ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Практическая ОНКОЛОГИЯ

Ежеквартальный тематический журнал

ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ В ОНКОЛОГИИ В 2018 ГОДУ



20-й год издания

Android

iOS

Т. 20, №1, 2019



® ТОМ 20, №1, 2019

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, член-корреспондент 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 18.03.2019.
Тираж 1200 экз. Объем 10,5 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 2018 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ
Е.Н. Имянитов **1**

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ПО МЕДИЦИНЕ 2018
Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко **11**

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ОНКОЛОГИИ: ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ
Ш.Х. Ганцев, М.В. Франц **21**

МОЛЕКУЛЯРНО-ОРИЕНТИРОВАННАЯ И ПРЕЦИЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА – НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ
Д.Б. Корман **29**

РОЛЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ 5 ГЕНОВ ИЗ РАЙОНА 3P21.31 В ПАТОГЕНЕЗЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Д.А. Рябчиков, Е.А. Филиппова, И.В. Пронина, А.М. Бурденный, С.С. Лукина, Т.П. Казубская, И.К. Воротников, И.А. Дудина, А.М. Казаков, О.А. Талипов, В.И. Логинов, Э.А. Брага, К.С. Титов **43**

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО ИНГИБИТОРАМИ EGFR: НОВЫЕ АСПЕКТЫ
М.Л. Степанова, Л.В. Халикова, А.С. Жабина, Ф.В. Моисеенко **52**

РЕАЛИЗАЦИЯ ИННОВАЦИОННОГО ПОДХОДА В МЕДИЦИНЕ НА ПРИМЕРЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО DOCTOR AIZIMOV
А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, В.М. Моисеенко, Т.Н. Трофимова, А.А. Лукашин, М.А. Рябинин **64**

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОПУХОЛИ И ЭКСПРЕССИИ ALK У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ
К.С. Титов, М.А. Барышникова, А.М. Казаков, Д.А. Хоченков, Е.П. Ларионова, Д.А. Рябчиков **72**

ШВАННОМА ЗАДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)
И.В. Мосин, О.В. Тихоненко, С.М. Нуралиев, А.А. Мелдо, В.М. Моисеенко **80**

© Е.Н. Имянитов, 2019
УДК 616-006(048)
ББК 55.6
DOI: 10.31917/2001001

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

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2018 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ*

Е.Н. Имянитов

FUNDAMENTAL ONCOLOGY IN 2018: AN OVERVIEW OF THE MOST INTERESTING DISCOVERIES

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, 68.
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

E.N. Imyanitov
Professor, Doctor of Medicine,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya St., 68.
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru.

Данный обзор посвящён наиболее интересным событиям в фундаментальной онкологии за 2018 год. Отмечены достижения в области иммуноонкологии. Представлены сведения о новых аспектах патогенеза опухолевого роста. Обсуждаются перспективные подходы к разработке инновационных способов лечения рака.
Ключевые слова: *фундаментальная онкология, иммуноонкология, абскопальный ответ, системное воспаление, аргинин, манноза, жидкостная биопсия.*

This review is dedicated to the most interesting developments in the fundamental oncology in 2018. Noted advances in immuno-oncology. It presents information about new aspects of the pathogenesis of tumor growth. Promising approaches to the development of innovative cancer treatments are discussed.
Keywords: *fundamental oncology, immuno-oncology, abscopal response, systemic inflammation, arginine, mannose, liquid biopsy.*

Нобелевская премия за открытия в области иммуноонкологии

Огромные успехи в применении вакцин для предупреждения инфекционных болезней, а также выяснении роли иммунитета в борьбе с бактериями и вирусами, всегда стимулировали интерес к иммунной теории рака. Учёные полагали, что одной из причин возникновения новообразований являются ошибки иммунитета, в результате которых опухоли ускользают от

* Данная работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований 17-00-00171, 17-54-12007 и 18-515-45012.

защитных сил организма. В середине XX века стали появляться методы лабораторного анализа статуса системы иммунитета. Помимо этого, за счёт разработки новых эффективных антибиотиков, позволяющих поддерживать жизнеспособность иммунодефицитных больных, внедрения в медицинскую практику пересадок органов, сопровождавшихся направленной иммуносупрессией, а также, несколько позже, в результате появления эпидемии СПИД, появилась возможность анализировать взаимосвязь между состоянием иммунной системы и риском возникновения опухолей. Многочисленные лабораторные исследования не смогли выявить у онкологических пациентов достоверных отклонений различных иммунологических параметров от нормы. Более того, клинические наблюдения смогли подтвердить роль иммунодефицита лишь в патогенезе вирус-индуцированных опухолей, которые, в целом, вносят лишь небольшой вклад в онкологическую заболеваемость. Интерес к иммунной теории рака постепенно стал угасать.

Первое десятилетие нашего века отметилось ренессансом иммуноонкологии. Было установлено, что опухолевые клетки отличаются не только бесконтрольным делением, способностью к инвазии и метастазированию и т.д., но и способностью секретировать молекулы-супрессоры периопухолевого иммунитета. Таким образом, для возникновения неоплазмы нет необходимости в системных нарушениях со стороны иммунной системы. Напротив, подавление иммунного ответа наблюдается только в том анатомическом участке, в котором находится новообразование, при этом данный процесс активно направляется самими опухолевыми клетками [1, 2].

В частности, периопухолевая иммуносупрессия может индуцироваться такими молекулами, как PD-L1 и CTLA-4. Эксперименты на лабораторных животных продемонстрировали, что инактивация PD-L1 и CTLA-4 посредством специфических антител приводит к регрессии новообразований [3, 4, 5]. Первые клинические испытания терапевтических ингибиторов PD-L1 и CTLA-4 привели к триумфу: в частности, для многих разновидностей рака впервые были зафиксированы случаи излечения от метастатических опухолевых процессов [6, 2, 7]. В настоящее время ингибиторы контрольных точек иммунного ответа применяются для лечения меланомы, рака лёгкого, светлоклеточной карциномы почки, опухолей мочевого пузыря, карциномы Меркеля, злокачественных новообразований головы и шеи, а также опухолей с микросателлитной нестабильностью [8, 9, 2, 10]. Ожидается, что в ближайшие годы количество показаний к применению препаратов данной категории будет постоянно возрастать [2].

Нобелевская премия в области физиологии и медицины присвоена двум учёным – James Allison (США) и Tasuku Honjo (Япония). Ими выполнены судьбоносные работы, продемонстрировавшие потенциальную эффективность ингибиторов CTLA-4 и PD-L1, соответственно [11, 12].

Новости иммуноонкологии

Успехи иммунной терапии рака вызвали лавинообразное увеличение количества публикаций, посвящённых различным аспектам иммуноонкологии. Представляют большой интерес работы, направленные на изучение роли пептидов системы HLA (human leucocyte antigens) класса I в формировании иммуногенности опухоли и ответа на противоопухолевую терапию. Эти молекулы играют ключевую роль в презентации опухолевых антигенов иммунным клеткам (CD8+ Т-лимфоцитам). Данные пептиды кодируются тремя генами (A, B и C), которые характеризуются высочайшим уровнем аллельного разнообразия. Примечательно, что каждый из вариантов пептидов (т.н. алломорфов) имеет собственный спектр распознавания антигенов. Соответственно, один и тот же мутированный белок может распознаваться иммунной системой одного человека, но при этом не вызывать защитных реакций у другого индивидуума – в зависимости от персонального набора вариантов пептидов системы HLA [13]. Установлено, что мутационный портрет опухоли в определённой мере зависит от индивидуального спектра аллелей HLA класса I – в процессе формирования злокачественного фенотипа преимущество получают те клеточные клоны, которые не содержат распознаваемых мутаций [14]. Подобный отбор приемлемых для иммунной системы опухолевых клеток принято называть иммунноредактированием. Примечательно, что этот процесс затрагивает не только образование первичной опухоли, но и формирование фенотипа метастазов [15].

Продолжается поиск маркеров, позволяющих отбирать онкологических больных на иммунотерапию [16]. В частности, продемонстрировано, что у пациентов с раком лёгкого экспрессия PD-L1 и общее количество мутаций в опухолевой ДНК являются независимыми друг от друга предиктивными параметрами [8, 17]. Интересно, что значительная часть опухолевых антигенов связана не с присутствием мутаций в кодирующих частях генома, а с транскрипцией и трансляцией участков ДНК, которые никогда не экспрессируются в норме [18]. Функциональное состояние Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, также может оказывать значительное влияние на результаты иммунотерапии [19, 20, 21]. Помимо этого, ответ на терапевтическую блокаду CTLA-4 и PD1 коррелирует с уровнем экспрессии трансформированными клетками пептидов комплекса HLA [22]. В рамках анализа клинических данных о лечении онкологических пациентов ингибиторами контрольных точек иммунного ответа подтверждена предиктивная роль микробиома [23, 24, 25, 26].

Системное воспаление, вызванное хирургическим вмешательством, провоцирует рост метастазов

Существует большое количество наблюдений, которые свидетельствуют о нелинейном распределении риска рецидивов после операций по поводу рака молочной железы (РМЖ). В частности, один из пиков риска выпадает на временной интервал 12–18 месяцев после хирургического вмешательства [27]. Длительное время предполагалось, что сама по себе операция может провоцировать рост дормантных опухолевых клонов, например, за счёт стимуляции ангиогенеза или каких-либо других механизмов. Krall et al. [28] выполнили серию элегантных экспериментов на мышах, в которых убедительно продемонстрировали, что хирургическая травма действительно способствует «пробуждению» метастазов, при этом причиной данного эффекта является системное воспаление и ассоциированное с ним угнетение противоопухолевого Т-клеточного иммунитета. Периоперативное применение нестероидных противовоспалительных препаратов предотвращало рецидив РМЖ у экспериментальных мышей. Интересно, что ретроспективные наблюдения за пациентками с РМЖ подтверждают протективный эффект антивоспалительной терапии [29].

В этом аспекте также представляет интерес работа, выполненная Knott et al. [30]. На экспериментальных моделях РМЖ у мышей авторы установили, что одним из условий метастатического распространения опухоли является достаток аспарагина. Примечательно, что уровень аспарагина не влиял на рост первичной опухоли. Уменьшение содержания аспарагина в пищевом рационе сдерживало развитие метастазов.

Опухоли демонстрируют избирательную зависимость от присутствия аргинина

Poillet-Perez et al. [31] выполняли исследование аутофагии. Аутофагия – направленное разрушение клеткой части собственных органелл. Данный биологический процесс запускается в условиях голодания и позволяет пережить период недостатка питательных веществ. Идентифицированы гены аутофагии, инактивация которых сопровождается утратой способности клеток использовать этот защитный механизм. Установлено, что генетическая инактивация процессов аутофагии, например, за счёт «выключения» гена Atg7, препятствует опухолевому росту [32]. Существенно, что подобное явление более выражено при системной инактивации Atg7 у лабораторных животных по сравнению с опухоль-специфическим нокаутом этого гена [32, 33]. Poillet-Perez et al. [31] установили, что системный эффект аутофагии связан со снижением уровня циркулирующего аргинина. Те опухолевые линии, которые характеризовались замедленным ростом на фоне системной инактивации Atg7, демонстрировали зависимость от аргинина вследствие уменьшения экспрессии фермента аргинин-сукцинат-синтазы 1 (ASS1); примечательно, что пониженная активность данного фермента характерна для многих разновидностей опухолей человека. В свою очередь, падение уровня циркулирующего аргинина было вызвано появлением в кровотоке аргинин-деградирующего фермента – аргиназы 1 (ARG1). Добавление в пищу лабораторных животных аргинина предотвращало эти эффекты. Таким образом, фармакологическая элиминация аргинина, который является заменимой аминокислотой, может иметь терапевтические перспективы [34, 35].

Использование маннозы для угнетения злокачественного роста и сенситизации опухолей к химиотерапии

Известно, что злокачественные новообразования характеризуются повышенным потреблением глюкозы – именно на этом феномене базируется применение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для диагностики рака. Gonzalez et al. [36] изучали, как добавление различных сахаров влияет на жизнеспособность различных опухолевых клеточных линий. Использование маннозы, но не других сахаров, приводило к угнетению роста трансформированных клеток. В работе Gonzalez et al. [36] установлено, что эффект маннозы связан с накоплением манноза-6-фосфата – молекулы, которая подавляет несколько ключевых компонентов метаболизма глюкозы. Манноза обладает химиосенситизирущим эффектом за счёт активации процессов апоптоза, индуцируемых митохондриальными сигнальными белками. Добавление маннозы в пищу мышей приводило к замедлению роста экспериментальных опухолей, а также к потенцированию действия химиопрепаратов. Примечательно, что эти эффекты не сопровождались ухудшением общего состояния животных. Эффект маннозы проявлялся только в тех опухолевых клетках, которые экспрессировали низкий уровень фосфоманноза-изомеразы – фермента, конвертирующего манноза-6-фосфат в фруктоза-6-фосфат. Анализ опухолей человека продемонстрировал большую вариабельность экспрессии фосфоманноза-изомеразы; наиболее низкие показателя уровня этого белка наблюдались в карциномах толстой кишки. Таким образом, использование маннозы, возможно, с поправкой на экспрессионный статус фосфоманноза-изомеразы, может оказаться перспективным компонентом лечения опухолей.

Новый механизм приобретённой резистентности рака молочной железы к эндокринной терапии

За прошедшее десятилетие получены достаточно чёткие представления о молекулярных механизмах приобретённой резистентности рака молочной (РМЖ)

к эндокринной терапии, в частности, к ингибиторам ароматазы. В значительном числе случаев причиной прекращения эффекта от лечения является мутация в гене, кодирующем рецептор эстрогенов (ER) – в результате этого события ER становится активным вне зависимости от гормональной стимуляции [29, 37]. В некоторых случаях наблюдается альтернативный механизм – активация гена, кодирующего ароматазу [38]. Nayar et al. [39] и Razavi et al. [40] выявили новый способ ускользания опухоли от эндокринных воздействий, заключающийся в активации коллатерального сигнального каскада. Они обнаружили, что в некоторых карциномах молочной железы в процессе эндокринной терапии наблюдается приобретение мутации в гене HER2, при этом данное событие никогда не сочетается с мутацией в гене рецептора эстрогенов. Применение необратимого ингибитора HER2 – препарата нератиниб – может оказывать лечебный эффект на опухоли с мутацией HER2.

В контексте эндокринной терапии РМЖ следует упомянуть результаты масштабного мета-анализа клинических исследований, которые изучали динамику рецидивов заболевания в течение 5–20 лет после прекращения 5-летней эндокринной терапии [41]. Достоверно установлено, что данный риск остаётся стабильным на протяжении даже столь длительного временного интервала. Эти наблюдения призывают задуматься о целесообразности пожизненного приёма антагонистов эстрогенов после операции по поводу ER-позитивного РМЖ.

Абскопальные ответы опухолей в ответ на комбинацию радиотерапии с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Абскопальные ответы опухолей в ответ на облучение отдельных метастатических очагов известны достаточно давно, при этом их механизм, как правило, объясняется высвобождением неопластических антигенов и активацией противоопухолевого иммунитета [42]. Существует много аргументов в пользу того, что использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа может заметно увеличить частоту и длительность абскопальных ответов. Formenti et al. [43] включили в исследование 39 пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого, резистентных к химиотерапии и ипилимумабу. Этим пациентам было назначено облучение одного из метастазов и системная иммунотерапия в виде 4 циклов ипилимумаба. Лечение сопровождалось 2 полными ответами опухоли, 5 частичными ответами и 5 случаями стабилизации заболевания. Общая продолжительность жизни у больных с контролем заболевания составила 20,5 мес. по сравнению с 3,5 мес. у остальных пациентов. Лечение сопровождалось экспансией Т-клеточных клонов, распознающих неоантигены.

Жидкостная биопсия для ранней диагностики рака

На сегодняшний день существует несколько лабораторных тестов, которые применяются, в той или иной мере, для ранней диагностики рака. Единственным тестом, включённым в стандарты скрининга некоторых стран, является анализ уровня простатического антигена. Существенным недостатком существующих методов представляется низкая чувствительность и «привязка» к единственному типу опухоли. Cohen et al. [44] попытались создать комбинированный тест CancerSEEK для скрининга рака. Для этого была сформирована небольшая панель из участков генов, отличающихся частыми мутациями в различных типах рака (61 ампликон, 16 генов; p53, KRAS и т.д.). Сверхчувствительный анализ этих мутаций осуществлялся посредством комбинации ПЦР и секвенирования нового поколения. Помимо этого, к работе были привлечены 39 белковых маркеров, характерных для основных разновидностей новообразований. Применение этого теста позволило добиться относительно высоких показателей чувствительности и специфичности при диагностике операбельных стадий некоторых наиболее частых разновидностей опухолей – карцином лёгкого, молочной железы, яичника, пищевода, желудка, поджелудочной железы, толстой кишки, печени [44, 45, 46]. Тем не менее, перспективы практического использования данного теста могут осложняться целым рядом обстоятельств. В частности, недавние работы показывают, что опухолеспецифические мутации могут выявляться не только в новообразованиях, но и в здоровых тканях, особенно у пожилых индивидуумов [47, 48, 49].

Новые представления о фундаментальных механизмах опухолевого роста

Считается, что гистологический тип опухоли предопределяется типом клеток, из которого образуется данное новообразование. Seehawer et al. [50] продемонстрировали уникальное явление – они показали, что одна и та же разновидность клеток может давать начало совершенно разным неоплазмам, при этом гистологическая дифференцировка опухоли направляется её микроокружением. Seehawer et al. [50] изучали 2 типа опухолей печени – гепатоцеллюлярную карциному и внутрипечёночную холангиокарциному. Считается, что первая образуется из гепатоцитов, а вторая – из холангиоцитов, формирующих выстилку эпителия желчных протоков. Seehawer et al. [50] использовали активированные онкогенные конструкции для индукции новообразований печени и обнаружили, что гистологическая разновидность образующихся опухолей зависит от способа доставки. Оказалось, что как гепатоцеллюлярная карцинома, так и внутрипечёночная холангиокарцинома развивают-

ся из гепатоцитов, при этом оба типа карцином имеют сходный профиль мутаций. При дальнейшем изучении этого феномена учёные обратили внимание, что в зависимости от способа доставки активированных онкогенов несколько меняется профиль гибели гепатоцитов, окружающих клетки-предшественники опухоли. Внутривенная инъекция генных конструкций сопровождалась гибелью клеток по механизму апоптоза и образованием гепатоцеллюлярных карцином. Электропорация этих же генно-инженерных продуктов приводила к некроптозу гепатоцитов и развитию внутрипечёночных холангиокарцином. Этот эффект объясняется тем, что при некроптотической гибели клеток выделяются воспалительные цитокины, которые изменяют направление формирования опухолевого фенотипа [50, 51].

Многие опухоли характеризуются наличием генных перестроек, играющих драйверную роль в процессах злокачественной трансформации. Наиболее типичным примером представляется саркома Юинга, патогенез которой связан с транслокацией EWSR1-ETS. Изучение сарком Юинга посредством секвенирования нового поколения продемонстрировало, что присутствие диагностических перестроек в этой разновидности опухолей примерно в 40% случаев является отражениями феномена хромоплексии – катастрофического геномного события, приводящего к одномоментному появлению десятков различных транслокаций [52]. Есть основания предполагать, что саркомы Юинга, развившиеся по механизму хромоплексии, могут обладать большей иммуногенностью по сравнению с опухолями, чей патогенез предусматривает появление изолированной транслокации EWSR1-ETS [53].

Считается, что единственной причиной изменения аминокислотной последовательности белков являются мутации в ДНК. Недавно был открыт альтернативный механизм модификации протеома, получивший название A-to-I редактирования РНК. Аденозин имеет склонность конвертироваться в инозин в результате процессов деаминации. При этом инозин распознаётся системами трансляции как гуанозин, что может приводить к искажению смысла нуклеотидных триплетов и, как следствие, к замене соответствующих аминокислот или появлению стоп-кодонов. В настоящее время начинают накапливаться сведения о том, что процессы A-to-I редактирования РНК могут играть существенную роль в формировании протеомного портрета опухолей [54, 55].

Вызывают интерес данные, представленные Bielski et al. [56]. Они изучили результаты секвенирования нового поколения, применявшегося в отношении 9692 опухолей, и обнаружили, что примерно 30% всех новообразований имеют тетраплоидный набор хромосом – этот феномен носит название whole genome doubling (WGD). Удвоение генома характерно практически для всех типов неоплазм и ассоциировано с агрессивным течением заболевания.

Список литературы

1. *Galluzzi L., Chan T.A., Kroemer G., Wolchok J.D., López-Soto A.* The hallmarks of successful anticancer immunotherapy // Sci Transl Med. – 2018. – Vol. 10, № 459. – P. pii: eaat7807.

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

3. *Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N.* Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade // Proc Natl Acad Sci USA. – 2002. – Vol. 99, № 19. – P. 12293–7.

4. *Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P.* Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade // Science. – 1996. – Vol. 271, № 5256. – P. 1734–6.

5. *Pardoll D.* Releasing the brakes on antitumor immune response // Science. – 1996. – Vol. 271, № 5256. – P. 1691.

6. *Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363, № 8. – P. 711–23.

7. *Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Poillet-Perez L., Xie X., Zhan L., Yang Y., Sharp D.W., Hu Z.S., Su X., Maganti A., Jiang C., Lu W., Zheng H., Bosenberg M.W., Mehnert J.M., Guo J.Y., Lattime E., Rabinowitz J.D., White E.* Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine // Nature. – 2018. – Vol. 563, № 7732. – P. 569–573.

8. *Früh M., Peters S.* Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Lung Cancer // Cancer Cell. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 791–793.

9. *Ribas A., Wolchok J.D.* Cancer immunotherapy using checkpoint blockade // Science. – 2018. – Vol. 359, № 6382. – P. 1350–1355.

10. *Zappasodi R., Merghoub T., Wolchok J.D.* Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies // Cancer Cell. – 2018. – Vol. 33, № 4. – P. 581–598.

11. *Kaiser J., Couzin-Frankel J.* Cancer immunotherapy sweeps Nobel for medicine // Science. – 2018. – Vol. 362, № 6410. – P. 13.

12. *Ledford H., Else H., Warren M.* Cancer immunologists scoop medicine Nobel Prize // Nature. – 2018. – Vol. 562, № 7725. – P. 20–21.

13. *Kvistborg P., Yewdell J.W.* Enhancing responses to cancer immunotherapy // Science. – 2018. – Vol. 359, № 6375. – P. 516–517.

14. *Marty R., Kaabinejadian S., Rossell D., Slifker M.J., van de Haar J., Engin H.B., de Prisco N., Ideker T., Hildebrand W.H., Font-Burgada J., Carter H.* MHC-I Genotype Restricts the Oncogenic Mutational Landscape // Cell. – 2017. – Vol. 171, № 6. – P. 1272–1283.

15. *Angelova M., Mlecnik B., Vasaturo A., Bindea G., Fredriksen T., Lafontaine L., Buttard B., Morgand E., Bruni D., Jouret-Mourin A., Hubert C., Kartheuser A., Humblet Y., Ceccarelli M., Syed N., Marincola F.M., Bedognetti D., Van den Eynde M., Galon J.* Evolution of Metastases in Space and Time under Immune Selection // Cell. – 2018. – Vol. 175, № 3. – P. 751–765.

16. *Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K., Chan V., Fearon D.F., Merad M., Coussens L.M., Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Hedrick C.C., Vonderheide R.H., Pittet M.J., Jain R.K., Zou W., Howcroft T.K., Woodhouse E.C., Weinberg R.A., Krummel M.F.* Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy // Nat Med. – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 541–550.

17. *Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., Creelan B.C., Sanchez-Vega F., Ahuja A., Ni A., Novik J.B., Mangarin L.M.B., Abu-Akeel M., Liu C., Sauter J.L., Rekhtman N., Chang E., Callahan M.K., Chaft J.E., Voss M.H., Tenet M., Li X.M., Covello K., Renninger A., Vitazka P., Geese W.J., Borghaei H., Rudin C.M., Antonia S.J., Swanton C., Hammerbacher J., Merghoub T., McGranahan N., Snyder A., Wolchok J.D.* Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // Cancer Cell. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 843–852.

18. *Laumont C.M., Vincent K., Hesnard L., Audemard É., Bonneil É., Laverdure J.P., Gendron P., Courcelles M., Hardy M.P., Côté C., Durette C., St-Pierre C., Benhammadi M., Lanoix J., Vobecky S., Haddad E., Lemieux S., Thibault P., Perreault C.* Noncoding regions are the main source of targetable tumor-specific antigens // Sci Transl Med. – 2018. – Vol. 10, № 470. – P. pii: eaau5516.

19. *Cristescu R., Mogg R., Ayers M., Albright A., Murphy E., Yearley J., Sher X., Liu X.Q., Lu H., Nebozhyn M., Zhang C., Lunceford J.K., Joe A., Cheng J., Webber A.L., Ibrahim N., Plimack E.R., Ott P.A., Seiwert T.Y., Ribas A., McClanahan T.K., Tomassini J.E., Loboda A., Kaufman D.* Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy // Science. – 2018. – Vol. 362, № 6411. – P. pii: eaar3593.

20. *Jiang P., Gu S., Pan D., Fu J., Sahu A., Hu X., Li Z., Traugh N., Bu X., Li B., Liu J., Freeman G.J., Brown M.A., Wucherpfennig K.W., Liu X.S.* Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response // Nat Med. – 2018. – Vol. 24, № 10. – P. 1550–1558.

21. *Scheper W., Kelderman S., Fanchi L.F., Linnemann C., Bendle G., de Rooij M.A.J., Hirt C., Mezzadra R., Slagter M., Dijkstra K., Kluin R.J.C., Snaebjornsson P., Milne K., Nelson B.H., Zijlmans H., Kenter G., Voest E.E., Haanen J.B.A.G., Schumacher T.N.* Low and variable tumor reactivity of the intratumoral TCR repertoire in human cancers // Nat Med. – 2018.

22. *Rodig S.J., Gusenleitner D., Jackson D.G., Gjini E., Giobbie-Hurder A., Jin C., Chang H., Lovitch S.B., Horak C., Weber J.S., Weirather J.L., Wolchok J.D., Postow M.A., Pavlick A.C., Chesney J., Hodi F.S.* MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma // Sci Transl Med. – 2018. – Vol. 10, № 450. – P. pii: eaar3342.

23. *Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinets T.V., Prieto P.A., Vicente D., Hoffman K., Wei S.C., Cogdill A.P., Zhao L., Hudgens C.W., Hutchinson D.S., Manzo T., Petaccia de Macedo M., Cotechini T., Kumar T., Chen W.S., Reddy S.M., Szczepaniak Sloane R., Galloway-Pena J., Jiang H., Chen P.L., Shpall E.J., Rezvani K., Alousi A.M., Chemaly R.F., Shelburne S., Vence L.M., Okhuysen P.C., Jensen V.B., Swennes A.G., McAllister F., Marcelo Riquelme Sanchez E., Zhang Y., Le Chatelier E., Zitvogel L., Pons N., Austin-Breneman J.L., Haydu L.E., Burton E.M., Gardner J.M., Sirmans E., Hu J., Lazar A.J., Tsujikawa T., Diab A., Tawbi H., Glitza I.C., Hwu W.J., Patel S.P., Woodman S.E., Amaria R.N., Davies M.A., Gershenwald J.E., Hwu P., Lee J.E., Zhang J., Coussens L.M., Cooper Z.A., Futreal P.A., Daniel C.R., Ajami N.J., Petrosino J.F., Tetzlaff M.T., Sharma P., Allison J.P., Jenq R.R., Wargo J.A.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients // Science. – 2018. – Vol. 359, № 6371. – P. 97–103.

24. *Guglielmi G.* How gut microbes are joining the fight against cancer // Nature. – 2018. – Vol. 557, № 7706. – P. 482–484.

25. *Matson V., Fessler J., Bao R., Chongsuwat T., Zha Y., Alegre M.L., Luke J.J., Gajewski T.F.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients // Science. – 2018. – Vol. 359, № 6371. – P. 104–108.

26. *Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragón L., Jacquelot N., Qu B., Ferrere G., Clémenson C., Mezquita L., Masip J.R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deutsch E., Loriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raoult D., Albiges L., Kroemer G., Zitvogel L.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors // Science. – 2018. – Vol. 359, № 6371. – P. 91–97.

27. *Cheng L., Swartz M.D., Zhao H., Kapadia A.S., Lai D., Rowan P.J., Buchholz T.A., Giordano S.H.* Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment — a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2012. – Vol. 21, № 5. – P. 800–9.

28. *Krall J.A., Reinhardt F., Mercury O.A., Pattabiraman D.R., Brooks M.W., Dougan M., Lambert A.W., Bierie B., Ploegh H.L., Dougan S.K., Weinberg R.A.* The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy // Sci Transl Med. – 2018. – Vol. 10, № 436. – P. pii: eaan3464.

29. *Retsky M., Demicheli R., Hrushesky W.J., Forget P., De Kock M., Gukas I., Rogers R.A., Baum M., Sukhatme V., Vaidya J.S.* Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review // Curr Med Chem. – 2013. – Vol. 20, № 33. – P. 4163–76.

30. *Knott S.R.V., Wagenblast E., Khan S., Kim S.Y., Soto M., Wagner M., Turgeon M.O., Fish L., Erard N., Gable A.L., Maceli A.R., Dickopf S., Papachristou E.K., D'Santos C.S., Carey L.A., Wilkinson J.E., Harrell J.C., Perou C.M., Goodarzi H., Poulogiannis G., Hannon G.J.* Asparagine bioavailability governs metastasis in a model of breast cancer // Nature. – 2018. – Vol. 554, № 7692. – P. 378–381.

31. *Poillet-Perez L., Xie X., Zhan L., Yang Y., Sharp D.W., Hu Z.S., Su X., Maganti A., Jiang C., Lu W., Zheng H., Bosenberg M.W., Mehnert J.M., Guo J.Y., Lattime E., Rabinowitz J.D., White E.* Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine // Nature. – 2018. – Vol. 563, № 7732. – P. 569–573.

32. *Karsli-Uzunbas G., Guo J.Y., Price S., Teng X., Laddha S.V., Khor S., Kalaany N.Y., Jacks T., Chan C.S., Rabinowitz J.D., White E.* Autophagy is required for glucose homeostasis and lung tumor maintenance // Cancer Discov. – 2014. – Vol. 4, № 8. – P. 914–27.

33. *Yang A., Herter-Sprie G., Zhang H., Lin E.Y., Biancur D., Wang X., Deng J., Hai J., Yang S., Wong K.K., Kimmelman A.C.* Autophagy Sustains Pancreatic Cancer Growth through Both Cell-Autonomous and Nonautonomous Mechanisms // Cancer Discov. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 276–287.

34. *Koprivnikar J., McCloskey J., Faderl S.* Safety, efficacy, and clinical utility of asparaginase in the treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia // Onco Targets Ther. – 2017. – Vol. 10. – P. 1413–1422.

35. *Yau T., Cheng P.N., Chan P., Chan W., Chen L., Yuen J., Pang R., Fan S.T., Poon R.T.* A phase 1 dose-escalating study of pegylated recombinant human arginase 1 (Peg-rhArg1) in patients with advanced hepatocellular carcinoma // Invest New Drugs. – 2013. – Vol. 31, № 1. – P. 99–107.

36. *Gonzalez P.S., O'Prey J., Cardaci S., Barthet V.J.A., Sakamaki J.I., Beaumatin F., Roseweir A., Gay D.M., Mackay G., Malviya G., Kania E., Ritchie S., Baudot A.D., Zunino B., Mrowinska A., Nixon C., Ennis D., Hoyle A., Millan D., McNeish I.A., Sansom O.J., Edwards J., Ryan K.M.* Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy // Nature. – 2018. – Vol. 563, № 7733. – P. 719–723.

37. *Toy W., Shen Y., Won H., Green B., Sakr R.A., Will M., Li Z., Gala K., Fanning S., King T.A., Hudis C., Chen D., Taran T., Hortobagyi G., Greene G., Berger M., Baselga J., Chandarlapaty S.* ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer // Nat Genet. – 2013. – Vol. 45, № 12. – P. 1439–45.

38. *Magnani L., Frige G., Gadaleta R.M., Corleone G., Fabris S., Kempe M.H., Vershure P.J., Barozzi I., Vircillo V., Hong S.P., Perone Y., Saini M., Trumpp A., Viale G., Neri A., Ali S., Colleoni M.A., Pruneri G., Minucci S.* Acquired CYP19A1 amplification is an early specific mechanism of aromatase inhibitor resistance in ERα metastatic breast cancer // Nat Genet. – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 444–450.

39. *Nayar U., Cohen O., Kapstad C., Cuoco M.S., Waks A.G., Wander S.A., Painter C., Freeman S., Persky N.S., Marini L., Helvie K., Oliver N., Rozenblatt-Rosen O., Ma C.X., Regev A., Winer E.P., Lin N.U., Wagle N.* Acquired HER2 mutations in ER(+) metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies // Nat Genet. – 2018.

40. *Razavi P., Chang M.T., Xu G., Bandlamudi C., Ross D.S., Vasan N., Cai Y., Bielski C.M., Donoghue M.T.A., Jonsson P., Penson A., Shen R., Pareja F., Kundra R., Middha S., Cheng M.L., Zehir A., Kandoth C., Patel R., Huberman K., Smyth L.M., Jhaveri K., Modi S., Traina T.A., Dang C., Zhang W., Weigelt B., Li B.T., Ladanyi M., Hyman D.M., Schultz N., Robson M.E., Hudis C., Brogi E., Viale A., Norton L., Dickler M.N., Berger M.F., Iacobuzio-Donahue C.A., Chandarlapaty S., Scaltriti M., Reis-Filho J.S., Solit D.B., Taylor B.S., Baselga J.* The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers // Cancer Cell. – 2018. – Vol. 34, № 3. – P. 427–438.

41. *Pan H., Gray R., Braybrooke J., Davies C., Taylor C., McGale P., Peto R., Pritchard K.I., Bergh J., Dowsett M., Hayes D.F.; EBCTCG.* 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377, № 19. – P. 1836–1846.

42. *Golden E.B., Chhabra A., Chachoua A., Adams S., Donach M., Fenton-Kerimian M., Friedman K., Ponzo F., Babb J.S., Goldberg J., Demaria S., Formenti S.C.* Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 795–803.

43. *Formenti S.C., Rudqvist N.P., Golden E., Cooper B., Wennerberg E., Lhuillier C., Vanpouille-Box C., Friedman K., Ferrari de Andrade L., Wucherpfennig K.W., Heguy A., Imai N., Gnjatic S., Emerson R.O., Zhou X.K., Zhang T., Chachoua A., Demaria S.* Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade // Nat Med. – 2018. – Vol. 24, № 12. – P. 1845–1851.

44. *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. – Vol. 359, № 6378. – P. 926–930.

45. *Kaiser J.* «Liquid biopsy» for cancer promises early detection // Science. – 2018. – Vol. 359, № 6373. – P. 259.

46. *Kalinich M., Haber D.A.* Cancer detection: Seeking signals in blood // Science. – 2018. – Vol. 359, № 6378. – P. 866–867.

47. *Chanock S.J.* The paradox of mutations and cancer // Science. – 2018. – Vol. 362, № 6417. – P. 893–894.

48. *Desai P., Mencia-Trinchant N., Savenkov O., Simon M.S., Cheang G., Lee S., Samuel M., Ritchie E.K., Guzman M.L., Ballman K.V., Roboz G.J., Hassane D.C.* Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis // Nat Med. – 2018. – Vol. 24, № 7. – P. 1015–1023.

49. *Martincorena I., Fowler J.C., Wabik A., Lawson A.R.J., Abascal F., Hall M.W.J., Cagan A., Murai K., Mahbubani K., Stratton M.R., Fitzgerald R.C., Handford P.A., Campbell P.J., Saeb-Parsy K., Jones P.H.* Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age // Science. – 2018. – Vol. 362, № 6417. – P. 911–917.

50. *Seehawer M., Heinzmann F., D'Artista L., Harbig J., Roux P.F., Hoenicke L., Dang H., Klotz S., Robinson L., Doré G., Rozenblum N., Kang T.W., Chawla R., Buch T., Vucur M., Roth M., Zuber J., Luedde T., Sipos B., Longerich T., Heikenwälder M., Wang X.W., Bischof O., Zender L.* Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer // Nature. – 2018. – Vol. 562, № 7725. – P. 69–75.

51. *Pikarsky E.* Neighbourhood deaths cause a switch in cancer subtype // Nature. – 2018. – Vol. 562, № 7725. – P. 45–46.

52. *Anderson N.D., de Borja R., Young M.D., Fuligni F., Rosic A., Roberts N.D., Hajjar S., Layeghifard M., Novokmet A., Kowalski P.E., Anaka M., Davidson S., Zarrei M., Id Said B., Schreiner L.C., Marchand R., Sitter J., Gokgoz N., Brunga L., Graham G.T., Fullam A., Pillay N., Toretsky J.A., Yoshida A., Shibata T., Metzler M., Somers G.R., Scherer S.W., Flanagan A.M., Campbell P.J., Schiffman J.D., Shago M., Alexandrov L.B., Wunder J.S., Andrulis I.L., Malkin D., Behjati S., Shlien A.* Rearrangement bursts generate canonical gene fusions in bone and soft tissue tumors // Science. – 2018. – Vol. 361, № 6405. – P. pii: eaam8419.

53. *Imielinski M., Ladanyi M.* Fusion oncogenes-genetic musical chairs // Science. – 2018. – Vol. 361, № 6405. – P. 848–849.

54. *Ben-Aroya S., Levanon E.Y.* A-to-I RNA Editing: An Overlooked Source of Cancer Mutations // Cancer Cell. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 789–790.

55. *Peng X., Xu X., Wang Y., Hawke D.H., Yu S., Han L., Zhou Z., Mojumdar K., Jeong K.J., Labrie M., Tsang Y.H., Zhang M., Lu Y., Hwu P., Scott K.L., Liang H., Mills G.B.* A-to-I RNA Editing Contributes to Proteomic Diversity in Cancer // Cancer Cell. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 817–828.

56. *Bielski C.M., Zehir A., Penson A.V., Donoghue M.T.A., Chatila W., Armenia J., Chang M.T., Schram A.M., Jonsson P., Bandlamudi C., Razavi P., Iyer G., Robson M.E., Stadler Z.K., Schultz N., Baselga J., Solit D.B., Hyman D.M., Berger M.F., Taylor B.S.* Genome doubling shapes the evolution and prognosis of advanced cancers // Nat Genet. – 2018. – Vol. 50, № 8. – P. 1189–1195.

57. *Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G.D., Gupta A., Wigginton J.M., Sznol M.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366, № 26. – P. 2443–54.

58. *Robinson D.R., Wu Y.M., Vats P., Su F., Lonigro R.J., Cao X., Kalyana-Sundaram S., Wang R., Ning Y., Hodges L., Gursky A., Siddiqui J., Tomlins S.A., Roychowdhury S., Pienta K.J., Kim S.Y., Roberts J.S., Rae J.M., Van Poznak C.H., Hayes D.F., Chugh R., Kunju L.P., Talpaz M., Schott A.F., Chinnaiyan A.M.* Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer // Nat Genet. – 2013. – Vol. 45, № 12. – P. 1446–51.

References

1. *Galluzzi L., Chan T.A., Kroemer G., Wolchok J.D., López-Soto A.* The hallmarks of successful anticancer immunotherapy. Sci Transl Med. 2018 Sep 19; 10(459): pii: eaat7807.

2. *Sanmamed M.F., Chen L.* A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. Cell. 2018 Oct 4; 175(2): 313-326.

3. *Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N.* Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. Proc Natl Acad Sci USA. 2002 Sep 17; 99(19): 12293-7.

4. *Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P.* Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science. 1996 Mar 22; 271(5256): 1734-6.

5. *Pardoll D.* Releasing the brakes on antitumor immune response. Science. 1996 Mar 22; 271(5256): 1691.

6. *Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P. et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010 Aug 19; 363(8): 711-23.

7. *Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Poillet-Perez L., Xie X., Zhan L., Yang Y., Sharp D.W., Hu Z.S., Su X., Maganti A. et al.* Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine. Nature. 2018 Nov; 563(7732): 569-573.

8. *Früh M., Peters S.* Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Lung Cancer. Cancer Cell. 2018 May 14; 33(5): 791-793. doi: 10.1016/j.ccell.2018.04.005.

9. *Ribas A., Wolchok J.D.* Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science. 2018 Mar 23; 359(6382): 1350-1355.

10. *Zappasodi R., Merghoub T., Wolchok J.D.* Emerging Concepts for Immune Checkpoint Blockade-Based Combination Therapies. Cancer Cell. 2018 Apr 9; 33(4): 581-598.

11. *Kaiser J., Couzin-Frankel J.* Cancer immunotherapy sweeps Nobel for medicine. Science. 2018 Oct 5; 362(6410): 13.

12. *Ledford H., Else H., Warren M.* Cancer immunologists scoop medicine Nobel Prize. Nature. 2018 Oct; 562(7725): 20-21.

13. *Kvistborg P., Yewdell J.W.* Enhancing responses to cancer immunotherapy. Science. 2018 Feb 2; 359(6375): 516-517.

14. *Marty R., Kaabinejadian S., Rossell D., Slifker M.J., van de Haar J., Engin H.B., de Prisco N., Ideker T., Hildebrand W.H., Font-Burgada J., Carter H.* MHC-I Genotype Restricts the Oncogenic Mutational Landscape. Cell. 2017 Nov 30; 171(6): 1272-1283.

15. *Angelova M., Mlecnik B., Vasaturo A., Bindea G., Fredriksen T., Lafontaine L., Buttard B., Morgand E., Bruni D., Jouret-Mourin A., Hubert C., Kartheuser A., Humblet Y., Ceccarelli M., Syed N., Marincola F.M., Bedognetti D., Van den Eynde M., Galon J.* Evolution of Metastases in Space and Time under Immune Selection. Cell. 2018 Oct 18; 175(3): 751-765.

16. *Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K., Chan V., Fearon D.F., Merad M., Coussens L.M., Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Hedrick C.C. et al.* Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. Nat Med. 2018 May; 24(5): 541-550. doi: 10.1038/s41591-018-0014-x. Epub 2018 Apr 23.

17. *Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., Creelan B.C., Sanchez-Vega F., Ahuja A., Ni A., Novik J.B., Mangarin L.M.B., Abu-Akeel M., Liu C., Sauter J.L., Rekhtman N., Chang E., Callahan M.K., Chaft J.E., Voss M.H., Tenet M., Li X.M. et al.* Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. Cancer Cell. 2018 May 14; 33(5): 843-852.

