9, № 2. – P. 83–87.

32. *Donnem T., Hu J., Ferguson M., et al.* Vessel co-option in primary human tumors and metastases: an obstacle to effective anti-angiogenic treatment? // Cancer Med. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 427–436.

33. *Frentzas S., Simoneau E., Bridgeman V.L., et al.* Vessel co-option mediates resistance to anti-angiogenic therapy in liver metastases // Nat Med. – 2016. – Vol. 22, № 11. – P. 1294–1302.

34. *Marisa .L, Aydi M., Balogoun R., et al.* Clinical utility of colon cancer molecular subtypes: validation of two main colorectal molecular classifications on the PETACC-8 phase III trial cohort // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35 – P. 3509.

35. *Trumpi K., Ubink I., Trinh A., et al*. Neoadjuvant chemotherapy affects molecular classification of colorectal tumors // Oncogenesis. – 2017 Jul 10. – Vol. 6, № 7. – P. e357.

36. *Colangelo T., Polcaro G., Muccillo L., et al.* Friend or foe? The tumour microenvironment dilemma in colorectal cancer // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. – 2017. – Vol. 1867, № 1 – P. 1–18.

37. *Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Elsnukaeva H.M., et al.* Is it necessary to add anti-angiogenic therapy to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and BRAF mutation? The systematic review and meta-analysis results // Malignant tumours. – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 36–44.

38. *Teufel M., Schwenke S., Seidel H., et al.* Molecular subtypes and outcomes in regorafenib-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) enrolled in the CORRECT trial // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33, №. 15_suppl. – P. 3558–3558.

39. *Bennouna J., Hiret S., Bertaut A., et al.* Continuation of bevacizumab vs cetuximab plus chemotherapy after first progression in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the UNICANCER PRODIGE18 randomized clinical trial // JAMA Oncol. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 83–90.

40. *Piskol R., Huw L., Sergin I., et al.* A clinically applicable gene-expression classifier reveals intrinsic and extrinsic contributions to consensus molecular subtypes in primary and metastatic colon cancer // Clin Cancer Res. – 2019 Jul 15. – Vol. 25, № 14. – P. 4431–4442.

41. Schlicker A., Ellappalayam A., Beumer I.J., et al. Investigating the concordance in molecular subtypes of primary colorectal tumors and their matched synchronous liver metastasis // Int J Cancer. – 2020 Oct 15. – Vol. 147, № 8. – P. 2303–2315.

42. *Dunne P.D., Alderdice M., O'Reilly P.G., et al.* Cancer-cell intrinsic gene expression signatures overcome intratumoural heterogeneity bias in colorectal cancer patient classification // Nature Communication. – 2017. – Vol. 8. – P. 15657.

43. *Korphaisarn K., Lam M., Loree J.M., et al.* Consensus molecular subtypes in colorectal cancer differ by geographic region // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38, № 15_suppl. – P. 4061–4061.

44. *Laurent-Puig P., Marisa .L, Ayadi M., et al.* Colon cancer molecular subtype intratumoral heterogeneity and its prognostic impact: An extensive molecular analysis of the PETACC-8 // Ann Oncol. – 2018. – Vol. 29 (sup.8). – P. viii18.

45. *Borelli B., Fontana E., Giordano M., et al.* Consensus molecular subtypes and CRCassigner classifications in metastatic colorectal cancer (mCRC): Prognostic and predictive impact in the TRIBE2 study // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 15_suppl. – P. 4016–4016.

46. *Buechler S.A., Stephens M.T., Hummon A.B., et al.* ColoType: a forty gene signature for consensus molecular subtyping of colorectal cancer tumors using whole-genome assay or targeted RNA-sequencing // Sci Rep. – 2020 Jul 21. – Vol. 10, № 1. – P. 12123.

47. *Fessler E., Jansen M., De Sousa E.M.F., et al*. A multidimensional network approach reveals microRNAs as determinants of the mesenchymal colorectal cancer subtype // Oncogene. – 2016. – Vol. 35. – P. 6026-37.

48. *Trinh A., Trumpi K., De Sousa E.M.F., et al.* Practical and robust identification of molecular subtypes in colorectal cancer by immunohistochemistry // Clinical cancer research. – 2017. – Vol. 23. – P. 387-98.

49. *Li .Y, Yao Q., Zhang L., et al.* Immunohistochemistry-based consensus molecular subtypes as a prognostic and predictive biomarker for adjuvant chemotherapy in patients with stage II colorectal cancer // Oncologist. – 2020 Dec. – Vol. 25, № 12. – P. e1968-e1979.

50. *Tosolini M., Kirilovsky A., Mlecnik B., et al.* Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, Th2, Treg, Th17) in patients with colorectal cancer // Cancer Res. – 2011. – Vol. 71. – P. 1263–1271.

51. *Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F., et al.* Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome // Science. – 2006. – Vol. 313. – P. 1960–1964.

52. *Bindea G., Mlecnik B., Tosolini M., et al.* Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer // Immunity. – 2013. – Vol. 39. – P. 782–795.

53. *Galon J, Pagès F, Marincola FM, et al.* Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force // J Transl Med. – 2012. – Vol. 10. – P. 205.

54. *Galon J., Mlecnik B., Marliot F., et al.* Validation of the Immunoscore (IM) as a prognostic marker in stage I/II/III colon cancer: results of a worldwide consortium-based analysis of 1,336 patients // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34. – abstr. 3500.

55. *Saito T., Nishikawa H., Wada H., et al.* Two FOXP3+CD4+ T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers // Nat Med. – 2016. – Vol. 22. – P. 679–684.

56. *Allen W.L., Dunne P.D., McDade S., et al.* Transcriptional subtyping and CD8 immunohistochemistry identifies patients with stage II and III colorectal cancer with poor prognosis who benefit from adjuvant chemotherapy // JCO Precis Oncol. – 2018. – Vol. 2. – PO.17.00241.

57. *Becht E., de Reyniès A., Giraldo N.A., et al.* Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy // Clin Cancer Res. – 2016. – Vol. 22. – P. 4057–66.

58. *Karpinski P., Rossowska J., Sasiadek M.M.* Immunological landscape of consensus clusters in colorectal cancer // Oncotarget. – 2017 Oct 27. – Vol. 8, № 62. – P. 105299–105311.

59. *Sveen A., Johannessen B., Tengs T., et al.* Multilevel genomics of colorectal cancers with microsatellite instability-clinical impact of JAK1 mutations and consensus molecular subtype 1 // Genome Med. – 2017 May 24. – Vol. 9, № 1. – P. 46.

60. *Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F.* Cancer-related inflammation // Nature. – 2008. – Vol. 454. – P. 436–44.

61. *Kanterman, J., Sade-Feldman M., Biton, M., et al.* Adverse immunoregulatory effects of 5FU and CPT11 chemotherapy on myeloid-derived suppressor cells and colorectal cancer outcomes // Cancer Res. – 2014. – Vol. 74. – P. 6022–6035.

62. *Derer A., Frey B., Fietkau R., Gaipl U.S.* Immune-modulating properties of ionizing radiation: Rationale for the treatment of cancer by combination radiotherapy and immune checkpoint inhibitors // Cancer Immunol Immunother. – 2016. – Vol. 65. – P. 779–786.

63. *Frey D.M., Droeser R.A., Viehl C.T., et al.* High frequency of tumor-infiltrating FOXP3+ regulatory T cells predicts improved survival in mismatch repair-proficient colorectal cancer patients // Int J Cancer. – 2010. – Vol. 126. – P. 2635–2643.

64. *Grothey A., Tabernero J., Arnold D., et al.* Fluoropyrimidine and bevacizumab plus or minus atezolizumab as first-line treatment for BRAF wild type metastatic colorectal cancer: Findings from the MODUL trial of biomarker-driven maintenance // ESMO 2018 Congress. Abstract LBA19.

65. *Itatani Y., Kawada K., Yamamoto T., Sakai Y.* Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway // Int J Mol Sci. – 2018 Apr 18. – Vol. 19, № 4. – P. 1232.

66. *Melisi D., Hollebecque A., Oh D.Y., et al.* A phase Ib dose-escalation and cohort-expansion study of safety and activity of the transforming growth factor (TGF) β receptor I kinase inhibitor galunisertib plus the anti-PD-L1 antibody durvalumab in metastatic pancreatic cancer // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37, suppl; abstr 4124.

67. *Bacac M., Fauti T., Sam J., et al.* A novel carcinoembryonic antigen T-cell bispecific antibody (CEA TCB) for the treatment of solid tumors // Clin Cancer Res. – 2016. – Vol. 22, № 13. – P. 3286–97.

68. *Tabernero J., Melero I., Ros W., et al.* Phase Ia and Ib studies of the novel carcinoembryonic antigen (CEA) T-cell bispecific (CEA CD3 TCB) antibody as a single agent and in combination with atezolizumab: preliminary efficacy and safety in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, (15_suppl). – P. 3002.

69. *Gonzalez-Exposito R., Semiannikova M., Griffiths B., et al.* CEA expression heterogeneity and plasticity confer resistance to the CEA-targeting bispecific immunotherapy antibody cibisatamab (CEA-TCB) in patient-derived colorectal cancer organoids // J Immunother Cancer. – 2019 Apr 15. – Vol. 7, № 1. – P. 101.

70. *Hara H., Kawazoe A., Kuboki Y., et al.* Scoop: Multicenter phase I/II trial of BBI608 and pembrolizumab in patients with metastatic colorectal cancer (EPOC1503) // *Journal of Clinical Oncology. – 2020.* – Vol. 38, № 4_suppl. – P. 107–107.

71. *Sveen A., Bruun J., Eide P.W., et al.* Colorectal cancer consensus molecular subtypes translated to preclinical models uncover potentially targetable cancer cell dependencies // Clin Cancer Res. – 2018 Feb 15. – Vol. 24, № 4. – P. 794–806.

72. *Cercek A., Shia J., Gollub M., et al.* Ganetespib, a novel Hsp90 inhibitor in patients with KRAS mutated and wild type, refractory metastatic colorectal cancer // Clin. Colorectal Cancer. – 2014. – Vol. 13. – P. 207–212.

73. *Bendell J.C., Jones S.F., Hart L., et al.* A phase I study of the Hsp90 inhibitor AUY922 plus capecitabine for the treatment of patients with advanced solid tumors // Cancer Invest. – 2015. – Vol. 33. – P. 477–482.

74. *Soldevilla B., Carretero-Puche C., Gomez-Lopez G., et al.* The correlation between immune subtypes and consensus molecular subtypes in colorectal cancer identifies novel tumour microenvironment profiles, with prognostic and therapeutic implications // Eur J Cancer. – 2019 Dec. – Vol. 123. – P. 118–129.

References

1. *Fedyanin M., Gladkov O., Gordeev S., et al. O*. Practical recommendation for treatment patients with colon and recto-sigmoid cancer. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2000:#3s2(10): 22. doi: 10.18027 / 2224-5057-2020-10-3s2-22.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Version 2.2021 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

3. *Loree J.M., Pereira A.A.L., Lam M.*, et al. Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes. Clin Cancer Res. 2018; 24: 1062-72. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2484.

4. *Dienstmann R., Salazar R., Tabernero J.* Molecular subtypes and the evolution on of treatment decisions in metastatic colorectal cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018; 38: 231-8. doi: 10.1200/EDBK_200929.