18. *Laumont C.M., Vincent K., Hesnard L., Audemard É., Bonneil É., Laverdure J.P., Gendron P., Courcelles M., Hardy M.P., Côté C., Durette C., St-Pierre C., Benhammadi M., Lanoix J., Vobecky S. et al.* Noncoding regions are the main source of targetable tumor-specific antigens. Sci Transl Med. 2018 Dec 5; 10(470): pii: eaau5516.

19. *Cristescu R., Mogg R., Ayers M., Albright A., Murphy E., Yearley J., Sher X., Liu X.Q., Lu H., Nebozhyn M., Zhang C., Lunceford J.K., Joe A., Cheng J. et al.* Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. Science. 2018 Oct 12; 362(6411): pii: eaar3593.

20. *Jiang P., Gu S., Pan D., Fu J., Sahu A., Hu X., Li Z., Traugh N., Bu X., Li B., Liu J., Freeman G.J., Brown M.A., Wucherpfennig K.W., Liu X.S.* Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response. Nat Med. 2018 Oct; 24(10): 1550-1558.

21. *Scheper W., Kelderman S., Fanchi L.F., Linnemann C., Bendle G., de Rooij M.A.J., Hirt C., Mezzadra R., Slagter M., Dijkstra K., Kluin R.J.C., Snaebjornsson P. et al.* Low and variable tumor reactivity of the intratumoral TCR repertoire in human cancers. Nat Med. 2018 Dec 3. doi: 10.1038/s41591-018-0266-5.

22. *Rodig S.J., Gusenleitner D., Jackson D.G., Gjini E., Giobbie-Hurder A., Jin C., Chang H., Lovitch S.B., Horak C., Weber J.S., Weirather J.L., Wolchok J.D. et al.* MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma. Sci Transl Med. 2018 Jul 18; 10(450): pii: eaar3342.

23. *Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinets T.V., Prieto P.A., Vicente D., Hoffman K., Wei S.C., Cogdill A.P., Zhao L. et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science. 2018 Jan 5; 359(6371): 97-103.

24. *Guglielmi G.* How gut microbes are joining the fight against cancer. Nature. 2018 May; 557(7706): 482-484.

25. *Matson V., Fessler J., Bao R., Chongsuwat T., Zha Y., Alegre M.L., Luke J.J., Gajewski T.F.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science. 2018 Jan 5; 359(6371): 104-108.

26. *Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P. et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 2018 Jan 5; 359(6371): 91-97.

27. *Cheng L., Swartz M.D., Zhao H., Kapadia A.S., Lai D., Rowan P.J., Buchholz T.A., Giordano S.H.* Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment — a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 May; 21(5): 800-9.

28. *Krall J.A., Reinhardt F., Mercury O.A., Pattabiraman D.R., Brooks M.W., Dougan M., Lambert A.W., Bierie B., Ploegh H.L., Dougan S.K., Weinberg R.A.* The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy. Sci Transl Med. 2018 Apr 11; 10(436): pii: eaan3464.

29. *Retsky M., Demicheli R., Hrushesky W.J., Forget P., De Kock M., Gukas I., Rogers R.A., Baum M., Sukhatme V., Vaidya J.S.* Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review. Curr Med Chem. 2013; 20(33): 4163-76.

30. *Knott S.R.V., Wagenblast E., Khan S., Kim S.Y., Soto M., Wagner M., Turgeon M.O., Fish L., Erard N., Gable A.L., Maceli A.R., Dickopf S., Papachristou E.K., D'Santos C.S., Carey L.A., Wilkinson J.E., Harrell J.C., Perou C.M., Goodarzi H., Poulogiannis G., Hannon G.J.* Asparagine bioavailability governs metastasis in a model of breast cancer. Nature. 2018 Feb 15; 554(7692): 378-381.

31. *Poillet-Perez L., Xie X., Zhan L., Yang Y., Sharp D.W., Hu Z.S., Su X. et al.* Autophagy maintains tumour growth through circulating arginine. Nature. 2018 Nov; 563(7732): 569-573.

32. *Karsli-Uzunbas G., Guo J.Y., Price S., Teng X., Laddha S.V., Khor S., Kalaany N.Y., Jacks T., Chan C.S., Rabinowitz J.D., White E.* Autophagy is required for glucose homeostasis and lung tumor maintenance. Cancer Discov. 2014 Aug; 4(8): 914-27. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0363. Epub 2014 May 29.

33. *Yang A., Herter-Sprie G., Zhang H., Lin E.Y., Biancur D., Wang X., Deng J., Hai J., Yang S., Wong K.K., Kimmelman A.C.* Autophagy Sustains Pancreatic Cancer Growth through Both Cell-Autonomous and Nonautonomous Mechanisms. Cancer Discov. 2018 Mar; 8(3): 276-287.

34. *Koprivnikar J., McCloskey J., Faderl S.* Safety, efficacy, and clinical utility of asparaginase in the treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Onco Targets Ther. 2017 Mar 6; 10: 1413-1422.

35. *Yau T., Cheng P.N., Chan P., Chan W., Chen L., Yuen J., Pang R., Fan S.T., Poon R.T.* A phase 1 dose-escalating study of pegylated recombinant human arginase 1 (Peg-rhArg1) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Invest New Drugs. 2013 Feb; 31(1): 99-107.

36. *Gonzalez P.S., O'Prey J., Cardaci S., Barthet V.J.A., Sakamaki J.I., Beaumatin F., Roseweir A., Gay D.M., Mackay G., Malviya G., Kania E., Ritchie S. et al.* Mannose impairs tumour growth and enhances chemotherapy. Nature. 2018 Nov; 563(7733): 719-723.

37. *Toy W., Shen Y., Won H., Green B., Sakr R.A., Will M., Li Z., Gala K., Fanning S., King T.A., Hudis C., Chen D., Taran T., Hortobagyi G., Greene G., Berger M., Baselga J., Chandarlapaty S.* ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1439-45. doi: 10.1038/ng.2822. Epub 2013 Nov 3.

38. *Magnani L., Frige G., Gadaleta R.M., Corleone G., Fabris S., Kempe M.H., Vershure P.J., Barozzi I., Vircillo V., Hong S.P., Perone Y., Saini M., Trumpp A. et al.* Acquired CYP19A1 amplification is an early specific mechanism of aromatase inhibitor resistance in ERα metastatic breast cancer. Nat Genet. 2017 Mar; 49(3): 444-450.

39. *Nayar U., Cohen O., Kapstad C., Cuoco M.S., Waks A.G., Wander S.A., Painter C., Freeman S., Persky N.S., Marini L., Helvie K., Oliver N., Rozenblatt-Rosen O. et al.* Acquired HER2 mutations in ER(+) metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies. Nat Genet. 2018 Dec 10. doi: 10.1038/s41588-018-0287-5.

40. *Razavi P., Chang M.T., Xu G., Bandlamudi C., Ross D.S., Vasan N., Cai Y., Bielski C.M., Donoghue M.T.A., Jonsson P., Penson A,. Shen R., Pareja F., Kundra R., Middha S., Cheng M.L. et al.* The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. Cancer Cell. 2018 Sep 10; 34(3): 427-438.

41. *Pan H., Gray R., Braybrooke J., Davies C., Taylor C., McGale P., Peto R., Pritchard K.I., Bergh J., Dowsett M., Hayes D.F.; EBCTCG.* 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017 Nov 9; 377(19): 1836-1846.

42. *Golden E.B., Chhabra A., Chachoua A., Adams S., Donach M., Fenton-Kerimian M., Friedman K., Ponzo F., Babb J.S., Goldberg J., Demaria S., Formenti S.C.* Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. Lancet Oncol. 2015 Jul; 16(7): 795-803.

43. *Formenti S.C., Rudqvist N.P., Golden E., Cooper B., Wennerberg E., Lhuillier C., Vanpouille-Box C., Friedman K. et al.* Radiotherapy induces responses of lung cancer to CTLA-4 blockade. Nat Med. 2018 Dec; 24(12): 1845-1851. doi: 10.1038/s41591-018-0232-2. Epub 2018 Nov 5.

44. *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. et al.* Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018 Feb 23; 359(6378): 926-930.

45. *Kaiser J.* "Liquid biopsy" for cancer promises early detection. Science. 2018 Jan 19; 359(6373): 259.

46. *Kalinich M., Haber D.A.* Cancer detection: Seeking signals in blood. Science. 2018 Feb 23; 359(6378): 866-867. doi: 10.1126/science.aas9102.

47. *Chanock S.J.* The paradox of mutations and cancer. Science. 2018 Nov 23; 362(6417): 893-894.

48. *Desai P., Mencia-Trinchant N., Savenkov O., Simon M.S., Cheang G., Lee S., Samuel M., Ritchie E.K., Guzman M.L., Ballman K.V., Roboz G.J., Hassane D.C.* Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. Nat Med. 2018 Jul; 24(7): 1015-1023.

49. *Martincorena I., Fowler J.C., Wabik A., Lawson A.R.J., Abascal F., Hall M.W.J., Cagan A., Murai K., Mahbubani K., Stratton M.R., Fitzgerald R.C. et al.* Somatic mutant clones colonize the human esophagus with age. Science. 2018 Nov 23; 362(6417): 911-917.

50. *Seehawer M., Heinzmann F., D'Artista L., Harbig J., Roux P.F., Hoenicke L., Dang H., Klotz S., Robinson L., Doré G., Rozenblum N., Kang T.W., Chawla R. et al.* Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer. Nature. 2018 Oct; 562(7725): 69-75.

51. *Pikarsky E.* Neighbourhood deaths cause a switch in cancer subtype. Nature. 2018 Oct; 562(7725): 45-46. doi: 10.1038/d41586-018-06217-3.

52. *Anderson N.D., de Borja R., Young M.D., Fuligni F., Rosic A., Roberts N.D., Hajjar S., Layeghifard M., Novokmet A., Kowalski P.E., Anaka M., Davidson S., Zarrei M., Id Said B., Schreiner L.C., Marchand R., Sitter J., Gokgoz N., Brunga L. et al.* Rearrangement bursts generate canonical gene fusions in bone and soft tissue tumors. Science. 2018 Aug 31; 361(6405): pii: eaam8419.

53. *Imielinski M., Ladanyi M.* Fusion oncogenes-genetic musical chairs. Science. 2018 Aug 31; 361(6405): 848-849.

54. *Ben-Aroya S., Levanon E.Y.* A-to-I RNA Editing: An Overlooked Source of Cancer Mutations. Cancer Cell. 2018 May 14; 33(5): 789-790.

55. *Peng X., Xu X., Wang Y., Hawke D.H., Yu S., Han L., Zhou Z., Mojumdar K., Jeong K.J., Labrie M., Tsang Y.H. et al.* A-to-I RNA Editing Contributes to Proteomic Diversity in Cancer. Cancer Cell. 2018 May 14; 33(5): 817-828.

56. *Bielski C.M., Zehir A., Penson A.V., Donoghue M.T.A., Chatila W., Armenia J., Chang M.T., Schram A.M., Jonsson P., Bandlamudi C., Razavi P., Iyer G., Robson M.E., Stadler Z.K. et al.* Genome doubling shapes the evolution and prognosis of advanced cancers. Nat Genet. 2018 Aug; 50(8): 1189-1195.

57. *Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H. et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012 Jun 28; 366(26): 2443-54. doi: 10.1056/NEJMoa1200690. Epub 2012 Jun 2.

58. *Robinson D.R., Wu Y.M., Vats P., Su F., Lonigro R.J., Cao X., Kalyana-Sundaram S., Wang R., Ning Y., Hodges L., Gursky A., Siddiqui J., Tomlins S.A. et al.* Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. Nat Genet. 2013 Dec; 45(12): 1446-51.

© Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко, 2019
УДК [06.05Нобель:61]"2018"
ББК 51.1(0)ж.п7
DOI: 10.31917/2001011

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

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ПО МЕДИЦИНЕ 2018

Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко

2018 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE

Ф.В. Моисеенко
Доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com.

В.М. Моисеенко
Доктор медицинских наук, профессор, директор.

F.V. Moiseenko
Doctor of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, St. Petersburg, Leningradskaya st., 68A.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com.

V.M. Moiseyenko
Doctor of Medicine, Professor, Director.

Нобелевская премия уже на протяжении более чем ста лет является признанием высочайшего социального и научного значения, сделанного ученым, открытия. В 2018 году премия была получена учеными, выявившими фундаментальные опухолевые механизмы, блокирующие реализацию противоопухолевого эффекта иммунной системы. Данная статья посвящена истории этого великого открытия, его роли для клинической онкологии, а также принципиальным вопросам, которые еще предстоит решить.
Ключевые слова: *рак, противоопухолевое лечение, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек.*

During more than one hundred years The Nobel Prize remains the recognition of the major advance of great social and fundamental importance. 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded for the discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation. This article describes the history of the discovery and its role for clinical oncology as far as the questions that should still be solved.
Keywords: *cancer, treatment, immunotherapy, checkpoint inhibitors.*

Нобелевская премия уже на протяжении более чем ста лет является признанием высочайшего социального и научного значения, сделанного ученым, открытия. Тем не менее, практически всегда, присуждение премии происходит тогда, когда сделанные выводы применены и получили практическую реализацию. Важно отметить, что кроме гениальных выводов, сделанных авторами, их формированию предшествовали поколения исследователей и огромный объем работы, без которой формирование правильного понимания новых законов природы было бы невозможно.

В 2018 году Нобелевская премия была присуждена за инновационный метод лечения рака, основанный на манипуляции механизмами торможения противоопухолевой активации иммунной системы.

Джеймс Аллисон (James Allison) был выдвинут на премию за идентификацию CTLA-4 – протеина функцией которого является торможение активированных Т-лимфоцитов на этапе клональной экспансии. Синтезированное при его участии антитело продемонстрировало уникальную эффективность на мышиных моделях и впоследствии было изучено у людей, где его эффективность была подтверждена. Независимо от него Тасуку Хонго (Tasuku Honjo) открыл на поверхности Т-лимфоцитов протеин названный PD-1, активация которого лигандами PD-L1 и PD-L2 инициирует торможение в активированных эффекторных лимфоцитах.

Любопытно, что иммунная система и возможности ее использования для борьбы со злокачественными опухолями притягивали внимание как клинических специалистов, так и экспериментаторов на протяжении многих десятков лет. В течение последних лет, когда довольно быстро по меркам клинической онкологии расширяется число показаний для «иммунотерапии», бессчетное число раз обращалось внимание на то, что эти манипуляции с иммунной системой является еще и самым старым подходом для системного воздействия на опухолевые клетки. Так, еще в конце XIX века Вильям Кули американский хирург, специализирующийся на костной патологии, во время изучения историй болезни пациентов со злокачественными опухолями, которые получали лечение в Нью-Йорке (США), обнаружил один интересный случай. У одного из пациентов с неоперабельной опухолью головы и шеи наблюдался полный регресс образований после появления рожистого воспаления. Со времени этого чудесного излечения к тому моменту прошло уже 7 лет, тем не менее, Вильям Коли смог разыскать этого пациента, проживавшего в то время на Манхеттене. Осмотр подтвердил отсутствие признаков опухоли – другими словами излечение от опухолевого процесса. Это наблюдение сподвигло врача на попытку лечения злокачественных новообразований введением живых стрептококковых бактерий. Одним из первых пациентов, получивших экспериментальное лечение, стал 30-летний пациент с саркомой. Результатом манипуляции также явилось излечение, что подтвердило гипотезу. К сожалению, дальнейшие попытки были далеко не всегда настолько же удачными, и часть пациентов погибала от активного системного воспаления, а часть от отсутствия уменьшения опухоли. За время своей работы Вильям Коли пролечил 898 пациентов. Наибольший резонанс получили представленные в 1935 году на собрании Королевской Коллегии Хирургов в Англии данные 5-летней выживаемости больных с неоперабельными карциномами. Для различных видов опухолей этот показатель составил от 34% до 73%. Тем не менее, после смерти Коли применение его вакцины постепенно сошло на нет, что было связано в первую очередь не с появлением химио и радиотерапии, а с отсутствием понимания механизма действия вакцины у специалистов того времени.

Как уже отмечалось выше, взаимодействие иммунной системы и опухоли изучалось на протяжении довольно длительного времени. Первые предпосылки были получены еще в начале XX века Полом Эрлихом, идеи которого были развиты Люисом Томасом. Последний предположил, что вновь появляющиеся опухолевые клетки могут нести на своей поверхности специфические опухолевые нео-антигены, которые и являются маркерами уничтожения для иммунной системы. Эти и другие наблюдения легли в основу гипотезы иммунного надзора за опухолью, которую в 1957 году сформулировал сэр Ф.М. Бурнетт (Macfariane Burnett 1899–1985). В своей гипотезе Бурнетт предположил, что большинство клеток с теми или иными мутациями уничтожаются иммунной системой сразу при их появлении. Тем не менее, отдельные клетки могут быть не замечены иммунной системой, что позволяет им существовать. Тем не менее, на протяжении нескольких десятилетий доминировала идея о том, что иммунная система не уничтожает опухолевые клетки, потому что они не являются для организма чужеродными. Надо сказать, что в середине прошлого века были наблюдения как подтверждающие, так и опровергающие эту теорию. Не углубляясь в детали, можно сказать, что ошибочное представление об отсутствии взаимодействия опухоли и иммунной системы являлось следствием несовершенства экспериментальных животных моделей, применявшихся для изучения этих взаимодействий. Наконец в начале XXI века была предложена современная теория взаимодействия опухоли и иммунной системы. Она постулировала, что это взаимодействие имеет три этапа. На первом, все клетки, распознающиеся как чужеродные, уничтожаются NK, CD4+ и CB8+ клетками (1). Второй этап соответствует эквилибриуму между иммунными и опухолевыми клетками, когда иммунная система не может полностью уничтожить опухоль, но и уничтожает большую часть дочерних опухолевых клеток. И наконец, третий этап – этап ухода опухоли из-под надзора, соответствующий появлению клинического роста очагов. С клинической точки зрения, наибольшее значение имеет именно третий этап, на котором происходит селекция клонов, которые будут определять рост опухоли в будущем. При этом селекция этих вариантов направлена на снижение или потерю экспрессии неоантигенов, усиление механизмов защиты, а также формирование иммуносуппрессивного микроокружения.

Формирование активирующего сигнала иммунной системе начинается с двух сигналов, которые должны были способствовать распознаванию своих и «чужих»

антигенов. Эта модель описывает активацию наивных Т-лимфоцитов при встрече с антигеном. В соответствие с этой моделью для эффективной активации требуется два сигнала от антиген-презентирующих клеток. Первый сигнал подтверждает специфичность иммунного ответа и вовлекает распознавание антигена обеспечиваемого взаимодействием комплекса антигенного пептида и комплекса гистосовместимости с Т-клеточным рецептором лимфоцита, обычно генерирующийся при соединении CD28 на поверхности Т-лимфоцита с B7-1/B7-2 лигандом на антиген-презентирующейся клетке. Второй, независимый от антигена сигнал, является «костимуляторным», доставляется костимуляторными молекулами, экспрессируемыми на антигенпрезентирующих клетках вскоре после активации (обычно в течение 10 минут), в Т-лимфоците начинается синтез и экспрессия на поверхности CTLA-4, который связывает B7 с большей аффинностью, чем CD28. В случае, когда Т-лимфоцит получает только один сигнал, активации не происходит. Таким образом, CTLA-4 является эндогенным негативным регулятором активированных Т-клетками иммунных ответов – своеобразным «тормозом» иммунной системы, предназначенным для ограничения ее активности.

На ранних этапах изучения ипилимумаба были получены данные о результатах его одно- и многократного введения, комбинирования с лучевой терапией, пептидными вакцинами, цитостатической терапией [2, 3]. Были получены сигналы о его эффективности у больных диссеминированной меланомой, кастрационнорезистентным раком предстательной железы в комбинации с лучевой терапией. Любопытно, что для нового класса препаратов регистрировались доселе невиданные проявления токсичности, связанные с локальной неограниченной активацией иммунологического ответа. При этом эти события с различной частотой регистрировались в различных системах и органах, например, толстом кишечнике, печени, щитовидной железе, легких. Важно отметить, что в связи с принципиальной новизной данного класса препаратов, методы, которые использовались для исследования и регистрации эффективности цитостатических или таргетных препаратов оказались скомпрометированы. Так, в одном из выступлений, состоявшихся в рамках конгресса Американской ассоциации клинической онкологии, Д. Аллисон рассказал об одной из первых пациенток, включенных в исследование ипилимумаба на этапе субоптимальной дозы 0,1 мг/кг. После одного введения низкой дозы препарата у больной наблюдался полный регресс, который продолжался до момента выступления уже более 10-ти лет. Кроме того, на фоне расширения клинического применения терапии ипилимумабом накапливались примеры «парадоксальных» с точки зрения цитостатической терапии эффектов. Так, на фоне терапии ингибитором CTLA-4 у некоторых больных регресс появлялся после начального увеличения размеров очагов или появления новых очагов, в других ситуациях регресс опухоли иногда регистрировался через 6–12 мес. после начала лечения; а у части больных наблюдались длительные (>1 года) стабилизации заболевания с постепенным уменьшением размеров очагов [4]. Это частное наблюдение, вне всякого сомнения, обозначает проблему чувствительности и резистентности, которая по-новому встает с появлением данных препаратов, направленных не на опухолевые клетки. Для адекватной регистрации объективных ответов классическая шкала RECIST 1.1 была адаптирована и получила несколько модификаций (irRC, iRECIST) [5].

Обсуждая клиническую эффективность ипилимумаба нельзя не затронуть его особенное влияние на показатели выживаемости больных. Именно появление значимой доли больных, проживших без прогрессирования болезни от 3–5 лет после терапии ипилимумабом, значимо отличало этот лечебный подход от существовавших ранее. Действительно, случаи длительных стабилизаций, длительных полных регрессов неоперабельных опухолей на фоне различных вариантов лечения, а также спонтанные регрессы образований без лечения описаны на протяжении последних десятилетий [6]. Применение направленного и обоснованного метода активации иммунной системы против опухоли позволяло достичь относительно стабильных результатов 3-летней выживаемости, которые, например, для злокачественной меланомы кожи, достигали 20–26% [7]. Можно предположить, что именно появление статистически значимого процента излечений ранее смертельного заболевания заставило больных поверить в этот метод противоопухолевого лечения.

Кроме описанных выше ранних исследований к настоящему моменту проведено большое число крупных рандомизированных работ по изучению роли ипилимумаба в лечении различных неоперабельных опухолей. В частности, комбинация с ингибиторами PD-1, о которых будет сказано позднее, показала существенно большую эффективность относительно монотерапии каждым из этих препаратов [8, 9].

Открытие CTLA-4 привело к важному переосмыслению концепции о возможности использования иммунотерапии для противоопухолевого лечения. На смену попыткам активации пришло понимание необходимости воздействия на сигналы дезактивирующие эффекторные клетки. Наряду с исследованием CTLA-4 в 90-х годах проводились параллельные исследования другого «пути» – PD-1/ PD-L1, взаимодействие на которым, как показали последующие исследование играет важнейшую роль в поддержании баланса между невосприимчивостью и аутоимунными механизмами, вирусной активацией.

Вторым участником Нобелевской премии по медицине 2018 стал профессор Хонью. При его

непосредственном участии был открыт один из механизмов, с помощью которого опухоль подавляет уже активированные лимфоциты непосредственно в микроокружении. В 1992 году PD-1 (programmed cell death 1 – рецептор программируемой смерти 1) был идентифицирован как молекула, участвующая в развитии апоптоза [10]. В университете Киото Тасуку Хонью с коллегами в попытке выделить молекулы важные для апоптоза методом субстрактивно-гибридизационного анализа выявили PD-1, которая присутствовала во всех исследованных клеточных линиях. Тем не менее, ее гиперэкспрессия не влияла на уровень апоптоза в исследованных клеточных линиях [11]. Спустя 7 лет, в 1999 году, эта же группа показала, что PD-1 является негативным регулятором иммунного ответа. Важно отметить, что в экспериментальных моделях дефицит CTLA-4 приводил к быстрому развитию системных аутоиммунных процессов, в тоже время дефицит PD-1 также повышал вероятность системной красной волчанки, аутоимунного гломерулонефрита и прочих состояний, которые, однако, носили спонтанный характер. Параллельно с основным открытием рецептора, несколько групп идентифицировали лиганд программируемой смерти 1 (PD-L1), который подавляет Т-лимфоцитарный иммунный ответ (Dong et al., 1999, #31127; Freeman et al., 2000, #49825; Greenwald et al., 2005, #87263). Нельзя не обратить внимание на то, что, несмотря на совершенно отличную локализацию в тканях, PD-1 идентичен CTLA-4 по структуре на 21–33%. Нарастание экспрессии PD-L1 и PD-L2 на поверхности антигенпрезентирующих клеток после экспозиции к интерферону-гамма, а также экспрессия PD-L1 на опухолевых клеточных линиях и первичных опухолевых культурах привели к гипотезе, что ингибирование PD-1: PD-L1/2 может индуцировать противоопухолевый эффект (Latchman et al., 2001, #35498). Эта гипотеза получила подтверждение в эксперименте с клеточной линией мышиной мастоцитомой, которая подавляла цитолитическую активность CD8+ Т-лимфоцитов за счет активации PD-1 [12].

Ингибиторы PD/ PD-L1, появившиеся на горизонте клинического изучения несколько позднее ипилимумаба и тремелимумаба, оказались даже более удобными в клиническом применении.

Многочисленные исследования позволили FDA к текущему моменту зарегистрировать те или иные ингибиторы PD-1/ PD-L1 для 9-ти различных видов опухолей. Любопытно, что этот класс препаратов оставался эффективным даже в случае неэффективности антиCTLA4. Так, в исследовании KEYNOTE-001 частота объективных ответов в группе, не получавшей лечение, составила 45%, в то время как в группе с прогрессированием на фоне ипилимумаба – 34% [13]. Кроме того, пятилетняя выживаемость для больных, получивших терапию пембролизумабом, составила 29%.

В прямом сравнении, проведенном в рамках многоцентрового рандомизированного исследования KEYNOTE-006, анти-PD-1 подход на примере пембролизумаба оказался более эффективным нежели анти-CTLA-4 (ипилимумаб) [14].

Предиктивные маркеры

Как уже отмечалось выше, сомнений в том, что имуннологический подход уже изменил и еще существенно повлияет на ландшафт лекарственной терапии злокачественных опухолей нет. Тем не менее, в равной степени не вызывает сомнений и то, что имеющиеся на сегодняшний день в арсенале препараты помогают далеко не всем пациентам, даже при тех опухолях, которые можно рассматривать как иммунокомпетентные (например, меланома и рак почки). В нескольких крупных исследования, проведенных в последнее время, выявлены подгруппы пациентов, нечувствительных к ингибиторами контрольных точек, равно как и эффект от их применения без селекции пациентов также оставляет желать лучшего [15, 16]. Существенным подспорьем в этой связи могли бы стать предиктивные маркеры, которые позволили бы выделить пациентов, чувствительных к имеющимся препаратам или наоборот исключить из этого лечения потенциально нечувствительных пациентов.

На сегодняшний день выделено несколько факторов, опираясь на которые можно лишь попытаться повысить эффективность препаратов.

Первым и наиболее распространенным предиктивным маркером является экспрессия PD-L1. На настоящий момент в мире для клинического использования одобрено 4 набора для ИГХ оценка уровня экспрессии PD-L1: Dako 28-8 для ниволюмаба при НМРЛ и меланоме, DAKO 22C3 для пембролизумаба при НМРЛ, Ventana SP142 для атезолизумаба при НМРЛ и уротелиальной карциноме и Ventana SP263 для дурвалюмаба при уротелиальных опухолях [17]. Подобное разнообразие методов для оценки уровня искомого маркера на первом этапе было вполне объяснимо с коммерческой точки зрения, а также существенно облегчало продвижение конкретного препарата. Тем не менее, довольно скоро стало очевидно, что основную проблему представляет наличие опухолевого материала, и его трата на оценку одного и того же маркера различными тест-системами зачастую не представляется возможной. В связи с этим было инициировано сразу несколько исследований, направленных на «гармонизацию» тест-систем и различных диагностических антител. Одним из первых таких исследований стала работа BLUEPRINT, которая показала, что 22C3, 28-8, SP263 обладают сходным уровнем окрашивания опухолевых клеток, в то время как SP142 демонстрирует меньшую диагностическую чувствительность. Другим наблюдением, сделанным в работе, была существенно большая вариабельность

получаемых при исследовании окраски иммунокомпетентных клеток результатов.

Критика экспрессии PD-L1 как маркера основывается на том, что в случае спонтанной (вызванной мутациогенезом) или индуцированной изменениями внутриклеточных сигнальных каскадов данный маркер не будет отражать предсуществование реального противоопухолевого иммунитета, который был заблокирован индукцией экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Клиническим примером того, что наличие экспрессии PD-L1 не всегда отражает реальную ситуацию, является значимая частота объективных ответов на фоне анти-PD-1 терапии у больных без экспрессии PD-L1 [18]. На этом фоне прямое исследование предсуществования акцивации иммунной системы, например, методом выделения субпопуляций лимфоцитов, оценки их активационного статуса и идентификации мишени на поверхности опухолевых клеток методом секвенирования Т-клеточного рецептора является крайне трудоемким, длительным и дорогостоящим методом. На основании теоретических предположений можно предположить, что на этапе ухода от иммунологического надзора опухолевые клетки как один из вариантов могут начинать использовать методы подавления активированных Т-лимфоцитов. Так или иначе, суррогатным маркером, позволяющим с определенной вероятностью предсказывать существование противоопухолевого иммунитета, может быть мутационная нагрузка. Первое сообщение о связи мутационной нагрузки и длительности эффекта от терапии ипилимумабом были получены для меланомы [19]. Одним из последних подтверждений роли мутационной нагрузки в реализации противоопухолевого иммунитета были получены в Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью Йорк, Нью Йорк, США). Мутационная нагрузка была оценена с помощью панели таргетного секвенирования следующего поколения MSK-IMPACT на когорте из 1 662 человек, получавших терапию ингибиторами контрольных точек [20, 21]. При этом, единственной локализацией, где наблюдалась противоположная закономерность стали глиобластомы. Важно отметить, что до настоящего момента в странах с ограниченными финансовыми ресурсами определение мутационной нагрузки, возможное лишь с использованием того или иного варианта секвенирования следующего поколения, практически невозможно. Поэтому крайне высокую роль приобретают методы детекции различных маркеров, ассоциированных с высоким числом мутаций. Одним из таких маркеров является микросаттелитная нестабильность, возникновение которой определяется нарушениями работы системы коррекции неспаренных оснований, которая в свою очередь является пострепликативной системой, активируемой неправильным инкорпорированном нуклеотидов во вновь синтезируемую цепочку [22].

Гиперпрогрессирование

Нет никаких сомнений, что анти-PD-1 и анти-PD-L1 терапия могут приводить к долгосрочным эффектам у пациентов с совершенно различными опухолями: от лимфомы Ходжкина до опухолей толстой кишки, ассоциированных с наличием нарушений в механизмах коррекции неспаренных оснований. Тем не менее, уже на протяжении нескольких лет на фоне большого числа пациентов, получающих различные варианты терапии ингибиторами контрольных точек, появлялись ранние сигналы о том, что скорость роста опухоли может резко увеличиваться после экспозиции к ингибиторам контрольных точек. На ранних этапах подобные сообщения носили единичный характер. Так, могло наблюдаться резкое ухудшение состояния больного в течение нескольких недель после начала терапии одним из PD-1 ингибиторов, несмотря на 10 линий лекарственной терапии в течение 7-ми лет до этого.

Постепенно, с ростом объема накопленного клинического материала о лечении различных опухолей данной группой препаратов, начали появляться более систематические данные о частоте и характеристиках этого феномена. Так, было установлено, что феномен гиперпрогрессирования может встречаться практически при всех злокачественных опухолях, а его частота колеблется от 8% до 29% для опухолей головы и шеи на фоне терапии ниволюмабом [23, 24]. Для больных с выявленным гиперпрогрессированием заболевания, в противоположность псевдопрогрессированию, отдаленные показатели выживаемости оказались очень плачевными – <3 мес. [25].

Подтверждения возможному ухудшению течения заболевания у части пациентов были выявлены также и в последующих крупных рандомизированных исследования для НМРЛ (Check Mate 057), опухолей головы и шеи (Check Mate 141) и уротелиальной карциномы (Keynote 045 bIMvigor 2011). В этих исследованиях наблюдался перекрест кривых выживаемости между группой иммунотерапии и цитостатической терапии, что, например, в исследовании KEYNOTE-010, включившем группы сравнения доцетаксела и ниволюмаба у больных НМРЛ, уже получивших первую линию терапии с препаратами платины, в течение первых 3–6 месяцев существенно меньше случаев прогрессирования и гибели от опухоли наблюдалось именно в группе доцетаксела. В равной степени, в нескольких последних исследованиях было установлено, что у небольшой части пациентов сразу после начал терапии ингибиторами контрольных точек может наблюдаться «вспышка опухолевого роста» – другими словами резкое ускорение деления опухолевых клеток [24, 26]. В этом контексте «гиперпрогрессирование» понимается как быстрое прогрессирование заболевания вскоре после начала терапии.

На настоящий момент окончательного понимания природы этого феномена не достигнуто. Тем не менее,

идентифицировано несколько биологических механизмов, которые могут участвовать в его реализации. Среди них механизмы первичной резистентности к иммунотерапии – потеря экспрессии антигенов, прекращение презентации антигенов, через потерю экспрессии HLA или других участников презентации антигенов, постоянная экспрессия продуктов гена, кодирующего PD-L1, или потеря восприимчивости Т-лимфоцитов к стимулирующим сигналам извне за счет альтераций молекул, составляющих сигнальный каскад IFNгамма, в частности JAK1/2 [27].

Одной из последних версий, объясняющих причины гиперпрогрессирования на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, является гипотеза об активации опухолеассоциированных макрофагов при взаимодействии с Fc фрагментом анти-PD-1 лечебного антитела (Lo Russo et al., 2019, #45382)). Авторы исследовали когорту из 187 больных НМРЛ, которые получали лечение ингибиторами контрольных точек. Из них гиперпрогрессирование в соответствие с критериями, выбранными авторами, было выявлено у 25% пациентов. Опухоли больных с гиперпрогрессированием были обогащены опухолеассоциированными макрофагами М2, характеризующимися экспрессией CD163+CD33+PD-L1+, которые могли стимулироваться Fc фрагментами IgG2a анти-PD-1.

Однозначно можно констатировать, что определение механизмов и причин феномена гиперпрогрессирования еще далеко от окончания.

Причины первичной и вторичной (приобретенной) резистентности

Как уже отмечалось выше, несмотря на невиданные ранее по длительности и «глубине» ответы, значимая часть больных не отвечает на существующие варианты иммунотерапевтического воздействия (первичная резистентность), а у части – происходит прогрессирование заболевания на фоне или после окончания лечения (приобретенная резистентность). Причин, которые определяют нечувствительность опухолевых клеток к цитотоксичности активированных лимфоцитов, которые и реализуют противоопухолевый эффект, уже сейчас идентифицировано достаточно много [28, 29]. Их условно разделяют на связанные с опухолевыми клетками и несвязанные. И те и другие могут присутствовать в ткани опухоли до начала лечения и определять первичную резистентность, а могут появляться после первоначально эффекта и опосредовать приобретенную резистентность.

Причины, лежащие внутри опухолевых клеток, представлены целым набором молекулярных нарушений, которые могут прямо или косвенно влиять на взаимодействие опухолевых клеток с иммунной системой. Так, активация сигнального каскада MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) приводит к повышению продукции кроме прочих значимых субстанций, также и VEGF и ИЛ-8, которые снижают рекрутинг и активность Т-лимфоцитов [30]. Вторым примером давно известных молекулярных нарушений, выявление которых приобретает новое значение в свете более низкой чувствительности опухолей их несущих к иммунотерапии, можно выделить потерю экспрессии PTEN, которая связана с активацией сигнального каскада PI3K. Данное нарушение выявлено с различной частотой практически при всех видах опухолей. Например, при меланомах подобные изменения, ассоциированные с резистентностью к ингибиторам контрольных точек, выявлены в 30% случаев [31]. Любопытно, что имеющиеся данные лишь говорят о более высокой частоте «невоспаленных» опухолей среди образований с делецией PTEN, а также более низком уровне инфильтрации CD8+ Т-лимфоцитами. Внутриклеточные сигнальные каскады могут взаимодействовать с эффективностью иммунотерапевтических препаратов и через Т-лимфоциты. Так, существенно более низкая чувствительность к иммунотерапии описана для опухолей, характеризующихся стабилизацией бета-катенина, который, не деградируясь в силу определенных нарушений, приводит к постоянной активации WNT [32].

Опухолевые клетки, экспрессирующие на поверхности иммуносуппрессивные лиганды, как, например, PD-L1, могут активно угнетать опосредованный Т-лимфоцитами иммунный ответ. Амплификация локуса 9-й хромосомы, который содержит два лиганда к PD-1 – PD-L1 и PD-L2, а также молекулы участников сигнального каскада интерферона-гамма JAK2, приводит к формированию так называемого PDJ ампликона [33, 34]. PDJ амплифицирован в клетках Рид-Березовского-Штернберга при лимфоме Ходжкина, где эффективность терапии ингибиторами PD-1 составляет более 80% даже у больных рефрактерных ко все возможным вариантам лечения, включая высокодозные режимы цитостатической терапии [33]. Установлены также и другие генетические нарушения, которые могут приводить к постоянной экспрессии PD-L1. Среди них делеции PTEN и/или мутации PI3K/AKT, мутации EGFR, гиперэкспрессия MYC и многие другие. На настоящий момент неизвестно, будет ли повышенная экспрессия PD-L1 в этих ситуациях предиктивным маркером чувствительности к терапии ингибиторами контрольных точек.

В первичной, адаптивной и приобретенной резистентности определенную роль играет также сигнальный каскад интерферона-гамма [35–37]. Любопытно, что данный сигнальный каскад имеет как положительное, так и негативное влияние на активацию противоопухолевого иммунного ответа.

Относительно недавно, как один из факторов резистентности был идентифицирован сигнальный каскад интерферона-гамма. Важно, что этот каскад с одной стороны стимулирует противоопухолевый иммунитет, а с другой – его подавляет. Так, интерферон-гамма, продуцируемый опухолеспецифичными

Т-лимфоцитами, активированными против антигена на опухолевых клетках, реализует эффективный противоопухолевый иммунитет через усиление антигенной презентации, которая происходит через усиление экспрессии в частности комплекса гистосовместимости, вовлеченного в презентацию антигенов; привлечение других имунокомпетентных клеток, а также через прямой анти-пролиферативный и проапаптотический эффект на опухолевые клетки (Benci et al., 2016, #29009; Platanias, 2005, #81676; Shankaran et al., 2001, #75084). Одним из механизмов ухода от противоопухолевого влияния сигнального каскада интерферона-гамма является негативная регуляция молекул, вовлеченных в передачу сигнала, который идет от рецептора интерферона гамма, через JAK1/2 и другие молекулы. В равной мере к похожим событиям, негативно отражающимся на чувствительности опухолевых клеток к иммунокомпетентным клеткам, могут приводить и эпигенетическая модификация ДНК ((Karpf and Jones, 2002, #56282; Kim and Bae, 2011, #80622).

Среди факторов, которые определяют возможность ответа опухоли на иммунотерапевтическое воздействие, присутствуют и факторы, находящиеся в микроокружении опухоли. Наиболее важными из них является клеточный состав микроокружения. Так, присутствие регуляторных Т-клеток (Tregs), характеризующихся экспрессией FoxP3 транскрипционного фактора, играет ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза и предотвращении развития аутоимунных реакций (Rudensky, 2011, #80648)). Более чем 40 лет назад было показано, что Т-регуляторные клетки могут подавлять эффекторные Т-лимфоциты секрецией отдельных блокирующих цитокинов, например, интерлейкина-10, интерлейкина-35, опухоленекротизирующего фактора-бета или прямым межклеточным взаимодействием. Имеющиеся в литературе данные говорят о том, что многие опухоли, нечувствительные к терапии ингибиторами контрольных точек, обильно инфильтрированы Т-регуляторными клетками. Также в опухолевом микроокружении присутствуют опухолеассоциированные макрофаги, которые взаимодействуют с иммунным ответом. Макрофаги представлены двумя типами – М1, которые способствуют усилению противоопухолевого иммунитета, и М2, которые обладают проопухолевыми свойствами (Chanmee et al., 2014, #31522). Кроме многочисленных данных о влиянии макрофагов на течение заболевания, его химиочувствительность, отдельные результаты свидетельствуют о том, что макрофаги могут напрямую подавлять эффекторные Т-лимфоциты через PD-L1, в частности при гепатоцеллюлярной карциноме [38].

Суммируя все сказанное выше, нельзя не обратить внимание на то, что ни один из описанных механизмов не позволяет предсказать клинический ответ опухоли на терапию ингибиторами контрольных точек. Данное наблюдение подтверждает необходимость дальнейшего совершенствования наших представлений о механизмах, противодействующих противоопухолевому действию иммунной системы.

В заключение важно сказать, что открытие контрольных точек иммунного ответа и препаратов, позволяющих воздействовать на него, является, вне всякого сомнения, одним из важнейших открытий, сделанных в онкологии. Несмотря на то, что развитие этого направления находиться еще в самом начале, присутствие большого числа неотвеченных вопросов, разблокирование иммунной системы против опухоли уже сейчас дает надежду многим пациентам на длительную ремиссию и возможно излечение от злокачественных опухолей.

Список литературы

1. *Gasser S., Raulet D.H.* The DNA damage response arouses the immune system. // Cancer Res. – 2006. – № 66(8). – P. 3959–3962.
2. *Weber J.S. et al.* Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. // J Clin Oncol. – 2008. – № 26(36). – P. 5950–5956.
3. *Phan G.Q. et al.* Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2003. – № 100(14). – P. 8372–8377.
4. *Wolchok J.D.* et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. // Ann N Y Acad Sci. – 2013. – № 1291. – P. 1–13.
5. *Wolchok J.D. et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. // Clin Cancer Res. – 2009. – № 15(23). – P. 7412–7420.
6. *Brendan O., Caryle H.* Spontaneous Remission. – 1993.
7. *Schadendorf D. et al.* Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. // J Clin Oncol. – 2015. – № 33(17). – P. 1889–1894.
8. *Wolchok J.D. et al.* Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. // N Engl J Med. – 2017. – № 377(14). – P. 1345–1356.
9. *Hellmann M.D. et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. // N Engl J Med. – 2018. – № 378(22). – P. 2093–2104.

10. *Ishida Y. et al.* Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. // EMBO J. – 1992. – № 11. – P. 3887–3895.
11. *Agata Y. et al.* Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. // Int Immunol. – 1996. – № 8(5). – P. 765–772.
12. *Iwai Y. et al.* Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2002. – № 99(19). – P. 12293–12297.
13. *Hamid O. et al.* Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. // Ann Oncol. – 2019.
14. *Robert C. et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. // N Engl J Med. – 2015. – № 372(26). – P. 2521–2532.
15. *Powles T. et al.* Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor 211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. // Lancet. – 2018. – № 391(10122). – P. 748–757.
16. *Carbone D.P. et al.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med. – 2017. – № 376(25). – P. 2415–2426.
17. *Hirsch F.R. et al.* PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. // J Thorac Oncol. – 2017. – № 12(2). – P. 208–222.
18. *Shen X., Zhao B.* Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. // BMJ. – 2018. – № 362. – P. k3529.
19. *Snyder A. et al.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. // N Engl J Med. – 2014. – № 371(23). – P. 2189–2199.
20. *Cheng D.T. et al.* Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology. // J Mol Diagn. – 2015. – № 17(3). – P. 251–264.
21. *Samstein R.M. et al.* Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. // Nat Genet. – 2019. – № 51(2). – P. 202–206.
22. *Genschel J. et al.* Isolation of MutSbeta from human cells and comparison of the mismatch repair specificities of MutSbeta and MutSalpha. // J Biol Chem. – 1998. – № 273(31). – P. 19895–19901.
23. *Champiat S. et al.* Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/ PD-L1. // Clin Cancer Res. – 2017. – № 23(8). – P. 1920–1928.
24. *Saâda-Bouzid E. et al.* Hyperprogression during anti-PD-1/ PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. // Ann Oncol. – 2017. – № 28(7). – P. 1605–1611.
25. *Ferrara R. et al.* Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/ PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. // JAMA Oncol. – 2018. – № 4(11). – P. 1543–1552.
26. *Strannegård Ö., Thorén F.B.* Opposing effects of immunotherapy in melanoma using multisubtype interferon-alpha – can tumor immune escape after immunotherapy accelerate disease progression. // Oncoimmunology. – 2016. – № 5(3). – P. e1091147.
27. *Knorr D.A., Ravetch J.V.* Immunotherapy and Hyperprogression: Unwanted Outcomes, Unclear Mechanism. // Clin Cancer Res. – 2019. – № 25(3). – P. 904–906.
28. *Sharma P. et al.* Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. // Cell. – 2017. – № 168(4). – P. 707–723.
29. *Jenkins R.W., Barbie D.A., Flaherty K.T.* Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. // Br J Cancer. – 2018. – № 118(1). – P. 9–16.
30. *Liu C. et al.* BRAF inhibition increases tumor infiltration by T cells and enhances the antitumor activity of adoptive immunotherapy in mice. // Clin Cancer Res. – 2013. – № 19(2). – P. 393–403.
31. *Peng W. et al.* Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy. // Cancer Discov. – 2016. – № 6(2). – P. 202–216.
32. *Spranger S., Bao R., Gajewski T.F.* Melanoma-intrinsic β-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. // Nature. – 2015. – № 523(7559). – P. 231–235.
33. *Ansell S.M. et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. // N Engl J Med. – 2015. – № 372(4). – P. 311–319.
34. *Green M.R. et al.* Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. // Blood. – 2010. – № 116(17). – P. 3268–3277.
35. *Gao J. et al.* Loss of IFN-γ Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. // Cell. – 2016. – № 167(2). – P. 397–404.e9.
36. *Ribas A.* Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. // Cancer Discov. – 2015. – № 5(9). – P. 915–919.
37. *Zaretsky J.M. et al.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. // N Engl J Med. – 2016. – № 375(9). – P. 819–829.
38. *Kuang D.M. et al.* Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. // J Exp Med. – 2009. – № 206(6). – P. 1327–1337.

References

1. *Gasser S., Raulet D.H.* The DNA damage response arouses the immune system. Cancer Res. 2006; 66(8): 3959-3962. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4603.
2. *Weber J.S. et al.* Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2008; 26(36): 5950-5956. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1927. Epub 2008 Nov 17.
3. *Phan G.Q. et al.* Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(14): 8372-8377.
4. *Wolchok J.D.* et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. Ann N Y Acad Sci. 2013; 1291: 1-13.
5. *Wolchok J.D. et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009; 15(23): 7412-7420.
6. *Brendan O., Caryle H.* Spontaneous Remission. 1993.
7. *Schadendorf D. et al.* Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 2015; 33(17): 1889-1894. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736. Epub 2015 Feb 9.
8. *Wolchok J.D. et al.* Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2017; 377(14): 1345-1356.
9. *Hellmann M.D. et al.* Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N Engl J Med. 2018; 378(22): 2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946. Epub 2018 Apr 16.
10. *Ishida Y. et al.* Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J. 1992; 11: 3887-3895.
11. *Agata Y. et al.* Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. Int Immunol. 1996; 8(5): 765-772.
12. *Iwai Y. et al.* Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99(19): 12293-12297. doi: 10.1073/pnas.192461099.
13. *Hamid O. et al.* Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. Ann Oncol. 2019.
14. *Robert C. et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015; 372(26): 2521-2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. Epub 2015 Apr 19.
15. *Powles T. et al.* Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor 211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2018; 391(10122): 748-757.
16. *Carbone D.P. et al.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376(25): 2415-2426.
17. *Hirsch F.R. et al.* PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. J Thorac Oncol. 2017; 12(2): 208-222.
18. *Shen X., Zhao B.* Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. BMJ. 2018; 362: k3529. doi: 10.1136/bmj.k3529.
19. *Snyder A. et al.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. N Engl J Med. 2014; 371(23): 2189-2199.
20. *Cheng D.T. et al.* Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology. J Mol Diagn. 2015; 17(3): 251-264.
21. *Samstein R.M. et al.* Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. Nat Genet. 2019; 51(2): 202-206.
22. *Genschel J. et al.* Isolation of MutSbeta from human cells and comparison of the mismatch repair specificities of MutSbeta and MutSalpha. J Biol Chem. 1998; 273(31): 19895-19901.
23. *Champiat S. et al.* Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/ PD-L1. Clin Cancer Res. 2017; 23(8): 1920-1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741. Epub 2016 Nov 8.
24. *Saâda-Bouzid E. et al.* Hyperprogression during anti-PD-1/ PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Ann Oncol. 2017; 28(7): 1605-1611.
25. *Ferrara R. et al.* Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/ PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. JAMA Oncol. 2018; 4(11): 1543-1552.
26. *Strannegård Ö., Thorén F.B.* Opposing effects of immunotherapy in melanoma using multisubtype interferon-alpha – can tumor immune escape after immunotherapy accelerate disease progression. Oncoimmunology. 2016; 5(3): e1091147.
27. *Knorr D.A., Ravetch J.V.* Immunotherapy and Hyperprogression: Unwanted Outcomes, Unclear Mechanism. Clin Cancer Res. 2019; 25(3): 904-906.
28. *Sharma P. et al.* Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. Cell. 2017; 168(4): 707-723.
29. *Jenkins R.W., Barbie D.A., Flaherty K.T.* Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. Br J Cancer. 2018; 118(1): 9-16. doi: 10.1038/bjc.2017.434. Epub 2018 Jan 2.

30. *Liu C. et al.* BRAF inhibition increases tumor infiltration by T cells and enhances the antitumor activity of adoptive immunotherapy in mice. Clin Cancer Res. 2013; 19(2): 393-403.
31. *Peng W. et al.* Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy. Cancer Discov. 2016; 6(2): 202-216.
32. *Spranger S., Bao R., Gajewski T.F.* Melanoma-intrinsic β-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. Nature. 2015; 523(7559): 231-235.
33. *Ansell S.M. et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015; 372(4): 311-319.
34. *Green M.R. et al.* Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2010; 116(17): 3268-3277.
35. *Gao J. et al.* Loss of IFN-γ Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. Cell. 2016; 167(2): 397-404.e9. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.069. Epub 2016 Sep 22.
36. *Ribas A.* Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. Cancer Discov. 2015; 5(9): 915-919. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0563. Epub 2015 Aug 13.
37. *Zaretsky J.M. et al.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. N Engl J Med. 2016; 375(9): 819-829. doi: 10.1056/NEJMoa1604958. Epub 2016 Jul 13.
38. *Kuang D.M. et al.* Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. J Exp Med. 2009; 206(6): 1327-1337.

© Ш.Х. Ганцев, М.В. Франц, 2019
УДК 616-006:004.8
ББК 55.6 + 32.813
DOI: 10.31917/2001021

[1] Академия наук Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

[2] Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия)

[3] Уфимский государственный авиационный технический университет (Уфа, Россия)

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ОНКОЛОГИИ: ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

Ш.Х. Ганцев[1,2], М.В. Франц[3]

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ONCOLOGY: A LOOK INTO THE FUTURE

Ш.Х. Ганцев[1,2]
Доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ онкологии, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Академия наук Республики Башкортостан, НИИ онкологии; 450008, г. Уфа, Россия, ул. Кирова, 15. SPIN-код: 6846-7150.

М.В. Франц[3]
Кандидат технических наук, доцент кафедры экономики предпринимательства, Уфимский государственный авиационный технический университет, 450000, Уфа, ул. К. Маркса, 12. E-mail: tan-Marina@mail.ru. SPIN-код: 4793-9045.

Sh.Kh. Gantsev[1,2]
Doctor of Medicine, Professor, Director of Cancer Research Center, Head of the Chair of Oncology, Academy of Science of Republic of Bashkortostan, Bashkir State Medical University, Cancer Research Center; 450008, Ufa, ul. Kirova, 15. SPIN code: 6846-7150.

M.V. Frants[3]
Candidate of Technical Sciences, Docent of Department of Business Economy, Ufa State Aviation Technical University, 450000, Ufa, ul. Karl Marx, 12. E-mail: tan-Marina@mail.ru. SPIN code: 4793-9045.

В статье содержится краткий обзор истории развития и современных достижений в области искусственного интеллекта, а также возможностей его применения в сфере профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний. Обсуждается прогресс в области машинного обучения, связанный с разработкой технологии глубоких обучения нейронных сетей. Рассматриваются достижения в области автоматического распознавания медицинских изображений с использованием глубокого обучения, включая цифровые микрофотографии и рентгенограммы. Обсуждаются возможности применения искусственного интеллекта к формированию групп повышенного риска для скрининговых программ. Рассматриваются проблемы внедрения искусственного интеллекта в практическую онкологию, связанные с необходимостью проведения тщательных клинических испытаний медицинских технологий с применением искусственного интеллекта и потребностью в больших объемах качественных данных для глубокого обучения нейронных сетей.

Ключевые слова: *искусственный интеллект, машинное обучение, нейронные сети, автоматическое распознавание, медицинские изображения, онкологические заболевания.*

The article contains a brief overview of the history of development and modern achievements of artificial intelligence, as well as the possibilities of its application to cancer prevention, diagnosis and treatment. The progress of machine learning associated with the development of deep neural networks technology is discussed. The achievements in the automatic recognition of medical images including digital micrographs and radiographs are pointed out. The possibilities of applying artificial intelligence to high-risk groups formation for screening programs are discussed. The problems of introducing artificial intelligence into practical oncology are considered, which are related to the need of clinical trials of medical technologies based on artificial intelligence and the need for large volumes of qualitative data for neural networks training.

Keywords: *artificial intelligence, machine learning, neural networks, automatic recognition, medical imaging, cancer.*

Введение

Современные достижения в области искусственного интеллекта продемонстрировали, что компьютерные программы способны обучаться и не хуже человека решать плохоформализуемые задачи, ранее считавшиеся посильными лишь человеческому разуму. В связи с этим в настоящее время проводится много больших и малых исследовательских проектов, направленных на исследование возможностей практического использования искусственного интеллекта в самых разных сферах человеческой деятельности, в том числе в области онкологии.

С начала XXI века компании – мировые лидеры в IT-индустрии, проявили значительный интерес к разработкам, связанным с использованием искусственного интеллекта к решению задач медицинской проблематики. Так, в компании IBM с использованием суперкомпьютера Watson на основе алгоритмов искусственного интеллекта создается программа для диагностики и совершенствования схем лечения различных заболеваний, в том числе рака [1]. Компания Microsoft недавно запустила проект Microsoft Healthcare NExT, основным направлением которого будет борьба с онкологическими заболеваниями [2]. Компания Google реализует целый ряд проектов онкологической направленности: автоматическое распознавание опухолей на микрофотографиях, сбор генетической и молекулярной информации для составления подробной карты организма и предсказания будущих заболеваний [3]. На сайте Kaggle [4] – одном из самых популярных сайтов для организации прикладных исследований в области искусственного интеллекта в форме научных соревнований – можно найти немало проектов, связанных с практическим использованием искусственного интеллекта в онкологии самой разной направленности: от автоматического распознавания медицинских изображений до классификации генетических мутаций и формирования групп повышенного риска с целью оптимизации онкологического скрининга.

В данной работе дается общее представление об искусственном интеллекте, его истории, современном состоянии и перспективах развития. Обсуждаются успешные проекты, демонстрирующие возможности применения искусственного интеллекта в онкологии, а также проблемы и перспективы использования технологий, базирующихся на алгоритмах искусственного интеллекта, в медицинской практике.

Искусственный интеллект: история, современное состояние, перспективы развития

Искусственный интеллект как направление информатики, появившееся в 50-х годах XX века и ставящее своей целью создание аппаратных и программных средств, имитирующих способности человеческого интеллекта, за свою недолгую историю пережил ряд взлетов, падений и смен парадигм развития [5].

Практически сразу же с момента появления науки об искусственном интеллекте появилось две идеи о том, как должен функционировать искусственный интеллект. Первая идея состояла в том, что нужно исследовать законы человеческого мышления и создавать искусственный интеллект как систему, оперирующую данными по этим законам. Развитие этой идеи сформировало такое направление искусственного интеллекта как экспертные системы. Вторая идея состояла в том, чтобы создавать искусственный интеллект по образу и подобию человеческого мозга. Как известно, человеческий мозг состоит из большого числа клеток – нейронов, взаимосвязанных между собой и взаимодействующих посредством приема и передали импульсов. Поэтому второе крупное направление в искусственном интеллекте – это нейронные сети.

Первым существенным успехом в области искусственного интеллекта была появившаяся в 1959 году программа с амбициозным названием «Универсальный решатель задач», которая могла автоматически доказывать теоремы и решать задачи из области математической логики [6]. Тогда же, во второй половине 1950-х и начале 1960-х годов, появились и первые прообразы современных нейронных сетей, в частности, перцептрон Розенблатта, и людям стало казаться, что до создания «умных машин» рукой подать. Однако такие авансы искусственный интеллект в то время оправдать не мог, многие заявленные проекты типа создания систем машинного перевода потерпели фиаско, и вследствие этого наступила первая «зима» искусственного интеллекта.

Временем расцвета экспертных систем стали 1970-е годы, основанные на накоплении большого набора правил и знаний о предметной области, а затем продуцировании выводов с использованием формальных процедур вывода. Одним из ярких примеров таких проектов стала система MYCIN, способная идентифицировать бактерии и рекомендовать антибиотики. В ней было около 600 правил, и ее результаты были

не хуже, чем у опытных врачей, и существенно выше чем у начинающих. Более того, эта система могла объяснить, как она пришла к тому или иному решению, и оценить свою уверенность в правильности выбранного решенияи [7].

1980-е годы ознаменовались возвратом интереса к самообучающимся системам – был разработан алгоритм обратного распространения ошибки, что открыло дорогу к созданию нейронных сетей с разными архитектурами: сверточные сети, автокодировщики, рекуррентные сети и т.д. Доминирующей стала идея о том, что не нужно пытаться создавать формальные системы правил и знаний; вместо этого нужно строить ансамбли параллельно работающих нейронов, которые будут обучаться подобно человеческому мозгу. Начались первые коммерческие применения алгоритмов искусственного интеллекта, однако опять ожидания не оправдались и вторая волна увлечения искусственным интеллектом закончилась в начале девяностых.

В 1990-х годах основной акцент сместился на машинное обучение – т.е. на создание программ, обучающихся по мере обработки данных решению какого-либо класса задач. Задачи машинного обучения делятся на два основных класса – обучение с учителем и обучение без учителя. При обучении с учителем на вход подается набор тренировочных примеров (с правильными ответами), использующийся для обучения модели, а затем обученная модель используется для получения ответов для новых данных. Типичные задачи обучения с учителем – это задачи регрессии, классификации, ранжирования.

Обучение без учителя – это ситуация, когда имеются данные, в которых нужно «найти какой-нибудь смысл». Типичные примеры здесь – это задачи кластеризации и снижения размерности. Отметим, что деление на обучение с учителем и без довольно условно и нередко на практике встречаются задачи, представляющие собой нечто среднее между обучением с учителем и без. Для решения этих задач использовались самые различные подходы, и нейронные сети не считались самым перспективным направлением. Скорее наоборот, на конкретных практических примерах другие методы давали лучшие результаты по сравнению с нейронными сетями.

Параллельно с этим происходило бурное развитие вычислительной техники и компьютерных сетей. Это привело к тому, что во-первых, появились действительно большие объемы данных, доступные для анализа (наборы цифровых фотографий, наборы запросов пользователей в интернете, информация в социальных сетях и т.п.), во-вторых, вычислительные возможности радикально выросли – в частности, появились быстрые аппаратные графические процессоры, позволяющие строить и обучать гораздо более сложные нейросетевые модели, чем это было возможно раньше. В середине 2000-х годов группы исследователей в университетах Торонто и Монреаля научились обучать глубокие нейронные сети, что привело к перевороту в мире машинного обучения – теперь в самых разнообразных приложениях самые лучшие результаты стали получаться именно с помощью глубоких нейронных сетей. Первым значительным индустриальным приложением современных глубоких нейронных сетей стали успехи в распознавании речи. Первые исследования в этой области появились около 2010 года, а уже к 2012 году все крупные игроки на рынке распознавания речи перешли на нейронные сети: и Microsoft, и Google, и IBM [8]. Вслед за речью пришло время обработки изображений. Вообще, обработка изображений – это редкий пример области, в которой исследования с применением нейронных сетей никогда не прекращались. Однако с применением глубокого обучения прогресс в области обработки изображений резко ускорился. В 2009–2010 годах глубокие нейронные сети выиграли ряд соревнований по распознаванию символов и видео с камер слежения [9, 10]. В 2011 году глубокие нейронные сети продемонстрировали лучшее распознавание дорожных знаков на фотографиях даже по сравнению с людьми. Сейчас именно глубокие нейронные сети применяются в системах управления беспилотными автомобилями, которые уже вовсю разрабатываются крупнейшими автомобильными концернами.

Отметим, что несмотря на значительные успехи, современным нейронным сетям еще очень и очень далеко до интеллекта человеческого уровня. То, что есть сейчас – программы, способные обучаться с использованием большого количества тренировочных примеров решать отдельные задачи на уровне, сравнимом с человеческим.

Ключевое отличие между обучением человека и современного искусственного интеллекта состоит в том, что человеческому интеллекту практически всегда нужно гораздо меньше тренировочных примеров, чтобы успешно обучиться, чем программе. Кроме того, человеческий интеллект проявляет гораздо большие способности в том, что называется «переносом обучения» – научившись решать одну задачу, быстро обучается решать смежные, похожие за счет способности к абстрагированию. Кроме того, настоящим камнем преткновения для искусственного интеллекта в настоящее время является «причинность», т.е. способность распознавать и выделять «истинные причины» наблюдаемых явлений. Так, современная нейронная сеть распознает все ключевые объекты на фотографии, но не может связать их правильным логическим образом, «объяснить» происходящее на снимке. В связи с этим в настоящее время в искусственном интеллекте развивается направление, ставящее своей целью объединение разных «агентов» – специализированных нейронных сетей и обучающихся моделей других типов, в некую единую архитектуру, которая могла бы использовать разных

агентов для различных задач, т.е. создание искусственного интеллекта общего назначения, который мог бы иметь шансы достичь уровня человеческого интеллекта. Первый шаг в этом направлении модель PathNet – это модульная нейронная сеть, которая для решения разных задач строит новые пути через свою модульную архитектуру [11]. В целом же это задача будущего, хотя возможно и не столь отдаленного – по опросам ведущих экспертов в области искусственного интеллекта на предмет того, когда же будет разработан полноценный искусственный интеллект человеческого уровня, медианный ответ оказался – 2075 год (опрос был проведен в 2014 году среди участников конференции Artificial General Intelligence и топ-100 ученых в этой области по индексу цитирования) [12]. И тогда, возможно, жизнь человечества изменится до неузнаваемости.

1. Искусственный интеллект: примеры успешного применения к решению медицинских задач

В настоящее время реализуется много исследовательских проектов, связанных с применением технологии глубокого обучения нейронных сетей к решению практических задач в области медицины и здравоохранения. Приведем несколько примеров такого рода проектов.

Обнаружение диабетической ретинопатии по цифровой фотографии дна сетчатки глаза является одним из наиболее успешных примеров использования технологии глубокого обучения в медицине [13]. Ранний скрининг на диабетическую ретинопатию весьма важен, т.к. раннее обнаружение и лечение заболевания позволяет предотвратить ухудшение зрения и слепоту у быстро растущего числа пациентов с диабетом. Такой скрининг также позволяет диагностировать другие болезни глаза.

Возрастающая потребность в проведении такого скрининга мотивировала на создание низкой по стоимости технологии его проведения. Стандарты для скрининга диабетической ретинопатии требуют как минимум 80%-й чувствительности теста и 95%-й специфичности. Анализ цифровой фотографии медицинским специалистом обеспечивает соответственно 78% и 96% при использовании фотографии под одним углом зрения, 96% и 89% уровни чувствительности и специфичности при анализе фотографий под двумя углами зрения, 92% и 97% при использовании фотографий под тремя углами зрения. Недавно были продемонстрированы результаты автоматической диагностики с использованием алгоритма глубокого обучения. Обучение нейронной сети осуществлялось на наборе из 100 000 фотографий под одним углом зрения. Каждое изображение предварительно оценивалось группой из 3–7 офтальмологов для выработки правильного заключения. Результаты тестирования алгоритма на двух наборах изображений при использовании одной фотографии весьма впечатляют – если отдается приоритет высокой специфичности (т.е. как можно меньшему количеству ложноотрицательных результатов), то достигается 90,3/98,1% и 87,0/98,5% чувствительность/ специфичность. Если отдается приоритет высокой чувствительности, то достигаются 97,5/93,4% и 96,1/93,9% чувствительность/специфичность. Таким образом, алгоритм, используя только одну фотографию, справляется лучше человека, использующего несколько фотографий.

Другим примером успешного применения технологии нейронных сетей является дерматологическая диагностика новообразований кожи [14]. Ранняя диагностика рака и меланомы кожи является непростой задачей, т.к. в структуре этих опухолей только 3–5% составляет меланома, на которую приходится 75% смертей от новообразований кожи. Своевременная диагностика меланомы крайне важна, и в связи с тем, что диагностика может быть выполнена по фотографии, уже довольно давно появились сервисы, которые позволяли людям отсылать фото участка кожи, сделанного обычным смартфоном, врачу для анализа. Точность такой диагностики не очень велика: чувствительность 49%, а специфичность 98%.

Результаты автоматической диагностики с использованием алгоритма, основанного на технологии свертывающихся нейронных сетей, весьма впечатляющи. Для обучения нейронной сети использовался набор из 125000 фотографий, сформированный из 18 различных электронных хранилищ. Требовалось выполнить трехуровневую диагностику: первый уровень – нужно было определить, содержит ли изображение доброкачественную или злокачественную опухоль или на нем нет опухолевого поражения тканей. На этом уровне точность составила 72,1%, что оказалось лучше, чем это получилось сделать двум врачам-дерматологам (у которых получилось 66% и 65,56% соответственно). На втором уровне требовалось отнести заболевание к одному из 9 классов, автоматическая диагностика дала 55,4% точность, практически такую же, как и у врачей – 53,3% и 55% соответственно.

Весьма впечатляют и результаты применения технологии глубокого обучения к задаче автоматического распознавания и локализации опухоли и ее метастазов на цифровой микрофотографии [15]. Данная задача является весьма амбициозной в связи с тем, что даже человеческий интеллект с этим классом задач справляется с трудом – известно, например, что требуются годы и годы практики, чтобы стать квалифицированным патологоанатомом, способным с высокой точностью диагностировать опухолевые клетки и ткани. И даже в этом случае уровень согласия в диагнозах патологоанатомов для некоторых видов рака молочной железы составляет только 48%, схожий уровень – и в диагностике рака простаты.

Проект, направленный на решение этой задачи, реализовывался в компании Google. Постановка задачи состояла в следующем: разработать программу,

способную по цифровой микроскопической фотографии размера 1000000x1000000 пикселей определить, содержится ли на изображении опухоль, и, если содержится, указать ее месторасположение. Минимальный размер диагностируемой опухоли – 100x100 пикселей.

Для обучения и тестирования алгоритма использовался набор фотографий Camelion 16 dataset, содержащий 400 микроскопических фотографий тканей лимфоузлов: 270 слайдов с описанием, использовавшихся для обучения нейросети, и 130 слайдов для ее тестирования. На слайдах содержались как макроопухоли (размером более 2000 μm), так и микроопухоли (размером более 200 μm и менее 2000 μm). Дополнительно для оценки точности диагностики исследователи оцифровали еще 110 фотографий тканей лимфатических узлов (57 из которых содержали опухоли), полученных от 20 пациентов. Для сравнения способностей человеческого и искусственного интеллекта тестовый набор анализировался квалифицированным патологоанатомом.

По данным исследования, лучший вариант обученной нейронной сети правильно идентифицировал 92,4% опухолей на тестовом наборе слайдов, при этом патологоанатом-человек – только 73,3%. Как видно из приведенных данных, этот результат свидетельствует о том, что искусственный интеллект в данной задаче справился даже лучше, чем человеческий.

На сайте Kaggle, одном из самых популярных сайтов для организации прикладных научных исследований по искусственному интеллекту в форме соревнования исследовательских команд, можно найти немало проектов, связанных с использованием искусственного интеллекта в онкологии [16]. Так, один из наиболее успешных конкурсов был проведен в 2016–2017 годах организацией Data Science Bowl [17]. Мотивацией для его проведения являлось желание снизить высокую частоту ложно-положительных результатов при использовании низкодозной компьютерной томографии легких при скрининге рака легкого. В этом соревновании участникам были предоставлены анонимные цифровые изображения легких высокого разрешения, полученные от пациентов Национального института рака США. Участникам соревнования требовалось найти техническое решение, способное улучшить результаты скрининга. В результате удалось получить самообучающийся алгоритм, способный с высокой точностью определить, является ли поражение в легких злокачественной опухолью или нет.

В 2017 году организацией Memorial Sloan Kettering Cancer Center было организовано научное соревнование со следующей аннотацией [18]: «Нам нужна Ваша помощь для раскрытия потенциала персонализированной медицины. Однажды начавшись, в раковой опухоли могут происходить тысячи генетических мутаций. Нам нужно научиться различать, какие мутации приводят к росту опухоли (мутации-драйверы), а какие мутации не оказывают влияние на развитие опухоли (мутации-пассажиры). В настоящее время интерпретация генетических мутаций осуществляется вручную. Это очень трудозатратная процедура – исследователь должен вручную просматривать и классифицировать каждую генетическую мутацию на основе анализа клинической литературы, представленной в текстовой форме. Для этого соревнования Memorial Sloan Kettering Cancer Center предоставляет аннотированную экспертами базу знаний, в которой исследователи и онкологи мирового уровня вручную описали тысячи мутаций. Нам нужна Ваша помощь в разработке алгоритма машинного обучения, который будет способен используя описанную выше базу знаний автоматически классифицировать генетические изменения».

В 2016 году организацией Genentech был запущен проект, направленный на предотвращение рака шейки матки путем идентификации групп повышенного риска [19]. Genentech предоставила базу данных, содержащую информацию о более чем 3 млн американских женщин и регулярности прохождения ими скринингового обследования на рак шейки матки. Научные коллективы-участники проекта должны были предложить алгоритм, способный с высокой точностью предсказывать, будет ли женщина регулярно проходить скрининговое обследование или нет. В результате был получен алгоритм, предсказывающий с точностью 96,81%.

2. Искусственный интеллект: проблемы и перспективы его применения в практической медицине и здравоохранении

Успехи технологии глубокого обучения в решении задач медицинского профиля породили надежды на то, что искусственный интеллект выйдет за границы исследовательских лабораторий и станет использоваться на практике для улучшения результатов лечения и снижения издержек в системе здравоохранения. Однако на пути к этому необходимо преодолеть ряд непростых проблем.

Во-первых, как и любые другие медицинские технологии, технологии с применением алгоритмов искусственного интеллекта должны проходить тщательные клинические испытания, дабы обезопасить всех от обманчивых и плохо верифицированных результатов. Однако необходимость клинических исследований, регулирование и принятие медицинской общественностью – это только часть проблемы адаптации искусственного интеллекта к практике здравоохранения. Другая часть проблемы, это доказательство эффективности и надежности искусственного интеллекта в реальных условиях, когда на кону стоит вопрос жизни и смерти человека. Важно понимать, что независимо от того, насколько тщательно собирались данные для обучения алгоритма, существует

риск того, что они не очень совпадают с данными, собираемыми в конкретном лечебном учреждении. Другая проблема – это то, что не все ошибки имеют одинаковую цену в медицинской практике, и поэтому требуется глубокое исследование того, какие ошибки наиболее часто делает искусственный интеллект и почему так происходит. Сейчас же в исследованиях по искусственному интеллекту, как правило, анализ ошибок носит весьма поверхностный характер. Кроме того, все меняется. Поэтому даже если алгоритм искусственного интеллекта дает хороший результат сейчас, нет гарантии, что происходящие изменения не приведут к тому, что эффективность снизится. Поэтому необходимо изучать границы применения обученного алгоритма, искать индикаторы, способные сигнализировать о том, что реальные данные стали сильно отличаться от тех, по которым происходило обучение.

Во-вторых, как было показано выше, для обучения алгоритмов искусственного интеллекта требуются действительно большие объемы качественных данных, которые в медицине и здравоохранении далеко не всегда доступны. Большие надежды возлагаются в настоящее время на использование данных из электронных историй болезни. Однако даже в США только 40% больниц имеют комплексные электронные истории болезней, которые содержат и записи врачей, и данные лабораторных анализов, и данные проводимых процедур и назначений [20]. Кроме того, проблема совместимости информационных систем также остается актуальной. Более того, существуют сомнения в пригодности этих данных в силу присущей им неполноты и несовместимости, что вселяет сомнения в качественность этих данных.

Приведем пример недавнего исследования, обнажившего актуальность этой проблемы. В исследовании использовались данные, извлеченные из электронных историй болезни, ведущихся в системе здравоохранении Великобритании. Было извлечено более 12000000 историй болезни для оценки возможности предсказания сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Исследование было посвящено серьезной проблеме, связанной с тем, что стандартный метод работал плохо, генерируя много ложно-положительных результатов [21].

Потенциал улучшения результатов за счет использования искусственного интеллекта оценивался, используя электронные истории болезни за период 2005–2015 годов. Из 12000000 историй болезни только 375000 оказались годными для использования по критерию наличия полной информации по 8 стандартным диагностическим индикаторам (пол, возраст, курение, артериальное давление, уровень холестерина, индекс массы тела, диабет) и отсутствие в анамнезе ССЗ на начало наблюдения. У 25000 пациентов в рассматриваемый период случилось событие, классифицированное как случай ССЗ. Целью исследования было сравнение эффективности обычного подхода в оценке риска (ACC/AHA) и 4 методов искусственного интеллекта. 75% историй болезни использовались как обучающая выборка, оставшиеся 25% – как тестирующая (7404 случая). Кроме того, для машинного обучения были доступны еще 22 диагностических показателя, имеющихся в историях болезни. Результаты приведены в таблице (сравниваются обычный подход, использующий 8 диагностических индикаторов, и два метода искусственного интеллекта, давших наилучшие результаты – метод повышения градиента и нейронная сеть, использовавших 30 диагностических индикаторов. Все методы использовались для предсказания того, случится ли у пациента в течение 10 лет ССЗ).

Как видно из табл. 1, в этом исследовании применение искусственного интеллекта не принесло

Таблица 1.

Сравнительный анализ точности различных методов оценки риска ССЗ

Метод	Обычный (ACC/AHA)	ИИ: метод повышения градиента	ИИ: нейросеть
Общее количество случаев ССЗ	7404	7404	7404
Классифицированные истинно-положительно	4643	4997	4998
Классифицированные ложно-отрицательно	2761	2407	2406
Чувствительность	62,7%	67,5%	67,5%
Общее количество случаев отсутствия ССЗ	75585	75585	75585
Классифицированные истинно-отрицательно	53,103	53458	53461
Классифицированные ложно-положительно	22479	22127	22124
Специфичность	70,3%	70,7%	70,7%

никаких значительных улучшений. Можно привести довольно много соображений, почему искусственный интеллект в данном случае не сработал. Возможно, одна из причин – это то, что не все факторы развития ССЗ фиксируются в электронных историях болезни. Другая причина – возможные ошибки в данных.

В любом случае, рассмотренный пример показывает, что к идее использования данных из электронных историй болезни для обучения искусственного интеллекта следует относиться с осторожностью. Алгоритмы искусственного интеллекта дают высокую точность, если используются факторы, действительно значимые в отношении заболевания и качественные данные. Если же в данных есть ошибки или неполнота, тогда искусственный интеллект справляется гораздо хуже.

Заключение

Таким образом, наблюдающаяся в настоящее время волна интереса к искусственному интеллекту объясняется успехами технологии глубокого обучения нейронных сетей, ставшими возможными по двум причинам: накопление действительно больших объемов данных в цифровом виде, пригодных для обучения нейросетевых моделей, и использование для построения и обучения нейронных сетей быстрых аппаратных графических процессоров, позволяющих строить и обучать гораздо более сложные модели, чем это было возможно ранее. Это позволяет получать алгоритмы, которые после обучения способны решать отдельные классы плохоформализуемых задач в самых разных предметных областях на уровне не хуже чем с ними справляется человеческий разум.

Приложения технологии глубокого обучения нейронных сетей к практическим задачам в проблемной области онкологии показывают значительный потенциал искусственного интеллекта в плане повышения качества, улучшения организации и снижения стоимости медицинской помощи онкологическим пациентам. Особо впечатляюще выглядят успехи в области автоматического распознавания медицинских изображений (цифровых микрофотографий, рентгенограмм и т.п.).

Однако существует и ряд объективных сложностей. В первую очередь – это то, что до внедрения в практику эти технологии должны пройти тщательные клинические испытания и доказать свою эффективность и устойчивость. Кроме того, современные нейросетевые модели требуют для своего обучения больших объемов данных, обладающих свойствами полноты и высокого качества, которые далеко не всегда доступны даже при современном уровне информатизации.

Список литературы

1. Хель *И.* Watson: искусственный интеллект IBM пять лет спустя. Hi-News.ru. – 2016. – [Электронный ресурс]. – URL: https://hi-news.ru/medicina/watson-iskusstvennyj-intellekt-ibm-pyat-let-spustya.html (Дата обращения 17.05.2018).

2. *Weinberger M.* How Microsoft's top scientists have built a big business in hacking healthcare – and helped a lot of people along the way. Business Insider. – 2018. – [Электронный ресурс]. – URL: http://www.businessinsider.com/peter-lee-microsoft-research-healthcare-next-interview-2018-2 (Дата обращения 22.02.2019).

3. *Levy K.* Google is going to collect information to try and figure out the perfectly healthy human. Business Insider. – 2014. – [Электронный ресурс]. – URL: http://www.businessinsider.com/google-baseline-study-2014-7 (Дата обращения 22.02.2019).

4. Kaggle is the place to do data science projects. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.kaggle.com (Дата обращения 22.02.2019).

5. *Николаенко С., Кадурин А., Архангельская Е.* Глубокое обучение. – СПб.: Питер, 2018. – 480 с.

6. *Newell A., Shaw J.C., Simon H.A.* Report on a General Problem – Solving Program // Proc. International Conference on Information Processing, 1959. – P. 256–264.

7. *Buchanan B.G., Shortliffe E.H.* Rule Based Expert System: The Mycin Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project (The Addison-Wesley Series in Artificial Intelligence), Boston, MA, USA: Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc., 1984.

8. *Hinton G. et al.* Deep Neural Networks for Acoustic Modeling in Speech Recognition: The Shared Views of Four Research Groups // IEEE Signal Processing Magazine. – Nov 2012. – Vol. 29, № 6. – P. 82–97.

9. *Graves A. et al.* A Novel Connectionist System for Unconstrained Handwriting Recognition // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. – 2009. – Vol. 31, № 5. – P. 855–868.

10. *Prokhorov D.A.* A Convolutional Learning System for Object Classification in 3-D LIDAR Data // IEEE Transactions on Neural Networks. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 858–863.

11. *Fernando C., Banarse D., Blundell C., Zwols Y.* PathNet: Evolution Channels Gradient Descent in Super Neural Networks. – [Электронный ресурс]. – URL: https://arxiv.org/pdf/1701.08734.pdf (Дата обращения 22.02.2019).

12. *Muller V.C., Bostrom N.* Future Progress in Artificial Intelligence: A Survey of Expert Opinion // Fundamental Issues of Artificial Intelligence / Ed. by V.C. Muller, Cham: Springer International Publishing. – 2016. – P. 555–572.

13. *Abràmoff M.D., Garvin M.K., Sonka M.* Retinal Imaging and Image Analysis, IEEE Trans Med Imaging. 2010. – Vol. 3. – P. 169–208.

14. *Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A., Ko J., Swetter S.M., Helen M., Blau&Sebastian Thrun.* Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. – Nature. –2017. – Vol. 42. – P. 115.

15. *LiuYu., Gadepalli Kr., Norouzi M., Dahl G.E., Kohlberger T., Boyko A., Venugopalan S., Timofeev A., Nelson P.Q., Corrado G.S., Hipp J.D., Peng L., Stumpe M.C.* Yun Liu Detecting Cancer Metastases on Gigapixel Pathology Images. Eprintar Xiv: 1703.02442. – 03/2017.

16. Kaggle is the place to do data science projects. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.kaggle.com/ (Дата обращения 22.02.2019).

17. Data Science Bowl 2017. Can you improve lung cancer detection? – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.kaggle.com/c/data-science-bowl-2017 (Дата обращения 22.02.2019).

18. Personalized Medicine: Redefining Cancer Treatment. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.kaggle.com/c/msk-redefining-cancer-treatment (Дата обращения 22.02.2019).

19. Cervical Cancer Screening. Help prevent cervical cancer by identifying at-risk populations. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.kaggle.com/c/cervical-cancer-screening (Дата обращения 22.02.2019).

20. Artificial Intelligence for Health and Health Care. JASON The MITRE Corporation. – 2017. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.healthit.gov/sites/default/files/jsr-17-task-002_aiforhealthandhealthcare 12122017.pdf (Дата обращения 22.02.2019).

21. *Weng S.F., Reps J., Kai J., Garibaldi J.M., Qureshi N.* Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? PLoS ONE. – Vol. 12, № 4. – P. e0174944.

References

1. *Hel I.* Watson: IBM artificial intelligence five years later. Hi-News.ru. 2016. Available at: https://hi-news.ru/medicina/watson-iskusstvennyj-intellekt-ibm-pyat-let-spustya.html (Accessed at 17.05.2018).

2. *Weinberger M.* How Microsoft's top scientists have built a big business in hacking healthcare – and helped a lot of people along the way. Business Insider. 2018. Available at: http://www.businessinsider.com/peter-lee-microsoft-research-healthcare-next-interview-2018-2 (Accessed at 22.02.2019).

3. *Levy K.* Google is going to collect information to try and figure out the perfectly healthy human. Business Insider. 2014. Available at: http://www.businessinsider.com/google-baseline-study-2014-7 (Accessed at 22.02.2019).

4. Kaggle is the place to do data science projects. Available at: https://www.kaggle.com (Accessed at 22.02.2019).

5. *Nikolaenko S., Kadurin A., Arkhangelskaya E.* Deep Learning. St. Petersburg, Piter. 2018; 480 p.

6. *Newell A., Shaw J.C., Simon H.A.* Report on a General Problem – Solving Program. Proc. International Conference on Information Processing. 1959; 256-264.

7. *Buchanan B.G., Shortliffe E.H.* Rule Based Expert System: The Mycin Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project (The Addison-Wesley Series in Artificial Intelligence), Boston, MA, USA: Addison-Wesley Longman Publishing Co., Inc., 1984.

8. *Hinton G. et al.* Deep Neural Networks for Acoustic Modeling in Speech Recognition: The Shared Views of Four Research Groups. IEEE Signal Processing Magazine. Nov 2012; 29(6): 82-97.

9. *Graves A. et al.* A Novel Connectionist System for Unconstrained Handwriting Recognition. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. 2009; 31(5): 855-868.

10. *Prokhorov D.A.* A Convolutional Learning System for Object Classification in 3-D LIDAR Data. IEEE Transactions on Neural Networks. 2010; 21(5): 858-863.

11. *Fernando C., Banarse D., Blundell C., Zwols Y.* PathNet: Evolution Channels Gradient Descent in Super Neural Networks. Available at: https://arxiv.org/pdf/1701.08734.pdf (Accessed at 22.02.2019).

12. *Muller V.C., Bostrom N.* Future Progress in Artificial Intelligence: A Survey of Expert Opinion. Fundamental Issues of Artificial Intelligence. Ed. by V.C. Muller, Cham: Springer International Publishing. 2016; 555-572.

13. *Abràmoff M.D., Garvin M.K., Sonka M.* Retinal Imaging and Image Analysis. IEEE Trans Med Imaging. 2010 January 1; 3: 169-208. doi:10.1109/RBME.2010.2084567.

14. *Esteva A., Kuprel B., Novoa R.A., Ko J., Swetter S.M., Helen M., Blau&Sebastian Thrun.* Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. Nature. 2017; 42: 115. doi:10.1038/nature21056.

15. *LiuYu., Gadepalli Kr., Norouzi M., Dahl G.E., Kohlberger T., Boyko A., Venugopalan S., Timofeev A., Nelson P.Q., Corrado G.S., Hipp J.D., Peng L., Stumpe M.C.* Yun Liu Detecting Cancer Metastases on Gigapixel Pathology Images. Eprintar Xiv: 1703.02442. 03/2017.

16. Kaggle is the place to do data science projects. Available at: https://www.kaggle.com/ (Accessed at 22.02.2019).

17. Data Science Bowl 2017. Can you improve lung cancer detection? Available at: https://www.kaggle.com/c/data-science-bowl-2017 (Accessed at 22.02.2019).