5. *Guinney J., Dienstmann R., Wang X., et al.* The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med. 2015 Nov; 21(11): 1350-6.

6. *Fontana E., Eason K., Cervantes A., et al.* Context matters-consensus molecular subtypes of colorectal cancer as biomarkers for clinical trials. Ann Oncol. 2019 Apr 1; 30(4): 520-527. doi: 10.1093/annonc/mdz052.

7. *Sadanandam A., Lyssiotis C.A., Homicsko K., et al.* A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. Nat Med. 2013; 19(5): 619. doi: 10.1038/nm.3175.

8. *Khambata-Ford S., Garrett C.R., Meropol N.J., et al.* Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. J Clin Oncol. 2007; 25(22): 3230-3237. doi: 10.1200/JCO.2006.10.5437.

9. *Tran B., Kopetz S., Tie J., et al.* Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer. 2011; 117(20): 4623-4632. doi: 10.1002/cncr.26086.

10. *Hugen N., Van de Velde C.J., De Wilt J.H., Nagtegaal I.D.* Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. Ann Oncol. 2014; 25(3): 651-657. doi: 10.1093/annonc/mdt591.

11. *Ubink I., van Eden W.J., Snaebjornsson P., et al.* Histopathological and molecular classification of colorectal cancer and corresponding peritoneal metastases. Br J Surg. 2018 Jan; 105(2): e204-e211. doi: 10.1002/bjs.10788. doi: 10.1002/bjs.10788.

12. *Østrup O., Dagenborg V.J., Rødland E.A., et al.* Molecular signatures reflecting microenvironmental metabolism and chemotherapy-induced immunogenic cell death in colorectal liver metastases. Oncotarget. 2017; 8(44): 76290. doi: 10.18632/oncotarget.19350.

13. *Robinson M.W., Harmon C., O'Farrelly C.* Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. Cell Mol Immunol. 2016; 13(3): 267.

14. *Coebergh van den Braak R.R.J., Ten Hoorn S., Sieuwerts A.M., et al.* Interconnectivity between molecular subtypes and tumor stage in colorectal cancer. BMC Cancer. 2020 Sep 4;2 0(1): 850. doi: 10.1186/s12885-020-07316-z.

15. *Trinh A., Lädrach C., Dawson H.E., et al.* Tumour budding is associated with the mesenchymal colon cancer subtype and RAS/RAF mutations: a study of 1320 colorectal cancers with Consensus Molecular Subgroup (CMS) data. Br J Cancer. 2018 Nov; 119(10): 1244-1251. doi: 10.1038/s41416-018-0230-7.

16. *De Smedt L., Palmans S., Andel D., et al.* Expression profiling of budding cells in colorectal cancer reveals an EMT-like phenotype and molecular subtype switching. Br J Cancer. 2017 Jan 3; 116(1): 58-65. doi: 10.1038/bjc.2016.382.

17. *Purcell R.V., Schmeier S., Lau Y.C., et al.* Molecular subtyping improves prognostication of Stage 2 colorectal cancer. BMC Cancer. 2019(19): Article number: 1155. doi: https://doi.org/10.1186/s12885-019-6327-4.

18. *Komor M.A., Bosch L.J., Bounova G., et al.* Consensus molecular subtype classification of colorectal adenomas. J Pathol. 2018 Nov; 246(3): 266-276. doi: 10.1002/path.5129.

19. *Chang K., Willis J.A., Reumers J., et al.* Colorectal premalignancy is associated with consensus molecular subtypes 1 and 2. Ann Oncol. 2018 Oct 1; 29(10): 2061-2067. doi: 10.1093/annonc/mdy337.

20. *Sveen A., Bruun J., Eide P.W., et al.* Colorectal cancer consensus molecular subtypes translated to preclinical models uncover potentially targetable cancer cell dependencies. Clin Cancer Res. 2018; 24: 794–806. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1234.

21. *Stintzing S., Wirapati P., Lenz H-J., et al.* Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. Ann Oncol. 2019 Nov 1; 30(11): 1796-1803. doi: 10.1093/annonc/mdz387.

22. *Lenz H.J., Ou F.S., Venook, A.P., et al.* Impact of consensus molecular subtype on survival in patients with metastatic colorectal cancer: Results from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol. 2019; 37: 1876-85. doi: 10.1200/JCO.18. 02258.

23. *Peterson T.E., Kirkpatrick N.D., Huang Y., et al.* Dual inhibition of Ang-2 and VEGF receptors normalizes tumor vasculature and prolongs survival in glioblastoma by altering macrophages. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113: 4470-4475. doi: 10.1073/pnas.1525349113.

24. *Tian L., Goldstein A., Wang H., et al.* Mutual regulation of tumour vessel normalization and immunostimulatory reprogramming. Nature. 2017; 544: 250-254. doi: 10.1038/nature21724.

25. *Song N., Pogue-Geile K.L., Gavin P.G., et al.* Clinical outcome from oxaliplatin treatment in stage II/III colon cancer according to intrinsic subtypes: secondary analysis of NSABP C-07/NRG oncology randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2016; 2(9): 1162-1169. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2314.

26. *Medico E., Russo M., Picco G., et al.* The molecular landscape of colorectal cancer cell lines unveils clinically actionable kinase targets. Nat Commun. 2015; 6: 7002. doi: 10.1038/ncomms8002.

27. *Fontana E., Nyamundanda G., Cunningham D., et al.* Molecular subtype assay to reveal anti-EGFR response subclones in colorectal cancer (CRC). J Clin Oncol. 2018; 36(Suppl 4): 658-658. doi: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.658.

28. *Okita A., Takahashi S., Ouchi K., et al.* Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer. Oncotarget. 2018 Apr 10; 9(27): 18698-18711. doi: 10.18632/oncotarget.24617.

29. *Mooi J.K., Wirapati P., Asher R., et al.* The prognostic impact of consensus molecular subtypes (CMS) and its predictive effects for bevacizumab benefit in metastatic colorectal cancer: Molecular analysis of the AGITG MAX clinical trial. Ann Oncol. 2018; 29: 2240-2246. doi: 10.1093/annonc/mdy410.

30. *Do¨me B., Hendrix M.J.C., Paku S., et al.* Alternative vascularization mechanisms in cancer: pathology and therapeutic implications. Am J Pathol. 2007; 170(1): 1–15.

31. *Leenders W.P., Kusters B., de Waal R.M.* Vessel co-option: how tumors obtain blood supply in the absence of sprouting angiogenesis. Endothelium. 2002; 9(2): 83–87. doi: 10.1080/10623320212006.

32. *Donnem T., Hu J., Ferguson M., et al.* Vessel co-option in primary human tumors and metastases: an obstacle to effective anti-angiogenic treatment? Cancer Med. 2013; 2(4): 427-436. doi: 10.1002/cam4.105.

33. *Frentzas S., Simoneau E., Bridgeman V.L., et al.* Vessel co-option mediates resistance to anti-angiogenic therapy in liver metastases. Nat Med. 2016; 22(11): 1294–1302. doi: 10.1038/nm.4197.

34. *Marisa L., Aydi M., Balogoun R., et al.* Clinical utility of colon cancer molecular subtypes: validation of two main colorectal molecular classifications on the PETACC-8 phase III trial cohort. J Clin Oncol. 2017; 35: 3509. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3509.

35. *Trumpi K., Ubink I., Trinh A., et al.* Neoadjuvant chemotherapy affects molecular classification of colorectal tumors. *Oncogenesis*. 2017 Jul 10; 6(7): e357. doi: 10.1038/oncsis.2017.48. doi: 10.1038/oncsis.2017.48.

36. *Colangelo T., Polcaro G., Muccillo L., et al.* Friend or foe? The tumour microenvironment dilemma in colorectal cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer 2017; 1867(1): 1–18. Guinney J., Dienstmann R., Wang X. et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med. 2015; 21(11): 1350-1356.

37. *Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Elsnukaeva H.M., et al.* Is it necessary to add anti-angiogenic therapy to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and BRAF mutation? The systematic review and meta-analysis results. Malignant tumours. 2020; 10(2): 36-44. (In Russ.). doi: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-2-3.

38. *Teufel M., Schwenke S., Seidel H., et al.* Molecular subtypes and outcomes in regorafenib-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) enrolled in the CORRECT trial. *Journal of Clinical Oncology. 2015;* 33; no. 15_suppl: 3558-3558. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3558.

39. *Bennouna J., Hiret S., Bertaut A., et al.* Continuation of bevacizumab vs cetuximab plus chemotherapy after first progression in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: the UNICANCER PRODIGE18 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2019; 5(1): 83-90. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4465.

40. *Piskol R., Huw L., Sergin I., et al.* A clinically applicable gene-expression classifier reveals intrinsic and extrinsic contributions to consensus molecular subtypes in primary and metastatic colon cancer. Clin Cancer Res. 2019 Jul 15; 25(14): 4431-4442. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3032.

41. *Schlicker A., Ellappalayam A., Beumer I.J., et al.* Investigating the concordance in molecular subtypes of primary colorectal tumors and their matched synchronous liver metastasis. Int J Cancer. 2020 Oct 15; 147(8): 2303-2315. doi: 10.1002/ijc.33003.

42. *Dunne P.D., Alderdice M., O'Reilly P.G., et al.* Cancer-cell intrinsic gene expression signatures overcome intratumoural heterogeneity bias in colorectal cancer patient classification. *Nature Communication*. 2017; 8: 15657. doi: 10.1038/ncomms15657.

43. *Korphaisarn K., Lam M., Loree J.M., et al.* Consensus molecular subtypes in colorectal cancer differ by geographic region. *Journal of Clinical Oncology. 2020;* 38; no. 15_suppl: 4061-4061. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4061.

44. *Laurent-Puig P., Marisa .L, Ayadi M., et al.* Colon cancer molecular subtype intratumoral heterogeneity and its prognostic impact: An extensive molecular analysis of the PETACC-8. Ann Oncol. 2018; 29(sup.8): viii18. doi: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy269.058.

45. *Borelli B., Fontana E., Giordano M., et al.* Consensus molecular subtypes and CRCassigner classifications in metastatic colorectal cancer (mCRC): Prognostic and predictive impact in the TRIBE2 study. Journal of Clinical Oncology. 2020: 38; no. 15_suppl: 4016-4016. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4016.

46. *Buechler S.A., Stephens M.T., Hummon A.B., et al.* ColoType: a forty gene signature for consensus molecular subtyping of colorectal cancer tumors using whole-genome assay or targeted RNA-sequencing. Sci Rep. 2020 Jul 21; 10(1): 12123. doi: 10.1038/s41598-020-69083-y.

47. *Fessler E., Jansen M., De Sousa E.M.F., et al.* A multidimensional network approach reveals microRNAs as determinants of the mesenchymal colorectal cancer subtype. Oncogene. 2016; 35: 6026-37. doi: 10.1038/onc.2016.134.

48. *Trinh A., Trumpi K., De Sousa E.M.F., et al.* Practical and Robust Identification of Molecular Subtypes in Colorectal Cancer by Immunohistochemistry. Clinical cancer research. 2017; 23: 387-98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0680.

49. *Li .Y, Yao Q., Zhang L., et al.* Immunohistochemistry-based consensus molecular subtypes as a prognostic and predictive biomarker for adjuvant chemotherapy in patients with stage II colorectal cancer. Oncologist. 2020 Dec; 25(12): e1968-e1979. doi: 10.1002/ONCO.13521.

50. *Tosolini M., Kirilovsky A., Mlecnik B., et al.* Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, Th2, Treg, Th17) in patients with colorectal cancer. Cancer Res. 2011; 71: 1263-1271. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907.

51. *Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F., et al.* Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science. 2006; 313: 1960-1964. doi: 10.1126/science.1129139.

52. *Bindea G., Mlecnik B., Tosolini M., et al.* Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer. Immunity. 2013; 39: 782–795. doi: 10.1016/j.immuni.2013.10.003.

53. *Galon J., Pagès F., Marincola F.M., et al.* Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force. J. Transl Med. 2012; 10: 205. doi: 10.1186/1479-5876-10-205.

54. *Galon J., Mlecnik B., Marliot F., et al.* Validation of the Immunoscore (IM) as a prognostic marker in stage I/II/III colon cancer: results of a worldwide consortium-based analysis of 1,336 patients. *J.* Clin. Oncol. 2016; 34: abstr.3500. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3500.

55. *Saito T., Nishikawa H., Wada H., et al.* Two FOXP3+CD4+ T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. Nat. Med. 2016; 22: 679-684. doi: 10.1038/nm.4086.

56. *Allen W.L., Dunne P.D., McDade S., et al.* Transcriptional subtyping and CD8 immunohistochemistry identifies patients with stage II and III colorectal cancer with poor prognosis who benefit from adjuvant chemotherapy. JCO Precis Oncol. 2018; 2: PO.17.00241. doi: 10.1200/PO.17.00241.

57. *Becht E., de Reyniès A., Giraldo N.A., et al.* Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy. Clin Cancer Res. 2016; 22: 4057-66. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2879.

58. *Karpinski P., Rossowska J., Sasiadek M.M.* Immunological landscape of consensus clusters in colorectal cancer. Oncotarget. 2017; 8(62): 105299-105311. doi: 10.18632/oncotarget.22169.

59. *Sveen A., Johannessen B., Tengs T., et al.* Multilevel genomics of colorectal cancers with microsatellite instability-clinical impact of JAK1 mutations and consensus molecular subtype 1. Genome Med. 2017; 9(1): 46. doi: 10.1186/s13073-017-0434-0.

60. *Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F.* Cancer-related inflammation. Nature. 2008; 454: 436-44. doi: https://doi.org/10.1038/nature07205.

61. *Kanterman, J., Sade-Feldman M., Biton, M., et al.* Adverse immunoregulatory effects of 5FU and CPT11 chemotherapy on myeloid-derived suppressor cells and colorectal cancer outcomes. Cancer Res. 2014;74: 6022-6035. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0657.

62. *Derer A., Frey B., Fietkau R., Gaipl U.S.* Immune-modulating properties of ionizing radiation: Rationale for the treatment of cancer by combination radiotherapy and immune checkpoint inhibitors. Cancer Immunol. Immunother. 2016; 65: 779-786. doi: 10.1007/s00262-015-1771-8.

63. *Frey D.M., Droeser R.A., Viehl C.T., et al.* High frequency of tumor-infiltrating FOXP3+ regulatory T cells predicts improved survival in mismatch repair-proficient colorectal cancer patients. Int. J. Cancer. 2010; 126: 2635-2643. doi: 10.1002/ijc.24989.

64. *Grothey A., Tabernero J., Arnold D., et al.* Fluoropyrimidine and bevacizumab plus or minus atezolizumab as first-line treatment for BRAF wild type metastatic colorectal cancer: Findings from the MODUL trial of biomarker-driven maintenance. ESMO 2018 Congress. Abstract LBA19.

65. *Itatani Y., Kawada K., Yamamoto T., Sakai Y.* Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer-alterations to anti-VEGF pathway. Int J Mol Sci. 2018; 19(4): 1232. doi: 10.3390/ijms19041232.

66. *Melisi D., Hollebecque A., Oh D.Y., et al.* A phase Ib dose-escalation and cohort-expansion study of safety and activity of the transforming growth factor (TGF) β receptor I kinase inhibitor galunisertib plus the anti-PD-L1 antibody durvalumab in metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2019: 37suppl: abstr.4124. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4124.

67. *Bacac M., Fauti T., Sam J., et al.* A novel carcinoembryonic antigen T-cell bispecific antibody (CEA TCB) for the treatment of solid tumors. Clin Cancer Res. 2016; 22(13): 3286-97. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1696.

68. *Tabernero J., Melero I., Ros W., et al.* Phase Ia and Ib studies of the novel carcinoembryonic antigen (CEA) T-cell bispecific (CEA CD3 TCB) antibody as a single agent and in combination with atezolizumab: preliminary efficacy and safety in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol. 2017; 35(15_suppl): 3002. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3002.

69. *Gonzalez-Exposito R., Semiannikova M., Griffiths B., et al.* CEA expression heterogeneity and plasticity confer resistance to the CEA-targeting bispecific immunotherapy antibody cibisatamab (CEA-TCB) in patient-derived colorectal cancer organoids. *J Immunother Cancer*. 2019; 7(1): 101. doi: 10.1186/s40425-019-0575.

70. *Hara H., Kawazoe A., Kuboki Y., et al.* Scoop: Multicenter phase I/II trial of BBI608 and pembrolizumab in patients with metastatic colorectal cancer (EPOC1503). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38; no. 4_suppl: 107-107. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.107.

71. *Sveen A., Bruun J., Eide P.W., et al.* Colorectal cancer consensus molecular subtypes translated to preclinical models uncover potentially targetable cancer cell dependencies. Clin Cancer Res. 2018 Feb 15; 24(4): 794-806. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1234.

72. *Cercek A., Shia J., Gollub M., et al.* Ganetespib, a novel Hsp90 inhibitor in patients with KRAS mutated and wild type, refractory metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer. 2014; 13: 207-212. doi:10.1016/j.clcc.2014.09.001.

73. *Bendell J.C., Jones S.F., Hart L., et al.* A phase I study of the Hsp90 inhibitor AUY922 plus capecitabine for the treatment of patients with advanced solid tumors. Cancer Invest. 2015; 33: 477-482. doi: 10.3109/07357907.2015.1069834.

74. *Soldevilla B., Carretero-Puche C., Gomez-Lopez G., et al.* The correlation between immune subtypes and consensus molecular subtypes in colorectal cancer identifies novel tumour microenvironment profiles, with prognostic and therapeutic implications. Eur J Cancer. 2019; 123: 118-129. doi: 10.1016/j.ejca.2019.09.008.

© И.А. Медяник и др., 2021
УДК 616.831-006-078.33
ББК 55.694.627-47
DOI: 10.31917/2201087

БИОМАРКЕРЫ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.А. Медяник[1], А.С. Гордецов[1], К.С. Яшин[1], О.В. Красникова[1], А.П. Фраерман[1], З.О. Шенкарев[2], Н.Н. Карякин[1]

BIOMARKERS FOR EARLY DIAGNOSTICS OF BRAIN TUMORS

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нижний Новгород, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (Москва, Россия)

И.А. Медяник[1]
Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник группы микронейрохирургии Института травматологии и ортопедии, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.
SPIN-код: 2495-0283.
ORCID: 0000-0002-7519-0959.

А.С. Гордецов[1]
Доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой общей химии,
E-mail: algordetsov@yandex.ru.
SPIN-код: 4976-7049.
ORCID: 0000-0002-4767-9108.

К.С. Яшин[1]
Младший научный сотрудник лаборатории сверхразрешающей микроскопии и генных технологий Института биомедицинских технологий; нейрохирург, Институт травматологии и ортопедии.
SPIN-код: 2270-0853.
ORCID: 0000-0002-5723-7389.

О.В. Красникова[1]
Кандидат биологических наук, доцент кафедры общей химии.
SPIN-код: 6752-5470.
ORCID: 0000-0002-4425-1819.

А.П. Фраерман[1]
Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник.
SPIN-код: 2974-3349.
ORCID: 0000-0002-2221-2042.

З.О. Шенкарев[2]
Доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории структурной биологии ионных каналов, 117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.
SPIN-код: 8799-1224.
ORCID: 0000-0003-1383-3522.

Н.Н. Карякин[1]
Доктор медицинских наук, ректор.
SPIN-код: 8554-6777.
ORCID: 0000-0001-8958-6199.

I.A. Medyanik[1]
Doctor of Medicine, DSc, Leading Researcher, Microneurosurgery Group, Institute of Traumatology and Orthopedics.
603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1,
SPIN-code: 2495-0283.
ORCID: 0000-0002-7519-0959.

A.S. Gordetsov[1]
Doctor of Chemical Sciences, Professor,
Head of the Department of General Chemistry.
SPIN-code: 4976-7049.
ORCID: 0000-0002-4767-9108.

K.S. Yashin[1]
Doctor of Medicine, Junior Researcher, Laboratory of Super-Resolution Microscopy and Gene Technologies, Institute of Biomedical Technologies[1]; Neurosurgeon, Institute of Traumatology and Orthopedics.
E-mail: jashinmed@gmail.com.
SPIN-code: 2270-0853.
ORCID: 0000-0002-5723-7389.

O.V. Krasnikova[1]
Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of General Chemistry.
SPIN-code: 6752-5470.
ORCID: 0000-0002-4425-1819.

A.P. Frayerman[1]
Doctor of Medicine, DSc, Professor, Leading Researcher.
SPIN- code: 2974-3349.
ORCID: 0000-0002-2221-2042.

Z.O. Shenkarev[2]
Doctor of Physical and Mathematical Sciences Ph.D., D.Sc., Professor,
Head of the Laboratory of Structural Biology of Ion Channels,
117997, Russian Federation, Moscow, GSP-7, ul. Miklukho-Maklaya, 16/10.
SPIN-code: 8799-1224.
ORCID: 0000-0003-1383-3522.

N.N. Karyakin[1]
Doctor of Medicine, DSc, Rector.
SPIN-code: 8554-6777.
ORCID: 0000-0001-8958-6199.

Ранняя диагностика опухолей головного мозга – важный компонент комбинированной терапии новообразований. Поиск маркеров глиом, позволяющих на раннем этапе (до появления изменений на МРТ или КТ) диагностировать опухоли, прогнозировать их течение и оценивать эффективность проводимой терапии является перспективным направлением исследований. На сегодняшний день для этой цели активно изучаются возможности мРНК и инфракрасной спектроскопии сыворотки крови. В данном обзоре приведены результаты проводимых исследований, подтверждающих возможность применения данных методик в качестве биомаркеров глиом.

Ключевые слова: *маркеры глиом, мРНК, инфракрасная спектроскопия, ранняя диагностика, опухоли головного мозга.*

Early diagnostics of brain tumors – is an important component of combined therapy for treatment neoplasms. Searching markers of glioma allowing to diagnose tumors at an early stage (before appearance of some changes on MRI and CT scans), to predict their course and to estimate the effectiveness of the performed therapy is a prospective research direction. Now-a-days the properties of microRNK and infrared spectroscopy of blood serum is being studied actively. This review covers results of the performed studies, confirming the possibility of application of such methods as biomarkers of glioma.