18. Personalized Medicine: Redefining Cancer Treatment. Available at: https://www.kaggle.com/c/msk-redefining-cancer-treatment (Accessed at 22.02.2019).

19. Cervical Cancer Screening. Help prevent cervical cancer by identifying at-risk populations. Available at: https://www.kaggle.com/c/cervical-cancer-screening (Accessed at 22.02.2019).

20. Artificial Intelligence for Health and Health Care. JASON The MITRE Corporation. 2017. Available at: https://www.healthit.gov/sites/default/files/jsr-17-task-002_aiforhealthandhealthcare 12122017.pdf (Accessed at 22.02.2019).

21. *Weng S.F., Reps J., Kai J., Garibaldi J.M., Qureshī N.* Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? PLoSONE. 12(4): e0174944. doi: 10.1371/journal.pone.0174944.

© Д.Б. Корман, 2019
УДК 616-006-085
ББК 55.6-5
DOI: 10.31917/2001029

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва, Россия)

МОЛЕКУЛЯРНО-ОРИЕНТИРОВАННАЯ И ПРЕЦИЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА – НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Д.Б. Корман

MOLECULAR-ORIENTED AND PRECISION CANCER THERAPY – THE PRESENT AND FUTURE ASPECTS

Д.Б. Корман
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией количественной онкологии,
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334, Москва, ул. Косыгина, 4.
E-mail: davidkorman@mail.ru.
SPIN-код: 3008-9551.

D.B. Korman
Doctor of Medicine, Professor, Head of Oncology Laboratory,
N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS,
119334, Moscow, Kosygina str., 4.
E-mail: davidkorman@mail.ru.
SPIN code: 3008-9551.

Под молекулярно-ориентированной терапией рака понимается применение противоопухолевых препаратов, созданных для взаимодействия с заранее установленными молекулярными мишенями, имеющими важное (ключевое) значение для возникновения и развития опухоли. В соответствии с этой стратегией препарат назначается больному с определенной опухолью, в которой имеется соответствующая мишень. Прецизионная терапия основывается на результатах секвенирования ДНК опухоли конкретного больного. В результате определяется спектр молекулярных мишеней в этой опухоли, в соответствии с которым подбирается препарат независимо от типа опухоли (опухоль неспецифическая терапия, tumor-type agnostic therapy). Проанализировано современное состояние молекулярно-ориентированной и прецизионной терапии, рассмотрены перспективы их использования для повышения эффективности лечения в рутинной клинической практике.

Ключевые слова: *рак, молекулярно-ориентированные препараты, прецизионная терапия, секвенирование ДНК, опухоль-ассоциированные мутации, опухоль-неспецифическая терапия.*

Molecular-oriented cancer therapy implies the use of antitumor drugs made to interact with preset molecular targets which play an important (key) role in the onset and development of tumors. In accordance with this strategy the drug is prescribed to a patient with an appropriate tumor containing a suitable target. Precision therapy is based on the results of sequencing the patient's tumor DNA. Thus the spectrum of molecular targets in this particular tumor can be identified, and the drug can be selected accordingly irrespective of a tumor type (tumor-type agnostic therapy). The present-day state of molecular-oriented and precision therapy was analyzed, and the prospects of its use for raising the efficacy of therapy in routine clinical practice were considered.

Keywords: *cancer, molecular-oriented drugs, precision therapy, sequencing DNA, tumor-associated mutations, tumor-type agnostic therapy.*

В конце XX века модным стал термин персонализированная (персонифицированная) медицина, который впервые появился в 1998 году в названии монографии американского исследователя К. Джейна (K. Jain). Появление такого термина связывалось с развитием и внедрением в медицину современных молекулярных и клеточных инновационных технологий, что позволяло более углубленно характеризовать особенности заболевания каждого больного. Логичным продолжением этого термина стал термин «персонализированная терапия». Применительно к лекарственной терапии рака это было обусловлено появлением таргетных препаратов и подразумевало определение показаний к применению препарата у конкретного больного на основании выявления специфических для данного препарата молекулярных маркеров в опухоли этого больного. Это должно было указывать на более или менее высокую вероятность получения положительного результата от применения этого препарата именно у этого больного («правильный препарат правильному больному»).

Возникает вопрос, насколько правомочно называть такую терапию персонализированной, если вспомнить, что «персона» (лат. *persōna)* означает «личность». Скорее персонализированной терапией следует называть лечение, которое основывается не только на диагнозе определенного заболевания или наличии определенного маркера, но и учитывает уникальную комбинацию факторов наследственности и приобретенных качеств конкретного больного.

Строго говоря, такой подход нам прививался с институтской скамьи в виде сентенции, высказанной одним из основоположников отечественной терапии М.Я. Мудровым еще в XIX веке – «лечить больного, а не болезнь». В дотаргентную эру противоопухолевой химиотерапии онкологам-химиотерапевтам нередко приходилось, хотя бы отчасти, следовать этому принципу. Например, пациенту с опухолью, чувствительной к доксорубицину, перед назначением доксорубицина обязательно собирался тщательный сердечно-сосудистый анамнез и проводилось соответствующее обследование (по крайней мере, выполнялась ЭКГ); перед назначением больной раком яичников цисплатины обязательно исследовалась функция почек и т.д. Все это можно рассматривать как элементы персонализированной медицины. Иными словами, и в дотаргетную эру противоопухолевая лекарственная терапия в определенном смысле была персонализированной.

Представляется, что наиболее адекватно называть применение таргетных препаратов «молекулярно-ориентированной терапией», имея в виду, что она оперирует с лекарственными средствами, созданными для направленного воздействия на заранее установленные молекулы, имеющие важное (желательно ключевое) значение для протекания процессов, определяющих возникновение и развитие злокачественных опухолей. Следует подчеркнуть, что этот класс лекарственных средств составляют препараты, **специально** создаваемые для влияния на заранее установленные молекулы-мишени. Поэтому некорректно характеризовать их, как «таргетные», т.е. направленные на определенную молекулярную цель. Ведь и дотаргентные, «классические», препараты действуют на определенную молекулярную цель. Например, целью для цисплатины является одно из азотистых оснований ДНК – гуанин, взаимодействуя с которым цисплатина образует межнитевые и внутринитевые сшивки ДНК, которые ведут к гибели клетки. Однако, в отличие от таргетных препаратов, цисплатина не создавалась специально для взаимодействия с гуанином ДНК; ее противоопухолевая активность была обнаружена случайно, а мишень, на которую она воздействует, была установлена уже после ее введения в клиническую практику. То же самое можно сказать и о большинстве других «классических» цитостатиков [1].

Появление в опухолевых клетках мутантных белков, не экспрессируемых в нормальных клетках (или гиперэкспрессия нормальных белков), которые представляют собой потенциальные мишени для молекулярно-ориентированных препаратов (МОП), является следствием различных мутаций в генах, кодирующих эти белки. Из нескольких сотен генных мутаций, выявленных в опухолевых клетках разных опухолей (опухоль-ассоциированные мутации), к настоящему времени более двух десятков мутированных белков послужили основой для создания более четырех десятков МОП, применяемых в клинической практике (табл. 1) [1].

Число МОП, как одобренных для применения, так и поступающих на клинические испытания, постоянно растет, причем многие из них, хотя и являются оригинальными, не воспроизведенными, но зачастую направлены на те же мишени, что и уже вошедшие в клиническую практику. Если ещё в начале 2000-х годов появление нового препарата было весьма редким событием, то сейчас почти каждый год на рынке появляются новые препараты, показаниями для применения которых зачастую являются одни и те же опухоли, имеющие практически одинаковую эффективность и токсичность. Очевидно, у фармацевтических компаний срабатывает принцип «me-too» («я тоже»).

Современные МОП создаются по одинаковому алгоритму – в результате фундаментальных исследований определяется молекулярная мишень, перспективная стать целью для противоопухолевого агента, а методами медицинской химии или биотехнологии конструируется и получается вещество, способное реагировать с этой молекулой (ингибировать ее функцию). В результате доклинических и клинических исследований некоторые из этих веществ становились новым лекарственным средством. Одновременно развиваются методы установления наличия в опухоли

Таблица 1.

Классификация молекулярно-ориентированных (таргетных) препаратов по мишеням, на которые направлено их действие

Молекулярные мишени	Препараты
Внеклеточные ростовые факторы	Бевацизумаб, афлиберцепт
Экстрацеллюлярные домены рецепторов ростовых факторов	Трастузумаб, трастузумаб-DM1, пертузумаб, цетуксимаб, панитумаб
Рецепторные тирозинкиназы (рецепторы ростовых факторов)	Гефитиниб, эрлотиниб, нератиниб, лапатиниб, афатиниб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, вандетениб, кабозантиниб, акситиниб
Внутриклеточные протеинкиназы	Иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, босутиниб, понатиниб, кризотиниб, ларотректиниб, темсиролимус, эверолимус, регорафениб, кобиметиниб, биниметиниб
Белки внутриклеточных сигнальных путей	Вемурафениб, дабрафениб, траметиниб
Антигены поверхностных клеточных мембран	Ритуксимаб, офатумумаб, ибритумаб, алемтузумаб, катумаксомаб, брентуксимаб, ведотин, офатумаб, тозитумаб, гемтузумаб
Ингибиторы поли-АДФ-рибоза полимеразы (PARP)	Олапариб
Ингибиторы контрольных точек иммунитета	Ипилимумаб, пембролизумаб, ниволумаб, ателизумаб, дурвалумаб

соответствующей мишени. Введение этих методов в клиническую практику позволяет обоснованно подходить к определению показаний к назначению препарата у каждого конкретного больного, поскольку необходимая мишень, как правило, имеется лишь у большей или меньшей части больных с определенной опухолью.

Считается, что первым препаратом этого класса стал иматиниб, создание которого было основано на обнаружении в гемопоэтических клетках при хроническом миелолейкозе химерного гена *BCR/ABL*, экспрессия которого приводит к образованию химерного белка $p210^{BCR/ABL}$, обладающего конститутивно повышенной киназной активностью и усиливающего пролиферативный потенциал клетки путем активации одного их путей трансдукции митогенного сигнала (RAS/ MAPK). В результате клетки, содержащие этот белок, вытесняют нормальные гемопоэтические клетки и развивается клинико-гематологическая картина хронического миелолейкоза.

Обнаружение этого белка позволило сконструировать вещество из класса 2-фениламинопиридинов, названное иматиниб, которое связывается с тирозинкиназой в каталитическом центре $p210^{BCR/ABL}$ и инактивирует его, что ведет к блокированию ряда сигнальных путей, нарушению жизнедеятельности клетки и в конечном итоге к апоптозу [1].

Следует заметить, что первым МОП, по-видимому, является все же тамоксифен, созданый ещё в конце 1960-х годов для воздействия на установленные и охарактеризованные к тому времени рецепторы эстрогенов.

Важным этапом в молекулярно-ориентированной терапии рака следует считать появление иммунотерапевтических МОП, целью для которых является не опухолевая клетка, а цитотоксический Т-лимфоцит. Это свидетельствует, что МОП могут быть направлены не только на опухолевую клетку, но и на микроокружение опухоли, клеточные и неклеточные элементы которого влияют на пролиферацию и инвазию опухолевых клеток, продуцируя ростовые факторы, хемокины, индуцируя деградацию экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенез. Поиск молекулярных мишеней в микроокружении опухоли считается важным направлением в разработке МОП [2, 3].

Создание иммунотерапевтических МОП стало возможным после открытия механизмов отрицательной регуляции опухолью активности Т-клеток. Первыми представителями этой группы МОП стали ипилимумаб, блокирующий антиген CTLA-4 (cytotoxic lymphosite antigen 4), экспрессируемый на мембране цитотоксических лимфоцитов под влиянием опухоли, и ингибиторы контрольных точек иммунитета (PD-1 и PDL-1) (ниволумаб, пембролизумаб, ателизума, дурвалумаб) [1, 4].

Молекулярно-ориентированная терапия предполагает определение наличия в опухоли конкретного больного соответствующей молекулярной мишени (табл. 2). Например, перед назначением трастузумаба больной раком молочной железы (РМЖ) необходимо убедиться в гиперэкспрессии HER2 (ERBB2) в опухоли этой больной; назначение кризотиниба требует определения в немелкоклеточом раке легкого (НМКРЛ) мутированных форм ALK, перед назначением инги-

биторов PDL-1 рекомендуется установить наличие гиперэкспресии этого белка и т.д. Такая особенность молекулярно-ориентированной терапии означает, что применение некоторых МОП по сути сводится к лечению редких заболеваний. Например, мутации гена *ALK*, служащие мишенями для кризотиниба, встречаются всего у 4–6% больных аденокарциномой легкого; активирующие мутации *EGFR* (мишень для гефитиниба) – в 4,2% случаев плоскоклеточного рака легкого, мутации *ROS-1* (мишень для кризотиниба) – у 2% больных НМКРЛ [5, 6]. Активирующая мутация *AKT1,* которая ведет к конститутивной активации сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, и может быть мишенью для ингибиторов mTOR встречается лишь у~ 3% больных РМЖ [7].

При ретроспективном исследовании с помощью мульти-биомаркерной панели Oncomine Focus Assey образцов опухолей (рак желудка, колоректальный рак (КРР), НМКРЛ), удаленных у 106 больных, обнаружено, что в опухолях 56 больных (53%) имелись изменения молекулярного профиля разного характера (мутации генов, изменение числа копий генов, слияние генов), но лишь у 22 больных (20,7%) эти изменения указывали на перспективность применения МОП. У 6 больных (рак желудка у 3, КРР у 3) сравнили молекулярный профиль первичной опухоли и метастазов в лимфоузлы. Обнаружено практически полное совпадение в 4 случаях; в 2 случаях в метастазах обнаружены молекулярные изменения, которых не было в первичной опухоли [8].

Наличие в опухоли нескольких молекулярных мишеней, для каждой из которых имеется специфический МОП, дает основания выделять подтипы опухоли, характеризующиеся соответствующими изменениями генома. Например, в НМКРЛ предлагается выделять подтипы с мутациями *ALK, EGFR, ROS-1* [9].

Следует также отметить, что в ряде ситуаций, несмотря на наличие в опухоли молекулы-мишени, применение соответствующего МОП оказывается неэффективным из-за присутствия в опухоли другого мутированного белка, препятствующего реализации механизма действия препарата. Классическим примером является мутация KRAS (табл. 2), при которой оказываются неэффективными цетуксимаб и понитумумаб (моноклональные антитела против EGFR), несмотря на гиперэкспрессию EGFR. Мутация KRAS обнаруживается в КРР в 35–50% случаев, считается хорошим предиктором резистентности к цетуксимабу и понитумумабу и поэтому определение этой мутации считается обязательным перед назначением этих препаратов [1].

Для реализации противоопухолевого эффекта некоторых МОП необходимо наличие в опухоли не только специфической мишени, но и некоторых других мутированных белков. Например, механизм действия ингибиторов PARP (поли-АДФ-рибоза полимеразы) – обусловлен ингибированием репарации однонитевых разрывов ДНК, которая происходит с участием PARP. В результате возникают двунитевые разрывы, которые могут вести к гибели клетки. Однако, двунитевые разрывы могут репарироваться путем гомологичной репарации, для которой требуются функциональные гены *BRCA1* и *BRCA2*. Мутации этих генов препятствуют гомологичной репарации, и, следовательно, только при наличии мутированных *BRCA1/2* может проявиться эффект ингибитора PARP. Таким образом, для обоснованного назначения ингибитора PARP необходимо определение в опухоли

Таблица 2.

Молекулярные мишени, определение которых необходимо при назначении некоторых МОП [7]

Молекулярные мишени	Опухоли
ABL1	Хронический миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз
EGFR	Рак легкого
ALK	Рак легкого
ROS1	Рак легкого
BRAF V600	Меланома
ERBB2	Рак молочной железы
KIT	Гастроинстициальные стромальные опухоли
PDGFRA	Лейкоз, миелодиспластический синдром
PDGERB	Дерматоибросаркома
BRCA1/2	Рак яичников
Мишени, используемые для отрицательной селекции некоторых МОП	
KRAS	Колоректальный рак
NRAS	Колоректальный рак
BRAF	Колоректальный рак

не молекулы-мишени, а другой молекулы (мутированного *BRCA)* [5].

В практической онкологии назначение некоторых МОП не обязательно обуславливается определением до лечения наличия в опухоли конкретного больного соответствующей молекулярной мишени. Например, при лечении почечно-клеточного рака мультитаргетными ингибиторами внутриклеточных протеинкиназ (сунитиниб, сорафениб). Частично, это может быть связано с отсутствием соответствующих, пригодных для применения в рутинной практике, методик определения в опухоли таких молекул. С другой стороны, мишенями для мультиргетных МОП могут быть несколько разных молекул, причем зачастую остается неизвестным, какая из них ответственна за проявление эффекта МОП. Вероятно, с этим связана ограниченная эффективность таких препаратов при лечении всех больных опухолью определенного типа, поскольку, как правило, необходимая мишень имеется лишь у части, нередко весьма незначительной, популяции больных такой опухолью.

Результаты разных мета-анализов, в которых рассматривались данные десятков рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований эффективности МОП, показывают, что эффективность молекулярно-ориентированной терапии по всем параметрам превосходит эффективность лекарственного лечения, не учитывающего наличие или отсутствие биомаркеров [10].

Эффективность МОП, мишенью для которых являются сигнальные пути, регулирующие пролиферацию и выживаемость клеток, ограничивается высокой пластичностью и приспособляемостью белков сигнальных каскадов, что ведет к супрессии сигналов, ведущих к гибели клеток. Опухолевые клетки обладают способностью развивать резистентность к отдельным МОП путем гиперэкспресии частично заингибированных сигнальных молекул, мутацией молекул-мишеней, активацией альтернативных сигнальных путей. Комбинация разных МОП может ингибировать альтернативные пути, но высокая пластичность сигнальной системы делает такой подход малоэффективным, к тому же он приводит к повышению токсичности лечения. При анализе результатов 144 исследований, в которых изучались 95 различных двойных комбинаций разных МОП, обнаружено, что в 50% комбинаций удалось использовать дозы препаратов, применяемые в монотерапии; в остальных требовалась значительная редукция доз. Описано несколько примеров успешной комбинации более двух МОП, но чрезвычайно высокая стоимость такого лечения делает его малоперспективным [11, 12].

Серьезным препятствием эффективности молекулярно-ориентированной терапии считается существенная гетерогенность молекулярного профиля разных областей одной и той же опухоли, а также различие по молекулярной характеристике между первичной опухолью и ее метастазами. Из-за интратуморальной гетерогенности назначение МОП на основании выявления необходимой мишени в одном участке опухоли или данных ретроспективного анализа первичной опухоли при необходимости лечить метастазы может вести к неэффективности лечения, поскольку остаются неповрежденными другие клоны опухолевых клеток, что ведет к продолжению опухолевого роста. Интратуморальная гетерогенность, различия в молекулярных изменениях в первичной опухоли и в метастазах, возможно, являются одной из причин неудач клинических испытаний новых МОП (для практического применения одобряется <10% препаратов, начавших I фазу испытаний) [11, 13].

В связи молекулярной гетерогенностью опухолей обсуждается вопрос возможности излечения или получения длительных ремиссий при применении МОП, назначаемых на основании исследования одного участка опухоли. Считается, что это возможно, если драйверная мутация, определяющая опухолевую прогрессию, присутствует во всех опухолевых клетках, и тогда препарат, мишенью для которого является эта мутация, может вызвать выраженную и длительную регрессию опухоли. При этом другие мутации в разных клетках, вызывающие молекулярную гетерогенность, не имеют решающего значения для опухолевого роста. Примером может служить мутация *BCR/ABL* при хроническом миелолейкозе и отличный эффект иматиниба при этом заболевании [11].

Еще одной причиной неэффективности МОП является наличие в опухоли таких мутаций гена-мишени, которые не чувствительны к имеющимся препаратам, направленным на эту мишень, причем нередко такие мутации являются результатом проведенной ранее терапии и делают опухоль резистентной к ранее эффективному препарату. Примером, может служить мутация T790M в гене *EGFR* при НМКРЛ, при которой гефитиниб не активен. Для преодоления этого разработан новый ингибитор рецепторной тирозинкиназы – препарат осимертиниб, мишенью для которого являются клетки с мутацией T790M, одобренный для лечения больных НМКРЛ, резистентных к гефитинибу.

Успехи молекулярно-ориентированной терапии и трудности, которые возникают при ее проведении, способствовали формированию гипотезы, согласно которой наличие систематической генетической информации об опухоли индивидуального может улучшить результаты лечения многих больных с разными опухолями. Эта концепция, получившая название «прецизионная терапия», основана на выявлении в опухоли конкретного больного не отдельных определенных мутаций, а всех изменений генома [14]. Считается, что такой подход позволит выбрать для данного пациента препарат, применение которого может с наибольшей вероятностью оказаться эффективным.

Накопление подобных данных может служить также основой для разработки новых препаратов [11, 15].

По аналогии с термином «молекулярно-ориентированная терапия» прецизионную терапию можно определить как «геном-ориентированная терапия».

Востребованность прецизионной терапии обусловлена также все возрастающим числом новых МОП, направленных на новые мишени, количество которых также непрерывно растет. Естественно, это создает определенные, часто существенные, трудности практическим врачам при выборе лекарственного средства, наиболее подходящего для конкретного больного. Предполагалось, что методология прецизионной терапии может способствовать преодолению этих трудностей [16, 17].

О значении, которое придается этой проблеме, может свидетельствовать, в частности, решение Обамы выделить в бюджете 2016 году 215 миллионов долларов на «инновационную прецизионную медицину» [18].

Под прецизионной терапией рака понимают модель принятия решения о назначении лечения на основании данных о биологии опухоли и индивидуальных особенностях пациента, получаемых с помощью современных методов исследования, при этом оптимальным считают сочетание традиционной клинико-паталогоанатомической парадигмы с современной молекулярной характеристикой опухолевой ткани. При таком подходе возрастающую важность приобретает обнаружение генов и белков, которые могут быть мишенями для противоопухолевых воздействий, и определение этих мишеней в ткани конкретного больного. Последнее особенно важно не только в связи с все увеличивающимся числом новых МОП, но и с постоянно возрастающей их стоимостью.

Введение прецизионной терапии рака в рутинную лечебную практику предполагает идентификацию профиля всех известных биомаркеров-мишеней для МОП в ткани опухоли индивидуального пациента с помощью методов мультигенного анализа и использование этих данных для выбора оптимальной тактики лекарственного лечения этого больного.

Естественно, рутинное применение прецизионной терапии зависит от развития методов исследования опухолевой ткани, пригодных для практического использования. Наиболее информативным для этого в настоящее время считают секвенирирование ДНК, в первую очередь «секвенирование нового поколения» (next-generation sequencing) (NGS), при котором для исследования могут быть использованы как архивные парафиновые блоки, так и свежие ткани и кровь. Преимуществом технологии NGS считается возможность быстро, точно и одновременно секвенировать много генов [10, 19].

Введение в практику NGS, особенностью которого является выполнение массивного параллельного секвенирования, считают одним из наиболее важных («революционных») событий последних лет, т.к. этот метод позволяет более глубоко характеризовать опухоль каждого индивидуального больного без увеличения времени исследования и его стоимости, и тем самым расширить показания к применению уже существующих МОП [5, 20].

Считается, что по мере накопления результатов полноэкзомного и полногеномного секвенирования разных опухолей и развития методов анализа больших баз данных появится возможность выявлять незначительные различия по молекулярным маркерам между разными больными.

Секверирование – это метод определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для формального описания ее первичной структуры, позволяющий определять генетические повреждения (мутации) ДНК.

Уместно напомнить, что согласно мутационной теории канцерогенеза причиной возникновения и развития злокачественных опухолей являются мутации, т.е. изменения в последовательности нуклеотидов ДНК (генные мутации), ведущие к появлению необычных (мутированных белков), которые могут стать драйверами возникновения и развития опухолей. Современные МОП имеют в качестве мишеней такие белки. Методология прецизионной терапии позволяет не только выявлять в индивидуальной опухоли мишени для всех имеющихся в настоящее время МОП, но обнаруживать также новые опухоль-ассоциированные гены, а расшифровка структуры кодируемых ими белков может служить основой для создания новых препаратов, направленных на эти белки-мишени [6].

Методика проведения секвенирования ДНК, которое производится с помощью специальных приборов – секвенаторов – в самых общих чертах подразумевает разбиение молекулы ДНК на маленькие кусочки в несколько сотен пар оснований и включает выделение ДНК, специальную ее обработку (фрагментирование, модификация, амплификация, прочтение). Из таких маленьких кусочков с помощью математических алгоритмов восстанавливается полная последовательность генома (сборка). Установление мутированных генов в исследуемом образце производится путем сравнения с установленными базами данных нормального генома и генома разных опухолей. За последние годы накоплены данные о соматических мутациях в ~ 1 миллионе образцов разных опухолей [21].

Например, в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, проанализировав с помощью NGS опухоли 10945 больных различными опухолями (>300 типов опухолей), создали панель из 410 опухоль-ассоциированных генов и образовали для размещения в Интернете соответствующую базу данных, в которую включили также данные секвенирования ДНК из перифирической крови здоровых людей, соответ-

ствующих исследованным больным (cBioPortal for Cancer Genomics) [22].

База раковых генов «Network of Cancer Genes» содержит данные о 2372 генах, которые имеют соматические мутации, которые могут иметь значение для терапии рака. Эти данные собраны из 275 публикаций, в которых проанализирован геном 34905 больных с более 100 типов опухолей [23].

Крупные базы данных «Cancer Genome Atlas» и «International Cancer Genome Consortion» основаны на результатах большого числа полногеномного секвенирования и содержат исчерпывающие данные об изменениях генома при всех типах опухолей. Важной проблемой является установление связи между этими данными и эффективностью МОП. Решение этой проблемы связывают с развитием биоинформатики, которая должна связать результаты геномных и клинических исследований [24].

Таким образом, секвенирование, являющееся основой прецизионной терапии, позволяет получить максимально полный набор данных о структуре генетического материала, позволяет выявить известные, а также никогда не встречавшиеся раньше мутации, детально оценить все индивидуальные генетические вариации в исследуемой опухоли. Важное значение для использования этих данных для создания новых препаратов имеет установление связи тех или иных мутаций с возникновением и развитием опухоли [22].

Сквенирование ДНК показало, что почти все изменения генома, которые стали мишенью для таргетной терапии отдельных опухолей, встречаются и в опухолях других типов, но с существенно меньшей частотой. Например, мутации *BRAF V600*, обнаруженные в меланоме кожи, стали основанием для создания вемурафениба и дабрафениба, с эффектом применяющихся для лечения этой опухоли. Однако BRAF V600 обнаружен и в немеланомных опухолях, и хотя гораздо реже, чем в меланоме, но общая популяция таких больных может быть достаточной, чтобы оправдать включение таких опухолей (естественно, при доказательстве наличия BRAF V600) в список показаний для применения этих препаратов. В нескольких клинических исследованиях показано, что, действительно, ингибиторы BRAF V600 обладают клинически значимой активностью при НМКРЛ, волосатоклеточном лейкозе, раке щитовидной железы [7, 25].

В конце 2017 года FDA одобрило применение вемурафениба при редком заболевании – злокачественной гистиоцитоме (болезнь Эрдгейма-Честера), которая характеризуется высокой частотой мутации *BRAF V600* (более чем у 50% больных). Это решение основывалось на исследовании VE-BASKET, в котором изучалось применение вемурафениба в лечении онкологических и других заболеваний с наличием мутации *BRAF V600*, выявленной при секвенировании ДНК. Среди 122 пациентов, включенных в исследование, у 22 была болезнь Эрдгейма-Честера, из них положительный ответ на применение вемурафениба зарегистрирован у 54,5%. Утверждается, что это решение FDA означает, что пациенты, страдающие болезнью Эрдгейма-Честера, впервые получат одобренный FDA метод лечения [7].

В то же время определение в опухоли определенной мутации не обязательно ассоциировано с эффективностью при этой опухоли соответствующего МОП. Так вемурафениб оказался практически неэффективен при КРР с мутацией *BRAF V600E* [7].

Прецизионная терапия предполагает пересмотр принципов организации клинических испытаний новых МОП и при включении больных в исследование ориентироваться не на локализацию и/или гистологический тип опухоли, как принято в современной методологии, а на наличие в опухоли биомаркеров-мишеней, необходимых для изучаемого препарата, независимо от характера опухоли. Предполагается, что такой подход позволит быстрее набрать необходимую (нередко редкую) субпопуляцию пациентов, опухоли которых имеют соматическую мутацию, которая по результатам экспериментальных исследований может быть мишенью для изучаемого препарата.

Одной из форм проведения таких исследований, являются пакетные (корзинные, basket) исследования, в которых, вместо набора участников, исходя из нозологической формы опухолей, в исследование включаются пациенты с любыми типами опухолей, ориентируясь на единственный критерий – наличие молекулярной мишени, на которую направлен изучаемый препарат. Преимуществами такого подхода к клиническим испытаниям считают возможность выявления в одном исследовании эффективности препарата при разных типах опухолей, в том числе редких, для которых клинические испытания малоосуществимы [27, 28].

В пакетном исследовании, в котором исследовался олапариб (ингибитор поли-АДФ-рибоза полимеразы) (PARP) при разных опухолях с мутацией *BRCA1/2*, обнаружена эффективность препарата при раке яичников, предстательной железы, поджелудочной железы, имеющих мутацию *BRCA1/2*. По результатам исследования FDA в 2014 и 2017 годах одобрило применение олапариба при раке яичников с герминальной или соматической мутацией *BRCA* [7, 28].

12 января 2018 года FDA одобрило олапариб в лечении больных HER2-негативным метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ, получавших ранее химиотерапию в неоадъювантном, адъювантном режимах или по поводу метастатического процесса. Олапариб является первым МОП, одобренным FDA в лечении данной группы пациенток. Подчеркивается, что терапия олапарибом возможна лишь после получения результатов специального диагностического теста для определения мутации *BRCA*, одобренного FDA (BRAC Analysis Cdx) [30].

Предполагается, что введение прецизионной терапии в рутинную практику позволит, при обнаружении в опухоли пациента специфической мутации-мишени, использовать у этого больного соответствующие МОП, хотя опухоль этого больного не входит в официальный перечень показаний к их применению [5, 7].

Существенным препятствием на пути использования методов прецизионной терапии является сложность обработки и интерпретации огромной панели данных, получаемых при секвенировании генома индивидуального пациента и необходимых для выбора терапии этого больного. Подсчитано, что секвенирование одного генома дает примерно 10 Гб информации, при этом потенциально полезная информация содержит ~ 1 Гб [18]. Поэтому определение одной или нескольких известных молекулярных мишеней с помощью стандартных методов (иммуногистохимия, FISH, ПЦР и др.) имеет пока большее практическое значение [15].

Предполагается также, что молекулярное тестирование опухолей в недалеком будущем может привести к новой классификации опухолей, основанной не на типе опухоли, а на наличии определенных мутаций и/или их комбинаций. Результаты такого тестирования станут интегральным компонентом электронной истории болезни каждого больного наряду с результатами существующих рутинных клинико-гистологических и лабораторных исследований. Не исключается проведение повторного молекулярного тестирования, поскольку лечение может приводить к возникновению новых мутаций, определяющих резистентность к проводимому лечению и указывающих на необходимость изменить лечение [7, 16, 31].

Следует заметить, что расширение исследований с применением секвенирования генома приводит к идентификации все возрастающего числа соматических мутаций в потенциально активных генах, большинство которых пока не имеет подтверждения биологической или клинической значимости. Из выявленных к настоящему времени более 400 различных генных нарушений в разных опухолях только для немногим более двух десятков установлена важная роль в опухолевой прогрессии [15]. Кроме того, исследованные образцы опухолей часто получают после ранее проведенной терапии, и некоторые из выявленных мутаций могут быть результатом действия ранее примененных препаратов. Например, мутации в гене *ESR1* (ген кодирующий рецептор эстрогенов) у больных с рецептор-положительным раком молочной железы, у которых образцы опухоли были получены при прогрессировании после анти-эстрогеновой терапии [7].

Для эффективного использования прецизионной терапии в клинической практике необходимо решить еще немало проблем. Среди них проблема интерпретации с терапевтических позиций случаев с многими активирующими мутациями; учет влияния на взаимодействие препарата с мишенью микроокружения опухоли, которое может активировать обходные сигнальные пути и тем самым нивелировать действие препарата; как учитывать одновременное наличие разных мутаций при комбинированной терапии и пр. Немаловажное значение имеет стоимость проведения такого исследования и длительность времени его проведения. Следует, однако, отметить, что эти показатели неуклонно улучшаются. Стоимость анализа снизилась с десятков тысяч долларов до одной тысячи, время проведения анализа уменьшилась с 100 дней в 2013 году до нескольких недель и даже дней в последние годы [4, 15, 19].

Секвенирование ДНК все чаще используют при проведении клинических испытаний, однако практическая польза от внедрения этой методики в стратегию рутинного лечения остается предметов серьезных дискуссий. Однозначных доказательств существенно более высокой эффективности терапии, назначенной по результатам секвенирования генома, по сравнению со стандартными подходами к выбору препаратов, еще не получено [19].

В нескольких контролируемых нерандомизированных исследованиях показано, что лечение с помощью препаратов, отобранных на основании исследования молекулярного профиля опухоли с помощью NGS, приводит к более высоким результатам (по частоте объективного эффекта, выживаемости до прогрессирования, общей выживаемости) по сравнению с лечением в контрольной группе, где для отбора препарата использовались стандартные критерии [10, 19].

В проспективном клиническом исследовании MOSCATO 01, в которое включили 199 ранее интенсивно леченных больных различными опухолями, применяли препараты, отобранные по результатам исследования молекулярного профиля свеже-замороженных образцов опухолей этих больных, полученных при биопсии метастазов. Объективный эффект отмечен у 11% больных, медиана выживаемости составила 11,9 мес. Авторы сочли полученные результаты свидетельствующими об эффективности выбранного подхода, т.к. длительность жизни до прогрессирования у этих больных более чем в 1,3 раза превосходила этот показатель у этих же больных при предшествующих линиях стандартного лечения, что, по мнению авторов, является показателем эффективности лечения [32].

В клиническом исследовании IMPACT/COMPACT проспективно определили по архивным парафиновым блокам молекулярный профиль опухолей 1640 больных различными опухолями — потенциальных кандидатов на включение в различные клинические исследования. Впоследствии в клинических исследованиях приняли участие 245 пациентов, из них 84(35%) получали препараты, выбранные на основании характера молекулярных изменений в их опухолях, у остальных молекулярный профиль при

выборе лечения не учитывался. Объективный эффект чаще регистрировался в первой группе (19% и 9%, p=0,026), однако общая выживаемость практически не различалась (16 и 13 мес., p=0,1) [33].

В единственном опубликованном рандомизированном исследовании преимуществ использования принципов прецизионной терапии не обнаружили. В этом исследовании сравнили эффективность лечения стандартными таргетными препаратами, назначенного либо по результатам определения молекулярного профиля опухоли независимо от типа опухоли, либо по стандартным показаниям для каждого типа опухоли (по выбору лечащего врача). В исследование было включено 194 ранее леченых больных разными распространенными опухоли. Эффективность лечения в сравниваемых группах была практически одинаковой – объективный эффект отмечен в 4,1% в экспериментальной группе и 3,4% в контрольной, время до прогрессирования – 2,3 и 2,0 мес. соответственно [34].

Широко обсуждается вопрос готовности клиницистов уже сейчас в обычной практике следовать рекомендациям по выбору препаратов для лечения конкретных пациентов, сделанным на основании результатов секвенирования генома.

A. Schram с соавт. сообщили, что по результатам опроса 146 врачей, которые лечили (в рамках разных клинических исследований) 1932 больных различными опухолями, результаты секвенирования ДНК опухолей привели к изменению планируемого лечения в 21% случаев [35].

J. Laes с соавт. исследовали молекулярный профиль (с помощью NGS, в ряде случаев в сочетании с иммуногистохимией) образцов опухолей 1057 ранее леченых больных различными опухолями III–IV стадии, полученных из 30 стран четырех континентов. Результаты исследования каждого больного с рекомендациями по оптимальному лечению были переданы лечащим врачам-онкологам. Последующий опрос 225 врачей показал, что последовали этим рекомендациям 60,4% врачей, причем в 52,3% случаев это были препараты, одобренные FDA для лечения данной опухоли, в 43% одобренные по другим показаниям. Среди врачей, следовавших полученным рекомендациям, 93,4% ориентировались на результаты исследования опухоли сочетанием NGS и иммуногистохимии. Основными причинами отказа от полученных рекомендаций (99% опрошенных врачей) назывались отсутствие в стране рекомендуемых препаратов и слишком высокая их стоимость. Среди тех врачей, которые не следовали этим рекомендациям, 72,7% использовали одобренные препараты, 27,3% применяли препараты, имевшие другие показания [36].

Данные, получаемые при секвенировании ДНК разных опухолей, могут служить основой для создания новых МОП. При выявлении часто встречающейся мутации и доказательства ее значимости для опухолевой прогрессии, можно создать, синтетически или биотехнологически, препарат, взаимодействующий с соответствующим мутированным белком и блокирующим его действие. В табл. 3 приведены некоторые мишени, установленные таким образом, и МОП, созданные для воздействия на эти мишени, уже одобренные для применения или проходящие клинические испытания.

Считается, что, несмотря на возрастающий объем информации о геномных молекулярных изменениях при опухолевом росте, только небольшое число больных пока могут получить лечение, ориентированное на результаты геномных тестов [13]. Частично это объясняется сложностью проведения контролируемых рандомизированных исследований по оценке эффективности использования результатов геномного секвенирования для выбора лечения и трудностями получения архивных образцов опухолевой ткани надлежащего качества [15]. Для внедрения секвенирования генома в рутинную терапевтическую практику необходимо получить ответ на многие вопросы. Например, какие из многочисленных генетических характеристик, получаемых при секвенировании генома индивидуального больного, и в каком объеме необходимы и достаточны для обоснованного выбора терапии. Важным и постоянно обсуждаемым вопросом остается возможность покрытия расходов на секвенирование генома и лечение в соответствии с его результатами за счет страховой медицины, особенно в случаях, когда рекомендуются препараты, не одобренные регуляторными органами для лечения данного типа опухоли [7, 19]. Отмечается, что чрезвычайно высокая стоимость такого лечения может быть серьезным

Таблица 3.

Мишени для создания новых МОП, выбранные на основании секвенирования ДНК

Мишени	Препараты
FGFR (рецептор фактора роста фибробластов)	Эрдафинитиб
CDK4/6 (циклин зависимые киназы 4 и 6)	Палбоциниб, рибоциклиб, абемациклиб
CD19 и CD3 (антигены поверхностных мембран В-лимфоцитов и Т-клеток)	Блинатумемаб
DLL3 (антигены клеток мелкоклеточного рака легкого)	Зовалпитузумаб тесирин
CCR2 (С-С-рецептор хемокина 2)	CCX 272

стрессом для больного и серьезно ухудшить качество его жизни и результаты лечения [10].

Результатом введения концепции прецизионной терапии опухолей в клиническую практику может быть переход к так называемой опухоль-неспецифической терапии («tumor-type agnostic therapy»), при которой при назначении препарата ориентируются не на анатомическую локализацию или гистологический тип опухоли, а на наличие в ней специфического для препарата и общего для разных опухолей биомаркера, выявленного в результате геномного исследования опухоли индивидуального больного. Иными словами, в рамках этой концепции предполагается, что в показаниях к применению препарата будет указываться не тип опухоли (например, НМКРЛ), а наличие определенного биомаркера, что позволяет применять препарат при любой опухоли, если в ней выявлена экспрессия этого маркера [37].

В прошедшем году эта новая концепция лекарственной терапии рака получила реальное воплощение в одобрении FDA новых показаний для уже одобренных ранее препаратов.

Иммунотерапевтический препарат пембролизумаб, первоначально разрешенный для лечения больных меланомой и НМКРЛ, был ускоренно одобрен FDA для лечения любых опухолей, в которых обнаруживается высокий уровень микросателитной нестабильности (МСН) или дефект в системе репарации ошибочно спаренных оснований ДНК (mismatch repaire) (MMR), ответственной за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, образовавшихся в результате ошибок в процессе репликации ДНК [37]. Работа этой системы регулируется экспрессией 6 генов *(MSH2, MLH1, PMS2, MSH3, MSH6 и MLH3),* мутации которых приводят к дефекту MMR (dMMR), появлению большого числа мутаций и синтезу нефункциональных белков. Для поломок в системе репарации характерно накопление в ДНК в больших количествах микросателлитов, представляющих собой короткие последовательности нуклеотидов из 1–5 оснований, повторяющиеся до нескольких десятков раз.

Микросателлиты встречаются и в норме, однако при dMMR их число увеличивается в десятки-сотни раз. Для опухолей с высокой МСН характерны лимфоидная инфильтрация, большое число соматических мутаций и повышенное образование неоантигенов, которые могут служить мишенями для иммунной системы и усилению иммунного ответа [9].

Классическим методом определения МСН является ПЦР, которая амплифицирует микросателлитные повторы в ДНК, и путем сравнения их длины между опухолевыми и нормальными клетками определяется уровень нестабильности генома. Для диагностики dMMR используется иммуногистохимическое исследование, когда в опухоли изучается экспрессия белков MSH2, MLH1, PMS2, MSH6. В случае отсутствия окрашивания хотя бы одного белка устанавливается дефицит MMR. В последние годы появилась возможность определять МСН и dMMR с помощью NGS.

При исследовании с помощью NGS 12019 опухолей 32 типов dMMR обнаружен в опухолях 24 типов, при этом частота dMMR >2% регистрировалась в 11 типах опухолей (рак эндометрия, шейки матки, желудка, тонкой кишки, предстательной и щитовидной железы, желчного протока, печени, КРР, саркома матки, нейроэндокринные опухоли). Отмечено, что в этих опухолях dMMR вдвое чаще наблюдался в опухолях I–III стадии по сравнению с опухолями IV стадии. Подсчитано, что в США ежегодно опухоли с dMMR диагностируются у 60000 пациентов. Считают, что у этих больных с эффектом можно применять ингибиторы контрольных точек, в том числе в случаях рефрактерных к другой терапии [38].

Роль высокой МСН в эффективности пембролизумаба была обнаружена случайно. При клиническом испытании пембролизумаба из 19 больных КРР эффект был зарегистрирован только у одного пациента – полная регрессия длительностью более 3 лет. При ретроспективном исследовании генома этой опухоли было обнаружено, что в ней имеется высокий уровень МСН, обусловленный dMMR.