Keywords: *biomarkers of glioma, microRNK, infrared spectroscopy, early diagnostics, brain tumors.*

В лечении опухолей головного мозга (ОГМ) важную роль играет ранняя диагностика как первичных опухолей, так и их продолженного роста. Современные нейровизуализационные методики с высокой точностью определяют локализацию и взаимоотношение опухоли с окружающими структурами. Тем не менее, диагноз ОГМ нередко ставится поздно. Так, из 1930 пациентов в 19% случаев диагноз опухоли головного мозга был установлен только через 3 месяца после появления первых симптомов заболевания. У 62% пациентов диагноз выставляется исключительно в экстренном порядке – при развитии декомпенсации или при инсультоподобном течении заболевания [1, 2].

Серьезной и не решенной проблемой для нейроонкологов на сегодня остается ранняя диагностика и прогнозирование продолженного роста злокачественных опухолей головного мозга (ЗОГМ), что крайне важно в планировании проведения противоопухолевой терапии. При продолженном росте опухоли за короткий срок могут достигать больших размеров при относительно незначительных клинических проявлениях и удовлетворительном состоянии больных. Поскольку сформированные при первично растущей опухоли механизмы компенсации внутричерепного давления на фоне продолженного роста приводят к тому, что характерные для ОГМ клинические симптомы проявляются поздно, а выполняемые раз в 1,5–3 месяца МРТ-обследования нередко лишь констатируют наличие опухоли, не позволяя на раннем этапе диагностировать продолженный рост.

Это свидетельствует о необходимости поиска методов простой и быстрой диагностики опухолей в режиме реального времени. В последние несколько лет активно развивается новое направление исследования биологических жидкостей (кровь, ликвор, моча) с целью выявления опухолевых маркеров – «жидкостная биопсия» (liquid biopsies), которое в настоящее время является приоритетным в поиске биомаркеров глиом [3-5]. Одним из источников биомаркеров является выявление разных выделяемых глиомами микровезикул, наиболее изученными из которых являются экзосомы-частицы размером в 30–100 nm [6]. Поверхность клеток глиобластом ими буквально покрыта [7]. Они проходят через гематоэнцефалический барьер и выявляются в сыворотке крови больных [8]. В экзосомах в большом количестве содержатся короткие, длиной в 17–24 нуклеотидов фрагменты РНК – микрорибонуклеиновая кислота (мРНК).

Являясь медиаторами межклеточных взаимодействий мРНК не только несут информацию о глиомах [9], но оказывают влияние на прогрессию злокачественных опухолей путем регулирования системных и местных процессов, миграции, метастазирования опухолевых клеток, активации ангиогенеза [10-12].

В исследованиях последних лет была выявлена четкая корреляция между уровнем разных мРНК в сыворотке крови и наличием глиом [13, 14].

При исследовании мРНК-205 у 64 пациентов впервые было показано, что экспрессия мРНК-205 в сыворотке была значительно ниже у пациентов с глиомой, чем у здоровых ($p<0,001$) [15]. С высокой

степенью достоверности, при анализе 203 больных – 151 с глиомой и 52 с менингиомой, (p<0,001) была доказана возможность диагностики опухолей с помощью мРНК-128 [16].

Анализ 48 сывороточных мРНК от 266 пациентов и 314 контрольной также подтвердил, что некоторые мРНК и их комбинации позволяют диагностировать диффузые глиомы, глиобластомы, метастазы в головной мозг и лимфомы [17].

На раннем этапе анализ мРНК-21, 222, 124-3p, позволяет диагностировать глиомы и прогнозировать степень их анаплазии [18]

В обзорах, систематических и метаанализах роли мРНК в диагностике глиом убедительно подтверждается возможность их использования в качестве биомаркеров опухолей головного мозга с высокой чувствительностью и специфичностью [19-21].

Результаты исследований свидетельствуют, что мРНК могут быть потенциальными биомаркерами глиом с достаточно высокой точностью диагностики. Но, крайне важным является не только ранняя диагностика, но и определение прогноза течения. Такая возможность показана в ряде исследований, в которых кроме четкой корреляции между уровнем мРНК и степенью анаплазии глиом и высокой чувствительностью и специфичностью метода при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей, была доказана четкая зависимость между изменениями мРНК и прогрессией глиом [22, 23].

Кроме важной диагностической роли изменение экспрессии мРНК-124 в плазме может служить независимым предиктором плохого прогноза пациентов с глиомами [24]

В мета-анализе роли сывороточной мРНК-125b в диагностике опухолей Grade I–IV кроме чувствительности и специфичности, которые составили 82% и 77% соответственно, и скачкообразного снижения этой мРНК при нарастании степени анаплазии опухолей (p=0,002), авторы показали, что, повышение ее экспрессии в сыворотке крови в послеоперационном периоде четко коррелировало с выживаемостью больных опухолями Grade III, IV (p<0,01) [25].

Независимым предикторным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз у больных опухолями Grade III–IV с высокой степенью достоверности (p = 0,008) является сверх экспрессия мРНК-17 [26]. С высокой выживаемостью пациентов с глиобластомой четко коррелировал высокий уровень микро РНК-100 [27].

Чрезвычайно важным является возможность применения мРНК в качестве маркеров прогнозирования эффективности противоопухолевой терапии глиом.

С целью быстрой оценки эффективности химиотерапии проводятся исследования мРНК в сыворотке крови, разных протеиновых маркеров [28].

Выявлено, что циркулярная РНК, ядерный фактор IX (CircNFIX) был повышен у пациентов с резистентностью глиом к терапии темозоламидом. Изучается роль мРНК 132 в развитии устойчивости [29].

Siegal T. и соавт. [30] показали четкую взаимосвязь между изменением уровней мРНК-10b и мРНК-21 и эффективностью химиотерапии глиобластом бевацезумабом. По экспрессии мРНК-151a можно прогнозировать ответ глиобластомы на химиотерапию темозоламидом [31]. В исследованиях отмечается, что роль этих мРНК остается до конца невыясненной и требует дальнейшего изучения.

Вместе с тем существуют и определенные сложности в использовании мРНК в диагностике и прогнозировании течения глиом. Известно, что глиомы, особенно опухоли Grade IV, быстрорастущие опухоли, с постоянно меняющимся генотипом. Так, при исследованиях 33 образцов у 7 пациентов с первичной глиобластомой было выявлено 53 мутации в 27 генах. При этом одинаковые мутации выявлялись только в 1–2 образцах у одного пациента [32, 33]. Поэтому оценка единичных показателей при постоянных мутациях имеет низкую прогностическую ценность. Для преодоления этих сложностей известны попытки одновременного исследования нескольких (до 6–9) мРНК в качестве биомаркеров. Так, при исследовании семи мРНК в сыворотке крови 122 пациентов глиомами Grade III–IV и 123 контрольных исследований выявлены достоверные отличия и доказана возможность диагностики глиом с чувствительностью 88,00% и специфичностью 97,87%. Кроме того, авторами было доказано, что по содержанию в сыворотке мРНК-23, -150, -197 и -548b-5p можно дифференцировать прогрессию глиом от псевдо-прогрессии при постлучевом некрозе [34]. При сравнении 210 больных менингиомами и 210 здоровых было показано, что панель из 6 мРНК сыворотки крови имеет перспективы для клинической диагностики менингиом [35]. Высокую чувствительность и специфичность при диагностике глиом получили при исследовании профиля из 9 мРНК [36]. Поэтому целесообразно вести поиск не единичных, конкретных биомаркеров, а нескольких, специфичных для опухолей.

Исследование профиля метаболитов в плазме крови, методами недавно возникшей науки «метаболомики», дает информацию о биохимических процессах, протекающих в опухолевых клетках, и является перспективным походом для диагностики и прогноза течения глиом [37]. Для «метаболомного» анализа в основном используют методы масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Так, методом газовой масс спектрометрии были проанализированы образцы сыворотки крови 110 пациентов собранные за 0,5–22 года до диагностики глиобластомы и 110 образцов сыворотки здоровых добровольцев. В работе было выявлено 432 низкомолекулярных соединения, из которых 180 были точно идентифицированы [38].

Метод ЯМР-спектроскопии позволяет количественно определять от 50 до 100 низкомолекулярных

соединений в образцах биологических жидкостей. При этом диапазон концентраций, доступный для количественного измерения, очень широк от единиц микромоль до десятков моль [39]. Эти методы перспективны в плане поиска новых биомаркеров опухолей мозга и в настоящее время еще находятся в стадии накопления достаточного количества статистических данных.

Одномоментно выявлять в сыворотке крови не только разные РНК, белки, жиры, углеводы, онкометаболиты, как потенциальные биомаркеры, с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет метод инфракрасной спектроскопии (ИКС).

Инфракрасные спектры многих веществ, в том числе липидов, белков известны. Опухолевый процесс изменяет обычное строение липидов и белков клеток, при этом меняются их спектральные характеристики, что и позволяет легко идентифицировать эти соединения с помощью метода ИКС сыворотки крови [40, 41].

В общей онкологии активно изучаются диагностические возможности инфракрасной спектроскопии (ИКС) в диагностике опухолей. Проведенные исследования показывают, что ИКС сыворотки или плазмы крови позволяет дифференцировать рак яичников, молочной железы, эндометрия, предстательной железы, легкого и т.д. Быстрая возможность получения результатов, малая инвазивность метода ИКС позволяет большинству авторов сделать вывод о перспективности использования данной методики в скрининг-диагностике раковых заболеваний [42-46].

Впервые в мире ИКС для диагностики опухолей головного мозга применили отечественные исследователи. В исследовании с участием 67 больных, у которых ОГМ были диагностированы инструментальными методами (КТ, МРТ) и подтверждены гистологически, выявили корреляции между данными этих обследований и результатами ИКС [47]. В дальнейшем ИКС сыворотки крови использовали с целью прогнозирования гистологического характера опухолей на дооперационном этапе и с целью ранней диагностики продолженного роста опухолей [48-51].

В исследовании J.R. Hands и соавт. [52] авторам при использовании ИКС удалось дифференцировать глиомы разной степени анаплазии от нормы с чувствительностью и специфичностью в 87,5% и 100% соответственно. Авторы отмечают высокую скорость диагностики – от забора сыворотки до получения результата – 5 часов, в том числе 10 минут непосредственно на анализ с помощью ИКС. При анализе 873 образцов сыворотки от 23 пациентов с Low-Grade, 49 с High-Grade и 25 пациентов в контрольной группе доказана возможность дифференциальной диагностики глиом с чувствительностью 93,75%и специфичностью 96,53% [53].

При анализе 3897 спектров сыворотки крови 122 пациентов в контроле и 311 больных, включающих пациентов с глиомами высокой и низкой степенью анаплазии, менингиомами, метастазами в головной мозг рака легких, молочной железы, меланом, авторы доказали чувствительность и специфичность ИКС в диагностике опухоль – не опухоль 91,5 и 83,0% соответственно [54].

При анализе с помощью ИКС 765 образцов от добровольцев и пациентов с разными типами опухолей головного мозга было показано, что метод позволяет дифференцировать опухолевые поражения мозга от неопухолевых с точностью в 90%. Кроме того в этом исследовании по применению ИКС в диагностике опухолей была выявлена возможность дифференциальной диагностики глиобластомы и лимфомы с чувствительностью и специфичностью 90,1% и 86,3% соответственно [55].

Исследования последних лет показывают высокий диагностический потенциал ИКС сыворотки крови в скрининг-диагностике в общей онкологии, в дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых поражений головного мозга [56-58].

Эффективность применения ИКС сыворотки крови в диагностике опухолей головного мозга, воспроизводимость результатов и возможность получения данных с 1 мл сыворотки за 10 минут позволяют рекомендовать данный метод для перехода от лабораторного изучения к крупным клиническим исследованиям [59].