Была высказана гипотеза, что поскольку dMMR приводит к возрастанию соматических мутаций, в опухоли появляется большое число опухолевых неоантигенов, являющихся мишенью для цитотоксических Т-лимфоцитов, что должно вести к индуцированию иммунного противоопухолевого ответа. Однако, в опухолях с высокой МСН имеется гиперэкспрессия PD-1 и PD-L1, препятствующая этому. Поэтому блокада контрольных иммунных точек должна усиливать эффективность иммунного ответа на опухоль [4, 9].

Эта гипотеза была подтверждена в сравнительном клиническом исследовании, в котором зарегистрирована высокая эффективность пембролизумама у больных КРР с dMMR при почти полной неэффективности при сохраненной MMR. При полноэкзомном секвенировании ДНК в опухолях с dMMR обнаружено 1782 мутаций, в опухолях с сохраненной MMR – 73 [4].

D. Le с соавт. применили пембролизумаб у 86 ранее леченых больных 12 типами опухолей с dMMR. Объективный эффект зарегистрирован в 46% случаев, в том числе полная регрессия в 21% с медианой 2-летней выживаемости 53%, при этом эффективность препарата была практически одинаковой при опухолях всех типов [38].

В нескольких клинических исследованиях KEYNOTE, включивших суммарно 415 ранее леченых больных с 15 типами разных распространенных опухолей у 149 иммунохимически или с помощью ПЦР зарегистрирована высокая МСН или dMMR. Применение пембролизумаба у этих больных привело к полной или частичной регрессии у 39,6% больных (полная регрессия у 7,4%). В 78% случаев ремиссии продолжались более 6 месяцев. В этих исследованиях также показано, что частота объективного эффекта

была практических одинаковой при опухолях разных типов [9, 37].

Результаты этих исследований послужили основанием для одобрения применения пембролизумаба при любых солидных опухолях (как у взрослых, так и у детей) с высокой MCH или dMMR. Впервые в истории показанием к применению препарата стала не опухоль определенной локализации, а наличие биомаркера. Более того, это первый случай, когда препарат одобрялся для применения без данных рандомизированных клинических исследований, в том числе у детей [19, 37, 39].

Несколько позже было одобрено применение другого иммунотерапевтического препарата нивулумаба для лечения КРР при регистрации в опухоли этих маркеров. Применение ниволумаба у больных КРР с высокой MCH или dMMR и прогрессированием после ранее проведенной химиотерапии с использованием фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана оказалось эффективным в 28% случаев. Результаты этого исследования позволили FDA разрешить применение ниволумаба при прогрессировании КРР при обнаружении в опухолях этих маркеров [37].

Результаты разных исследований дали основания рассматривать MCH и dMMR как достоверные предикторы эффективности ингибиторов контрольных точек [4]. Считается, что использование концепции tumor type-agnostic therapy даст возможность проведения эффективного лечения у больных с редкими опухолями.

Следует, однако, отметить, что частота dMMR весьма вариирует в опухолях разного типа. MCH более чем в 10% случаев обнаруживается в раке щитовидной железы, раке эндометрия, раке желудка, КРР, гепатоцеллюлярном раке, меланоме. В остальных опухолях MCH встречается гораздо реже (например, в почечно-клеточном раке и раке головы-шеи в 2-3%, в РМЖ, в раке легкого еще реже). Имеются данные, что в ткани метастазов уровень MCH и dMMR меньше, чем в первичной опухоли [4, 9].

Концепция tumor type-agnostic начала применяться не только для изменения показаний к уже существующим препаратам, но и при клиническом изучении новых таргетных препаратов. Примером может служить препарат ларотректиниб (larotrectinib, LOXO-1), имеющий мишенью сливной белок (NTRK), образующийся при слиянии гена киназы тропомиозинового рецептора (*Trk*) с другими генами (*ETV6, LMNA, TPM3*). Установлено, что этот белок индуцирует клеточную пролиферацию, активируя сигнальные пути. Подобное генетическое нарушение развивается в 0,5–1% наиболее распространенных злокачественных новообразований, однако характерно для некоторых редких онкопатологий: рака слюнной железы, детской фибросаркомы, ювенильного рака молочной железы [39].

Интерес к препарату появился после сообщения о результатах применения ларотректиниба у 41-летней больной с метастазами мягкотканной саркомы в легкие. Пероральный прием ларотректиниба привел к быстрой полной регрессии опухоли (уменьшение размеров опухоли зарегистрировано после 1-го цикла приема препарата, полная регрессия после 4-го).

На конгрессе ASCO в 2017 году сообщили о первых результатах клинического изучения ларотректиниба у больных разными опухолями, у которых наличие сливного белка NTRK было доказано разными методами. В исследование было включено 55 больных (в возрасте 4 месяца – 76 лет) с опухолями 17 типов. Объективный эффект отмечен в 76% случаев в 12 типах опухолей [7, 37, 38]. В октябре 2018 года FDA одобрило применение препарата при любых опухолях при наличии в опухоли сливного гена *Trk/ETV6, LMNA, TPM3* или сливного белка NTRK.

Еще одним примером могут служить исследования, в которых изучалась эффективность ингибиторов рецептора фактора роста фибробластов (FGFR) при разных опухолях, имеющих сливной FGFR2/3 белок. Зарегистрирован положительный эффект при разных опухолях – холангиоцеллюлярном раке, раке мочевого пузыря и глиомах [7].

Считается, что в идеале развитие прецизионной терапии в будущем позволит врачу обращаться в Интернет для ответа на вопрос об оптимальном лечении его пациента, подобно тому как сейчас получают ответы на разные вопросы, обращаясь к Google, Amazon и т.п. [18]. Тем не менее, следует заметить, что существует и активно обсуждается точка зрения, согласно которой персонализированная терапия рака, основанная на результатах секвенирования ДНК опухоли, может привести к значимому продлению выживаемости больных раком и улучшения качества их жизни лишь в хорошо организованных клинических исследованиях, но не в рутинной клинической практике.

Что можно ожидать от внедрения прецизионной терапии (секвенирования ДНК опухоли) в клиническую практику:

– повышение эффективности лечения;

– признание правомочным применение МОП вне официальных (одобренных регуляторными органами) показаний при обнаружении в опухоли больного соответствующей молекулы-мишени;

– расширение официальных показаний к применению уже существующих МОП;

– иное формирование показаний к применению новых препаратов (любая опухоль с определенной молекулярной мишенью);

– выявление новых мишеней, разработка новых МОП, ускорение клинических испытаний;

– изменение классификации опухолей;

– изменение историй болезни;

– возрастание стоимости лечения.

Оправдаются ли эти ожидания, в какой степени и когда – покажет будущее, возможно не очень отдаленное.

Список литературы

1. *Корман Д.Б.* Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. Москва: Практическая медицина. – 2015. – 333 с.

2. *Belli C., Trapani D., Viale G., D`Amico P., Duso B.A., Vigna D., Orsi E., Curigliano S.* Targeting the miroenvironment in solid tumors. // Cancer Treat. Rev. – 2018. – Vol. 65, № 4. – P. 22–32.

3. *Finotello F., Eduati F.* Multi-omics profiling of the tumor microenvironment: paving the way to precision immuno-oncology. // Front. Oncol. – 2018. – Vol. 8. – P. 430.

4. *Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Escherman R.* Microsatellite instability as biomarker for PD-1 blockade. // Clin. Cancer Res. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 813–820.

5. *Dietel M., Johens R.K., Laffet M.V., Hummel M., Biaker H., Pfitzner B.M., Lehmann A., Denkert C., Darb-Esfahani S., Lenze D., Heppner F.L., Koch A., Sers C., Klauschen F., Anagnostopoulos I.* A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focusing on clinical relevance. // Cancer Gene Ther. // 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 417–430.

6. *Dong L., Wang W., Li A., Kansaal R., Chen Y., Chen H., Li X.* Clinical next-generation sequencing for precision medicine in cancer. // Curr. Genomics – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 253–263.

7. *Hyman D.M., Taylor B.S., Baselga J.* Implementing genomic-driven oncology. // Cell. – 2017. – Vol. 168, № 2. – P. 584–599.

8. *Oliveir D.M., Mirante T., Mignogna C., Serima M., Migliozzi S., Rocco G., Franco R., Corcione F., Viglietto G., Malenga D., Rizzuto A.* Simultaneous identification of clinically relevant single nucleotide variants, copy number alterations and gene fusion in solid tumors by targeted next-generation sequencing. // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9, № 32. – P. 22749–22768.

9. *Lemery S., Keegan P., Pazdur R.* Feist FDA approval agnostic of cancer site – when a biomarker defines the indication. // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377, № 15. – P. 1409–1412.

10. *Gong J., Pan K., Fakin M., Pal S., Salgia R.* Value-based genomics. // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9, № 21. – P. 15792–15815.

11. *Tannock I.F., Hickman J.A.* Limits to personalized cancer medicine. // NEJM. – 2016. – Vol. 375, № 13. – P. 1289–1294.

12. *Liu S., Nikajam M., Kurzrock R.* Dosing de novo combinations of two target drugs: forwards a cumstomized precision medicine approach to advanced cancer. // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 10. – P. 11310–11320.

13. *Morris L.G., Chandramohan R., West L., Zehir A., Chakravary D., Pfister G., Wong R.J., Lee N.Y., Sherman E., Baxi S.S., Ganly I., Singh B., Shah J.P.* The molecular landscape of recurrent and metastatic head and neck cancers. // JAMA Oncol. PMC. – 2018. – 21 Junuary. – Author manuscript.

14. *Letai A.* Functional precision cancer medicine – moving beyond pure genomics. // Nat. Med. – 2017. – Vol. 23, № 9. – P. 1028–1035.

15. *Remon J., Dienstmann R.* Precision oncology: seperating the wheat from the chaff. // ESMO Open. – 2018. – Vol. 3. – e000446.

16. *Garraway L.A.* Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31, № 15. – P. 1806–1814.

17. *Turner B.D., Moisini I., Hicks D.G.* Molecular pathology and pre-analitic variables: impact on clinical practice from a breast pathology perspective. // Current Pathology Rep. – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 125–134.

18. *Beigh M.N.* Next-generation sequencing: the translational medicine approach from «bench to bedside to population». // Medicines (Basel). – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 14.

19. *Morash M., Mitchel H., Beltran H., Elemento O., Pathak J.* The role of next-generation sequencing in precision medicine: a review of outcomes in oncology. // J. Pers. Med. – 2018. – Vol. 8, № 8. – P. 30.

20. *Wakai T., Praseon P., Hirose Y., Shimada Y., Ichikawa Y., Nagahashi M.* Next-generation sequencing-based sequencing: toward precision medicine in solid tumors. // Int. J. Clin. Oncol. – 2018 Dec 4.

21. *Horak P., Frohling S., Glimm H.* Integrating next-generation sequencing into clinical oncology: strategies, promises and pitfalls. // ESMO Open. – 2016. – Vol. 1, № 5. – e000094.

22. *Zehir A., Behayed R., Shah P.H., Syed A., Middha S., Kim H.R., Srinivasen P., Gao J., Chakravarty D., Devein S.M., Helmann M.D., Barron D.A.* Mutational landscape of metastatic cancer revealed from perspective clinical sequencing of 10000 patients. // Nat. Med. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 703–713.

23. *Rapana D., Nulsen J., Dressler L., Bortolomeazzi M., Venkata S., Tourna A., Yakovieva A., Palmieri T., Ciccarelli F.* The network of cancer genes (NCG): a comprehensive catalog of known and candidate cancer genes from cancer sequencing screens. // Genome Biol. – 2019. – Vol. 20, № 1.

24. *Nagahashi M., Shimada Y.M., Ichikava H., Kamevama H., Takabe K., Okuda S., Wakai T.* Next-generation sequencing based gene panel test for the management of solid tumors. // Cancer Sci. – 2019. – Vol. 110, № 1. – P. 6–15.

25. *Chang M.T., Astana S., Gao S.P., Lee B.H., Chapman J.S., Kandoth C., Gao J., Spcci H., Solit D.B., Olshen A.B.* Identifying reccurrent mutations in cancer reveals widespread lineage diversity and mutational specificity. // Nat. Biotechnol. – 2016. – Vol. 34, № 2. – P. 155–163.

26. *Galot R., Le Tournean C., Guigay J., Licita L., Tinhofer I., Kono A., Caballero C., Fortpied C., Bogaeris J., Govaert A.C.* Personalized biomarker-based treatment strategy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: EORTC position and approach. // Ann. Oncol. – 2018. – Vol. 29, № 12. – P. 2313–2327.

27. *Sin L.L., Conley B.A., Bcemer S., Lo Russo P.M.* Next-generation sequencing to guide clinical trials. // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, № 20. – P. 4536–4544.

28. *Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzer R.K., Auden M.W., Friediander M., Balmana J., Mitdill G., Fried G., Stemma S.M., Hubert G., Rosengarten A.* Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and germiline BRCA1/2 mutation. // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 244–250.

29. *Griguolo G., Dieci N.Y., Guarneri Y., Conte P.* Olaparib for the treatment of breast cancer. // Expert Rev. Anricancer Ther. – 2018. – Vol. 18, № 6. – P. 519–530.

30. *Jonson T.M.* Perspective on precision medicine in oncology. // Pharmacotherpy. – 2017. – Vol. 37, № 9. – P. 988–989.

31. *Massard C., Michiels S., Ferte C., Le Deley M.C., Laroix L., Hollebeoque A., Verlingue L., Leana E., Rosellin S., Amazi S., Ngo-Camus M., Bableda R.* High-throughput genomics and clinical outcome in hard- to treat- advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. // Cancer Discov. – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. 585–505.

32. *Stockley T.I., Oza A.M., Berman H.K., Leighe N.B., Knox J.J., Shepherd F.A., Chen E.X., Krzyzanowska M.K., Dhani N., Joshua A.M., Tsao M.S., Serra S., Clarke B.* Molecular profiling of advanced solid tumors and patients outcomes with genotype-matched clinical trials: the princess Margaret IMPACT/ COMPACT trial. // Genome Med. – 2016. – Vol. 8, № 109.

33. *Le Tournean C., Delord J.P., Goncales A., Gavoille C., Dubot C., Isambert N.* Moleculary targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicenter, open-label pro-of concept, randomized, controlled phase 2 trial. // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16, № 13. – P. 1324–1334.

34. *Schram A.M., Reales D., Gallo J., Cambria R., Durany R., Feldman D., Sherman E., Rosenberg J., D`Andrea G., Baxi S., Janjigran Y., Tap W., Dickler M.* Oncologist use and perception of large panel next-generation tumor sequencing. // Ann. Oncol. – 2017. – Vol. 28, № 9. – P. 2298–2304.

35. *Laes J.F., Aftimos P., Barthelemy P., Bellmunt J., Berchem G., Camps C., Finzel A., Carcia-Gocillas J., Hervonen P., Wahid I., Joensun T.* The clinical impact of using complex molecular profiling strategies in routine oncology practice. // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9, № 29. – P. 20282–20293.

36. *Li Y., Zhang W.* Precision medicine becomes realty tumor-type-agnostic therapy. // Cancer Communications. – 2018. – Vol. 38, № 6.

37. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Barlett B., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azaf N.S., Rucki A.A.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. // Science. – 2017. – Vol. 357. – P. 409–413.

38. *Garber K.* In a maior shift, cancer drugs go «tissue-agnostic». // Science. – 2017. – Vol. 356, № 6343. – P. 1111–1112.

39. *Berger S., Nartens U.M., Bochum S.* Larotrectinib (LOXO-101). // Rec. Res. Cancer Res. – 2018. – Vol. 211. – P. 141–151.

References

1. *Korman D.B.* Targets and mechanisms of anticancer drugs. Moscow, Practical Medicine. – 2014; 333. (In Russ)

2. *Belli C., Trapani D., Viale G., D`Amico P., Duso B.A., Vigna D., Orsi E., Curigliano S.* Targeting the miroenvironment in solid tumors. Cancer Treat. Rev. 2018; 65(4): 22-32. doi: 10.1016/ctrv2018.02.004.

3. *Finotello F., Eduati F.* Multi-omics profiling of the tumor microenvironment: paving the way to precision immuno-oncology. Front. Oncol. 2018; 8: 430. doi: 10.33 89/fonc2018.00430.

4. *Dudley J.C., Lin M.T., Le D.T., Escherman R.* Microsatellite instability as biomarker for PD-1 blockade. Clin. Cancer Res. 2016; 22(4): 813-820. doi: 10.1156/1078-0432.ccr-15-1678.

5. *Dietel M., Johens R.K., Laffet M.V., Hummel M., Biaker H., Pfitzner B.M., Lehmann A., Denkert C., Darb-Esfahani S., Lenze D., Heppner F.L., Koch A., Sers C., Klauschen F., Anagnostopoulos I.* A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focusing on clinical relevance. Cancer Gene Ther. 2015; 22(9): 417-430. doi: 10.1038/cgt.2015.39.

6. *Dong L., Wang W., Li A., Kansaal R., Chen Y., Chen H., Li X.* Clinical next-generation sequencing for precision medicine in cancer. Curr. Genomics. 2015; 16(4): 253-263. doi: 10.2174/1389202915666150511205313.

7. *Hyman D.M., Taylor B.S., Baselga J.* Implementing genomic-driven oncology. Cell. 2017; 168(2): 584-599. doi: 10.1016/j:cell.2016.12.015.

8. *Oliveir D.M., Mirante T., Mignogna C., Serima M., Migliozzi S., Rocco G., Franco R., Corcione F., Viglietto G., Malenga D., Rizzuto A.* Simultaneous identification of clinically relevant single nucleotide variants, copy number alterations and gene fusion in solid tumors by targeted next-generation sequencing. Oncotarget. 2018; 9(32): 22749-22768. doi: 10.18632/oncotarget.25229.

9. *Lemery S., Keegan P., Pazdur R.* Feist FDA approval agnostic of cancer site – when a biomarker defines the indication. N. Engl. J. Med. 2017; 377(15): 1409-1412. doi: 10.1056/NEJMp1709960.

10. *Gong J., Pan K., Fakin M., Pal S., Salgia R.* Value-based genomics. Oncotarget. 2018; 9(21): 15792-15815. doi: 10.18632/oncotarget:24353.

11. *Tannock I.F., Hickman J.A.* Limits to personalized cancer medicine. NEJM. 2016; 375(13): 1289-1294.

12. *Liu S., Nikajam M., Kurzrock R.* Dosing de novo combinations of two target drugs: forwards a cumstomized precision medicine approach to advanced cancer. Oncotarget. 2016; 7(10): 11310-11320.

13. *Morris L.G., Chandramohan R., West L., Zehir A., Chakravary D., Pfister G., Wong R.J., Lee N.Y., Sherman E., Baxi S.S., Ganly I., Singh B., Shah J.P.* The molecular landscape of recurrent and metastatic head and neck cancers. JAMA Oncol.PMC. 2018 Jan 21. Author manuscript.

14. *Letai A.* Functional precision cancer medicine – moving beyond pure genomics. Nat. Med. 2017; 23(9): 1028-1035. doi: 10.1038/nm.4389.

15. *Remon J., Dienstmann R.* Precision oncology: seperating the wheat from the chaff. ESMO Open. 2018; 3: e000446. doi: 10.1136/esmoopen 2018-000446.

16. *Garraway L.A.* Genomics-driven oncology: framework for an emerging paradigm. J. Clin. Oncol. 2013; 31(15): 1806-1814.

17. *Turner B.D., Moisini I., Hicks D.G.* Molecular pathology and pre-analitic variables: impact on clinical practice from a breast pathology perspective. Current Pathology Rep. 2018; 6(2): 125-134.

18. *Beigh M.N.* Next-generation sequencing: the translational medicine approach from «bench to bedside to population». Medicines (Basel). 2016; 3(2): 14. doi: 10.3390/medicines3020014.

19. *Morash M., Mitchel H., Beltran H., Elemento O., Pathak J.* The role of next-generation sequencing in precision medicine: a review of outcomes in oncology. J. Pers. Med. 2018; 8(8): 30. doi: 10.3390/jpm.8030030.

20. *Wakai T., Praseon P., Hirose Y., Shimada Y., Ichikawa Y., Nagahashi M.* Next-generation sequencing-based sequencing: toward precision medicine in solid tumors. Int. J. Clin. Oncol. 2018 Dec 4. doi: 10 1007/s10147-018-1375-3.

21. *Horak P., Frohling S., Glimm H.* Integrating next-generation sequencing into clinical oncology: strategies, promises and pitfalls. ESMO Open. 2016; 1(5): e000094.

22. *Zehir A., Behayed R., Shah P.H., Syed A., Middha S., Kim H.R., Srinivasen P., Gao J., Chakravarty D., Devein S.M., Helmann M.D., Barron D.A.* Mutational landscape of metastatic cancer revealed from perspective clinical sequencing of 10000 patients. Nat. Med. 2017; 23(6): 703-713. doi: 10.1038/nm.4333.

23. *Rapana D., Nulsen J., Dressler L., Bortolomeazzi M., Venkata S., Tourna A., Yakovieva A., Palmieri T., Ciccarelli F.* The network of cancer genes (NCG): a comprehensive catalog of known and candidate cancer genes from cancer sequencing screens. Genome Biol. 2019; 20(1). doi: 10.1186/s 13059-018-1612-0.

24. *Nagahashi M., Shimada Y.M., Ichikava H., Kamevama H., Takabe K., Okuda S., Wakai T.* Next-generation sequencing based gene panel test for the management of solid tumors. Cancer Sci. 2019; 110(1): 6-15. doi: 10.1111/cas.13837.

25. *Chang M.T., Astana S., Gao S.P., Lee B.H., Chapman J.S., Kandoth C., Gao J., Spcci H., Solit D.B., Olsben A.B.* Identifying reccurrent mutations in cancer reveals widespread lineage diversity and mutational specificity. Nat. Biotechnol. 2016; 34(2): 155-163. doi: 10.1038/nbt.339.

26. *Galot R., Le Tournean C., Guigay J., Licita L., Tinhofer I., Kono A., Caballero C., Fortpied C., Bogaeris J., Govaert A.C.* Personalized biomarker-based treatment strategy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: EORTC position and approach. Ann. Oncol. 2018; 29(12): 2313-2327. doi: q0.1093/annonc/mdy452.

27. *Sin L.L., Conley B.A., Bcemer S., Lo Russo P.M.* Next-generation sequencing to guide clinical trials. Clin. Cancer Res. 2015; 21(20): 4536-4544. doi: 10.1158/1078-0432.ccR-14-3215.

28. *Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzer R.K., Auden M.W., Friediander M., Balmana J., Mitdill G., Fried G., Stemma S.M., Hubert G., Rosengarten A.* Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and germiline BRCA1/2 mutation. J. Clin. Oncol. 2015; 33(3): 244-250. doi: 10.1200/jco.2014.56.2728.

29. *Griguolo G., Dieci N.Y., Guarneri Y., Conte P.* Olaparib for the treatment of breast cancer. Expert Rev. Anricancer Ther. 2018; 18(6): 519-530. doi: 10.1080/14737140.2018.1958613.

30. *Jonson T.M.* Perspective on precision medicine in oncology. Pharmacotherpy. 2017; 37(9): 988-989. doi: 10.1002/phar.1975.

31. *Massard C., Michiels S., Ferte C., Le Deley M.C., Laroix L., Hollebeoque A., Verlingue L., Leana E., Rosellin S., Amazi S., Ngo-Camus M., Bahleda R.* High-throughput genomics and clinical outcome in hard- to treat- advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. Cancer Discov. 2017; 7(6): 585-505. doi: 10/1158/2159-2290.CD16-1396.

32. *Stockley T.I., Oza A.M., Berman H.K., Leighe N.B., Knox J.J., Shepherd F.A., Chen E.X., Krzyzanowska M.K., Dhani N., Joshua A.M., Tsao M.S., Serra S., Clarke B.* Molecular profiling of advanced solid tumors and patients outcomes with genotype-matched clinical trials: the princess Margaret IMPACT/ COMPACT trial. Genome Med. 2016; 8(109). doi: 10.1186/s 13073-016-0364-2.

33. *Le Tournean C., Delord J.P., Goncales A., Gavoille C., Dubot C., Isambert N.* Moleculary targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicenter, open-label pro-of concept, randomized, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015; 16(13): 1324-1334. doi: 10.1016/S1470-2045-(15) 00188-6.

34. *Schram A.M., Reales D., Gallo J., Cambria R., Durany R., Feldman D., Sherman E., Rosenberg J., D`Andrea G., Baxi S., Janjigran Y., Tap W., Dickler M.* Oncologist use and perception of large panel next-generation tumor sequencing. Ann. Oncol. 2017; 28(9): 2298-2304. doi: 10.1093/annonc/mdx294.

35. *Laes J.F., Aftimos P., Barthelemy P., Bellmunt J., Berchem G., Camps C., Finzel A., Carcia-Gocillas J., Hervonen P., Wahid I., Joensun T.* The clinical impact of using complex molecular profiling strategies in routine oncology practice. Oncotarget. 2018; 9(29): 20282-20293. doi: 10.18632/oncotarget.24757.

36. *Li Y., Zhang W.* Precision medicine becomes realty tumor-type-agnostic therapy. Cancer Communications. 2018; 38(6). doi: 10.1186 /340880-18-0274-3.

37. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Barlett B., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azaf N.S., Rucki A.A.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017; 357: 409-413.

38. *Garber K.* In a maior shift, cancer drugs go «tissue-agnostic». Science. 2017; 356(6343): 1111-1112. doi: 10.1126/science.356.6343.1111.

39. *Berger S., Nartens U.M., Bochum S.* Larotrectinib (LOXO-101). Rec. Res. Cancer Res. 2018; 211: 141-151.

© Д.А. Рябчиков, Е.А. Филиппова и др., 2019
УДК 618.19-006.6
ББК 55.691.3
DOI: 10.31917/2001043

РОЛЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ 5 ГЕНОВ ИЗ РАЙОНА 3P21.31 В ПАТОГЕНЕЗЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОДТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ*

Д.А. Рябчиков[1], Е.А. Филиппова[2], И.В. Пронина[2], А.М. Бурденный[2,3], С.С. Лукина[2], Т.П. Казубская[1], И.К. Воротников[1], И.А. Дудина[4], А.М. Казаков[1], О.А. Талипов[1], В.И. Логинов[2,5], Э.А. Брага[2,3,5], К.С. Титов[6]

THE METHYLATION STATUS ROLE OF FIVE 3P21.31 REGION GENES IN THE MOLECULAR SUBTIPS OF BREAST CANCER PATHOGENESIS

[1] НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (Москва, Россия)

[2] Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии (Москва, Россия)

[3] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва, Россия)

[4] ФГАОУ ВО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Москва, Россия)

[5] Медико-генетический научный центр Российской академии медицинских наук (Москва, Россия)

[6] ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Д.А. Рябчиков[1]
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение хирургии опухолей молочных желез, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23.

Е.А. Филиппова[2]
Аспирант, лаборатория патогеномики и транскриптомики, НИИОПП, 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8.

И.В. Пронина[2]
Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория регуляции агрегатного состояния крови.

А.М. Бурденный[2,3]
Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория патогеномики и транскриптомики.

С.С. Лукина[2]
Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики.

Т.П. Казубская[1]
Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник.

И.К. Воротников[1]
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии опухолей молочных желез.

И.А. Дудина[4]
Студент, Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

А.М. Казаков[1]
Клинический ординатор, отделение хирургии опухолей молочных желез, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. E-mail: kazakovich873@gmail.com.

О.А. Талипов[1]
Аспирант, отделение хирургии опухолей молочных желез.

В.И. Логинов[2,5]
Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория патогеномики и транскриптомики.

Э.А. Брага[2,3,5]
Доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией патогеномики и транскриптомики.

К.С. Титов[6]
Доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей, московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (исследовательский проект №18-315-00311 mol-a).

D.A. Ryabchikov[1]
Doctor of Medicine, Senior Researcher,
Department of Breast Tumor Surgery,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
115478, Moscow, Kashirskoe Shosse, 23.

E.A. Filippova[2]
Postgraduate Student,
Laboratory of Pathogenomics and Transcriptometry,
Institute of General Pathology and Pathophysiology,
125315, Moscow, Baltiiskaya ul., 8.

I.V. Pronina[2]
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher,
Laboratory for the Regulation
of the Aggregate State of Blood.

A.M. Burdenny[2,3]
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher,
Laboratory of Pathogenomics and Transcriptome.

S.C. Lukina[2]
Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher,
Researcher of the Laboratory of Pathogenomics
and Transcriptome,
Research Institute of Epidemiology.

T.P. Kazubskaya[1]
Doctor of Medicine,
Senior Researcher.

I.K. Vorotnikov[1]
Doctor of Medicine, Professor,
Head of the Department of Surgery of Breast Tumors.

I.A. Dudina[4]
Student,
Sechenov First Moscow State Medical University.

A.M. Kazakov[1]
Resident,
Department of Breast Surgery,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
E-mail: kazakovich873@gmail.com.

O.A. Talipov[1]
Postgraduate Student,
Department of Surgery of Breast Tumors.

V.I. Loginov[2,5]
Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher,
Laboratory of Pathogenomics and Transcriptometry.

E.A. Braga[2,3,5]
Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of the Laboratory of Pathogenomics
and Transcriptometry,
Institute of General Pathology and Pathophysiology;
Research Center of Medical Genetics;
N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics,
Russian Academy of Sciences.

K.S. Titov[6]
Doctor of Medicine,
Associate Professor,
Department of Oncology and Radiation Therapy N.I.,
Russian National Research Medical University;
Head of the Oncosurgical Department of Skin
and Soft Tissue Tumors,
Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginova.

В последнее десятилетие было показано, что в многостадийном процессе образования опухолей нарушение функций клеточных генов может происходить не только в результате генетических событий (точечных мутаций, делеций, амплификаций), но и в результате эпигенетических изменений, в том числе локального гиперметилирования ДНК. В последнее время применяются методы идентификации гиперметилированных районов ДНК, основанные на дифференциальном статусе метилирования CpG-островков в нормальных и опухолевых клетках.

Цель исследования. Изучить метилирование группы опухоль-ассоциированных генов (RASSF1A, RHOA, GPX1, DAG1 и USP4) в различных иммунологических подтипах рака молочной железы, оценить их связь с клиническим течением разных подтипов этого заболевания.

Методы. Анализ метилирования проводили в группах из 174 парных образцов опухоли и прилежащей гистологически неизмененной ткани больных РМЖ и 20 образцов ткани молочной железы здоровых женщин. Использовались два независимых метода: метилспецифичная ПЦР (RASSF1A) и метилчувствительный рестрикционный анализ (RHOA, GPX1, DAG1 и USP4).

Результаты. Показана статистически значимая высокая частота метилирования генов RASSF1A, GPX1 и DAG1 в опухолевой по сравнению с таковой в гистологически нормальной ткани ($p<0{,}00001$, $p=0{,}0327$ и $p=0{,}0374$, соответственно). Интересным является тот факт, что в группе больных без метилирования генов RASSF1A 5- и 10-летняя выживаемость составила 93,5% и 85,5%, соответственно, а с метилированием – снижалась до 80,3% и 65,3% ($p=0{,}007$), соответственно.

Заключение. Метилирование генов RASSF1A, GPX1, DAG1 играет важную роль в патогенезе люминального РМЖ, изменяя функциональную активность этих генов. Метилирование генов RASSF1A ассоциируется с неблагоприятным клиническим исходом РМЖ. Эпигенетические изменения указанных генов в комбинации или отдельно каждого из них можно включать в систему биомаркеров, которые могли бы помочь в диагностике, прогнозе заболевания, и особенно для разработки индивидуальной тактики лечения РМЖ.

Ключевые слова: *люминальный и нелюминальный рак молочной железы, метилирование генов, промоторная область, CpG-островок.*

In the last decade it was shown that in a multistage process of tumor formation, the alterations of cellular genes can occur not only as a result of genetic events (point mutations, deletions, amplifications), but also as a result of epigenetic changes, including local DNA hypermethylation. For last period, for the identification of hypermethylated regions of DNA have been used methods, based on the differential methylation status of CpG islands in normal and tumor cells.

Aim. The aim of this study is to assess the methylation status of the tumor-associated genes group RASSF1A, RHOA, GPX1, DAG1 and USP4 in various biological subtypes of breast cancer, and also to assess their connection with the clinical course of the disease.

Methods. Methylation status analysis was performed on 174 paired samples of the tumor and the adjacent histologically unchanged tissue from the patients with breast cancer and 20 breast tissue samples from healthy women. Two independent methods were used: methylation specific PCR (for RASSF1A) and methyl sensitive restriction analysis (for RHOA, GPX1, DAG1 and USP4).

Results. A statistically significant higher frequency of methylation of the RASSF1A, GPX1 and DAG1 genes in the tumor was shown compared to that in the histologically normal tissue (p<0,00001, p=0,0327 and p=0,0374, respectively). An interesting fact is that in the group of patients without methylation of the RASSF1A genes, 5- and 10-year survival was 93,5% and 85,5%, respectively, and with methylation it decreased to 80,3% and 65,3% (p=0,007), respectively.

Conclusion. Methylation of the genes RASSF1A, GPX1, DAG1 plays an important role in the pathogenesis of luminal breast cancer, changing the functional activity of these genes. Methylation of RASSF1A genes is associated with an adverse clinical outcome of breast cancer. Epigenetic changes of these genes in combination or separately can be included in the biomarker system, which could help in the diagnosis, prognosis of the disease, and especially in the development of individual tactics for the treatment of breast cancer.

Keywords: *luminal and non-luminal breast cancer, gene methylation, promoter region, CpG-island.*

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) среди женского населения, и в мире ежегодно выявляют более 1 млн случаев первичного РМЖ. Это заболевание является одним из наиболее комплексных и гетерогенных малигнизаций и, исходя из современной молекулярно-генетической классификации, включает базовые терапевтические подтипы: люминальные и миоэпителиальные (нелюминальные), и выбор лечения зависит от экспрессии основных маркеров: рецепторов эстрогена (РЭ), прогестерона (РП), рецептора 2 человеческого эпидермального фактора роста (Her2), пролиферации Ki67. Идентификация специфически метилированных генов в разных подтипах РМЖ со схожей морфологией может привести к новым подходам в диагностике и терапии опухолевых изменений в молочной железе.

В последнее десятилетие было показано, что в многостадийном процессе образования опухолей нарушение функций ядерных генов может происходить не только в результате генетических событий (точечных мутаций, делеций, амплификаций), но и в результате эпигенетических изменений, в том числе, локального гиперметилирования ДНК. В последнее время разработаны методы идентификации гиперметилированных районов ДНК, основанные на дифференциальном статусе метилирования CpG-островков в нормальных и опухолевых клетках. Изменения профиля метилирования ДНК генов-супрессоров опухолевого роста являются одним из наиболее ранних и часто встречающихся эпигенетических событий, наблюдаемых при развитии опухолей различных локализаций [1], включая рак молочной железы [2]. Такая модификация цитозиновых оснований в составе ДНК стимулирует неопластические процессы, блокируя транскрипцию генов опухолевой супрессии, и отвечает за начальные этапы индукции опухолевого роста [3]. В ряде работ было показано, что на коротком плече хромосомы 3 (3p) в локусе 3p21.3 содержатся участки, которые экстремально часто подвержены мутациям, делециям и другим аномалиям [4]. В этом критичном районе идентифицировано около 20 генов, связанных с канцерогенезом, и было показано, что эпигенетические аберрации этих генов участвуют в патогенезе многих эпителиальных опухолей. Однако, данные происходили из отдельных сообщений и не изучалась их связь с разными подтипами РМЖ. В настоящей работе представлены результаты изучения эпигенетических характеристик – метилирования CpG островков промоторных регионов 5 генов (*RASSF1A, USP4, GPX1, RHOA, DAG),* расположенных в локусе 3p21.31 на коротком плече хромосомы 3, в опухолевом эпителии РМЖ и нормальной ткани молочной железы (табл. 1).

Цель исследования: изучить метилирование и экспрессию группы из 5 опухоль-ассоциированных генов в люминальном и миоэпителиальном РМЖ, оценить их связь с клиническим течением и прогнозом разных подтипов этого заболевания. Анализ эпигенетических модификаций в группе генов, изучаемых одновременно в тканях РМЖ, обеспечивает высокую достоверность результатов исследования.

Материал и методы

Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 323 ФЗ). Молекулярно-генетические исследования проводились на образцах от 174 боль-

Таблица 1.

Функция исследованных генов – RHOA, GPX1, USP4, DAG1 и RASSF1A, локализованных в области 3p21.31

Ген	Функция
*RHOA (RAS homolog gene family, member A) (OMIM *165390)*	Принимает участие в процессах формирования актинового цитоскелета, выполняет важную роль в подвижности и адгезии клеток. Экспрессия гена ассоциируется с пролиферацией опухолевых клеток и метастазированием [5].
*GPX1 (glutathione peroxidase 1) (OMIM*138320)*	Член семейства глутатионпероксидаз, играет центральную роль в защите клеток от окислительного стресса и разрушения, участвует в стимуляции апоптоза и подавлении роста клеток [6].
*USP4 (Ubiquitin-specific protease 4) (OMIM*603486)*	Ген кодирует убиквитинспецифическую протеазу 4 типа, которая играет важную роль в широком спектре клеточных процессов, таких как протеасомная деградация, апоптоз, восстановление повреждений ДНК, регуляция клеточного цикла и иммунном ответе [7].
*DAG1 (dystrophin-associated glycoprotein 1) (OMIM*128239)*	Данный ген кодирует дистрогликан белок адгезии, который состоит из 2 субъединиц – трансмембранной и внеклеточной, и осуществляет взаимосвязь внеклеточного матрикса с цитоскелетом. Описано участие данного гена в развитии, прогрессии, нарушении адгезии и метастазировании опухолей [8].
*RASSF1A (Ras-associated domain family 1, isoform A) (OMIM*605082)*	Участвует в индукции апоптоза, в регулировании клеточного цикла, в поддержании генетической стабильности [9, 10].

ных РМЖ, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрва России. Все образцы подтверждены гистологически в соответствии с TNM классификацией Международного противоракового союза [11]. Из всей выборки больных РМЖ у 127 (75,6%) верифицирован люминальный подтип (включающий: люминальный А и люминальный В (Her2+ и Her2-). Для уточнения гистологического типа и степени дифференцировки опухоли в соответствии с классификацией опухолей молочной железы ВОЗ (2013). Все образцы опухолей и нормальной неизмененной ткани молочной железы (опухоль/ норма) были изучены одним патоморфологом. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование (экспрессии андроге́нных рецепторов (АР), рецепторов эстрогена, прогестерона, эпидермального фактора роста 2-го типа и пролиферативной активности опухоли (индекс Ki-67)) выполнялось на серийных депарафинизированных срезах опухолевой ткани с помощью биотин-стрептавидинового иммунопероксидазного метода с антителами к рецепторам Е ЭРα (SP1, Cell Marque), ПР (SP42, Cell Marque), АР (F39.4.1, Biogenex), Her2/neu (Herceptest, Dako) и Ki-67 (MIB1, Dako). В качестве дополнительного контроля использованы ткани молочной железы от 20 умерших женщин, не имевших в анамнезе онкологических заболеваний, в дальнейшем обозначенные как «донор».

Тотальную ДНК выделяли из образцов ткани молочной железы по стандартной методике фенол-хлороформной очистки. ДНК хранили при -20°С. Суммарную РНК выделяли из опухоли и гистологически неизмененной ткани с помощью экстракции смесью гуанидинизотиоцианат-фенол-хлороформ [12]. Водный раствор РНК хранили при температуре -40°С. Качество и концентрацию ДНК и РНК проверяли с помощью спектрофотометра NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, США). *кДНК* синтезировали с использованием набора реактивов «MMLV RT kit» в соответствии с инструкцией производителя. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием набора реактивов «qPCRmix-HS SYBR» фирмы Евроген приведены в табл. 2. Учитывали случаи с изменением содержания мРНК в образцах опухолей по сравнению с образцами неизмененной ткани в 3 раза и более (наиболее выраженная экспрессия).

Анализ метилирования исследуемых генов

Метилирование гена *RASSF1A* изучали с помощью *ПЦР,* специфичной к метилированному аллелю (метилспецифичная ПЦР, (МСП)). Метод МСП основан на бисульфитной конверсии ДНК, с последующей ПЦР, при этом все остатки урацила и тимина амплифицируются как тимин, и только 5-метилцитозин воспроизводятся как цитозин [12]. Анализ метилирования промоторных районов генов *RHOA, GPX1, USP4* и *DAG1* проводили с применением метил-чувствительного рестриктного анализа (МЧРА). Метод основан на способности метилчувствительных рестриктаз гидролизовать ДНК, не содержащую модифицированных оснований, и оставлять негидролизованными участки, содержащие 5-метилцитозин. ДНК последо-

Таблица 2.

Характеристика праймеров, условий и продуктов для количественной ПЦР в реальном времени

Название праймеров	Структура праймеров	t° отжига	Продукт ПЦР	
B2M	F: TGACTTTGTCACAGCCCAAGATAG R: CAAATGCGGCATCTTCAAACCTC	60	81	[13]
RHOA	F: CTGGTGATTGTTGGTGATGG R: GCGATCATAATCTTCCTGCC	60°C	183	[13]
GPX1	F: CCCCGGGGCCTGGTGGTGCTC R: TCGTTCTTGCGTTCTCCTGATGC	580C	68	*
USP4	F: CTACCGAGGCGTGGAATAAA R: CCGCAGGGATGTTGAATAGC	580C	243	*
DAG1	F: GCACTCGAGGCGCCATTATTCAAA R: GTCGTGGTGGTGGTGGAGTCAGTT	60	226	*
RASSF1A	F: ACCTCTGTGGCGACTTCATC R: GTTCGTGTCCCGCTCCAC	600C	200	[13]

* праймеры подобраны с помощью программы Primer Select из пакета программ Lasergene7.

вательно гидролизовали с 2 метилчувствительными рестриктазами *Hpa* II (CCGG) и *Hba* I (GCGC) (Fermentas – Thermo Fisher Scientific, США) в условиях, приведенных в протоколах фирмы и использовали в качестве матрицы для ПЦР. Для амплификации применяли 2,5 мкл гидролизованной ДНК. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения ПЦР взяты из ранее выполненных работ [12, 14]. *Продукты ПЦР* исследуемых и контрольных фрагментов генов разделяли одновременно путем электрофореза в 10% полиакриламидном геле.

Статистический анализ данных проводили с применением точного критерия Фишера. Уровень значимости принят равным 0,05. Конкордантность данных по метилированию оценивали с помощью непараметрической ранговой корреляции Спирмена. Значимость корреляции по Спирмену (*Rs*) проверяли с помощью t-теста Стьюдента. Отсчет безрецидивной выживаемости определялся с помощью метода Каплана – Мейера и начинался с даты хирургического лечения, за событие принимались летальный исход без учета причины, диагностирование локорегионарного рецидива и/или отдаленных метастазов. Расчеты проводили в системе для статистического анализа данных SPSS 20.

Результаты

Клинические характеристики пациентов: распределение по стадиям – табл. 3.

Медиана возраста – 54 года. Менопаузальный статус: 25 (14%) пациенток – пременопауза, 44 (26%) – менопауза, 105 (60%) – постменопауза.

Изменение статуса метилирования генов. Статус метилирования CpG-островков указанных генов изучен на выборке из 174 парных образцов опухоль/неизмененная ткань у больных РМЖ, данные по частотам метилирования представлены на рис. 1.

Как видно на рис. 1, в эпителиальных структурах РМЖ частота метилирования промоторного района гена *RASSF1A* (55/174, 31,6%) была достоверно выше частоты метилирования этого гена в парной гистологически нормальной ткани от тех же пациентов (1/174, 0,6%) (*p<0,00001*). Профиль метилирования генов *GPX1, RHOA, USP4* и *DAG1* исследовался в 100 образцах. Метилирование CpG-островков в промоторных районах генов *GPX1* и *DAG1* в опухолевой ткани и нормальной статистически значимо различалось (*p*=0,0327 и *p*=0,0347, соответственно), для генов *RHOA* и *USP4* статистически значимых отличий найдено не было. Следует отметить, что в нормальной ткани

Таблица 3.

Распределение групп пациентов по стадиям

IA	IIA		IIB	
32 пациента (18%)	T1N1M0	T2N0M0	T2N1M0	T3N0M0
	45 пациенток (26%)	25 пациенток (14%)	38 пациенток (22%)	34 пациента (20%)

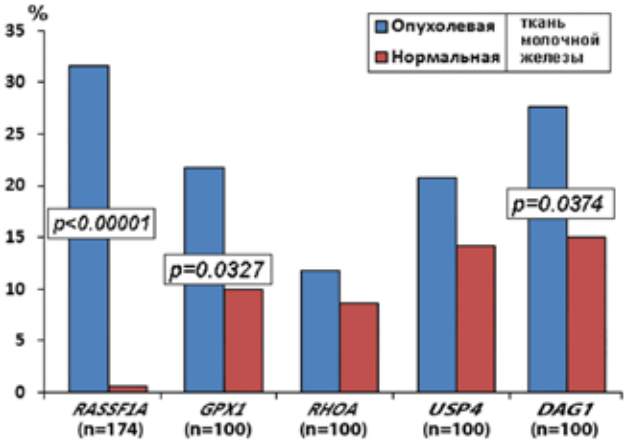


Рис. 1. Частота метилирования генов в опухоли и гистологически нормальной ткани молочных желез

молочной железы доноров уровень метилирования исследованных генов был равен нулю или немного превышал нулевой уровень. При сопоставлении этих данных с результатами мировых исследований было отмечено, что частота метилирования исследованных генов весьма близка или совпадает с данными литературы [15].

Среди 174 исследованных пациенток у 133 был диагностирован люминальный подтип РМЖ. Сравнение паттерна метилирования в люминальных и нелюминальных (миоэпителиальных) тканях РМЖ представлено на рис. 2, различия в частоте метилирования статистически не значимы.

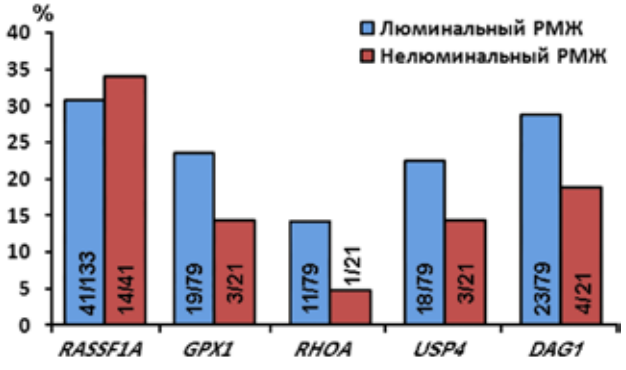


Рис. 2. Частота метилирования генов в образцах люминального и нелюминального РМЖ

Анализ частот метилирования исследованных генов в парных образцах (опухоль/ норма) тех же пациенток показал, статистически значимое различие по частоте метилирования генов *RASSF1A* и *DAG1* в опухолевой ткани по сравнению с гистологически нормальной тканью (30,8% против 0,8%, *p<0,00001* и 29,1% против 13,9%, *p=0,0322*, соответственно).

В настоящее время известно, что опухоль проявляет значительную пластичность во время прогрессии, особенно в регионах с различными гистопатологическими характеристиками, поэтому нами были исследованы молекулярно-генетические изменения в люминальном РМЖ в зависимости от его подтипов. Из 133 случаев люминального РМЖ у 61 (45,9%) пациентки был установлен люминальный подтип А (включающий высокодифференцированные опухоли с наличием экспрессии РЭ (РЭ+) наличием/ отсутствием экспрессии РП (РП+/-), отсутствием гиперэкспрессии Her2). У 47 пациенток (35,3%) установлен люминальный подтип Б (иммунофенотип РЭ+, РП+, Her2neu негативный (Her2-), у 25 (18,8%) – люминальный подтип Б Her2 neu позитивный (Her2+) neu+) (рис. 3).

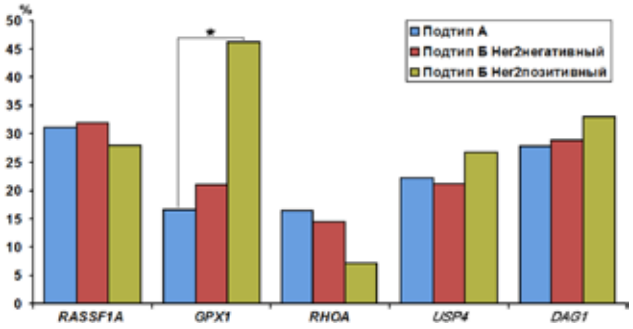


*Рис. 3. Частота метилирования генов в разных подтипах люминального РМЖ. * различия достоверны по сравнению с подтипом А при p≤0,05*

В целом сравнение уровней метилирования генов в люминальных подтипах РМЖ не выявило значительных различий для генов *RASSF1A, RHOA, USP4, DAG1* и между образцами РМЖ с разной экспрессией гормональных рецепторов. Однако статистически достоверные различия в частотах метилирования были обнаружены для гена *GPX1*. Так, в образцах люминального подтипа А, частота метилирования для гена *GPX1* была в 2,8 раза ниже, чем у подтипа Б Her2-позитивного (16,7% против 46,7%). Полученные результаты указывают на связь этих генов с развитием люминального Б подтипа РМЖ, что согласуется с данными литературы [15, 16]. Все это позволяет рассматривать эти гены как молекулярные маркеры неблагоприятного прогноза РМЖ. Из данных литературы следует, что метилирование генов влияет на изменение их экспрессии в опухолевой ткани [12, 14].

В табл. 4 приведены средние величины экспрессии 5 изученных генов в зависимости от подтипа люминального РМЖ. Как видно из табл. 3 в обоих подтипах Б, по сравнению с люминальным подтипом А, выявлен повышенный уровень экспрессии генов *RHOA, GPX1* и *USP4* хотя данные статистически не значимы. Увеличение уровня экспрессии этих генов может быть связано с их онкогенной функцией в подтипах люминального РМЖ.

Следует отметить, что ген *RASSF1A* показал статистически значимо более высокий уровень экспрессии при Her2-негативном люминальном подтипе Б (*p<0,05*), чем в подтипе Б Her2+и в подтипе А. В то же время, уровень экспрессии гена *DAG1* оказался

Таблица 4.

Средний уровень экспрессии генов в зависимости от подтипа люминального РМЖ

Ген	Подтип А (n=24)	Подтип Б Her2neu негативный (n=16)	Подтип Б Her2neu позитивный (n=12)
RASSF1A	2,65±4,56	188,59±355,59*$	2,55±2,56
DAG1	26,40±19,79$+	3,22±5,27	1,29±7,73
GPX1	51,29±227,96	76,23±256,20	22,67±42,72
RHOA	52,52±212,19	92,48±257,24	122,02±302,22
USP4	18,18±24,82	42,24±122,29	52,38±129,20

* различия достоверны по сравнению с подтипом А;
$ различия достоверны по сравнению с подтипом Б Her2neu-позитивным;
\+ различия достоверны по сравнению с подтипом Б Her2neu-негативным.

значимо выше в подтипе А ($p<0,05$), чем в подтипе Б Her2- и подтипе Б Her2+. При оценке связи частоты метилирования промоторных CpG-островков изученных генов с изменением экспрессии Her2 и Ki-67, статистически значимых отличий найдено не было.

Используя данные статуса метилирования исследованных генов, выявленного у пациенток с люминальным типом РМЖ, было изучено клиническое течение заболевания. Среднее время наблюдения составило 98,75±53,36 мес. (min – max 4,1 – 208,06 мес.; медиана – 100,6 мес.). Из 127 пациенток за время наблюдения умерли 22 (17,3%), прогрессирование заболевание наблюдалось у 30 из них (23,6%). Изучение выживаемости больных с люминальным РМЖ в зависимости от статуса метилирования генов *RASSF1A, USP4, DAG1, GPX1, RHOA,* показало достоверно значимо высокую частоту смертности при метилировании гена *RASSF1A.*

Анализ смертности больных в зависимости от статуса метилирования показал, что 5- и 10-летняя выживаемость больных без метилирования *RASSF1A* составила 93,5% и 85,5%, соответственно, а в группе больных с метилированием этого гена, показатели выживаемости были достоверно ниже – 80,3% и 65,3% (p=0,007) (рис. 4). Выявленная нами связь метилирования гена *RASSF1A*

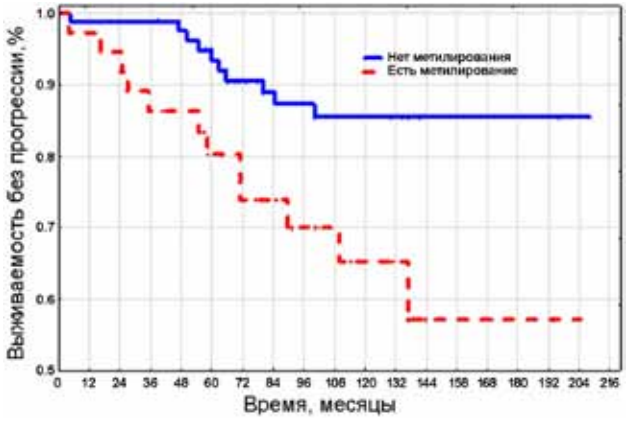


Рис. 4. Общая выживаемость больных в зависимости от метилирования RASSF1A в люминальном РМЖ

с выживаемостью пациенток при люминальном РМЖ у пациентов московского региона согласуются с данными зарубежных исследователей [16].

Обсуждение

РМЖ клинически комплексное и гетерогенное заболевание с отдельными биологическими подтипами, имеющими различную этиологию и прогноз. Аккумуляция генетических и эпигенетических изменений, таких как мутации и перестройки генов, метилирование промоторных CpG-островков и др. влияет на патогенез РМЖ. Метилирование ДНК играет существенную роль в стабильности хромосом, в поддержании состояния экспрессии генов [17]. Основной задачей настоящего исследования было выявить различия в люминальных подтипах РМЖ на основе профиля метилирования группы генов и оценить их связь с клиническими особенностями и исходом заболевания. Для этой цели проведено изучение статуса метилирования локализованных на хромосоме 3p кластера генов на 174 первичных образцах РМЖ.

По данным литературы уникальный профиль метилирования промоторных CpG-островков генов существует для каждого вида рака, изменения, в которых могут быть как общими, так и специфичными для отдельных типов рака. Метилирование промоторных CpG-островков генов *RASSF1A, GPX1, RHOA* оценивалась разными авторами при разных видах опухолей [15, 18]. В нашем исследовании у опухолевой ткани молочной железы с разной частотой были метилированы все исследуемые гены. Однако при сравнении с нормальной (не опухолевой) тканью от тех же пациенток, уровень метилирования CpG-островков в промоторных районах генов *RASSF1A, DAG1* и *GPX1* был статистически значимо выше в опухоли, что указывает на их важную роль в патогенезе РМЖ. Никаких значимых различий в частоте метилирования CpG-островков в промоторных районах генов *USP4, RHOA* между опухолевой и нормальной тканью у пациенток не обнаружено. С одной стороны эти гены могут не играть важной роли в канцерогенезе РМЖ, но

их метилирование в опухолевой и нормальной ткани может быть специфичным для РМЖ.

Мы также обнаружили, что уровень экспрессии генов *RASSF1A* и *DAG1* статистически значимо изменяется в зависимости от подтипа люминального РМЖ. Так экспрессия гена *RASSF1A* значительно повышена при Her2-негативном подтипе Б, а уровень экспрессии гена *DAG1* был снижен в группе больных как с подтипом Б Her2+, так и с подтипом Б Her2– ($p<0,05$). Это может быть важной особенностью клинического проявления люминальных Б подтипов и одной из причин устойчивости к терапии этого подтипа РМЖ. С клинической точки зрения, выявленные эпигенетические изменения этих генов у больных с люминальным РМЖ позволили выявить достоверно значимо более низкую выживаемость пациенток, у которых был метилирован хотя бы один из генов: *DAG1, RASSF1A.*

Заключение

Изучение профиля метилирования генов проведено на 174 первичных образцах РМЖ и показало, что метилирование генов *RASSF1A, GPX1, RHOA, USP4* и *DAG1* может играть важную роль в патогенезе этого заболевания. Было установлено, что люминальный подтип Б имеет специфический профиль метилирования и экспрессии исследованных генов. Метилирование гена *RASSF1A* ассоциируется с неблагоприятным клиническим исходом заболевания РМЖ. Эпигенетические изменения указанных генов в комбинации или отдельно каждого из них можно включать в систему биомаркеров для разработки стратегии лечения РМЖ.

Список литературы

1. *Delpu Y., Cordelier P., Cho W.C., Torrisani J.* DNA methylation and cancer diagnosis. Int J Mol Sci. 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 15029–15058.

2. *Pouliot M.C., Labrie Y., Diorio C., Durocher F.* The Role of Methylation in Breast Cancer Susceptibility and Treatment. Anticancer Res. 2015. – Vol. 35, № 9. – P. 4569–4574.

3. *Baylin S.B., Jones P.A.* Epigenetic Determinants of Cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016. – Vol. 8, № 9. – e: a019505.

4. *Braga E., Loginov W., Khodyrev D. et al.* A novel MECA3 region in human 3p21.3 harboring putative tumor suppressor genes and oncogenes. Exp Oncol. 2011. – Vol. 33, № 1. – P. 33.

5. *Zandvakili I., Lin Y., Morris J.C., Zheng Y.* Rho GTPases: Anti- or pro-neoplastic targets? Oncogene. 2017. – Vol. 36, № 23. – P. 3213–3222.

6. *Jiao Y., Wang Y., Guo S., Wang G.* Glutathione peroxidases as oncotargets. Oncotarget. 2017. – Vol. 8, № 45. – P. 80093–80102.

7. *Zhong M., Jiang Q., Jin R.* USP4 expression independently predicts favorable survival in lung adenocarcinoma. IUBMB Life. 2018. – Vol. 70, № 7. – P. 670–677.

8. *Bozzi M., Morlacchi S., Bigotti M.G. et al.* Functional diversity of dystroglycan. // Matrix Biol. 2009. – Vol. 28, № 4. – P. 179–187.

9. *Kashuba V., Dmitriev A.A., Krasnov G.S. et al.* NotI Microarrays: Novel epigenetic markers for early detection and prognosis of high grade serous ovarian cancer. Int J Mol Sci. 2012. – Vol. 13, № 10. – P. 13352–13377.

10. *Donninger H., Schmidt M.L., Mezzanotte J. et al.* Ras signaling through RASSF proteins. // Semin Cell Dev Biol. 2016. – Vol. 58. – P. 86–95.

11. *Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds.):* World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003. – [Электронный ресурс] – URL: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/BB4.pdf.

12. *Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyy A.M. et al.* Expression and DNA methylation alterations of seven cancer-associated 3p genes and their predicted regulator miRNAs (miR-129-2, miR-9-1) in breast and ovarian cancers. Gene. 2016. – Vol. 576 (1 Pt 3). – P. 483–491.

13. *Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyy A.M. et al.* DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer associated microRNAs and breast cancer progression. Gene. 2017. – Vol. 604. – P. 1–8.

14. *Логинов В.И., Пронина И.В., Бурденный А.М. и др.* Роль метилирования в регуляции экспрессии функционально значимых генов хромосомы 3: RHOA, GPX1, USP4, DAG1, NKIRAS1 – в опухолях молочной железы. Молекулярная медицина. 2014. – Т. 6. – С. 30–37.

15. *Kulak M.V., Cyr A.R., Woodfield G.W. et al.* Transcriptional regulation of the GPX1 gene by TFAP2C and aberrant CpG methylation in human breast cancer. // Oncogene. 2013. – Vol. 32, № 34. – P. 4043–3051.

16. *Park S.Y., Kwon H.J., Choi Y. et al.* Distinct patterns of promoter CpG island methylation of breast cancer subtypes are associated with stem cell phenotypes. // Mod Pathol. 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 185–196.

17. *Wong C.C., Qian Y., Yu J.* Interplay between epigenetics and metabolism in oncogenesis: mechanisms and therapeutic approaches. // Oncogene. 2017. – Vol. 36, № 24. – P. 3359–3374.

18. *Dammann R.H., Richter A.M., Jiménez A.P. et al.* Impact of Natural Compounds on DNA Methylation Levels of the Tumor Suppressor Gene RASSF1A in Cancer. // Int J Mol Sci. 2017. – Vol. 18, № 10. – e: E2160.

References

1. *Delpu Y., Cordelier P., Cho W.C., Torrisani J.* DNA methylation and cancer diagnosis. // Int J Mol Sci. 2013; 14(7): 15029-15058. doi: 10.3390/ijms140715029.

2. *Pouliot M.C., Labrie Y., Diorio C., Durocher F.* The Role of Methylation in Breast Cancer Susceptibility and Treatment. Anticancer Res. 2015; 35(9): 4569-4574.

3. *Baylin S.B., Jones P.A.* Epigenetic Determinants of Cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016; 8(9): a019505. doi: 10.1101/cshperspect.a019505.

4. *Braga E., Loginov W., Khodyrev D. et al.* A novel MECA3 region in human 3p21.3 harboring putative tumor suppressor genes and oncogenes. Exp Oncol. 2011; 33(1): 33-41.

5. *Zandvakili I., Lin Y., Morris J.C., Zheng Y.* Rho GTPases: Anti- or pro-neoplastic targets? Oncogene. 2017; 36(23): 3213-3222. doi: 10.1038/onc.2016.473.

6. *Jiao Y., Wang Y., Guo S., Wang G.* Glutathione peroxidases as oncotargets. Oncotarget. 2017; 8(45): 80093-80102. doi: 10.18632/oncotarget.20278.

7. *Zhong M., Jiang Q., Jin R.* USP4 expression independently predicts favorable survival in lung adenocarcinoma. IUBMB Life. 2018; 70(7): 670-677. doi: 10.1002/iub.1755.

8. *Bozzi M., Morlacchi S., Bigotti M.G. et al.* Functional diversity of dystroglycan. Matrix Biol. 2009; 28(4): 179-187. doi: 10.1016/j.matbio.2009.03.003.

9. *Kashuba V., Dmitriev A.A., Krasnov G.S. et al.* NotI Microarrays: Novel epigenetic markers for early detection and prognosis of high grade serous ovarian cancer. Int J Mol Sci. 2012; 13(10): 13352-13377. doi: 10.3390/ijms131013352.

10. *Donninger H., Schmidt M.L., Mezzanotte J. et al.* Ras signaling through RASSF proteins. Semin Cell Dev Biol. 2016; 58: 86-95. doi: 10.1016/j.semcdb. 2016.06.007.

11. *Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds.):* World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003. Available at: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/BB4.pdf.

12. *Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyy A.M. et al.* Expression and DNA methylation alterations of seven cancer-associated 3p genes and their predicted regulator miRNAs (miR-129-2, miR-9-1) in breast and ovarian cancers. Gene. 2016; 576(1 Pt 3): 483-491. doi: 10.1016/j.gene.2015.10.059.

13. *Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyy A.M. et al.* DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer associated microRNAs and breast cancer progression. Gene. 2017; 604: 1-8. doi: 10.1016/j.gene.2016.12.018.

14. *Loginov V.I., Pronina I.V., Burdennyy A.M. et al.* The role of methylation in the regulation of expression of functionally important genes of chromosome 3: RHOA, GPX1, USP4, DAG1, NKIRAS1 – in breast tumors. Molecular Medicine. 2014; 6: 30-37.

15. *Kulak M.V., Cyr A.R., Woodfield G.W. et al.* Transcriptional regulation of the GPX1 gene by TFAP2C and aberrant CpG methylation in human breast cancer. Oncogene. 2013; 32(34): 4043-3051. doi: 10.1038/onc.2012.400.

16. *Park S.Y., Kwon H.J., Choi Y. et al.* Distinct patterns of promoter CpG island methylation of breast cancer subtypes are associated with stem cell phenotypes. Mod Pathol. 2012; 25(2): 185-196. doi: 10.1038/modpathol.2011.160.

17. *Wong C.C., Qian Y., Yu J.* Interplay between epigenetics and metabolism in oncogenesis: mechanisms and therapeutic approaches. Oncogene. 2017; 36(24): 3359-3374. doi: 10.1038/onc.2016.485.

18. *Dammann R.H., Richter A.M., Jiménez A.P. et al.* Impact of Natural Compounds on DNA Methylation Levels of the Tumor Suppressor Gene RASSF1A in Cancer. Int J Mol Sci. 2017; 18(10): E2160. doi: 10.3390/ijms18102160.

© М.Л. Степанова, Л.В. Халикова и др., 2019
УДК 616.24-006.6-085
ББК 55.694.123-52
DOI: 10.31917/2001052

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО ИНГИБИТОРАМИ EGFR: НОВЫЕ АСПЕКТЫ*

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

[2] Научно-исследовательский институт онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, Россия)

[3] СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

[4] Башкирский государственный медицинский Университет Минздрава РФ (Уфа, Россия)

М.Л. Степанова[1], Л.В. Халикова[4], А.С. Жабина[1,2], Ф.В. Моисеенко[1,2,3]

EVOLUTION OF DRUG THERAPY FOR LUNG CANCER WITH EGFR INHIBITORS: NEW ASPECTS

М.Л. Степанова[1]
Врач-онколог,
отделение биотерапии СПбКнПЦСВМП(О).

Л.В. Халикова[4]
Ассистент,
кафедра гистологии,
Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ,
Уфа, ул. Ленина, 3.

А.С. Жабина[1,2]
Кандидат медицинских наук,
врач-онколог,
отделение биотерапии СПбКнПЦСВМП(О).

Ф.В. Моисеенко[1,2,3]
Доктор медицинских наук,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com.

M.L. Stepanova[1]
Oncologist of the Department of Biotherapy,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).

L.V. Khalicova[4]
Assistant,
Department of Histology,
Bashkir State Medical University,
Yfa, ul. Lenina, 3.

A.S. Zhabina[1,2]
Candidate of Medicine,
Oncologist of the Department of Biotherapy,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).

F.V. Moiseenko[1,2,3]
Doctor of Medicine,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, St. Petersburg, Leningradskaya st., 68A.
E-mail: moiseenkofv@gmail.com.

* Работа проведена при поддержке гранта RUSSCO/RakFond2018-01-YS-ECI.

Одним из главных событий за последние 20 лет в лечении НМРЛ – открытие у части пациентов активирующих мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Применение ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) достоверно улучшили как частоту объективного ответа, время до прогрессирования, так общую выживаемость.

При применении ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) у больных НМРЛ, ассоциированным с мутациями EGFR, через 8–12 месяцев развивается резистентность к терапии ИТК EGFR. Среди большого числа выявленных молекулярных нарушений, определяющих потерю чувствительности опухоли к терапии, наиболее частым является появление мутации T790M EGFR. Первым таргетным препаратом, который был одобрен для клинического применения у больных НМРЛ, ранее получавших ИТК EGFR, стал осимертиниб – необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, который связывается с цистеином в 797 позиции тирозинкиназы EGFR. Одним из ключевых аспектов является то, что лечение EGFR+ НМРЛ во второй линии могут получить только 73–77% больных, т.к. часть больных может погибнуть от прогрессирования процесса на фоне первой линии терапии ИТК 1-го или 2-го поколения или по объективному статусу не подходить под критерии назначения осимертиниба. В обзоре также будут представлены клинические случаи применения осимертиниба, как в первой, так и во второй линии лекарственной лечения у EGFR+ НМРЛ.

Ключевые слова: *немелкоклеточный рак легкого, рецептор эпидермального фактора роста, таргетная терапия, осимертиниб.*

One of the main events in the last 20 years in the treatment of NSCLC is the discovery in some patients of activating mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). The use of tyrosine kinase inhibitors (TKI) significantly improved both the frequency of the objective response, the time to progression, and overall survival.

When applying the 1st and 2nd generation EKFR TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib) in patients with NSCLC associated with EGFR mutations, after 8–12 months, resistance to EGFR TKI therapy develops. Among the large number of identified molecular disorders that determine the loss of sensitivity of the tumor to therapy, the most frequent is the appearance of the T790M EGFR mutation. The first targeted drug that was approved for clinical use in patients with NSCLC who had previously received EGFR TKI was osimertinib, an irreversible third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor that binds to cysteine at 797 position of the EGFR tyrosine kinase. One of the key aspects is that only 73–77% of patients can receive treatment for EGFR+ NSCLC in the second line, since some patients may die from the progression of the process against the background of first-line or second-generation TKI therapy or objective status not meeting the criteria for prescribing osimertinib. The review will also present the clinical cases of the use of osimertinib, both in the first and in the second line of drug treatment in EGFR NSCLC.

Keyword: *non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, targeted therapy, osimertinib.*

Рак легкого (РЛ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [1]. Учитывая характер течения заболевания, биологические особенности, позднее проявление клинических симптомов при опухолях легкого, у 70% пациентов на момент верификации диагноза выявляют местнораспространенный или метастатический процесс, который не подлежит радикальному лечению [7]. Кроме того, у 30–60% пациентов с локализованным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после комбинированного лечения развивается прогрессирование заболевания [2–6]. Аденокарцинома является наиболее частым гистологическим вариантом НМРЛ и составляет более половины всех случаев. У этой категории пациентов могут быть выявлены активирующие мутации в генах *EGFR, ALK, ROS1, RET, MET* и *BRAF* – для каждой из которых существуют или находятся в разных фазах исследования таргетные лекарственные препараты [8].

Важно, что частота молекулярных нарушений EGFR различается между представителями различных рас: 40–60% у представителей монголоидной расы [9–11], 15–20% европеоидной расы [12]. Анализ опухолевого материала у 10607 пациентов в российской популяции, а также ретроспективный анализ нескольких тысяч больных НМРЛ на наличие мутаций EGFR позволил выделить молекулярные подтипы и их некоторые клинические характеристики. Наиболее распространены мутации в 19 и 21 (L858R) экзонах, которые составляют 50% и 40% от всех пациентов EGFR+ НМРЛ соответственно [4]. Кроме того, в 10% случаев с помощью секвенирования могут быть определены и более редкие молекулярные нарушения (G718X, L861Q, S768I). Например, мутация S768I располагается в 20 экзоне и встречается в 1,5–3% случаев EGFR+ НМРЛ [13].

Наличие активирующих мутаций в гене EGFR коррелирует с некоторыми клиническими характеристиками. Так, подобные молекулярные нарушения чаще возникают у некурящих женщин, представителей монголоидной расы [14].

Селективное ингибирование тирозинкиназы EGFR продемонстрировало клинические преимущества. В большинстве проспективных исследований первой волны проводились сравнения 1-го и 2-го поколений ИТК с цитостатической терапией на основе платины. Все эти работы доказали преимущество таргетной терапии по частоте объективных ответов и по времени до прогрессирования заболевания (табл. 1).

Обоснованность проведения в первой линии таргетной терапии у пациентов с наличием активи-

Таблица 1.

Непрямое сравнение ИТК 1-го, 2-го поколений в первой линии терапии распространенного или метастатического НМРЛ с мутацией в гене EGFR

Исследование	Количество пациентов EGFR+	Частота объективного ответа (ИТК-ХТ), %	ВДП (ИТК-ХТ), мес.	ОВ (ИТК-ХТ), мес.
First-signal (Гефитиниб vs Гемцитабин/ Цисплатин)	27	84 vs 37	8,4 vs 6,7	30.6 vs 26.5
IPASS (Гефитиниб vs Карбоплатин/ Паклитаксел)	261	71 vs 47	9,5 vs 6,3	21,6 vs 21,9
NEJGSG002 (Гефитиниб vs Карбоплатин/ Паклитаксел)	228	74 vs31	10,8 vs 5,4	27,7 vs 26,6
WJTOG3405 (Гефитиниб vs Цисплатин/ Доцетаксел)	172	62 vs 32	9,2 vs 6,3	34,8 vs 37,3
OPTIMAL (Эрлотиниб vs Гемцитабин/ Карбоплатин)	165	83 vs 36	13,7 vs 4,6	22,8 vs 27,2
EURTACC (Эрлотиниб vs Карбоплатин/ Гемцитабин or Цисплатин/ Доцетаксел)	174	58 vs 15	9,7 vs 5,2	19,3 vs 19,5
Lux – Lung 3 (Афатиниб vs Пеметрексед/ Цисплатин)	345	60,8 vs 22,1	13,6 vs 6,9	31,57 vs 28,16
Lux –Lung 6 (Афатиниб vs Гемцитабин/ Цисплатин)	364	67 vs 23	11 vs 5,6	23,6 vs 23,5

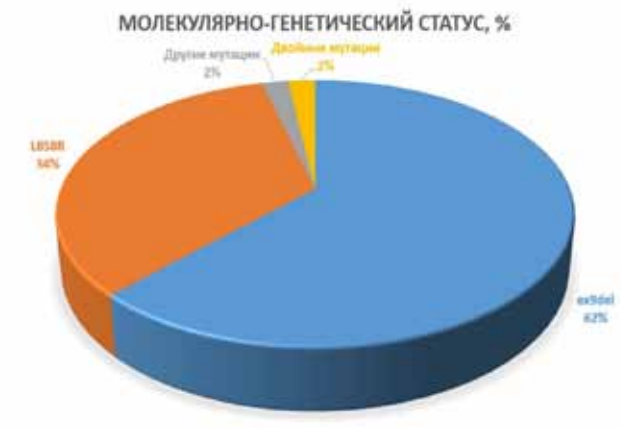


Рис. 1. Распределение молекулярных нарушений в гене EGFR у больных СПбКНПЦСВМП(о)

рующих мутаций в гене *EGFR* не вызывает сомнения. Поэтому большинство современных работ, направленных на исследование клинической активности новых таргетных препаратов, в качестве группы сравнения, используют ИТК 1-го поколения.

Прямое сравнение ИТК 1-го и 2-го поколения в первой линии НМРЛ с мутацией в гене *EGFR* проводилось в открытом, рандомизированном исследовании IIB фазы LUX-LUNG 7, в котором сравнивали эффективность и безопасность гефитиниба и афатиниба. В исследование включено 319 пациентов с EGFR+ НМРЛ. Результаты показали примерно одинаковую частоту контроля заболевания (91% vs 87%) и время до прогрессирования (ВДП), которое составило 11,0 мес. в группе афатиниба и 10,9 мес. в группе гефитиниба [15]. Тем не менее, некоторое преимущество афатиниба заключалось в большей глубине ответа и, как следствие, большем проценте пациентов, продолжавших таргетную терапию после достижения медианы ВДП. Однако при сравнении токсичности афатиниб обладает менее благоприятным профилем, чем гефитиниб. Наиболее часто возникающие НЯ: диарея (13% vs 1%), акнеподобная сыпь (9% vs 3%), повышение трансаминаз (14% vs 0%). Серьезные НЯ были зарегистрированы в 11% случаев в группе афатиниба, и 4% в группе гефитиниба [15]. Другое мультицентровое, открытое, проспективное исследование ARCHER 1050 сравнивало дакомитиниб и гефитиниб в первой линии лечения EGFR+ НМРЛ [16]. Было включено 452 пациента. ВДП составило 14,7 мес. в группе дакомитиниба и 9,7 мес. в группе

гефитиниба. При сравнении осложнений на фоне лечения, дакомитиниб продемонстрировал более высокую частоту нежелательных явлений по сравнению с гефитинибом [16].

При применении ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) у больных НМРЛ, ассоциированным с мутациями EGFR, через 8–12 месяцев развивается резистентность к терапии ИТК EGFR. Среди большого числа выявленных молекулярных нарушений, определяющих потерю чувствительности опухоли к терапии, наиболее частым является появление мутации. Вопрос о появлении этого молекулярного нарушения или его предсуществовании в минорной популяции опухолевых клеток еще до начала первой линии терапии остается открытым. Так, у небольшого числа пациентов (1–2%) мутация T790M может быть выявлена при первичном молекулярно-генетическом анализе [17–20].

Первым таргетным препаратом, который был одобрен для клинического применения у больных НМРЛ, ранее получавших ИТКEGFR стал осимертиниб – необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, который связывается с цистеином в 797 позиции тирозинкиназы EGFR.

В отличие от других ИТК 3-го поколения, осимертиниб обладает сниженным сродством к другим тирозинкиназам с гомологичными 797cys позиции EGFR, среди которых отдельно следует выделить рецептор инсулинопобного фактора роста (IGF-1R) и рецептор инсулина (IR). Блокирование этих рецепторов приводит к развитию выраженной гипергликемии, из-за чего были остановлены исследования другого ИТК 3-го поколения роцилетиниба [21].

Доклинические исследования осимертиниба (AZD9291) показали, что препарат имеет три метаболита: непосредственно сам AZD9291, который обладает высокой специфичностью к тирозинкиназе EGFR с различными вариантами активирующих мутаций, в том числе и замене треонина на метионин в 790 позиции (T790M), и крайне невысоким сродством к неизмененному рецептору дикого типа; AZD5104 – обладающий несколько более высоким сродством к неизменному рецептору, а также AZD7550, который обладает наибольшим сродством к тирозинкиназе с L858R/ T790M. Концентрация дополнительных фармакологически активных метаболитов не превышает 20% [22]. Осимертиниб также показал эффективность в том числе при редких мутациях в гене *EGFR*, таких как G719S, L861Q, ex19ins, что, вне всякого сомнения, расширяет показания для клинического изучения препарата [23–26].

Крайне важные с точки зрения практического применения осимертиниба данные были получены при изучении его способности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Исследования на приматах показали, что способность осимертиниба проникать через ГЭБ и накапливаться в цереброспинальной жидкости существенно превышает таковую для более ранних поколений таргетных препаратов [27].

В таблице 2 кратко представлены результаты I, I/II, II, III фаз исследования препарата AZD9291 (осимертиниб).

Исследование AURA extention I/II включало 201 пациента с T790M+ [25]. ЧОО и ЧКЗ были 62% и 90% соответственно. У 74 пациентов с бессимптомными и стабильными метастазами в головном мозге медиана выживаемости была короче по сравнению с пациентами без метастазов в головном мозге (7,1 против 13,7 месяцев). ЧОО составила 64% [25], что указывало на обнадеживающие результаты с осимертинибом у пациентов с НМРЛ, страдающих EGFR, с метастазами в мозг.

Исследование фазы II AURA2 (NCT02094261) показало аналогичные результаты [28] (табл. 2). В исследовании было зарегистрировано 210 пациентов с T790M+, с зарегистрированным прогрессированием на первой линии лекарственного лечения ИТК EGFR. ЧОО и ЧКЗ составили 70% и 92% соответственно, включая пациентов с метастазами в ЦНС [28].

AURA3 (NCT02151981) – открытое рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее ИТК 3-го поколения (осимертиниб) и химиотерапию (препараты платины + пеметрексед) у пациентов с EGFR T790M+ НМРЛ, получавших ранее ИТК 1-го и 2-го поколений [24]. В исследовании приняли участие 419 пациентов. Осимертиниб показал эффективность в группе пациентов с распространенным НМРЛ, которые получали терапию ингибиторами тирозинкиназы в 1 линии терапии, и выявленной мутацией T790M в момент прогрессирования: медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,1 месяцев по сравнению с 4,4 месяцами в группе пациентов, получавших терапию препаратами платины и пеметрекседом. ЧОО была вдвое выше в группе пациентов, получавших осимертиниб 71% и 31% соответственно [24, 30]. Уровень контроля за заболеванием достиг 93% в экспериментальной группе пациентов (табл. 2). В подгруппе пациентов с НМРЛ и метастазами в головной мозг осимертиниб позволил удвоить медиану выживаемости без прогрессирования в сравнении с химиотерапией (медиана ВБП 8,5 мес. и 4,2 мес. соответственно) [24]. На основании исследования AURAIII осимертиниб был зарегистрирован для лечения пациентов с распространенным НМРЛ T790M+, у которых предыдущее лечение ИТК EGFR было неэффективным.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании III фазы FLAURA (NCT02296125 осимертиниб сравнивали с ИТК 1-го поколения (эрлотиниб или гефитиниб)) в качестве терапии первой линии у пациентов с EGFR+ НМРЛ. В исследование включено 556 пациентов, в том числе 20% с подтвержденным метастатическим поражением головного мозга [29]. Первичной конечной точкой было увеличение времени до прогрессирования (ВДП). Дизайн исследования

Таблица 2.

Эффективность осимертиниба в исследованиях I, II, III фаз в качестве второй линии лечения НМРЛ EGFR+

Исследование	Количество EGFR+	Частота объективного ответа (ИТК-ХТ), %	ВДП (ИТК-ХТ), мес.
AURA I (Осимертиниб)	253 (T790M+: 138)	51%: T790M+: 61% T790M-: 21%	8.2 мес.: T790M+: 9,6 мес. T790M-: 2,8 мес.
AURA I/II extention (Осимертиниб)	201	62%	12,3 мес. Метастазы в ГМ: 7,1 мес.
AURA II (Осимертиниб)	210	70%	9,9 мес.
AURAIII (Осимертиниб vs химиотерапия)	419: 279 vs 140	71% vs 31%	10,1 мес. vs 4,4 мес.
FLAURA (Осимертиниб vs ИТК 1-го поколения)	556: 279 vs 277	80% vs 76%	18,2 мес. vs 10,2 мес.

предполагал crossover: в случае прогрессирования заболевания пациенты из группы контроля с подтвержденной мутацией T790M могли перейти в группу терапии осимертинибом.

Результаты исследования показали улучшение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе осимертиниба 18,9 мес. против 10,2 мес. в группе контроля, независимо от расы или подтипа мутации EGFR [29]. У пациентов с первично выявленными метастазами в головном мозге, отмечалось увеличение ВБП в группе осимертиниба по сравнению со стандартной терапией – 15,2 мес. против 9,6 мес. соответственно [29]. Не отмечено существенных различий по ЧОО (80% против 76%), но применение осимертиниба привело к двукратному увеличению средней продолжительности ответа (17,2 мес. против 8,5 мес.) [29]. Данные общей выживаемости (ОВ) пока не доступны, но предварительный анализ показал многообещающие результаты в пользу осимертиниба, несмотря на crossover. Нежелательные явления в группе исследуемого препарата встречались реже, чем в группе активного контроля (34% против 45%). Наиболее частыми побочными эффектами были: кожная токсичность (58% против 78%), диарея (58% против 57%), сухость кожи (36% в обеих группах). Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 60 пациентов в группе осимертиниба (22%) и у 70 пациентов (25%) в стандартной группе терапии. Наиболее частыми СНЯ в группе осимертиниба были: интерстициальная болезнь легких, удлинение интервала QT. У 37 пациентов (13%) в группе осимертиниба и у 49 пациентов (18%) в стандартной группе в связи с побочными эффектами препарат был отменен. Редукция дозы была выполнена у 4% и 5% соответственно [29]. Эти результаты свидетельствуют о том, что осимертиниб является новым стандартом для первичной терапии пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией EGFR.

На основании исследования FLAURA препарат зарегистрирован в качестве первой линии лекарственного лечения для пациентов с распространенным EGFR+ НМРЛ, ранее не получавших лечения [29].

Одним из ключевых аспектов является то, что лечение EGFR+ НМРЛ во второй линии могут получить только 73–77% больных, т.к. часть больных может погибнуть от прогрессирования процесса на фоне первой линии терапии ИТК 1-го или 2-го поколения или объективному статусу не подходить под критерии назначения осимертиниба [31–32].

Первоначально повторная биопсия опухолевой ткани была единственным вариантом выявления мутации резистентности T790M [18, 33]. В проспективных исследованиях после получения образцов в 12–30% случаев невозможно было выполнить генотипирование [34–36]. Кроме того, среднее время выполнения генетического анализа составляет 12–14 дней. С появлением метода жидкостной биопсии появилась возможность с помощью плазмы оценивать мутацию T790M в динамике [37]. NCCN и ESMO включили генотипирование цоДНК плазмы в качестве варианта оценки механизма резистентности при прогрессировании заболевания на первом этапе [38–40]. Однако при отсутствии в образце плазмы мутации T790M рекомендуют рассмотреть возможность получения гистологического или цитологического образца опухоли и отправить его на молекулярно-генетический анализ, чтобы исключить ложноотрицательный результат. Таким образом, определить наличие или отсутствие мутации в гене EGFRT790M+ возможно только в 76% случаев.

Тем не менее, целесообразность применения осимертиниба при прогрессировании на фоне ИТК 1-го и 2-го поколений за счет появления T790M сохраняет свою актуальность [24]. В свете этой возможности, а также появления в ранних фазах клинического изучения и других препаратов, которые либо самостоятельно, либо в комбинации с осимертинибом могут улучшить возможности преодоления резистентности, приобретает особое значение идентификация механизмов резистентности. Определение конкретного

молекулярного нарушения, которым определяется потеря чувствительности на настоящий момент возможно за счет исследования нуклеиновых кислот, полученных из ткани опухоли или из циркулирующих в крови фрагментов.