Короткий безрецидивный период, низкая общая выживаемость, быстрое развитие прогрессирования и ухудшение качества жизни те особенности течения ОГМ, которые обосновывают поиск эффективного, позволяющего быстро и в режиме реального времени диагностировать и прогнозировать течение опухолевого процесса. Таким методом является малоинвазивная диагностика опухолевых маркеров по сыворотке крови.

Однако в отличии от общей онкологии биомаркеры опухолей головного мозга окончательно еще не определены и не используются в клинической практике. Вместе с тем, проведенные исследования убедительно доказывают, что маркеры крови могут быть использованы для диагностики, прогнозирования и ответа на терапию в нейроонкологии. Нейрохирургическое научное сообщество с осторожностью относится к такой возможности, но результаты проводимых исследований, все возрастающий интерес к данной методике, свидетельствуют об эффективности малоинвазивного подхода и позволяют считать, что наиболее перспективными для этой цели на сегодняшний день являются исследование микровезикул, в частности мРНК и инфракрасная спектроскопия сыворотки крови в постоянном мониторинге динамично меняющегося опухолевого процесса. Накопленные результаты позволяют считать целесообразным проведение рандомизированных исследований в крупных нейроонкологических клиниках.

Список литературы

1. *Rasmussen B.K., Hansen S., Laursen R.J., Kosteljanetz M., Schultz H., Nørgård B.M., Guldberg R., Gradel K.O.* Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the Danish Neuro-Oncology Registry // J Neurooncol. – 2017. – Vol. 135, № 3. – P. 571–579.

2. *Ozawa M., Brennan P.M., Zienius K., Kurian K.M., Hollingworth W., Weller D., Hamilton W., Grant R., Ben-Shlomo Y.* Symptoms in primary care with time to diagnosis of brain tumours // Family Practice. – 2018. – Vol. 35, № 5. – P. 551–558.

3. *Ganesh M.S., Leonora B., Shannon L.S., Brian N., Bob S.* Carter Liquid biopsy for brain tumors // Expert Rev Mol Diagn. – 2017. – Vol. 17, № 10. – P. 943–947.

4. *Bertero L., Siravegna G., Rudà R., Soffietti R., Bardelli A., Cassoni P.* Review: Peering through a keyhole: liquid biopsy in primary and metastatic central nervous system tumours // Neuropathol Appl Neurobiol. – 2019. – Vol. 45, № 7. – P. 655–670.

5. *Shankar G.M., Balaj L., Stott S.L., Nahed B., Carter B.S.* Liquid biopsy for brain tumors // Expert Rev Mol Diagn. – 2017. – Vol. 17, № 10. – P. 943–947.

6. *András I.E., Toborek M.* Extracellular vesicles of the blood-brain barrier // Tissue Barriers. – 2015. – Vol. 22, № 4(1). – P. 1131804.

7. *Skog J., Würdinger T., van Rijn S., Meijer D.H., Gainche L., Sena-Esteves M., Curry W.T. Jr., Carter B.S., Krichevsky A.M., Breakefield X.O.* Glioblastoma microvesicles transport RNA and protein that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers // Nat Cell Biol. – 2008. – Vol. 10, № 12. – P. 1470–1476.

8. *Luz M. Cumba G., Timothy E.P., Mario A.C., Aaron J.J., Ian F.P.* Isolation and Analysis of Plasma-Derived Exosomes in Patients With Glioma // Front Oncol. – 2019. – Vol. 9. – P. 651.

9. *Conrad R., Barrier M., Ford LP.* Role of miRNA and miRNA processing factors in development and disease // Birth Defects Res C Embryo Today. – 2006. – Vol. 78, № 2. – P. 107–117.

10. *D'Asti E., Chennakrishnaiah S., Lee T.H., Rak J.* Extracellular Vesicles in Brain Tumor Progression // Cell Mol Neurobiol. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 383–407.

11. *Gourlay J., Morokoff A.P., Luwor R.B., Zhu H.J., Kaye A.H., Stylli S.S.* The emergent role of exosomes in glioma // J Clin Neurosci. – 2017. –Vol. 35. – P. 13–23.

12. *Zhi-Fei W., Fan L., Hao W., Jin D.* Glioma stem cells-derived exosomal miR-26a promotes angiogenesis of microvessel endothelial cells in glioma // J Exp Clin Cancer Res. – 2019. – Vol. 38. – P. 201.

13. *Li H.Y., Li Y.M., Li Y., Shi X.W., Chen H.* Circulating microRNA-137 is a potential biomarker for human glioblastoma // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2016. – Vol. 20, № 17. – P. 3599–604.

14. *Regazzo G., Terrenato I., Spagnuolo M., Carosi M., Cognetti G., Cicchillitti L., Sperati F., Villani V., Carapella C., Piaggio G., Pelosi A., Rizzo M.G.* A restricted signature of serum miRNAs distinguishes glioblastoma from lower grade gliomas // J Exp Clin Cancer Res. 2016. – Vol. 30, № 35, № 1. – P. 124.

15. *Yue X., Lan F., Hu M., Pan Q., Wang Q., Wang J.* Down regulation of serum microRNA-205 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma // J Neurosurg. – 2016. – Vol. 124, № 1. – P. 122–8.

16. *Sun J., Liao K., Wu X., Huang J., Zhang S., and Lu X.* Serum microRNA-128 as a biomarker for diagnosis of glioma Int // J Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 456–463.

17. *Ohno M., Matsuzaki J., Kawauchi J., Aoki Y., Miura J., Takizawa S., Kato K., Sakamoto H., Matsushita Y., Takahashi M., Miyakita Y., Ichimura K., Narita Y., Ochiya T.* // JAMA Netw Open. – 2019. – Vol. 2, № 2(12). – P. 1916953.

18. *Santangelo A., Imbrucè P., Gardenghi B., Belli L., Agushi R., Tamanini A., Munari S., Bossi A.M., Scambi I., Benati D., Mariotti R., Di Gennaro G., Sbarbati A., Eccher A., Ricciardi G.K., Ciceri E.M., Sala F., Pinna G., Lippi G., Cabrini G., Dechecchi M.C.* A microRNA signature from serum exosomes of patients with glioma as complementary diagnostic biomarker // J Neurooncol. – 2018. – Vol. 136, № 1. – P. 51–62.

19. *Yu X., Li Z.* Serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers for glioma // Tumour Biol. – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 1407–10.

20. *Wu J., Li L., Jiang C.* Identification and Evaluation of Serum MicroRNA-29 Family for Glioma Screening // Mol. Neurobiol. – 2015. – Vol. 52, № 3. – P. 1540–1546.

21. *Xiao Y., Zhang L., Song Z., Guo C., Zhu J., Li Z. and Zhu S.* Potential Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Circulating MicroRNA-182 in Human Glioma // Med Sci Monit. – 2016. – Vol. 22. – P. 855–862.

22. *Lan F., Qing Q., Pan Q., Hu M., Yu H., Yue X.* Serum exosomal miR-301a as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma // Cell Oncol (Dordr). – 2018. – Vol. 41, № 1. – P. 25–33.

23. *Lan F., Yue X., Xia T.* Exosomal microRNA-210 is a potentially non-invasive biomarker for the diagnosis and prognosis of glioma // Oncol Lett. – 2020. – Vol. 19, № 3. – P. 1967–1974.

24. *Wang L.Q., Sun W., Wang Y., Li D., Hu A.M.* Downregulation of Plasma miR-124 Expression Is a Predictive Biomarker for Prognosis of Glioma // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 271–276.

25. *Wei X., Chen D., Lv T., Li G., Qu S.* Serum MicroRNA-125b as a Potential Biomarker for Glioma Diagnosis // Mol Neurobiol. – 2016 – Vol. 53, № 1. – P. 163–70.

26. *Lu S., Wang S., Geng S., Ma S., Liang Z., and Jiao B.* Increased Expression of microRNA-17 Predicts Poor Prognosis in Human Glioma // J Biomed Biotechnol. – 2012. – P. 970761.

27. *Zhang H. et al.* PMID: 28617546. Serum miR-100 is a potential biomarker for detection and outcome prediction of glioblastoma patients // Cancer Biomark. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 43–49.

28. *Tumilson C.A., Lea R.W., Alder J.E., Shaw L.* Circulating microRNA biomarkers for glioma and predicting response to therapy // Mol Neurobiol. – 2014. – Vol. 50, № 2. – P. 545–558.

29. *Ding C., Yi X., Wu X., Bu X., Wang D., Wu Z., Zhang G., Gu J., Kang D.* Exosome-mediated transfer of circRNA CircNFIX enhances temozolomide resistance in glioma // Cancer Lett. – 2020. – Vol. 1, № 479. – P. 1–12.

30. *Siegal T., Charbit H., Paldor I., Zelikovitch B., Canello T., Benis A., Wong M.L., Morokoff A.P., Kaye A.H., Lavon I.* Dynamics of circulating hypoxia-mediated miRNAs and tumor response in patients with high-grade glioma treated with bevacizumab // J Neurosurg. – 2016. – Vol. 125, № 4. – P. 1008–1015.

31. *Zeng A., Wei Z., Yan W., Yin J., Huang X., Zhou X., Li R., Shen F., Wu W., Wang X., You Y.* Exosomal transfer of miR-151a enhances chemosensitivity to temozolomide in drug-resistant glioblastoma // Cancer Lett. – 2018. – Vol. 1, № 436. – P. 10–21.

32. *Tang C., Guo J., Chen H., Yao C.J., Zhuang D.X., Wang Y., Tang W.J., Ren G., Yao Y., Wu J.S., Mao Y., Zhou L.F.* Gene mutation profiling of primary glioblastoma through multiple tumor biopsy guided by 1H-magnetic resonance spectroscopy // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 5327–5335.

33. *Messaoudi K., Clavreul A., Lagarce F.* Toward an effective strategy in glioblastoma treatment. Part I: resistance mechanisms and strategies to overcome resistance of glioblastoma to temozolomide // Drug Discov Today. – 2015. – Vol. 20, № 7. – P. 899–905.

34. *Yang C., Wang C., Chen X., Chen S., Zhang Y., Zhi F. et al.* Identification of seven serum microRNAs from a genome-wide serum microrna expression profile as potential noninvasive biomarkers for malignant astrocytomas // Int J Cancer. – 2013. – Vol. 132. – P. 116–127.

35. *Zhi F., Shao N., Li B., Xue L., Deng D., Xu Y., Lan Q., Peng Y., Yang Y.* A serum 6-miRNA panel as a novel non-invasive biomarker for meningioma // Sci Rep. – 2016 – Vol. 6. – P. 32067.

36. *Zhi F., Shao N., Wang R., Deng D., Xue L., Wang Q., Zhang Y., Shi Y., Xia X., Wang S., Lan Q., Yang Y.* Identification of 9 serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers of human astrocytoma // Neuro Oncol. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 383–91.

37. *Pandey R., Caflisch L., Lodi A., Brenner A.J., Tiziani S.* Metabolomic signature of brain cancer // Mol. Carcinog. – 2017. – Vol. 56, № 11. – P. 2355–2371.