Клинический случай № 1. Осимертиниб в рамках 1-й линии терапии

Больная Л, 54 лет: при профилактическом осмотре, по данным флюорографии выявлено образование в нижней доле левого легкого, в связи с чем обратилась за медицинской помощью. 26.06.2015 выполнена ФБС. По данным гистологического заключения: фрагменты опухоли железистого строения (аденокарцинома). Был верифицирован основной диагноз: аденокарцинома нижней доли левого легкого (с) T4N2M1, IVA. Метастазы в обоих легких, лимфоузлах средостения. Учитывая данные гистологического заключения, отсутствие курения в анамнезе, пол пациентки и относительно молодой возраст, было рекомендовано выполнить генетический анализ на наличие драйверных мутаций. По данным молекулярно-генетического исследования, выявлена делеция в 19 экзоне гена EGFR. Учитывая наличие драйверной мутации EGFR, диссеминированный процесс в качестве первой линии начата терапия осимертинибом 80 мг/сут. Терапия продолжалась в течение 21 месяца. Максимальный эффект на фоне проводимой терапии был частичный регресс (-38% по шкале RECIST 1.1), который был достигнут через 5 месяцев от начала лечения. Снимки КТ до начала лечения и при достижении максимального эффекта представлены на рис. 2. На фоне терапии выявлена слабость 1 степени, которая присутствовала на фоне всего времени лекарственной терапии. Серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы. С 05.10.2016 по данным контрольного обследования зафиксировано прогрессирование процесса, в виде появления очагов, однако учитывая отсутствие клинических признаков прогрессирования, было принято решение о продолжении лекарственной терапии AZD9291. 21.03.2017 была выполнена ФБС с повторным гистологическим исследованием. По данным молекулярно-генетического заключения мутации в 20 экзоне EGFR T790M не выявлено. 27.04.2017 в связи с прогрессированием опухолевого процесса прием препарата был отменен. С учетом отсутствия мутации резистентности, во второй линии лечения больной проведено 10 циклов химиотерапии по схеме карбоплатин AUC5 + паклитаксел 175 мг/м^2. Максимальный эффект терапии: частичный регресс (-51% по шкале RECIST). Прогрессирование заболевания от 01.2018 в виде метастазов в головной мозг. Курс паллиативной ДЛТ – РОД = 3,0 Гр, СОД = 30,0 Гр на весь объем головного мозга с 19.02.2018 по 02.03.2018. Прогрессирование процесса от 04.2018 в виде увеличения размеров образования в нижней доле левого легкого и размеров внутригрудных лимфоузлов; появление многочисленных очагов в правом легком, костях. В качестве третьей линии ИТК 1-го поколения – Иресса 250 мг/сут. с 05.2018 по 24.07.2018. Прогрессирование процесса от 07.2018 в виде увеличения размеров образования в нижней доле левого легкого, количества метастазов в обоих легких, костях. С 25.07.2018 начата 4-ая линия лекарственной терапии пеметрекседом 500 мг/м^2.

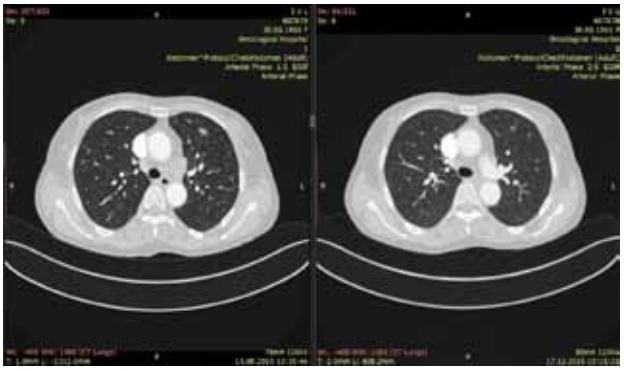
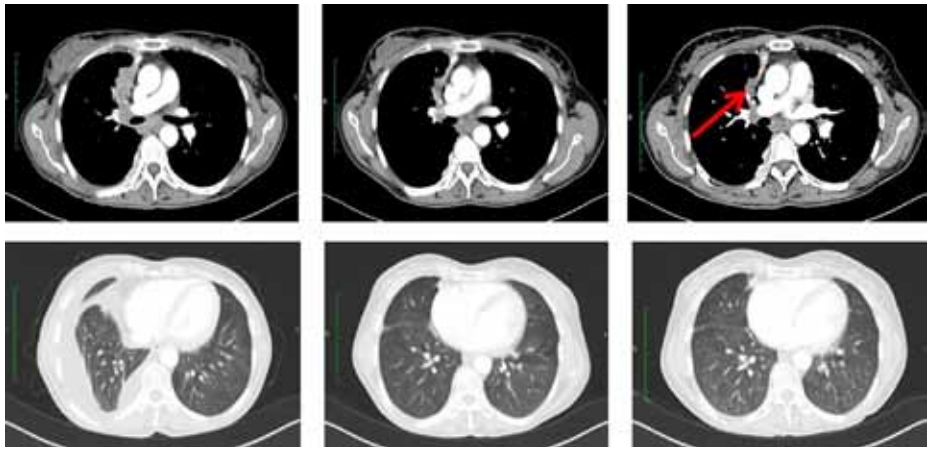


Рис. 2. КТ органов грудной клетки: А) 13.08.2015; Б) 17.12.2015

Клинический случай № 2. Осимертиниб в рамках 2-й линии терапии

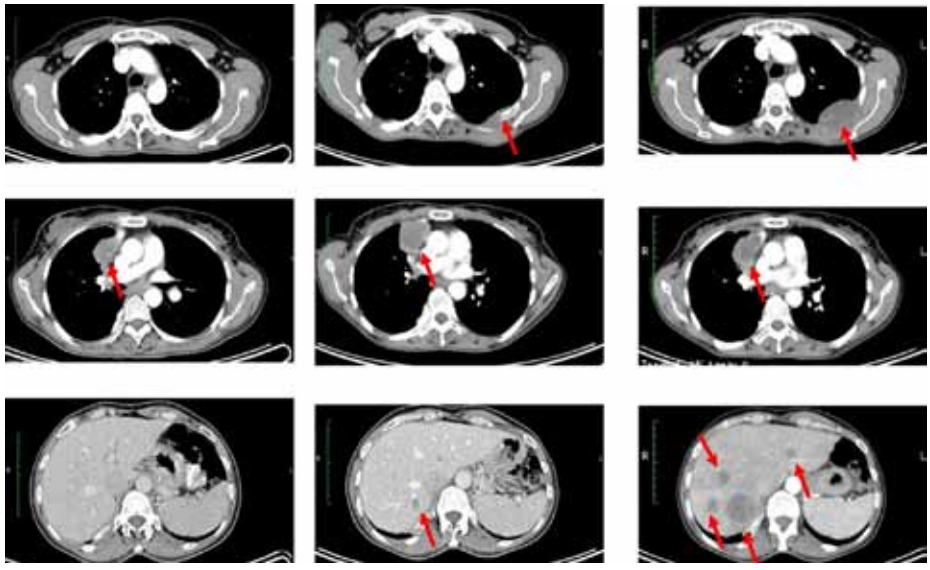
Больная М, 56 лет, считает себя больной с 1 февраля 2014 года, когда впервые отметила затруднение дыхания, одышку при физической нагрузке, боли в правой половине грудной клетке, кашель, в связи с чем обратилась за медицинской помощью. 25.03.15 выполнена диагностическая видеоторакоскопия, биопсия париетальной плевры, комбинированный плевродез. По данным гистологического заключения: метастаз аденокарциномы легкого в плевру. Был верифицирован основной диагноз: аденокарцинома периферического бронха верхней доли правого легкого (с)T2N2M1, IVA. Метастазы в S3 правого легкого, лимфоузлах средостения, канцероматоз плевры. Учитывая данные гистологического заключения, отсутствие курения в анамнезе, пол пациентки и относительно молодой возраст, было рекомендовано выполнить генетический анализ на наличие драйверных мутаций. По данным молекулярно-генетического исследования, выявлена делеция в 19 экзоне гена EGFR. Учитывая наличие драйверной мутации EGFR, диссеминированный процесс в качестве первой линии получила терапия гефитинибом в дозе 250 мг/сут. Терапия продолжалась в течение 24 месяцев. Максимальный эффект на фоне проводимой терапии расценен как стабилизация процесса (-20% по шкале RECIST 1.1), который был достигнут через 8 месяцев от начала лечения. Снимки КТ до начала лечения и на фоне периода терапии представлены на рис. 3. На фоне терапии выявлены следующие нежелательные явления: алопеция 1 ст., кожная токсичность 2 ст., сухость кожи 1 ст., стоматит 1 ст. Серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы.



А Б В

Рис. 3. КТ органов грудной клетки на фоне лечения: I: А) до лечения; Б) 1 мес. на фоне терапии; В) 3 месяца на фоне терапии

С 15.03.2017 по данным контрольного обследования зафиксировано прогрессирование процесса, в виде увеличения образования S3 правого лёгкого, увеличения субплевральных очагов с обеих сторон, появление деструкции с мягкотканным компонентом 5 ребра слева, появления вторичных очагов в головном мозге и печени. 30.03.2017 выполнена торакальная биопсия V ребра. Выполнен повторный молекулярно-генетический анализ гистологического материала – выявлена мутация в 20 экзоне EGFR T790M. Учитывая прогрессирование на фоне первой линии терапии, наличие мутации в гене T790M, в качестве второй линии терапии начато лечение осимертинибом 80 мг/сут.



А Б В

II: А) 21 мес. на фоне терапии; Б) 22 мес. на фоне терапии; В) 24 мес. на фоне терапии.

Терапия продолжалась в течение 8 месяцев. Максимальный эффект на фоне проводимой терапии расценен как частичный регресс (-28% по шкале RECIST 1.1), который был достигнут через 4 месяца от начала терапии. Снимки КТ и МРТ до начала лечения и на фоне периода терапии представлены на рис. 4, рис. 5. На фоне терапии выявлены следующие нежелательные явления: алопеция 1 ст., кожная токсичность 1 ст., сухость кожи 1 ст. Серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы.

Ухудшение самочувствия в виде нарастания одышки, удушья, боли в грудной клетке, боли по ходу пищевода, повышение температуры тела до 38 °С, потеря веса на 7 кг за неделю. 04.12.2017 выполнена бронхоскопия с повторной биопсией. 12.12.2017 по 26.12.2017 радикальный курс конформной ЛТ на весь объем головного мозга РОД 3 Гр СОД 33 Гр СОД экв. 40 Гр. По данным гистологического заключения: фокусы мелкоклеточного нейроэндокринного рака легкого.

Учитывая прогрессирование после двух линий лекарственного лечения, данные гистологического заключения с 15.01.2018 по 11.04.2018 выполнено 5 курсов химиотерапии по схеме этопозид 100 мг/м^2+ цисплатин 75 мг/м^2. На фоне терапии максималь-

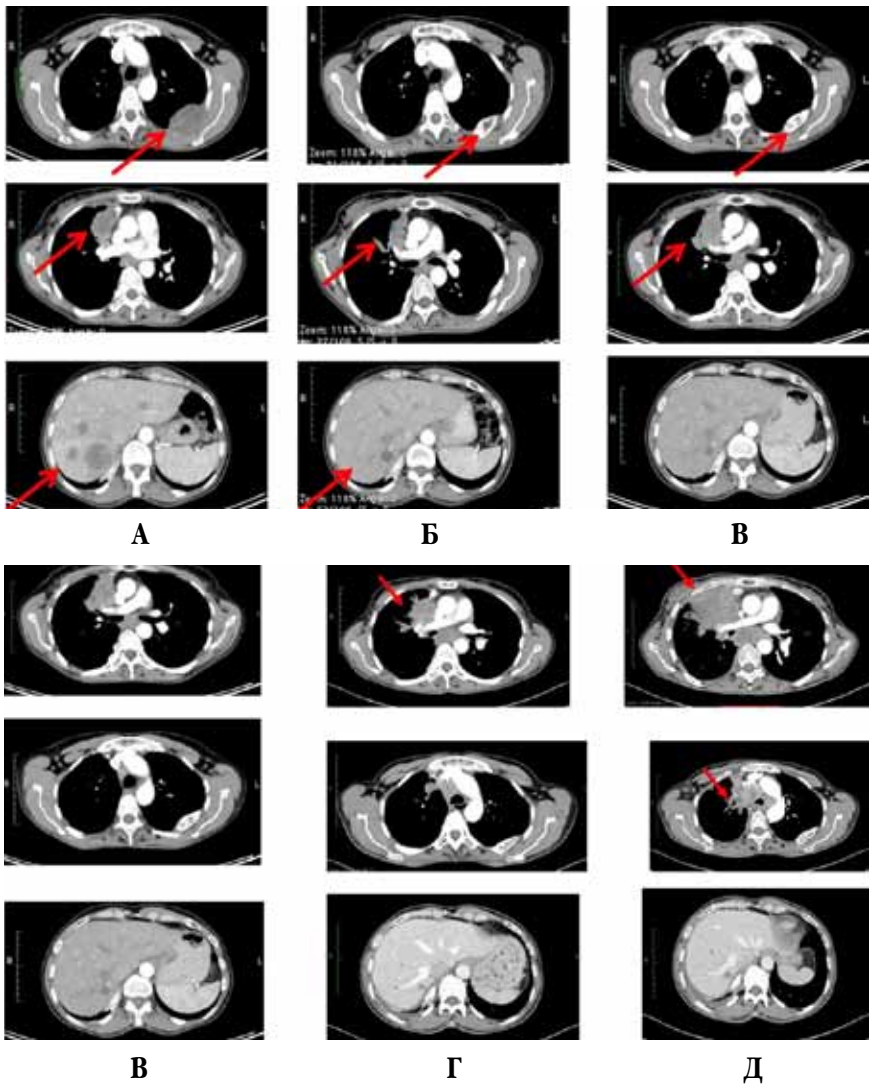


Рис. 4. КТ органов грудной клетки на фоне лечения: А) до лечения; Б) 2 мес. на фоне терапии; В) 4 мес. на фоне терапии; Г) 6 мес. на фоне терапии; Д) 7 мес. на фоне терапии

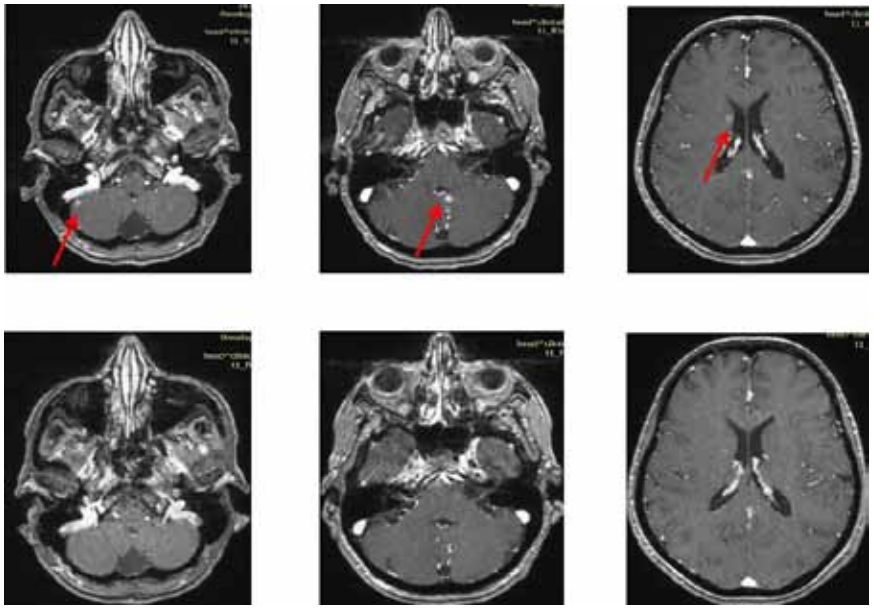


Рис. 5. МРТ головного мозга, 4 мес. на фоне терапии

ный ответ частичный регресс. Прогрессирование от 03.05.2018. С 30.05.2018 выполнен 1 курс четвертой линии химиотерапии по схеме циклофосфан 600 мг/м²; доксорубицин 50 мг/м²; винкристин 1,4 мг/м². Летальный исход был зарегистрирован спустя 18 дней после начала лечения, в связи с прогрессированием опухолевого процесса.

Заключение

Программа исследований AURA/ FLAURA показала крайне высокую терапевтическую эффективность осимертиниба как в отношении НМРЛ с мутацией T790M+ у пациентов, ранее получавших другие ИТК, так и в первой линии терапии у пациентов с драйверными мутациями в гене EGFR [22–26; 28–30]. Возможность применения осимертиниба при возникновении мутации лекарственной резистентности T790M вне всякого сомнения является прорывом, так как открывает эру последовательной таргетной терапии НМРЛ. Тагриссо (осимертиниб) в первой линии терапии кардинально меняет показатели время до прогрессирования пациентам с НМРЛ EGFR+, увеличивая его вдвое по сравнению с ИТК EGFR первого поколения, а также время до назначения следующей терапии [29]. Назначение наиболее эффективной опции терапии в первой линии позволяет улучшить прогнозируемые исходы в лечении пациентов НМРЛ EGFR+ [29]. Выявление новых механизмов приобретенной резистентности в цоДНК динамическим образом может помочь в разработке новых персонализированных методов лечения пациентов с НМРЛ EGFR+. Жидкостную биопсию можно рассматривать как новый стандартный инструмент для обнаружения приобретенных резистентных мутаций, при этом ре-биопсия опухоли будут использовать только в случаях отсутствия цоДНК [38–40]. Сбор образцов цоДНК может ускорить время до принятия клинического решения, а также идентифицировать новую приобретенную мутацию EGFR C797S , которая по данным немногочисленных исследований механизмов приобретенной резистентности к осимертинибу встречается в 20–30% случаев [41–43]. Изучение цоДНК может дать новую информацию в понимании молекулярной гетерогенности опухолей, механизмов развития резистентности к противоопухолевой терапии и способов ее преодоления, ранней диагностики злокачественных новообразований и ряде других направлений современной онкологии [38–41].

Список литературы

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). – М., 2018. С. 4–6 (250).

2. *Pisters K.M., Le Chevalier T.* Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. // J Clin Oncol. – 2005. –Vol. 23(14). – P. 3270–3278.

3. *Al-Kattan K., Sepsas E., Fountain S.W. et al.* Disease recurrence after resection for stage I lung cancer. // Eur J Cardiothorac Surg. – 1997. – Vol. 12. – P. 380–4.

4. *Hoffman P.C., Mauer A.M., Vokes E.E.* Lung cancer. // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 479–85.

5. *Carnio S., Novello S., Papotti M. et al.* Prognostic and predictive biomarkers in early stage non small-cell lung cancer: tumor based approaches including gene signatures. // Transl Lung Cancer Res. – 2013. – Vol. 2. – P. 372–81.

6. *Molina J.R., Yang P., Cassivi S.D., Schild S.E., Adjei A.A.* Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. // Mayo Clin Proc. – 2008. – Vol. 83. – P. 584–594.

7. *Лактионов К.К., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и др.* Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого. // Практическая онкология. – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 145–53.

8. *Имянитов Е.Н.* Современные представления о молекулярных мишенях в опухолях легкого. // Практическая онкология. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 93–104.

9. *Mitsudomi T., Kosaka T., Endoh H. et al.* Mutatios of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative reccurence. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 2513–2520.

10. *Takano T., Ohe Y., Sakamoto H. et al.* Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 6829–6837.

11. *Han J.Y., Park K., Kim S.W. et al.* First-SIGNAL: firstline single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P.1122–1128.

12. *Arrieta O., Cardona A.F., Federico Bramuglia G. et al.* Genotyping non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. // J. Thorac. Oncol. – 2011. – Vol. 6. – P. 1955–1959.

13. *Costa D.B.* Kinase inhibitor-responsive genotypes in EGFR mutated lung adenocarcinomas: moving past common point mutations or indels into uncommon kinase domain duplications and rearrangements. // Transl Lung Cancer Res. – 2016 Jun. – Vol. 5(3). – P. 331–7.

14. *Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Tjulandin S.A.* Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. // Molecular Diagnosis & Therapy. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 401–406.

15. *Park K., Tan E.H., O'Byrne K. et al.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17. – P. 577–589.

16. *Wu Y.L., Cheng Y., Zhou X. et al.* Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. // Lancet Oncol. – 2017 September 25. – Vol. 18. – P. 1454–1466.

17. *Remon J., Steuer C.E., Ramalingam S.S., Felip E.* Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients. // Annals of Oncology. – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 20–27.

18. *Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D. et al.* Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. // Sci Transl Med. – 2011. – Vol. 3, № 75. – 75ra26.

19. *Yun C.-H., Mengwasser K.E., Toms A.V. et al.* The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2008. – Vol. 105, № 6. – P. 2070–2075.

20. *Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N. et al.* Analysis of tumour specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. // Clin Cancer Res. – 2013. – Vol. 19, № 8. – P. 2240–2247.

21. *Sequist L.V., Soria J.C., Goldman J.W. et al.* Rociletinib in EGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer. // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 1700–9.

22. *Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al.* AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. // Cancer Discov. – 2014. – Vol. 4. – P. 1046–61.

23. *Ramalingam S.S., Yang J.C., Lee C.K. et al.* Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. // J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 9. – P. 841–849.

24. *Tony S., Mok M.D., Yi-Long Wu M.D. et al.* Osimertinib or Platinum – Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. // – 2017. –Vol. 376. – P. 629–640.

25. *Yang J.C.-H., Ahn M.-J., Kim D.-W. et al.* Osimertinib in pretreated T790Mpositive advanced non-small-cell lung cancer: AURA Study Phase II Extension Component. // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, № 12. – P. 1288–1296.

26. *Janne P.A., Yang J.C.-H., Kim D.-W. et al.* AZD9291 in EGFR inhibitor resistant non-small-cell lung cancer. // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372, № 18. –P. 1689–1699.

27. *Colclough N., Ballard P.G., Barton P., Chen K., Cross D.A.E., Finlay M.R.V., Zhang Z.* Preclinical comparison of the blood brain barrier (BBB) permeability of osimertinib (AZD9291) with other irreversible next generation EGFR TKIs. // European Journal of Cancer. – 2016. – Vol. 69, № 1. – P. 28.

28. *Goss G., Tsai C.-M., Shepherd F.A. et al.* Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 1643–1652.

29. *Ramalingam S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B. et al.* Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. // Ann Oncol. – 2017. – Vol. 28 (Suppl_5). – LBA2_PR.

30. *Reguart N., Remon J.* Common EGFR-mutated subgroups (Del19/ L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors. // Future Oncol. – 2015. – P. 1–13.

31. *Lee C.K., Davies L., Wu Y.-L., Mitsudomi T., Inoue A., Rosell R., Yang J.C.-H.* Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2017. – Vol. 109, № 6.

32. *Paz-Ares L. et al.* Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. // Ann Oncol. – 2017. – Vol. 28. – P. 270–277.

33. *Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Riely G.J.* Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. // Clin Cancer Res. – 2013. – Vol. 19, № 8. – P. 2240–2247.

34. *Sundaresan T.K., Sequist L.V., Heymach J.V. et al.* Detection of T790M, the acquired resistance EGFR mutation, by tumor biopsy versus noninvasive blood-based analyses. // Clin Cancer Res. – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 1103–1110.

35. *Kim E.S., Hirsh V., Mok T. et al.* Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. // Lancet. – 2008 – Vol. 372, № 9652. – P. 1809–1818.

36. *Massard C., Michiels S., Ferte C. et al.* High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 Trial. // Cancer Discov. – 2017. – Vol. 7(6). – P. 586.

37. *Wan J.C.M., Massie C., Garcia-Corbacho J. et al.* Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. // Nat Rev Cancer. – 2017. – Vol. 17, № 4. – P. 223–238.

38. *Oxnard G.R., Thress K.S., Alden R.S. et al.* Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non–small-cell lung cancer. // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34, № 28. – P. 3375–3382.

39. *Novello S., Barlesi F., Califano R. et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 27 (Suppl 5). – P. 1–27.

40. *Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). // Non Small Cell Lung Cancer. – 2017. – Vol. 9.

41. *Моисеенко Ф.В.* Эволюция резистентности рака легкого к терапии ингибиторами EGFR: новые аспекты. // Практическая онкология – Т. 19, № 2. – 2018. – С. 106–116.

42. *Thress K.S., Paweletz C.P., Felip E. et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. // Nat Med. – 2015 – Vol. 21, № 6. – P. 560–562.

43. *Ou S.-H.I., Cui J., Schrock A.B. et al.* Emergence of novel acquired EGFR solvent-front mutations at Gly796 (G769S/R) together with C797S/R and L792F/H mutations in one EGFR (L858R/T790M) NSCLC patient who progressed on osimertinib. // Lung Cancer. – 2017. – Vol. 108. – P. 228–231.

Referenses

1. *Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.* Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow. 2018; 4-6. (In Russ).

2. *Pisters K.M., LeChevalier T.* Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-celllung cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 3270-3278.

3. *Al-Kattan K., Sepsas E., Fountain S.W. et al.* Disease recurrence after resection for stage I lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 1997; 12: 380-4.

4. *Hoffman P.C., Mauer A.M., Vokes E.E.* Lung cancer. Lancet. 2000; 355: 479-85.

5. *Carnio S., Novello S., Papotti M. et al.* Prognostic and predictive biomarkers in early stage non small-cell lung cancer: tumor based approaches including gene signatures. Transl Lung Cancer Res 2013; 2: 372-81.

6. *Molina J.R., Yang P., Cassivi S.D., Schild S.E., Adjei A.A.* Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc. 2008; 83: 584-594.

7. *Laktionov K.K., Davydov M.I., Polotsky B.E. et al.* Prognostic and predictive factors in patients with non-small cell lung cancer. Practical Oncology 2006; 7(3): 145-53.

8. *Imyanitov E.N.* Modern ideas about molecular targets in lung tumors. Practical Oncology 2018; 19(2): 93-104.

9. *Mitsudomi T., Kosaka T., Endoh H. et al.* Mutatios of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative reccurence. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 2513-2520.

10. *Takano T., Ohe Y., Sakamoto H. et al.* Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 6829-6837.

11. *Han J.Y., Park K., Kim S.W. et al.* First-SIGNAL: firstline single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 1122-1128.

12. *Arrieta O., Cardona A.F., Federico Bramuglia G. et al.* Genotyping non-small-cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. J. Thorac. Oncol. 2011; 6: 1955-1959.

13. *Costa D.B.* Kinase inhibitor-responsive genotypes in EGFR mutated lung adenocarcinomas: moving past common point mutations or indels into uncommon kinase domain duplications and rearrangements. Transl Lung Cancer Res. 2016 Jun; 5(3): 331-7. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.04.

14. *Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Tjulandin S.A.* Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. Molecular Diagnosis & Therapy. 2016; 20(4): 401-406. doi: 10.1007/s40291-016-0213-4.

15. *Park K., Tan E.H., O'Byrne K. et al.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17: 577-589.

16. *Wu Y.L., Cheng Y., Zhou X. et al.* Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 September 25; 18: 1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3.

17. *Remon J., Steuer C.E., Ramalingam S.S., Felip Osimertinib E.* and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients. Annals of Oncology 2018; 29(1): 20-27.

18. *Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D. et al.* Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med. 2011; 3(75): 75ra26.

19. *Yun C.-H., Mengwasser K.E., Toms A.V. et al.* The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(6): 2070-2075.

20. *Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N. et al.* Analysis of tumour specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res. 2013; 19(8): 2240-2247.

21. *Sequist L.V., Soria J.C., Goldman J.W. et al.* Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015; 372: 1700-9.

22. *Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al.* AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014; 4: 1046-61.

23. *Ramalingam S.S., Yang J.C., Lee C.K. et al.* Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2018; 36(9): 841-849.

24. *Tony S., Mok M.D., Yi-Long Wu M.D. et al.* Osimertinib or Platinum – Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2017; 376: 629-640. February 16, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa161267.

25. *Yang J.C.-H., Ahn M.-J., Kim D.-W. et al.* Osimertinib in pretreated T790Mpositive advanced non-small-cell lung cancer: AURA Study Phase II Extension Component. J Clin Oncol. 2017; 35(12): 1288-1296.

26. *Janne P.A., Yang J.C.-H., Kim D.-W. et al.* AZD9291 in EGFR inhibitor resistant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015; 372(18): 1689-1699.

27. *Colclough N., Ballard P.G., Barton P., Chen K., Cross D.A.E., Finlay M.R.V., Zhang Z.* Preclinical comparison of the blood brain barrier (BBB) permeability of osimertinib (AZD9291) with other irreversible next generation EGFR TKIs. European Journal of Cancer. 2016; 69: S28. doi: 10.1016/s0959-8049(16)32664-8.

28. *Goss G., Tsai C.-M., Shepherd F.A. et al.* Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016; 17(12): 1643-1652.

29. *Ramalingam S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B. et al.* Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. Ann Oncol. 2017; 28(Suppl_5): LBA2_PR.

30. *Reguart N., Remon J.* Common EGFR-mutated subgroups (Del19/ L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine-kinase inhibitors. Future Oncol. 2015; 1-13.

31. *Lee C.K., Davies L., Wu Y.-L., Mitsudomi T., Inoue A., Rosell R., Yang J.C.-H.* Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2017; 109(6). doi: 10.1093/jnci/djw279.

32. *Paz-Ares L. et al.* Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Ann Oncol. 2017; 28: 270-277.

33. *Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W., Kris M.G., Miller V.A., Ladanyi M., Riely G.J.* Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clin Cancer Res. 2013; 19(8): 2240-2247.

34. *Sundaresan T.K., Sequist L.V., Heymach J.V. et al.* Detection of T790M, the acquired resistance EGFR mutation, by tumor biopsy versus noninvasive blood-based analyses. Clin Cancer Res. 2016; 22(5): 1103-1110.

35. *Kim E.S., Hirsh V., Mok T. et al.* Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet. 2008; 372(9652): 1809-1818.

36. *Massard C., Michiels S., Ferte C. et al.* High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 Trial. Cancer Discov 2017; 7(6): 586.

37. *Wan J.C.M., Massie C., Garcia-Corbacho J. et al.* Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. Nat Rev Cancer. 2017; 17(4): 223-238.

38. *Oxnard G.R., Thress K.S., Alden R.S. et al.* Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2016; 34(28): 3375-3382.

39. *Novello S., Barlesi F., Califano R. et al.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016; 27(Suppl 5): 1-27.

40. *Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Non Small Cell Lung Cancer. V9. 2017.

41. *Moiseenko F.V.* The evolution of lung cancer resistance to therapy with EGFR inhibitors: new aspects. Practical Oncology. 2018; 19(2): 106-116.

42. *Thress K.S., Paweletz C.P., Felip E. et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. Nat Med. 2015; 21(6): 560-562.

43. *Ou S.-H.I., Cui J., Schrock A.B. et al.* Emergence of novel acquired EGFR solvent-front mutations at Gly796 (G769S/R) together with C797S/R and L792F/H mutations in one EGFR (L858R/T790M) NSCLC patient who progressed on osimertinib. Lung Cancer. 2017; 108: 228-231.

© А.А. Мелдо, Л.В. Уткин и др., 2019
УДК 616.24-006-071
ББК 55.694.123-4
DOI: 10.31917/2001064

РЕАЛИЗАЦИЯ ИННОВАЦИОННОГО ПОДХОДА В МЕДИЦИНЕ НА ПРИМЕРЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО DOCTOR AIZIMOV*

А.А. Мелдо[1,2], Л.В. Уткин[2], В.М. Моисеенко[1], Т.Н. Трофимова[3], А.А. Лукашин[2], М.А. Рябинин[2]

IMPLEMENTATION OF AN INNOVATIVE APPROACH IN MEDICINE ON THE EXAMPLE OF THE INTELLECTUAL SYSTEM OF LUNG CANCER DIAGNOSIS «DOCTOR AIZIMOV»

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

[2] Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого (Санкт-Петербург, Россия)

[3] Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина», Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)

А.А. Мелдо[1,2]
Кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог СПбКНпЦСВМП(о), старший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория нейросетевых технологий и искусственного интеллекта СПбПУ, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., 68А. E-mail: anna.meldo@yandex.ru.

Л.В. Уткин[2]
Доктор технических наук, профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией нейросетевых технологий и искусственного интеллекта СПбПУ, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29.

В.М. Моисеенко[1]
Доктор медицинских наук, профессор, директор СПбКНпЦСВМП(о).

Т.Н. Трофимова[3]
Доктор медицинских наук, профессор, кафедра рентгенологии и радиологии, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; заместитель генерального директора/ главный врач медицинской компании «АВА-Петер»; директор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» СПбГУ; главный научный сотрудник Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН; ведущий научный сотрудник отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины; 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9.

А.А. Лукашин[2]
Кандидат технических наук, начальник управления суперкомпьютерного центра, старший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория нейросетевых технологий и искусственного интеллекта.

М.А. Рябинин[2]
Аспирант, кафедра «Телематика», инженер, научно-исследовательская лаборатория нейросетевых технологий и искусственного интеллекта.

A.A. Meldo[1,2]
Candidate of Medicine, Head of Radiology Department, Senior Researcher of the Laboratory of Neural Network Technologies and Artificial Intelligence, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University; Radiologist, St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology). 197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A. E-mail: anna.meldo@yandex.ru.

L.V. Utkin[2]
Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Neural Network Technologies and Artificial Intelligence, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, 195251, Saint Petersburg, Politecnicheskaya str., 29.

V.M. Moiseyenko[1]
Doctor of Medicine, Professor, Director.

T.N. Trofimova[3]
Doctor of Medicine, Professor,
Radiology Department,
The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;
Deputy of Director/Chief Physician
of the medical company AVA-Peter;
Director of the Scientific-Clinical and Educational Center
Radiology and Nuclear Medicine,
St. Petersburg State University; Senior Researcher,
St. Petersburg Human Brain Institute
named after N.P. Bekhtereva,
Leading Researcher of the Department
of Environmental Physiology,
Institute of Experimental Medicine.

A.A. Lukashin[2]
Candidate of Technical Sciences
Head of Supercomputer Center,
Senior Researcher,
Laboratory of Neural Network Technologies
and Artificial Intelligence,
Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University.

M.A. Ryabinin[2]
Postgraduate Student, Engineer,
Laboratory of Neural Network Technologies
and Artificial Intelligence,
Peter the Great Saint Petersburg
Polytechnic University.

В статье приведено описание интеллектуальной автоматизированной системы диагностики (ИАСД) рака легкого Doctor AIzimov, которая обладает признаками различных типов инноваций (продуктовой, процессной, маркетинговой, организационной). Этот факт необходимо учитывать на этапе внедрения системы. Предлагается схема внедрения системы в практику на основе сетевой платформы, которая направлена на улучшение качества медицинской помощи, ориентирована на удовлетворение потребностей пациента и не противоречит общему устоявшемуся дизайну диагностического процесса. Данная схема является одновременно причиной и следствием постоянного усовершенствования деятельности отделения лучевой диагностики.

Ключевые слова: *система диагностики, рак легких, Doctor AIzimov, качество медицинской помощи, пациент, лучевая диагностика.*

The article describes the computer aided diagnosis (CAD) system of lung cancer Doctor AIzimov, which has the features of different types of innovation (product, process, marketing, organizational). This fact should be taken into account in implementation of the CAD system. We present the scheme of implementation of the system in medical practice based on a network platform, which is aimed at improving the quality of medical care, focused on needs of patients and does not contradict the classic design of the diagnostic process. This scheme is a cause and a result of the continuous improvement of the radiology department.

Keywords: *diagnostic system, lung cancer, Doctor AIzimov, quality of medical care, patient, radiation diagnosis.*

Медицина и инновации сегодня

В большинстве работ, посвященных инновациям в медицине, этот процесс связывают преимущественно с поставкой нового высокотехнологичного оборудования. Внедрение инноваций в здравоохранении России – вопрос, требующий доработок. Это показано в работе [1], где авторы подчеркивают, что к наиболее значимым причинам неэффективной организации инновационной деятельности, а главное ее внедренческой составляющей отнесены: отсутствие единой, доступной базы данных по готовым инновационным продуктам, низкий уровень информационного обмена между авторами и разработчиками инноваций и практикующими врачами, консерватизм врачебного сообщества в целом, в том числе и руководителей ЛПУ, низкая инновационная культура, нежелание перемен. Тормозят процессы внедрения инноваций стандартизованная работа ЛПУ, а также отсутствие адекватного финансирования инновационной деятельности. Кроме того, авторы констатируют отсутствие действенных механизмов межведомственного, междисциплинарного взаимодействия, дисбаланс ответственности и полномочий, что мешает включению инновационной составляющей в деятельность медицинских учреждений. Таким образом, внедрение инноваций в здравоохранении России – вопрос, требующий доработок. В последние годы большое внимание уделяется созданию систем искусственного интеллекта (ИИ) в медицине, но, несмотря на многочисленные публикации, внедрение этих систем оставляет желать лучшего, поскольку проекты ограничиваются этапом научной концепции и тестированием. Вместе с тем, внедрение их в практику является важнейшей составляющей инновационной деятельности, поскольку только при этом условии инновация обеспечит формирование условий для повышения уровня производительности труда и эффективности деятельности. Кроме того, развитие искусственного интеллекта (ИИ) в целом, и в медицине в частности, может быть рассмотрено как мера реализации и обеспечения национальных интересов и приоритетов как политической, так и экономической направленности [2]. Использование алгоритмов автоматизированной диагностики на основе ИИ может рассматриваться в качестве дополнения к работе врача-диагноста, как «помощника» врача для улучшения качества оказания медицинской помощи.

Основным источником понятий и терминов в сфере планирования и учета инновационной деятельности предприятий, отраслей и стран является

Руководство Осло [3]. Это нормативный документ Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) и Европейского статистического бюро (Евростат), который является основным и признанным в мире. В соответствии с этим документом различают четыре типа инноваций: продуктовые, процессные, маркетинговые и организационные. Интеллектуальная автоматизированная система диагностики (ИАСД) новообразований в легких может считаться универсальной инновацией, так как сочетает в себе признаки всех 4 категорий. Ниже представлено описание системы в соответствии с данными категориями.

Цель работы: разработать план внедрения системы искусственного интеллекта в отделении лучевой диагностики на примере интеллектуальной автоматизированной системы диагностики новообразований в легких «Doctor AIzimov».

Задачи: оценить ИАСД новообразований в легких в соответствии с критериями инновационности. Отразить схему тестового внедрения системы ИИ «Doctor AIzimov» в отделении лучевой диагностики ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)». Сформулировать основные шаги в инновационной стратегии внедрения системы ИИ «Doctor AIzimov».

Результаты

Интеллектуальная автоматизированная система диагностики новообразований в легких как продуктовая инновация

Продуктовая инновация есть внедрение товара или услуги, являющихся новыми или значительно улучшенными по части их свойств или способов использования. Сюда включаются значительные усовершенствования в технических характеристиках, компонентах и материалах, во встроенном программном обеспечении, в степени дружественности по отношению к пользователю или в других функциональных характеристиках. Продуктовая инновация в сфере услуг, в частности в медицине, может включать в себя усовершенствования в способах их предоставления (например, эффективности и быстроты) [3].

Как продукт ИАСД Doctor AIzimov – это система поддержки принятия решений врача-рентгенолога, обладает новизной с точки зрения использования за неимением аналогов. На рис. 1 изображена схема системы. Разработанная архитектура реализована на базе облачных сервисов OpenStack, сервера обработки задач Jenkins, библиотек интеграции с планировщиком задач для суперкомпьютера SLURM. Алгоритм использования системы следующий:

1. Получение компьютерных томограмм (КТ) из PACS-системы и сохранение на сервере платформы, установленном в периметре ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)» (далее ЛПУ) (на рис. «снимок 1» ... «снимок n» – файлы с данными КТ).

2. Анонимизация снимка КТ – удаление всех персональных данных пациента из метаданных КТ. За периметр ЛПУ отправляются данные КТ с присвоенным уникальным идентификатором без какой-либо информации о пациенте. Анонимизированные результаты обработки сохраняются в базе данных LIRA (http://lira.neurotech.spbstu.ru), доступ к которой на данный момент предоставляется в тестовом режиме по запросу от сторонних организаций при наличии оформленного Соглашения о сотрудничестве.

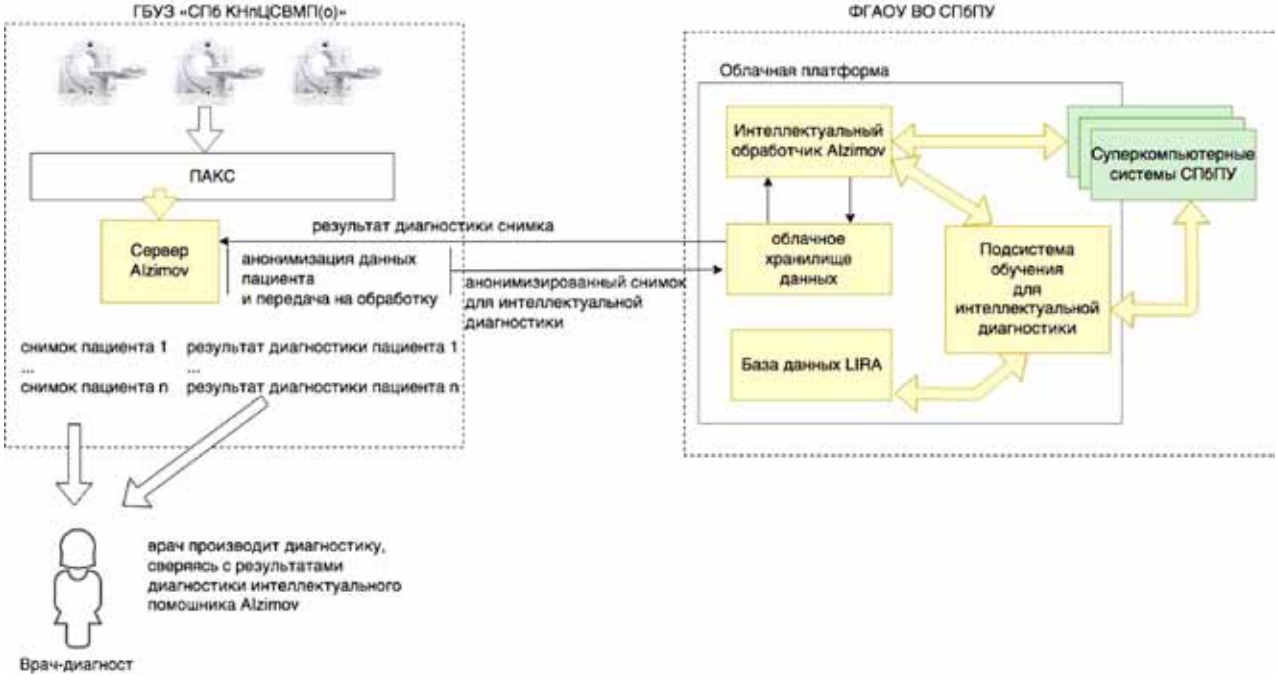


Рис. 1. Схема интеллектуальной автоматизированной системы диагностики новообразований в легких Doctor AIzimov

3. Передача через облачное хранилище снимка КТ на сервер, установленный в периметре СПбПУ.