38. *Björkblom B., Wibom C., Jonsson P., Mörén L., Andersson U., Johannesen T.B., Langseth H., Antti H., Melin B.* Metabolomic screening of pre-diagnostic serum samples identifies association between α- and γ-tocopherols and glioblastoma risk // Oncotarget. – 2016. – Vol. 14, № 7(24). – P. 37043–37053.

39. *Kelimu A., Xie R., Zhang K., Zhuang Z., Mamtimin B., Sheyhidin I.* Metabonomic signature analysis in plasma samples of glioma patients based on (1)H-nuclear magnetic resonance spectroscopy // Neurol India. – 2016. – Vol. 64, № 2. – P. 246–51.

40. *Толсторожев Г.Б., Скорняков И.В., Бутра В.А.* Диагностика онкологических патологий человека методом инфракрасной спектроскопии // Журн. прикладной спектроскопии. – 2009. – № 76, № 6. – С. 805–816.

41. *Stelling A.L., Tober D., Uckermann O., Tavkin J., Leipnitz E., Schweizer J., Cramm H., Steiner G., Geiger K.D., Kirsch M.* Infrared spectroscopic studies of cells and tissues: triple helix proteins as a potential biomarker for tumors // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 58332.

42. *Lima K.M., Gajjar K.B., Martin-Hirsch P.L., Martin F.L.* Segregation of ovarian cancer stage exploiting spectral biomarkers derived from blood plasma or serum analysis: ATR-FTIR spectroscopy coupled with variable selection methods // Biotechnol Prog. – 2015. – Vol. 31, № 3. – P. 832–9.

43. *Sitnikova V.E., Kotkova M.A., Nosenko T.N., Kotkova T.N., Martynova D.M., Uspenskaya M.V.* Breast cancer detection by ATR-FTIR spectroscopy of blood serum and multivariate data-analysis // Talanta. – 2020. –Vol. 214. – P. 120857.

44. *Zhang X.Q., Sun X.L., Pan Q.H., Zhang Y.F., Xu Z., Guo X.Y.* The Advancement of Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Technology in Clinical Application // Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi. – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 408–11.

45. *Dias J.S.M., Silva H.V.R., Ferreira-Silva G.Á., Ionta M., Corrêa C.C., Almeida F., Colina-Vegas L., Barbosa M.I.F., Doriguetto A.C.* Pro-apoptotic activity of ruthenium 1-methylimidazole complex on non-small cell lung cancer // J Inorg Biochem. – 2018. – Vol. 187. – P. 1–13.

46. *Jenkins C.A., Jenkins R.A., Pryse M.M., Welsby K.A., Jitsumura M., Thornton C.A., Dunstan P.R., Harris D.A.* A high-throughput serum Raman spectroscopy platform and methodology for colorectal cancer diagnostics // Analyst. – 2018. – Vol. 3, № 143, № 24. – P. 6014–6024.

47. *Бояринов Г.А. Гордецов А.С., Фраерман А.П., Лебедь С.Л.* Диагностика новообразований головного мозга методом инфракрасной спектроскопии // Нижегор. мед. журн. – 2005. – № 3. – С. 168–170.

48. *Гордецов А.С., Медяник И.А., Лебедев А.В., Лебедь С.Л., Зимина С.В.* Способ диагностики новообразований головного мозга: Пат. 2350953 / опубл. 27.03.09, Бюл. Изобретения. Полезные модели № 9. 9 с.

49. *Медяник И.А., Гордецов А.С., Козачук П.Н., Красникова О.В., Лебедь С.Л., Лебедев А.В.* Способ определения рецидива злокачественного образования головного мозга в послеоперационном периоде: Пат. 2463598 /опубл. 10.10.12, Бюл. Изобретения. Полезные модели № 28. 10 с.

50. *Медяник И.А. Гордецов А.С., Красникова О.В., Лобанов И.А., Радовский В.В., Фраерман А.П., Терентьев И.Г., Карякин Н.Н.* Исследование возможности дифференцировки глиобластом // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6(2). – С. 93–102.

51. *Медяник И.А. Гордецов А.С., Красникова О.В., Лобанов И.А., Фраерман А.П., Терентьев И.Г., Карякин Н.Н.* Явление дифференцировки злокачественных опухолей головного мозга. Научные открытия. 2014. Сб. крат. описаний науч. открытий, науч. идей, науч. гипотез / Сост.: Потоцкий В.В. М.: РАЕН, – 2015. – С. 36–38. [*Medyanik I.A., Gordetsov A.S., Krasnikova O.V., Lobanov I.A., Fraerman A.P., Terentyev I.G., Karyakin N.N.* Yavlenie differencirovky zlocachestvennyh opuholej golovnogo mozga. Nauchnie Otkrytiya. 2014. Sb Krat Opisanij Nauch Otkrytij Nauch Idej Nauch Gipotez. Sost.: Potockij V.V. M. RAEN, – 2015. – P. 36–38. (In Russ.)]

52. *Hands J.R., Abel P., Ashton K., Dawson T., Davis C., Lea R.W., McIntosh A.J., Baker M.J.* Investigating the rapid diagnosis of gliomas from serum samples using infrared spectroscopy and cytokine and angiogenesis factors // Anal Bioanal Chem. – 2013. – Vol. 405, № 23. – P. 7347–7355.

53. *Hands J.R., Dorling K.M., Abel P., Ashton K.M., Brodbelt A., Davis C., Dawson T., Jenkinson M.D., Lea R.W., Walker C., Baker M.J.* Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR) spectral discrimination of brain tumour severity from serum samples // J Biophotonics. – 2014 – Vol. 7, № 3–4. – P. 189–199.

54. *Hands J.R., Clemens G., Stables R., Ashton K., Brodbelt A., Davis C., Dawson T.P., Jenkinson M.D., Lea R.W., Walker C., Baker M.J.* Brain tumour differentiation: rapid stratified serum diagnostics via attenuated total reflection Fourier-transform infrared // J Neurooncol. – 2016. – Vol. 127. – P. 463–472.

55. *Cameron J.M., Butler H.J., Smith B.R., Hegarty M.G., Jenkinson M.D., Syed K., Brennan P.M., Ashton K., Dawson T., Palmer D.S., Baker M.J.* Developing infrared spectroscopic detection for stratifying brain tumour patients: glioblastoma multiforme vs. lymphoma // Analyst. – 2019. – Vol. 144, № 22. – P. 6736–6750.

56. *Bonnier F., Brachet G., Duong R., Sojinrin T., Respaud R., Aubrey N., Baker M.J., Byrne H.J., Chourpa I.* Screening the low molecular weight fraction of human serum using ATR-IR spectroscopy // J Biophotonics. – 2016. – Vol. 9, № 10. – P. 1085–1097.

57. *Hughes C., Clemens G., Bird B., Dawson T., Ashton K.M., Jenkinson M.D., Brodbelt A., Weida M., Fotheringham E., Barre M., Rowlette J., Baker M.J.* Introducing Discrete Frequency Infrared Technology for High-Throughput Biofluid Screening // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 20173.

58. *Krafft C., Wilhelm K., Eremin A., Nestel S., von Bubnoff N., Schultze-Seemann W., Popp J., Nazarenko I.* A specific spectral signature of serum and plasma-derived extracellular vesicles for cancer screening // Nanomedicine. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 835–841.

59. *Spalding K., Board R., Dawson T., Jenkinson M.D., Baker M.J.* A review of novel analytical diagnostics for liquid biopsies: spectroscopic and spectrometric serum profiling of primary and secondary brain tumors // Brain Behav. – 2016. – Vol. 29, № 6, № 9. – P. 00502.

References

1. *Rasmussen B.K., Hansen S., Laursen R.J., Kosteljanetz M., Schultz H., Nørgård B.M., Guldberg R., Gradel K.O.* Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the Danish Neuro-Oncology Registry. J Neurooncol. 2017; 135(3): 571-579. doi: 10.1007/s11060-017-2607-5.

2. *Ozawa M., Brennan P.M., Zienius K., Kurian K.M., Hollingworth W., Weller D., Hamilton W., Grant R., Ben-Shlomo Y.* Symptoms in primary care with time to diagnosis of brain tumours. Family Practice. 2018; 35(5): 551-558. doi: 10.1093/fampra/cmx139.

3. *Ganesh M.S., Leonora B., Shannon L. S., Brian N., Bob S.* Carter Liquid biopsy for brain tumors. Expert Rev Mol Diagn. 2017; 17(10): 943-947. doi: 10.1080/14737159.2017.1374854.

4. *Bertero L., Siravegna G., Rudà R., Soffietti R., Bardelli A., Cassoni P.* Review: Peering through a keyhole: liquid biopsy in primary and metastatic central nervous system tumours. Neuropathol Appl Neurobiol. 2019; 45(7): 655-670. doi: 10.1111/nan.12553.

5. Shankar G.M., Balaj L., Stott S.L., Nahed B., Carter B.S. Liquid biopsy for brain tumors. Expert Rev Mol Diagn. 2017; 17(10): 943-947. doi: 10.1080/14737159.2017.1374854.

6. *András I.E., Toborek M.* Extracellular vesicles of the blood-brain barrier. Tissue Barriers. 2015; 22(4): 1131804. doi: 10.1080/21688370.2015.1131804.

7. *Skog J., Würdinger T., van Rijn S., Meijer D.H., Gainche L., Sena-Esteves M., Curry W.T. Jr, Carter B.S., Krichevsky A.M., Breakefield X.O.* Glioblastoma microvesicles transport RNA and protein that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers. Nat Cell Biol. 2008; 10(12): 1470-1476. doi: 10.1038/ncb1800.

8. *Luz M. Cumba G., Timothy E. P., Mario A.C., Aaron J.J., Ian F.P.* Isolation and Analysis of Plasma-Derived Exosomes in Patients With Glioma. Front Oncol. 2019; 9:651. doi: 10.3389/fonc.2019.00651.

9. *Conrad R., Barrier M., Ford LP.* Role of miRNA and miRNA processing factors in development and disease. Birth Defects Res C Embryo Today. 2006; 78(2): 107-117.

10. *D'Asti E., Chennakrishnaiah S., Lee T.H., Rak J.* Extracellular Vesicles in Brain Tumor Progression. Cell Mol Neurobiol. 2016; 36(3): 383-407. doi: 10.1007/s10571-015-0296-1.

11. *Gourlay J., Morokoff A.P., Luwor R.B., Zhu H.J., Kaye A.H., Stylli S.S.* The emergent role of exosomes in glioma. J Clin Neurosci. 2017; 35: 13-23. doi: 10.1016/j.jocn.2016.09.021

12. *Zhi-Fei W., Fan L., Hao W., Jin D.* Glioma stem cells-derived exosomal miR-26a promotes angiogenesis of microvessel endothelial cells in glioma. J Exp Clin Cancer Res. 2019; 38: 201. doi: 10.1186/s13046-019-1181-4.

13. *Li H.Y., Li Y.M., Li Y., Shi X.W., Chen H.* Circulating microRNA-137 is a potential biomarker for human glioblastoma. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20(17): 3599- 604. PMID: 27649660.

14. *Regazzo G., Terrenato I., Spagnuolo M., Carosi M., Cognetti G., Cicchillitti L., Sperati F., Villani V., Carapella C., Piaggio G., Pelosi A., Rizzo M.G.* A restricted signature of serum miRNAs distinguishes glioblastoma from lower grade gliomas. J Exp Clin Cancer Res. 2016; 30(35): 124. doi: 10.1186/s13046-016-0393-0.

15. *Yue X., Lan F., Hu M., Pan Q., Wang Q., Wang J.* Down regulation of serum microRNA-205 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma. J Neurosurg. 2016; 124(1): 122-128. doi: 10.3171/2015.1. JNS141577.

16. *Sun J., Liao K., Wu X., Huang J., Zhang S., and Lu X.* Serum microRNA-128 as a biomarker for diagnosis of glioma Int. J Clin Exp Med. 2015; 8(1): 456-463.

17. *Ohno M., Matsuzaki J., Kawauchi J., Aoki Y., Miura J., Takizawa S., Kato K., Sakamoto H., Matsushita Y., Takahashi M., Miyakita Y., Ichimura K., Narita Y., Ochiya* T. // JAMA Netw Open. – 2019; Vol. 2, № 2(12): 1916953. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.16953.

18. *Santangelo A., Imbrucè P., Gardenghi B., Belli L., Agushi R., Tamanini A., Munari S., Bossi A.M., Scambi I., Benati D., Mariotti R., Di Gennaro G., Sbarbati A., Eccher A., Ricciardi G.K., Ciceri E.M., Sala F., Pinna G., Lippi G., Cabrini G., Dechecchi M.C.* A microRNA signature from serum exosomes of patients with glioma as complementary diagnostic biomarker. J Neurooncol. 2018; 136(1): 51-62. doi:10.1007/s11060-017-2639-x.

19. Yu X., Li Z. Serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers for glioma. Tumour Biol. 2016; 37(2): 1407-10. doi:10.1007/s13277-015-4515-7.

20. *Wu J., Li L., Jiang C.* Identification and Evaluation of Serum MicroRNA-29 Family for Glioma Screening. Mol. Neurobiol. 2015; 52(3): 1540-1546. doi: 10.1007/s12035-014-8937-9.

21. *Xiao Y., Zhang L., Song Z., Guo C., Zhu J., Li Z. and Zhu S.* Potential Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Circulating MicroRNA-182 in Human Glioma. Med Sci Monit. 2016; 22: 855–862. doi: 10.12659/MSM.897164.

22. *Lan F., Qing Q., Pan Q., Hu M., Yu H., Yue X.* Serum exosomal miR-301a as a potential diagnostic and prognostic biomarker for human glioma. Cell Oncol (Dordr). 2018; 41(1): 25-33. doi: 10.1007/s13402-017-0355-3.

23. *Lan F., Yue X., Xia T.* Exosomal microRNA-210 is a potentially non-invasive biomarker for the diagnosis and prognosis of glioma. Oncol Lett. 2020; 19(3): 1967-1974. doi:10.3892/ol.2020.11249.

24. *Wang L.Q., Sun W., Wang Y., Li D., Hu A.M.* Downregulation of Plasma miR-124 Expression Is a Predictive Biomarker for Prognosis of Glioma. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019; 23(1): 271-276. doi: 10.26355/eurrev_201901_16773.

25. *Wei X., Chen D., Lv T., Li G., Qu S.* Serum MicroRNA-125b as a Potential Biomarker for Glioma Diagnosis. Mol Neurobiol. 2016; 53(1): 163-70. doi: 10.1007/s12035-014-8993-1.

26. *Lu S., Wang S., Geng S., Ma S., Liang Z., and Jiao B.* Increased Expression of microRNA-17 Predicts Poor Prognosis in Human Glioma. J Biomed Biotechnol. 2012: 970761. doi: 10.1155/2012/970761.

27. *Zhang H. et al.* PMID: 28617546. Serum miR-100 is a potential biomarker for detection and outcome prediction of glioblastoma patients. Cancer Biomark. 2019; 24(1): 43-49. doi:10.3233/CBM-181416.

28. *Tumilson C.A., Lea R.W., Alder J.E., Shaw L.* Circulating microRNA biomarkers for glioma and predicting response to therapy. Mol Neurobiol 2014; 50(2): 545-558. doi: 10.1007/s12035-014-8679-8.

29. *Ding C., Yi X., Wu X., Bu X., Wang D., Wu Z., Zhang G., Gu J., Kang D.* Exosome-mediated transfer of circRNA CircNFIX enhances temozolomide resistance in glioma. Cancer Lett. 2020; 1(479): 1-12. doi: 10.1016/j.canlet.2020.03.002.

30. *Siegal T., Charbit H., Paldor I., Zelikovitch B., Canello T., Benis A., Wong M.L., Morokoff A.P., Kaye A.H., Lavon I.* Dynamics of circulating hypoxia-mediated miRNAs and tumor response in patients with high-grade glioma treated with bevacizumab. J Neurosurg. 2016; 125(4): 1008-1015. doi: 10.3171/2015.8.JNS15437.

31. *Zeng A., Wei Z., Yan W., Yin J., Huang X., Zhou X., Li R., Shen F., Wu W., Wang X., You Y.* Exosomal transfer of miR-151a enhances chemosensitivity to temozolomide in drug-resistant glioblastoma. Cancer Lett. 2018; 1(436): 10-21. doi: 10.1016/j.canlet.2018.08.004.

32. *Tang C., Guo J., Chen H., Yao C.J., Zhuang D.X., Wang Y., Tang W.J., Ren G., Yao Y., Wu J.S., Mao Y., Zhou L.F.* Gene mutation profiling of primary glioblastoma through multiple tumor biopsy guided by 1H-magnetic resonance spectroscopy. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8(5): 5327-5335.

33. *Messaoudi K., Clavreul A., Lagarce F.* Toward an effective strategy in glioblastoma treatment. Part I: resistance mechanisms and strategies to overcome resistance of glioblastoma to temozolomide. Drug Discov Today. 2015; 20(7): 899-905. doi: 10.1016/j.drudis.2015.02.011.

34. *Yang C., Wang C., Chen X., Chen S., Zhang Y., Zhi F. et al.* Identification of seven serum microRNAs from a genome-wide serum microrna expression profile as potential noninvasive biomarkers for malignant astrocytomas. Int J Cancer. 2013; 132: 116–127. doi: 10.1002/ijc.27657.

35. *Zhi F., Shao N., Li B., Xue L., Deng D., Xu Y., Lan Q., Peng Y., Yang Y.* A serum 6-miRNA panel as a novel non-invasive biomarker for meningioma. Sci Rep. 2016; 6: 32067. doi: 10.1038/srep32067.

36. *Zhi F., Shao N., Wang R., Deng D., Xue L., Wang Q., Zhang Y., Shi Y., Xia X., Wang S., Lan Q., Yang Y.* Identification of 9 serum microRNAs as potential noninvasive biomarkers of human astrocytoma. Neuro Oncol. 2015; 17(3): 383-91. doi:10.1093/neuonc/nou169 .

37. *Pandey R., Caflisch L., Lodi A., Brenner A.J., Tiziani S.* Metabolomic signature of brain cancer. Mol. Carcinog. 2017; 56(11): 2355-2371. doi: 10.1002/mc.22694.

38. *Björkblom B., Wibom C., Jonsson P., Mörén L., Andersson U., Johannesen T.B., Langseth H., Antti H., Melin B.* Metabolomic screening of pre-diagnostic serum samples identifies association between α- and γ-tocopherols and glioblastoma risk. Oncotarget. 2016; 14(7(24): 37043-37053. doi: 10.18632/oncotarget.9242.

39. *Kelimu A., Xie R., Zhang K., Zhuang Z., Mamtimin B., Sheyhidin I.* Metabonomic signature analysis in plasma samples of glioma patients based on (1)H-nuclear magnetic resonance spectroscopy. Neurol India. 2016; 64(2): 246-51. doi: 10.4103/0028-3886.177606.

40. [*Tolstorozhev G.B., Skornyakov I.V., Butra V.A.* Diagnostika oncologicheskikh patologiy cheloveka metodom infracrasnoy spectroscopii. Zh Prikladnoy spectroscopii. 2009; 76(6): 805-816. (In Russ.)].

41. *Stelling A.L., Tober D., Uckermann O., Tavkin J., Leipnitz E., Schweizer J., Cramm H., Steiner G., Geiger K.D., Kirsch M.* Infrared spectroscopic studies of cells and tissues: triple helix proteins as a potential biomarker for tumors. PLoS One. 2013; 8(3): 58332. doi: 10.1371.

42. *Lima K.M., Gajjar K.B., Martin-Hirsch P.L., Martin F.L.* Segregation of ovarian cancer stage exploiting spectral biomarkers derived from blood plasma or serum analysis: ATR-FTIR spectroscopy coupled with variable selection methods. Biotechnol Prog. 2015; 31(3): 832-9. doi: 10.1002/btpr.2084.

43. *Sitnikova V.E., Kotkova M.A., Nosenko T.N., Kotkova T.N., Martynova D.M., Uspenskaya M.V.* Breast cancer detection by ATR-FTIR spectroscopy of blood serum and multivariate data-analysis. Talanta. 2020; 214: 120857. doi: 10.1016/j.talanta.2020.120857.

44. *Zhang X.Q., Sun X.L., Pan Q.H., Zhang Y.F., Xu Z., Guo X.Y.* The Advancement of Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Technology in Clinical Application. Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi. 2017; 37(2): 408-11.

45. *Dias J.S.M., Silva H.V.R., Ferreira-Silva G.Á., Ionta M., Corrêa C.C., Almeida F., Colina-Vegas L., Barbosa M.I.F., Doriguetto A.C.* Pro-apoptotic activity of ruthenium 1-methylimidazole complex on non-small cell lung cancer. J Inorg Biochem. 2018; 187: 1-13. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2018.06.008.

46. *Jenkins C.A., Jenkins R.A., Pryse M.M., Welsby K.A., Jitsumura M., Thornton C.A., Dunstan P.R., Harris D.A.* A high-throughput serum Raman spectroscopy platform and methodology for colorectal cancer diagnostics. Analyst. 2018; 3(143(24): 6014-6024. doi: 10.1039/c8an01323c.

47. [*Boyarinov G.A, Gordecov A.S, Fraerman A.P, Lebed' S.L.* Diagnostica novoobrazovaniy golovnogo mozga metodom infrakrasnoy spectroskopii. Nizhegor Med Zhurn. 2005; 3: 168-170. (In Russ.)].

48. [*Gordecov A.S, Medyanik I.A, Lebedev A.V, Lebed' S.L, Zimina S.V.* Sposob diagnostiki novoobrazovanij golovnogo mozga: Pat 2350953 / Opubl. 27.03.09, Bjul. Izobreteniya. Poleznie modeli; 9: 9 p. (In Russ.)].

49. [*Medyanik I.A, Gordetsov A.S, Krasnikova O.V, Lebed' S.L, Lebedev A.V.* Sposob opredeleniya recydiva zlocachestvennogo obrazovaniya golovnogo mozga v posleoperacyonnom periode: Pat. 2463598 / Opubl. 10.10.12, Bjul. Izobreteniya. Poleznie modeli; 28: 10 p. (In Russ.)].

50. *Medyanik I.A., Gordetsov A.S., Krasnikova O.V., Lobanov I.A., Radovsky V.V., Fraerman A.P., Terentyev I.G., Karyakin N.N.* The Study Glioblfstoma Differntiation possibility. Sovremenniye Technologii v Medicine. 2014; 6(2): 93-102.

51. [*Medyanik I.A, Gordetsov A.S, Krasnikova O.V, Lobanov I.A, Fraerman A.P, Terentyev I.G, Karyakin N.N.* Yavlenie differencirovky zlocachestvennyh opuholej golovnogo mozga. Nauchnie Otkrytiya. 2014. Sb Krat Opisanij Nauch Otkrytij Nauch Idej Nauch Gipotez. Sost.: Potockij V.V. M. RAEN. 2015: 36-38. (In Russ.)].

52. *Hands J.R., Abel P., Ashton K., Dawson T., Davis C., Lea R.W., McIntosh A.J., Baker M.J.* Investigating the rapid diagnosis of gliomas from serum samples using infrared spectroscopy and cytokine and angiogenesis factors. Anal Bioanal Chem. 2013; 405(23): 7347-7355. doi: 10.1007/s00216-013-7163-z.

53. *Hands J.R., Dorling K.M., Abel P., Ashton K.M., Brodbelt A., Davis C., Dawson T., Jenkinson M.D., Lea R.W., Walker C., Baker M.J.* Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared(ATR-FTIR) spectral discrimination of brain tumour severity from serum samples. J Biophotonics. 2014; 7(3-4): 189-199. doi: 10.1002/jbio.201300149.

54. *Hands J.R., Clemens G., Stables R., Ashton K., Brodbelt A., Davis C., Dawson T.P., Jenkinson M.D., Lea R.W., Walker C., Baker M.J.* Brain tumour differentiation: rapid stratified serum diagnostics via attenuated total reflection Fourier-transform infrared. J Neurooncol. 2016; 127: 463-472. doi: 10.1007/s11060-016-2060-x.

55. *Cameron J.M., Butler H.J., Smith B.R., Hegarty M.G., Jenkinson M.D., Syed K., Brennan P.M., Ashton K., Dawson T., Palmer D.S., Baker M.J.* Developing infrared spectroscopic detection for stratifying brain tumour patients: glioblastoma multiforme vs. lymphoma. Analyst. 2019; 144(22): 6736-6750. doi: 10.1039/c9an01731c.

56. *Bonnier F., Brachet G., Duong R., Sojinrin T., Respaud R., Aubrey N., Baker M.J., Byrne H.J., Chourpa I.* Screening the low molecular weight fraction of human serum using ATR-IR spectroscopy. J Biophotonics. 2016; 9(10): 1085-1097. doi: 10.1002/jbio.201600015.

57. *Hughes C., Clemens G., Bird B., Dawson T., Ashton K.M., Jenkinson M.D., Brodbelt A., Weida M., Fotheringham E., Barre M., Rowlette J., Baker M.J.* Introducing Discrete Frequency Infrared Technology for High-Throughput Biofluid Screening. Sci Rep. 2016; 6: 20173. doi: 10.1038/srep20173.

58. *Krafft C., Wilhelm K., Eremin A., Nestel S., von Bubnoff N., Schultze-Seemann W., Popp J., Nazarenko I.* A specific spectral signature of serum and plasma-derived extracellular vesicles for cancer screening. Nanomedicine. 2017; 13(3): 835-841. doi:10.1016/j.nano.2016.11.016.

59. *Spalding K., Board R., Dawson T., Jenkinson M.D., Baker M.J.* A review of novel analytical diagnostics for liquid biopsies: spectroscopic and spectrometric serum profiling of primary and secondary brain tumors. Brain Behav. 2016; 29(6(9): 00502. doi: 10.1002/brb3.502.

© 2021
УДК 616-006(092)(470.57)
ББК 55.6г(2)д
DOI: 10.31917/2201097

К 70-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА Ш.Х. ГАНЦЕВА

TO THE SEVENTIETH BIRTHDAY OF ACADEMICIAN SH.KH. GANTSEV

Основные направления научной, научно-организационной, педагогической и общественной деятельности академика Шамиля Ханафиевича Ганцева.

The main directions of scientific, scientific-organizational, pedagogical and social activities of Academician Shamil Khanafievich Gantsev

19 апреля 2021 года исполняется 70 лет действительному члену (академику) Академии наук Республики Башкортостан, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации Шамилю Ханафиевичу Ганцеву.

Ш.Х. Ганцев известный в Российской Федерации и за ее пределами ученый-онколог, внесший большой вклад в развитие хирургии и онкологии, медицинского образования и науки, а также гражданского общества. Общий врачебный стаж составляет 45 лет, из которых в течение 30 лет он заведует кафедрой онкологии Башкирского государственного медицинского университета. В течение 25 лет академик Ганцев был президентом Ассоциации онкологов Республики Башкортостан, им проведены несколько республиканских съездов и научных сессий онкологов республики. Принимая во внимание, что кафедра имеет высокие научные результаты, имеющие высокое прикладное значение, в 2012 году по его инициативе был организован НИИ онкологии Башкирского государственного медицинского университета.

Являясь сотрудником научно-образовательного учреждения и руководителем кафедры онкологии, академик Ш.Х. Ганцев уделяет большое внимание подготовке и переподготовке врачебных кадров, подготовке научных работников. Он автор первого в Российской Федерации электронного учебника онкологии (2000), автор и соавтор федерального учебника «Онкология» нескольких изданий (2004, 2006, 2010, 2013, 2018, 2019, 2020), который в 2018 году был переведен и издан на казахском языке; «Руководства к практическим занятиям по онкологии» (2007, 2009), соавтор атласа онкологии (2008) и др. В 2019 на средства гранта РФФИ был издан атлас «Лимфатический узел и его микроокружение» (издательство МИА, Москва), а в 2020 году вышел в свет атлас на английском языке «Atlas of Lymphatic System in Cancer» (издательство Springer Nature, Хам, Швейцария), куда вошли результаты уникальных исследований в области онколимфологии. Заслуги академика Ш.Х. Ганцева в области образования были удостоены Государственной Премии Республики Башкортостан в области науки и техники за научное обоснование и создание электронного обучающе-контролирующего комплекса (2009).

Академик Ш.Х. Ганцев является экспертом Российской академии наук, уделяет большое внимание научным исследованиям. Им создана научная школа

онкологов клиницистов и экспериментаторов, одна из наиболее авторитетных в Российской Федерации. Под его руководством и при его консультации защищено 18 докторских и 132 кандидатских диссертаций. Среди его учеников онкологи Германии, Казахстана, городов РФ (Уфа, Москва, Казань, Тюмень, Челябинск, Екатеринбург, Стерлитамак, Назрань и др.). Общее количество научных публикаций более 1000, среди которых монографии, статьи, тезисы, публикации в зарубежных изданиях. Он автор и соавтор более 70 патентов. На протяжении 15 лет он являлся председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатский диссертаций. Это был единственный диссертационный совет, открытый в вузах России.

Ш.Х. Ганцев входит в состав редакционных коллегий зарубежных медицинских журналов, в том числе «Biomedicine&Pharmacotherapy» (Elsevier, France) (до 2019 г.), «Oncology Research» (Cognizant Communication Corporation, USA), ведущих отечественных научных журналов («Российский онкологический журнал», «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», «Практическая онкология» и др.).

Научные проекты академика Ш.Х. Ганцева обогатили отечественную и мировую медицинскую науку (теория метастазирования рака, впервые описанный феномен неолимфогенеза, лимфогенная теория развития перитонеального канцероматоза и др.). Академик Ш.Х. Ганцев активно развивает международную коллаборацию, им установлены научные контакты с представителями научных сообществ Швеции, Германии, Италии, Японии, Латвии и др. За большие заслуги перед отечественной наукой Ш.Х. Ганцеву присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РБ», «Заслуженный деятель науки РФ», награжден Орденом Почета (2008) и Орденом Салавата Юлаева (2017), лауреат Премии имени Г.Х. Кудоярова в области медицинских наук, входит в топ-50 лекторов России по рейтингу Общества «Знание» по всем научным направлениям. В 2008 году награжден дипломом Российского Фонда Паллиативной помощи «За создание научной школы». Академик Ш.Х. Ганцев является многократным резидентом Сколково (руководитель проектов по диагностике и лечению рака, нового метода гемостаза и др.).

Академик Ш.Х. Ганцев занимается большой общественной работой, был членом Общественной палаты Республики Башкортостан двух составов и членом Общественной палаты Российской Федерации. При его активном участии были представлены проекты ряда законов в Государственную Думу и Минздрав РФ. Он один из разработчиков Противораковой программы Республики Башкортостан. По результатам общественной деятельности была издана книга «Записки члена Общественной палаты: академика, врача, педагога».

Академик Ш.Х. Ганцев прекрасный семьянин, воспитал двоих детей, которые успешно продолжают семейные традиции: сын – врач-онколог, доктор медицинских наук, профессор К.Ш. Ганцев; дочь – кандидат медицинских наук, доцент Р.Ш. Ишмуратова.

Неуемная энергия, творческая активность, высочайший профессионализм и удивительная работоспособность Шамиля Ханафиевича снискали признание в широких научных и общественных кругах.

Друзья, сотрудники, коллеги и ученики Шамиля Ханафиевича сердечно поздравляют его со славным юбилеем и желают ему новых больших свершений, крепкого здоровья, счастья и удачи!

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 (on the 7th of June, 2017).

CONTENTS

ADVANCES IN FUNDAMENTAL ONCOLOGY: THE YEAR 2020 UPDATE
E.N. Imyanitov 1
TUMOR-AGNOSTIC BIOMARKERS
F.V. Moiseenko 9
NEW AND PROMISING IMMUNE ONCOLOGY DRUGS COMBINATIONS
N.M. Volkov 22
COMBINATIONS OF IMMUNOTHERAPY AND OTHER DRUGS
V.A. Chubenko 33
EXPANDING THE CLINICAL USES OF ctDNA
A.S. Zhabina 41
EXPERIENCE IN SURGICAL TREATMENT OF INTRACHEST METASTASIS OF HERMINOGENOUS TUMORS
B.B. Akhmedov, P.V. Kononets, M.Y. Fedyanin, A.A. Tryakin, M.B. Kurbanova 48
MAIN ASPECTS AND RESULT'S TREATMENT OF PRIMARY MEDIASTINAL B-CELL LARGE LYMPHOMA
J.N. Vinogradova, V.V. Rjabchikova, A.I. Chumachenko, E.V. Karjagina, N.V. Medvedeva, A.S. Luchinin, N.V. Minaeva, T.V. Shnejder, M.M. Hodzhibekova, N. Iline, N.V. Ilyin 59
COLORECTAL MOLECULAR SUBTYPES – PROGRESS OR DEADLOCK?
M.Yu. Fedyanin, E.O. Ignatova, A.A. Tryakin 72
БИОМАРКЕРЫ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА
I.A. Medyanik, A.S. Gordetsov, K.S. Yashin, O.V. Krasnikova, A.P. Frayerman, Z.O. Shenkarev, N.N. Karyakin 87
TO THE SEVENTIETH BIRTHDAY OF ACADEMICIAN SH.KH. GANTSEV 97

Volume 22, №1, 2021

Editorial Board of the journal:
Editor in Chief –
V.M. Moiseyenko, Doctor of Medicine, Professor (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:
P.V. Balakhnin, Candidate of Medicine (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
Published with materials of the «Domestic school of oncologists»

The journal is registered by the State Russian Press Committee. No. P 4235 on January 28, 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 25.03.2021.
Circulation is 1000 copies.
Volume is 12,25 printer's sheets.
Distributed by subscription.
Catalog «Press of Russia». Index **91871**