4. Запуск процесса обработки на вычислительных системах суперкомпьютерного центра СПбПУ.

5. Сохранение результатов обработки в облачном хранилище.

6. Получение результатов на сервере, установленном в периметре ЛПУ. На рисунке эти данные отмечены как «результат диагностики пациента 1», и другие.

После передачи результатов обработки в ЛПУ врач на своем рабочем месте может посмотреть на результаты обработки, сравнить с собственной диагностикой и при необходимости отправить скорректированные результаты в базу данных облачной платформы.

Таким образом, как продуктовая инновация система Doctor AIzimov обладает новизной в свойствах и способе предоставления медицинской услуги, представляя собой предварительный анализ с вынесением «первого мнения», за которым следует анализ снимка врачом. Предварительная обработка диагностической информации ускоряет процесс диагностики врачом.

ИАСД Doctor AIzimov как процессная инновация

Процессная инновация есть внедрение нового или значительно улучшенного способа производства или доставки продукта. Сюда входят значительные изменения в технологии, производственном оборудовании и/или программном обеспечении. Процессные инновации охватывают новые или значительно улучшенные технические приемы, оборудование и программное обеспечение [3].

Процессы, положенные в основу алгоритма Doctor AIzimov, отличаются от имеющихся мировых аналогов тем, что отражают последовательный анализ патологии в легком, приближенный к логике врача. Так обучение системы производится по последовательному представлению признаков опухолевого узла, таким как форма, внутренняя и внешняя структура, причем для понижения размерности обучающих данных используются гистограммы, построенные при обработке изображений. Для представления информации о форме выявляемого объекта применяется метод NEOchord (патент № 2668699, дата приоритета 21 мая 2018 год). Метод основан на построении большого числа отрезков (хорд), соединяющих случайные пары точек на поверхности сегментированного образования. В соответствии с методом, строятся гистограммы длин хорд, которые являются новым представлением признаков объекта по критерию формы с меньшей размерностью [4]. Для уточнения и подтверждения узловой формы объекта дополнительно применялся следующий подход: вокруг объекта достраивался виртуальный куб и строились хорды между внешним контуром объекта и внутренней поверхностью куба. Длины этих новых хорд нормировались по максимальной хорде и также строились соответствующие гистограммы. При тестировании системы использование комбинации гистограмм внутренних и внешних хорд повышает точность автоматизированного алгоритма выявления любых новообразований, по форме приближенных к овоидной, на 2,4% при использовании базы данных LIDC. Для обучения системы по признаку внутренней структуры на каждой внутренней хорде равномерно распределялись t точек, в которых определялись показатели рентгеновской плотности по шкале Хаунсфилда. Здесь t – настраиваемый параметр, зависящий от конкретной реализации системы. В представленном варианте реализации системы плотности определялись в 5 точках каждой хорды. На множестве всех плотностей строилась гистограмма, которая расширяет вектор признаков (гистограмму длин хорд) путем конкатенации.

Именно гистограммы подаются на вход классификатора автоматизированной системы для обучения, таким образом, если данные для обучения системы имеют меньшую размерность, процесс обучения системы упрощается и ускоряется [5]. Так как дифференциальная диагностика РЛ представляет собой отдельную сложную задачу, для алгоритма ИИ Doctor AIzimov были применены следующие способы реализации:

1. На материале ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)» создана уникальная пополняемая база данных LIRA, которая включает подтвержденные морфологически образцы РЛ, патологии, схожей с РЛ, «нетипичных» форм РЛ [6].

2. Использование сиамской нейронной сети (СиамНН). Основная ее идея заключается в том, чтобы обучить две подсети, объединенные на выходе, сравнивать два вектора признаков с точки зрения их семантической близости или различия. Под семантической близостью (различием) понимается принадлежность пары образований одному и тому же диагнозу (различным диагнозам). Таким образом, процесс обучения сети использует все возможные пары образцов, которые имеются в распоряжении, что существенно увеличивает размер обучающей выборки. В процессе эксплуатации пары входных данных для сиамской сети образуются следующим образом. На первый вход подается исследуемый образец неизвестного образования, а на второй – образец из БД LIRA. Если нейронная сеть показала близость этих объектов, то принимается решение о том, что исследуемый образец близок одному из образцов из БД. В противном случае на второй вход подается следующий образец из БД LIRA, и процедура повторяется. Если при сопоставлении исследуемого образца со всеми образцами из БД LIRA во всех случаях сиамская сеть показала отсутствие близости объектов, то принимается решение о том, что исследуемый образец не может быть классифицирован с точки зрения имеющейся информации в БД LIRA и требуется дополнительное обследование. Для понижения размерности данных и ускорения процесса обработки векторы

признаков также подаются на входы подсетей в виде совокупности гистограмм [7].

Таким образом, осуществляется приближение предлагаемой архитектуры ИАСД Doctor AIzimov к логике врача, который оценивает находку по имеющимся признакам, далее, используя свой опыт, «сравнивает новый объект с виденными ранее».

Исходя из вышеизложенного, следует, что ИАСД Doctor AIzimov имеет признаки процессной инновации, т.к. представляет собой совокупность новых, значительно улучшенных способов реализации систем ИИ, а именно методологии, программного обеспечения.

ИАСД Doctor AIzimov как маркетинговая инновация

Маркетинговая инновация есть внедрение нового метода маркетинга, включая значительные изменения в дизайне или упаковке продукта, его размещении, продвижении на рынок или в назначении цены [3]. В медицине маркетинговые инновации могут быть направлены на улучшение удовлетворения нужд потребителя (пациента), то есть качества медицинской помощи, а также на увеличение объема производимых исследований.

Согласно рекомендациям всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), качество медицинской помощи определяется следующими факторами:

– квалификацией персонала и соблюдением им технологий диагностики;

– риском для пациента от медицинского вмешательства;

– наличием и оптимальным использованием ресурсов;

– удовлетворенностью пациента [8].

В России понятие медицинской помощи надлежащего качества раскрыто в нормативных документах. В целом качество медицинской помощи определяется совокупностью характеристик, отражающих своевременность, правильность выбранной тактики и степень достижения результата лечения [9].

Наибольшие трудности определения критериев качества в диагностическом процессе вызывают позиции, связанные с «человеческим фактором», причем показано, что ошибки могут быть связаны с ограничением возможностей метода (30%), недостатком информации у диагноста (55%), недостаточной квалификацией врача (15%) [8]. По данным Национальной академии науки, инженерии и медицины США, диагностические ошибки являются причиной 10% смертей. Меры по улучшению качества диагностики в концепции этой организации направлены в первую очередь на следующие моменты:

– улучшение эффективности командной работы среди медицинских работников и самих пациентов;

– укрепление профессионального образования;

– информационные медицинские технологии [10].

Разработанная система диагностики образований в лёгких может отвечать всем вышеуказанным пози-

Таблица 1.

Оценка эффективности использования системы ИИ в соответствии с критериями качества медицинской помощи

Критерий качества	Система ИИ	Специалист
Своевременность	Время обработки данных КТ на процессоре i5 с частотой 1,7Гц занимает максимум 42 секунды.	Среднее время описания КТ грудной клетки онкологического пациента 20 минут. Регламентированное время выдачи заключения 24 часа [11].
«Командная работа»	Использование системы возможно как в качестве первичного анализа, с последующей интерпретацией врачом, так и в качестве проверки заключения врача.	Зачастую отсутствует второе мнение.
Укрепление образования	Обучение системы на основе большого количества входных данных. В системе Doctor AIzimov используются алгоритмы на основе глубоких лесов, что обладает воспроизводимостью результатов [4], поэтому врач может укреплять свои знания, изучив алгоритм принятия решения системой.	Ограниченное количество специалистов высшей категории, недостаток кадров в регионах, несовершенная система постдипломного образования, отсутствие системы анализа диагностических ошибок.
Наличие и оптимизация ресурсов	Нет зависимости от имеющегося в ЛПУ томографа. Корректировка пропускной способности кабинета КТ.	Пропускная способность зависит от штатного расписания, при этом время на интерпретацию превышает время самого исследования в 3–4 раза.

циям на пути к улучшению качества диагностической медицинской помощи (табл.1).

Из сравнительной таблицы видно, что ИАСД Doctor AIzimov имеет признаки маркетинговой инновации, поскольку измененный дизайн проводимого обследования направлен на удовлетворение нужд пациента с позиции показателей качества медицинской помощи.

Организационная инновация есть внедрение нового организационного метода в деловой практике предприятия, в организации рабочих мест или внешних связей. Отличием организационной инновации от простых организационных изменений является внедрение какого-либо ранее не использовавшегося организационного метода, который является результатом реализации стратегических решений руководства [3]. Организационные инновации в диагностике должны подразумевать внедрение не только новых методов в организацию повседневной деятельности врача-рентгенолога, но и может повлечь изменение-реорганизацию работы отделения лучевой диагностики. В работе [12] отражены основные направления, которые могут быть основой для внедрения ИИ в деятельность медицинского учреждения с организационной точки зрения:

1. Для реализации любой инновационной стратегии необходима перестройка организации или ее реструктуризация в сочетании с текущими производственными процессами с учетом включения в неё инновационной составляющей.

2. Инновационная стратегия должна содержать ясные директивы и временные ориентиры, быть гибкой, поддерживаться организационным дизайном и коррелировать с общей корпоративной стратегией.

3. Инструментом преодоления неопределённости в стратегии является экспериментирование.

4. Процесс установления целей инновационной стратегии преобразует стратегическое видение в те результаты, к которым надо стремиться.

5. Результат инновационных изменений должен быть ориентирован на потребности потребителя (пациента).

6. Организационные и технологические инновации являются одновременно причиной и следствием постоянного усовершенствования компании.

Внедрение алгоритма ИИ как организационной инновации представляется наиболее сложной задачей в связи с выраженным консерватизмом врачебного сообщества, ограниченным информационным полем для развития инновационной культуры, нежеланием перемен. Основным препятствием можно считать ошибочное мнение о том, что специальность рентгенология «изжила себя», специалисты будут не нужны и начнется резкое сокращение кадров. По мнению авторов, напротив, включение алгоритма ИИ в процесс анализа снимка КТ может стать новой практикой для улучшения обучения сотрудников и обмена знаниями внутри медицинского сообщества. Применение алгоритма на основе глубокого леса и сиамской нейронной сети в системе Doctor AIzimov обусловливает интерпретируемость и воспроизводимость результата. В ряде работ, посвященных развитию ИИ в медицине, показаны основные недостатки алгоритмов на основе нейронных сетей (НС), которые связаны с вычислительной сложностью и закрытостью (то есть на выходе НСмы не можем знать, как делается тот или иной вывод о заболевании, как выглядит обученная функция НС, как осуществляется обработка информации) [13]. Таким образом, для применения в медицине, где выборки обучающих и тестирующих данных априори невелики, использование алгоритма на основе глубоких лесов представляется более оправданным [14, 15]. СиамНН последовательно сравнивает новое образование со всеми образованиями из БД. Аналогичным образом действует и врач, когда анализирует изображение КТ, используя свой опыт ранее анализируемых изображений. Кроме того, получив определенное решение с использованием ИАСД, врач может всегда его проверить путем анализа изображения КТ из БД, которое оказалось наиболее близким к новому образованию. Именно это свойство Doctor AIzimov обусловливает интерпретируемость и именно оно отсутствует в большинстве систем, использующих обычные нейронные сети для классификации изображений КТ.

Ограничением данного подхода может быть только недостаточное количество образцов в базе данных, однако данный недостаток может быть преодолен в процессе постоянного пополнения базы данных в течение рутинной работы отделения лучевой диагностики.

Реализация организационной инновации Doctor AIzimov в отделении лучевой диагностики ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)» была осуществлена в процессе закрытого тестирования системы, которое способствовало появлению интересной схемы взаимодействия ИИ – врач. В этом качестве у рентгенолога появляется новый уровень приложения знаний. А именно внедрение практики кодификации знаний, т.е. практика постоянного обновления базы данных при выявлении каждого нового случая заболевания. На первоначальном этапе использования системы Doctor AIzimov врач на своем рабочем месте получает обработанные системой данные и сравнивает результат со своей собственной интерпретацией патологии. Заключение выносится врачом. После морфологической верификации процесса врач кодирует результат, направляет снимки на дообучение системы или на пополнение базы данных в зависимости от того, верно ли система распознала результат до верификации. Выявленные новые случаи отправляются на дообучение системы, что будет приводить к ее постоянному совершенствованию. Данный подход также может быть использован также и в подборе учебного материала

таким образом, чтобы сделать его более доступным для персонала. Таким образом, будет происходить одновременное «взаимовыгодное» дообучение интеллектуальной системы и повышение квалификации врача-рентгенолога. Кроме того, таким образом будет совершенствоваться управление качеством ИИ, так как в процессе вовлечена работа мультидисциплинарной команды специалистов и ИИ. Врач-рентгенолог приобретает новый статус «специалиста по данным», управляя диагностическими процессами. Вероятен вариант развития событий, что с ростом количества цифровой информации и совершенствованием систем ИИ функциональные обязанности рентгенолога и его профессиональные навыки будут сдвигаться в сторону «кодификации знаний», то есть врач будет реализовывать свой потенциал на новом уровне, определяя новые задачи для ИИ.

Исходя из изложенного, место системы ИИ в диагностике рака легкого Doctor AIzimov соответствует критериям инновационности. Конкурентными преимуществами системы является ее реализация без зависимости от модели компьютерного томографа, система может быть использована на любом компьютере или планшете. Таким образом, данное положение обусловливает актуальность разработки инновационной стратегии внедрения систем ИИ в медицине при развитии инновационной культуры в медицинском сообществе и отсутствии стагнации.

План внедрения системы ИИ Doctor AIzimov в работу отделения лучевой диагностики специализированного учреждения

Особенностью внедрения системы ИИ является то, что она обладает признаками всех категорий инновационности. Это должно быть учтено при планировании соответствующих мероприятий.

Внедрение системы как продукта должно быть подтверждением ориентированности ее в интересах пациента, что подразумевает разработку основ «объяснимости», под которыми подразумевается четкое изложение в доступных источниках основ, целей использования ИИ, преимуществ для пациента, таких как повышение качества диагностики и безопасность. Меры по информированию пациентов о новой структуре диагностики призваны устранить барьер недоверия у пациента.

Внедрение системы как процесса подразумевает определение и прописывание нового диагностического алгоритма работы врача-рентгенолога, у которого появляются новые функциональные задачи, которые связаны с кодификацией знаний, получением «обратной связи» по результатам морфологической верификации образования в легком.

Внедрение системы ИИ с точки зрения маркетинговой инновации означает, что необходимо проведение мер по перерасчету норм нагрузки на врача и пропускной способности компьютерного томографа, пересмотр ключевых показателей эффективности отделения лучевой диагностики.

Для внедрения организационной инновации системы Doctor AIzimov предлагается выделить экспериментальные кадровые позиции для врачей рентгенологов, чтобы оценить организационную инновацию по критериям ключевых показателей эффективности. В то же время междисциплинарное взаимодействие врач – data scientist будет способствовать усовершенствованию системы ИИ и ее дообучению в процессе текущей работы. При этом, мера ответственности за диагностику сохраняется за врачом, что не противоречит нормативно-правовой базе, устанавливается мера ответственности за обучение системы ИИ для data scientist. При этом возможно смещение функциональных навыков врача-рентгенолога в сторону узкой специализации в зависимости от направленности разрабатываемых систем ИИ.

Выводы

Системы ИИ в медицине, в частности ИАСД Doctor AIzimov, обладают всеми критериями инноваций со значительным уровнем новизны как рынка так и научного потенциала, носят комплексный характер с точки зрения классификации инноваций.

С внедрением ИАСД Doctor AIzimov врач-рентгенолог приобретает новые навыки по «кодификации» знаний, при этом мера его ответственности за диагностику не меняется.

Мультидисциплинарный обмен информацией между врачом и разработчиком систем ИИ (data scientist) является инновационным сотрудничеством, что дает возможность получать и использовать знания, которыми каждый из участников не мог бы воспользоваться самостоятельно.

Внедрение инновации – системы ИИ Doctor AIzimov в деятельность специализированного медицинского учреждения направлено на удовлетворение потребностей пациента, коррелирует с общей государственной и корпоративной стратегией, не противоречит общему устоявшемуся дизайну диагностического процесса, имеет под собой конкретные цели, является одновременно причиной и следствием постоянного усовершенствования деятельности учреждения в целом, и отделения лучевой диагностики в частности.

Список литературы

1. *Сыстерова А.А., Тоцкая Е.Г.* Внедрение инноваций в здравоохранении. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины: научно-практический журнал. – 2012. – № 5. – С. 17–18.

2. Указ Президента Российской Федерации от 9 мая 2017 г. № 203 о Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации на 2017–2030 годы.

3. Oslo Manual: Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data, 3rd Edition© OECD/EC, 2005. // Перевод на русский язык. Государственное учреждение «Центр исследований и статистики науки» (ЦИСН). – 2006. – 192 с.

4. *Моисеенко В.М., Мелдо А.А., Уткин Л.В., Прохоров И.Ю., Рябинин М.А., Богданов А.А.* Автоматизированная система обнаружения объемных образований в легких как этап развития искусственного интеллекта в диагностике рака легкого. // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 3. – С. 62–68.

5. *Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н., Рябинин М.А., Моисеенко В.М., Шелехова К.В.* Новые подходы к разработке искусственного интеллекта в диагностике рака легкого. // Лучевая диагностика и терапия. – Принята к печати.

6. *Прохоров И.Ю., Рябинин М.А., Мелдо А.А., Уткин Л.В.* Формирование баз данных с целью машинного обучения в диагностике рака легкого. // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – 2018. – СПб. – С. 124–125.

7. *Meldo A.A., Utkin L.V.* A computer-aided system for differential diagnosis of lung diseases. // Intelligent Data Processing: Theory and Applications. Book of abstracts of the 12th International Conference (Moscow, Russia – Gaeta, Italy, 2018). – Moscow: TORUS PRESS. – 2018 – P. 35.

8. *Мелдо А.А.* Методика разработки критериев качества в условиях отделения лучевой диагностики бюджетного медицинского учреждения. // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 3, № 8. – С. 5–10.

9. Приказ Минздрава России от 7.07.2015 № 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

10. *Balogh E.P., Miller B.T., Ball J.R.* Improving diagnosis in health care. // The National Academies press. – Washington. – 2015. – 444 p.

11. Приказ Минздрава РФ от 2 августа 1991 г. № 132 «О совершенствовании службы лучевой диагностики».

12. *Шилович А.* Инновационная деятельность и её основные направления. // Планово-экономический отдел. – 2004. – № 4. – С. 10.

13. *Bramer M.* Principles of Data Mining. – Springer. – 2007. – 354 p.

14. *Zhou Z.-H., Feng J.* Deep forest: Towards an alternative to deep neural networks. // Proceedings of the 26th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI'17). – Melbourne: Australia. – 2017. – P. 3553–3559.

15. *Utkin L.V., Ryabinin M.A.* A Siamese deep forest. // Knowledge-Based Systems. – 2018. – Vol. 139. – P. 13-22

References

1. *Systerova A.A., TotskayaYe.G.* The implementation of innovations in public health. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine: scientific and practical journal. 2012; 5: 17-18. (In Russ)

2. Presidential Decree of May 9, 2017 No. 203 on the Strategy for the Development of the Information Society in the Russian Federation for 2017–2030. (In Russ)

3. Oslo Manual: Guidelines for Collecting and Interpreting Innovation Data, 3rd Edition © OECD/EC. 2005: 192.

4. *Moiseyenko V.M., Meldo A.A., Utkin L.V., Prokhorov I.Yu., Ryabinin M.A., Bogdanov A.A.* Automated detection system for lung masses as a stage of artifitial intelligence development in the diagnostics of lung cancer. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2018; (3): 62-68. (In Russ.) doi: 10.22328/2079-5343-2018-9-3-62-68.

5. *Meldo A.A., Utkin L.V., Trofimova T.N., Ryabinin M.A., Moiseenko V.M., Shelekhova K.V.* Novel approaches to development of artificial intelligence algorithms in the lung cancer diagnostics. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2019; (1): accepted for printing. (In Russ)

6. *Prokhorov I.Yu., Ryabinin M.A., Meldo A.A., Utkin L.V.* Formation of databases for the purpose of machine learning in the diagnosis of lung cancer. Congress of the Russian Society of Radiologists and Radiologists. Collection of theses. 2018; 124-125. (In Russ)

7. *Meldo A.A., Utkin L.V.* A computer-aided system for differential diagnosis of lung diseases. Intelligent Data Processing: Theory and Applications. Book of abstracts of the 12th International Conference (Moscow, Russia – Gaeta, Italy, 2018). – Moscow: TORUS PRESS. 2018; 35.

8. *Meldo A.A.* Development and evaluation of quality management processes in the radiology department of government specialized clinic. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2018; (1): 5-10. (In Russ.) doi: 10.22328/2079-5343-2018-9-1-5-10.

9. Order of the Ministry of Health of Russia dated 07.07.2015 No. 422an «On approval of criteria for assessing the quality of medical care». (In Russ)

10. *Balogh E.P., Miller B.T., Ball J.R.* Improving diagnosis in health care. The National Academies press. Washington. 2015; 444.

11. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 2, 1991 No. 132 «On the improvement of the radiological diagnostics service». (In Russ)

12. *Shilovich A.* Innovative activity and its main directions. Planning and Economic Department. 2004; (4): 10. (In Russ)

13. *Bramer M.* Principles of Data Mining. Springer. 2007; 354.

14. *Zhou Z.-H., Feng J.* Deep forest: Towards an alternative to deep neural networks. Proceedings of the 26th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI'17). Melbourne: Australia. 2017; 3553-3559.

15. *Utkin L.V., Ryabinin M.A.* A Siamese deep forest. Knowledge-Based Systems. 2018; (139): 13-22.

© К.С. Титов, М.А. Барышникова и др., 2019
УДК 616-006.81-079
ББК 55.621.9-4
DOI: 10.31917/2001072

[1] Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

[2] НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ (Москва, Россия)

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОПУХОЛИ И ЭКСПРЕССИИ ALK У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

К.С. Титов[1], М.А. Барышникова[2], А.М. Казаков[2], Д.А. Хоченков[2], Е.П. Ларионова[1], Д.А. Рябчиков[2]

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF STEM CELLS TUMORS AND ALK EXPRESSION IN PATIENTS WITH PRIMARY SKIN MELANOMA

К.С. Титов[1]
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей, Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86. E-mail: ks-titov@mail.ru.

М.А. Барышникова[2]
Кандидат фармацевтических наук, заведующая лабораторией экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: ma_ba@mail.ru.

А.М. Казаков[2]
Клинический ординатор, отделение хирургии опухолей молочных желез, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. E-mail: kazakovich873@gmail.com.

Д.А. Хоченков[2]
Кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза. E-mail: khochenkov@gmail.com.

Е.П. Ларионова[1]
Клинический ординатор, онкохирургическое отделение опухолей кожи и мягких тканей. E-mail: lena.betxoven@yandex.ru.

Д.А. Рябчиков[2]
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения опухолей молочных железы. E-mail: dr.denisr@mail.ru.

K.S. Titov[1]
Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of Surgery Department of the Skin and Soft Tissues, Moscow State Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginova, 111123, Moscow, Enthusiasts Shosse, 86. E-mail: ks-titov@mail.ru.

M.A. Baryshnikova[2]
Candidate of Pharmaceutical Science, Head of the Laboratory for Experimental Diagnosis and Biotherapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478, Moscow, Kashirskoe Shosse, 24. E-mail: ma_ba@mail.ru.

A.M. Kazakov[2]
Resident, Surgery Department of Breast Tumor Surgery, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

D.A. Khochenkov[2]
Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory of Biomarkers and Mechanisms of Tumor Angiogenesis. E-mail: khochenkov@gmail.com.

E.P. Larionova[1]
Resident, Surgery Department of the Skin and Soft Tissues. E-mail: lena.betxoven@yandex.ru.

D.A. Ryabchikov[2]
Doctor of Medicine, Senior Researcher of the Department of Surgical Treatment of Breast Tumors. E-mail: dr.denisr@mail.ru.

Меланома является наиболее злокачественным и агрессивным новообразованием кожи. Стволовые клетки опухоли (СКО) могут являться одной из причин низкой чувствительности меланомы кожи к химиотерапии, короткого терапевтического эффекта и развития резистентности к таргетной терапии, а также отсутствия эффекта от иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Большое значение придаётся роли СКО в рецидивировании заболевания. СКО так же подвержена различным мутациям, однако часто в ней не определяются драйверные мутации, характерные для меланомы (BRAF, MEK, RAS и др.), данный феномен требует поиска новых мишеней для таргетной терапии, одной из которых может стать киназа Anaplastic lymphoma kinase (ALK).

Цель исследования: определить влияние экспрессии маркеров стволовых клеток (ABCB5 и CD133) и тирозинкиназы ALK в первичной опухоли на выживаемость пациентов с меланомой кожи I-II стадий.

Материал и методы: в работе использованы материалы 48 больных первичной меланомой кожи, выполнена оценка морфологических параметров (толщина опухоли по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, наличие изъязвления, степень выраженности лимфоцитарной иммунной инфильтрации, митотический индекс). Экспрессия маркеров СКО (ABCB5, CD 133), киназы Anaplastic lymphoma kinase определена иммуногистохимическим методом. Статистическую значимость влияние исследованных параметров на общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) 2-летнюю выживаемость оценивали путём вычисления коэффициента корреляции методом рангов (метод Спирмена).

Результаты: маркеры стволовых клеток были обнаружены у 25 (52%) из 48 больных с первичной меланомой кожи. ABCB5 экспрессировался у 20 (54%) пациентов, CD133 – у 17 (46%). Коэкспрессия обоих маркеров наблюдалась у 12 пациентов (32%). 2-х летняя ОВ в группе с экспрессией маркеров СКО (первой группе) составила 76%, тогда как в группе без экспрессии маркеров ОВ (второй группе) составила 91,31%. Показатели БРВ также различались между двумя группами: в первой группе БРВ составила 80%, во второй – 91,31%. У 80% пациентов первой группы с метастазами и рецидивами был обнаружен маркёр CD133. Выявлена сильная корреляционная связь между увеличением процентного содержания клеток, экспрессирующих CD133, и увеличением уровня инвазии по Кларку. (P=0,879±0,107). Выявлена сильная корреляционная связь между увеличением количества клеток в (%), экспрессирующих ABCB5, и увеличением толщина опухоли по Бреслоу (P=0,943±0,088). Экспрессия киназы ALK была обнаружена у 28% пациентов с выявленными маркёрами СКО, статистически значимой связи между прогнозом и наличием ALK обнаружено не было.

Выводы: ABCB5 и CD133+ являются перспективными маркёрами стволовых клеток опухоли в прогнозировании течения первичной меланомы кожи. Связь ABCB5 и CD133 с рядом морфологических параметров показывает важность их изучения для понимания фундаментальных механизмов канцерогенеза меланомы. Ингибирование ABCB5 и CD133+, а также ALK в перспективе могут служить мишенями для таргетной терапии меланомы.

Ключевые слова: *стволовая клетка опухоли, ABCB5, CD133, ALK, лимфоидная инфильтрация, 2-летняя выживаемость.*

Melanoma is the most malignant and aggressive skin tumor. Cancer stem cells (CSCs) can be one of the causes of low sensitivity of skin melanoma to chemotherapy, a short therapeutic effect and the development of resistance to targeted therapy, as well as the lack of effect of immunotherapy with inhibitors of control points of the immune system. Great importance is attached to the role of CSCs in the recurrence of the disease. CSCs is also susceptible to various mutations, but often it does not identify driver mutations characteristic of melanoma (BRAF, MEK, RAS, etc.), this phenomenon requires the search for new targets for targeted therapy, one of which can be Anaplastic lymphoma kinase (ALK).

Keywords: *tumor stem cell, ABCB5, CD133, ALK, lymphoid infiltration, 2-year survival.*

Введение

Меланома кожи – агрессивная опухоль из меланоцитов, составляющая 3-4% от всех злокачественных новообразований кожи человека, но при этом на ее долю приходится до 80% смертей в этой группе пациентов [1].

Современные лечебные подходы меланомы кожи включают хирургический метод, таргетную терапию, иммунотерапию, химиотерапию и лучевую терапию. Эффективность лекарственного лечения снижается из-за развития различных механизмов резистентности к препаратам [2]. Одним из таких механизмов является наличие, так называемых, стволовых клеток опухоли (СКО), занимающих около 0,5-5% массы злокачественного новообразования и проявляющих ряд свойств, кардинально отличающих их от остальных клеток меланомы. СКО являются одной из причин слабой чувствительности меланомы кожи к химиотерапии, короткого терапевтического эффекта таргетной терапии, отсутствие эффекта от иммунотерапии, быстрой прогрессии с высокой частотой метастазирования и рецидивирования [3]. В настоящее время именно с метастазированием СКО связывают случаи отдалённого по времени рецидивирования (через 5-10 и более лет). В СКО возможна активация альтернативных сигнальные путей роста и выживания, таких как WNT5A, PI3K, EGFR-сигнальные пути, делая MAPK не основным промоторным путём, тем самым обеспечивая резистентность к ингибиторам киназ этого каскада, таких как MEK, RAS и BRAF [4, 5]. Одним из возможных механизмов альтернативной активации роста и прогрессии опухоли является повышенная экспрессия киназы ALK. ALK является

рецепторной тирозинкиназой, обладающей повышенной способностью к аутоактивации, что вызывает неконтролируемое деление клеток [6]. Экспрессия ALK была выявлена нами у больных в первичной меланоме кожи [7], однако наличие связи межу экспрессией маркёров СКО и киназой представляет интерес, поскольку выявление экспрессии ALK СКО меланомы в перспективе позволит применять ингибиторы ALK в комбинации с существующими методами лечения, что увеличит частоту ответа и уменьшит частоту рецидивов.

На данный момент наиболее характерный фенотип СКО меланомы представлен следующими маркерами: ABCB5, CD133, CD20, CD271, которые также определяют многие свойства СКО [8]. ABCB5 представляет собой белок плазматической мембраны и является членом семейства Р-гликопротеинов человека (ABC-транспортер). Данный маркер связан с прогрессией, резистентностью к химио- и таргетной терапии, более быстрым метастазированием [9]. При нокауте клеточной линии меланомы по гену ABCB5, объем опухолевой массы за 9 месяцев роста снижался более чем в 3 раза, по сравнению с контрольной клеточной линией меланомы [10].

ABCB5 также связан с мультирезистентностью ко многим химиотерапевтическим препаратам (дакарбазин, цисплатин, паклитаксел и другие). В эксперименте с применением ингибиторов ABCB5 (моноклональные антитела и РНК-интерференция) было показано достоверное снижение резистентности к данным препаратам [10, 11]. Одной из самых важных функций ABCB5 является индуцирование перехода СКО в так называемый медленный цикл (slow-cycling). Находясь в таком состоянии, субпопуляция опухолевых клеток имеет период самоудвоения более 4-х недель [12]. Переход в медленный цикл делает опухолевую стволовую клетку практически невосприимчивой, как к химиотерапии, так и к таргетной терапии, тем самым давая ещё одно объяснение, помимо активации альтернативных сигнальный путей, феномену краткосрочного эффекта лекарственной терапии [13, 14]. Способность переходить в медленный цикл отчасти объясняет феномен отдалённого по времени рецидивирования и активации метастатических очагов спустя 5–10 и более лет после лечения первичной опухоли [15]. Данный эффект реализуется посредством цитокинового каскада IL-1β-IL8-CXCR1 [16]. Другим важным маркёром СКО меланомы является CD133, который является трансмембранным протеином и ассоциируется со стволовыми клетками опухоли, быстрым ростом и метастазированием многих опухолей, в том числе и меланомы [17]. Свойства данного маркера связаны с повышенной метастатической активностью, так как при его гиперэкспрессии повышается экспрессия матричных металлопротеиназ ММР-2, разрушающих межклеточный матрикс и способствующих дальнейшей инвазии, росту и метастазированию [18]. Одним из важнейших свойств CD133 является способность клеток меланомы, экспрессирующих данный маркер, участвовать в васкулогенной мимикрии (альтернативном ангиогенезе), повышая инвазию и метастазирование опухоли. Примечательно, что на клетках, участвующих в опухолевой васкулогенной мимикрии также отмечается повышенная экспрессия ABCB5 [19, 20].

Таким образом, CD133+ и ABCB5+ СКО, потенциально являются причиной многих нерешенных проблем, связанных с лечением меланомы кожи. Помимо вышесказанного, одно из их главных свойств – образование новых колоний опухолевых клеток, устойчивых к предыдущей терапии, обладающих более агрессивным фенотипом, поскольку клон погибших клеток заменяется на новый, более адаптированный к конкретным условиям. Всё это придаёт СКО чрезвычайно важное значение при прогнозировании, а в дальнейшем и при выборе оптимальной тактики лечения с использованием таргетных препаратов, нацеленных на СКО, у пациентов, имеющих маркеры данных клеток [21].

Цель исследования: изучить влияние экспрессии маркеров стволовых клеток (CD133 и ABCB5) и тирозинкиназы ALK в первичной опухоли на выживаемость пациентов с меланомой кожи I–II стадий.

Материалы и методы

Исследование проводилось на операционном материале от 48 пациентов с установленным диагнозом меланома кожи I–II стадий. Всем пациентам проводилось хирургическое лечение в объёме иссечения опухоли, далее больные с IIB и IIC стадиями дополнительно получали адьювантную иммунотерапию интерфероном-a-2b (максимально до 12 месяцев). Медиана возраста пациентов составила 58 лет. С IA стадией в исследование вошли 4 пациента (8,3%), с IB – 24 (50%), IIA – 8 (16,6%), IIB – 4 (8,3%), IIC – 8 (16,6%). В 30 (62,5%) случаях была выявлена поверхностно-распространяющаяся пигментная форма меланомы кожи, а в 18 (37,5%) – узловая пигментная меланома кожи.

Исследование проводили с использованием парафиновых блоков с операционным материалом от 48 больных с первичной меланомой кожи, проходивших хирургическое лечение в МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ в период 2016 года.

Для планового гистологического исследования материал фиксировали 10% нейтральным формалином в течение 24 часов, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. При морфологическом анализе оценивали следующие признаки: тип меланомы, толщину опухоли по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, изъязвление, степень выраженности лимфоидной инфильтрации, митотический индекс (МИ).

Для иммуногистохимического исследования экспрессии маркеров ABCB5 и CD133 срезы с парафиновых блоков депарафинировали и регидратировали по стандартной методике в ксилоле и этиловом спирте. Демаскировку антигенов проводили при обработке срезов на водяной бане при температуре 95°С в цитратном буфере (Dako, Дания) в течение 30 мин. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 5 мин в темноте с 3%-ной перекисью водорода. Для блокирования неспецифического связывания антител срезы инкубировали 15 мин с 10% раствором бычьего сывороточного альбумина. Использовали моноклональные антитела для выявления антигенов: CD133 (кроличьи поликлональные к CD133 человека, разведение 1:100, ab19898, Abcam) и ABCB5 (клон 5H3C6, разведение 1:200, ab140667, Abcam), инкубацию с антителами проводили при 4°С в течение 16–18 часов.

Таблица 1.

Текущее состояние, наличие маркеров СКО и морфологические параметры

Состояние пациентов на момент исследования	№	ABCB5	CD133	Уровень по Кларку	Толщина по Бреслоу (мм)	Митотический индекс	Лимфоидная инфильтрация	Изъязвление
Умер от прогрессирования	№1	2 (60)	0	3	10	>1 на кв.мм.	3	1
Умер от прогрессирования	№2	1 (80)	0	1	1	>1 на кв.мм.	3	1
Умер от прогрессирования	№3	3 (80)	3 (30)	3	0,6	<1 на кв. мм.	2	1
Умер от прогрессирования	№4	3(80)	3(40)	4	5	>1 на кв.мм.	2	1
Умер от прогрессирования	№5	2 (90)	3 (10)	2	2	>1 на кв.мм.	1	0
Умер от прогрессирования	№6	2 (95)	0	5	6	>1 на кв.мм.	3	1
Жив. Прогрессирование	№7	0	3 (50)	3	4	>1 на кв.мм.	3	1
Жив. Прогрессирование	№8	3 (90)	3 (20)	3	2	<1 на кв. мм.	3	1
Жив. Прогрессирование	№9	1 (80)	1 (5)	3	0,5	>1 на кв.мм.	3	1
Жив. Прогрессирование	№10	1 (80)	2 (50)	3	0,3	>1 на кв.мм.	2	1
Жив. Прогрессирование	№11	2 (80)	0	4	3	<1 на кв. мм.	3	1
Жив. Ремиссия	№12	3 (95)	3 (95)	3	3	>1 на кв.мм.	2	0
Жив. Ремиссия	№13	0	2 (80)	3	0,6	>1 на кв.мм.	3	0
Жив. Ремиссия	№14	3 (20)	2 (10)	4	5	>1 на кв.мм.	0	1
Жив. Ремиссия	№15	3 (50)	2 (15)	2	0,4	>1 на кв.мм.	3	1
Жив. Ремиссия	№16	2 (90)	0	3	1,1	<1 на кв. мм.	2	0
Жив. Ремиссия	№17	0	2 (30)	3	2	>1 на кв.мм.	3	1
Жив. Ремиссия	№18	3 (90)	3 (20)	2	1,5	>1 на кв.мм.	2	0
Жив. Ремиссия	№19	3 (90)	0	3	1,5	<1 на кв. мм.	3	0
Жив. Ремиссия	№20	3 (80)	2 (20)	2	1	<1 на кв. мм.	2	0
Жив. Ремиссия	№21	2 (90)	0	2	0,5	<1 на кв. мм.	2	0
Жив. Ремиссия	№22	2 (90)	0	4	0,6	>1 на кв.мм.	2	1
Жив. Ремиссия	№23	0	2 (40)	2	1	>1 на кв.мм.	3	1
Жив. Ремиссия	№24	3 (90)	2 (20)	2	2	>1 на кв.мм.	2	0
Жив. Ремиссия	№25	0	2 (30)	3	2	<1 на кв. мм.	0	0

Инкубацию со вторичными антителами, меченными пероксидазой (REAL Envision+ kit, Dako), проводили при комнатной температуре в течение 20 мин. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали хромоген – диаминобензидин (Invitrogen). Срезы докрашивали гематоксилином Майера (Sigma-Aldrich) и заключали в синтетическую основу Shandon Mount (Therrmo). Оценку результатов исследования проводили с применением светового микроскопа «NIKON 80i» (Германия). Экспрессию оценивали при помощи бальной шкалы интенсивности (0, 1+, 2+, 3+) и процента (0–100%) позитивных клеток среди всех опухолевых клеток в образце.

Анализ экспрессии тирозинкиназы ALK проводился иммуногистохимическим методом на срезах, изготовленных с тех же блоков. ИГХ исследование с моноклональными антителами D57.3 к ALK проводилось на иммуностендере Ventana. В качестве системы детекции использовали Ventana для ALK.

Оценку статистической значимости результатов исследования выполняли путём вычисления коэффициента корреляции методом рангов (метод Спирмена).

Результаты

После анализа полученных данных, результаты которых представлены **в табл. 1 и 2**, была обнаружена корреляция между наличием маркёров СКО меланомы и рядом морфологических параметров, а так же между наличием СКО и ALK.

В табл. 1 представлены данные определения маркёров СКО, а также морфологические параметры

Таблица 2.

Экспрессия ALK у пациентов с маркерами СКО первичной меланомы кожи

Состояние пациентов на момент исследования	№	ALK	ABCB5	CD133
Жив. Ремиссия	№1	–	3 (95)*	3 (95)
Умер от прогрессирования	№2	–	2 (60)	
Умер от прогрессирования	№3	+	1 (80)	
Жив. Ремиссия	№4	–		2 (80)
Жив. Прогрессирование	№5	+		3 (50)
Жив. Ремиссия	№6	+	3 (20)	2 (10)
Жив. Ремиссия	№7	–	3 (50)	2 (15)
Жив. Прогрессирование	№8	–	3 (90)	3 (20)
Жив. Ремиссия	№9	+	2 (90)	
Жив. Ремиссия	№10	–		2 (30)
Жив. Ремиссия	№11	–	3 (90)	3 (20)
Жив. Прогрессирование	№12	–	1 (80)	1 (5)
Умер от прогрессирования	№13	–	3 (80)	3 (30)
Умер от прогрессирования	№14	+	3(80)	3(40)
Умер от прогрессирования	№15	–	2 (90)	3 (10)
Жив. Ремиссия	№16	–	3 (90)	
Жив. Ремиссия	№17	+	3 (80)	2 (20)
Жив. Ремиссия	№18	–	2 (90)	
Умер от прогрессирования	№19	+	2 (95)	
Жив. Ремиссия	№20	–	2 (90)	
Жив. Прогрессирование	№21	–	1 (80)	2 (50)
Жив. Прогрессирование	№22	–	2 (80)	
Жив. Ремиссия	№23	–		2 (40)
Жив. Ремиссия	№24	–	3 (90)	2 (20)
Жив. Ремиссия	№25	–		2 (30)

опухолей, **характеристики пациентов**, входивших в данное исследование. В табл. 2 отражены результаты определения ALK у пациентов с маркёрами СКО меланомы.

Маркеры стволовых клеток были обнаружены у 25 (52%) из 48 больных. ABCB5 был обнаружен у 20 (54%) пациентов с первичной меланомой кожи, CD133 – у 17 (46%). Коэкспрессию наблюдали у 12 пациентов (32%). ALK была обнаружена у 28% пациентов с выявленными маркёрами СКО. На рис. 1, 2 и 3 представлены результаты ИГХ окрашивания опухолевого материала, видны положительные по ABCB5, CD133 и ALK клетки.

Пациентов разделили на группы по наличию или отсутствию экспрессии маркеров СКО: в первую группу вошли 25 человек, у которых наблюдали наличие экспрессии ABCB5 и/или CD133, во вторую группу вошли 23 пациента с отсутствием экспрессии СКО. При сравнении первой группы пациентов со второй группой было обнаружено следующее: 2-х летняя общая выживаемость (ОВ) в первой группе составила 76%, тогда как во второй группе ОВ составила 91,31%. Показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) так же различались между двумя группами: в первой группе БРВ составила 80%, во второй – 91,31%.

Как видно из сводной таблицы, разные соотношения маркёров СКО не являются предиктором как минимум 2-х летней выживаемости. Такой результат может быть связан с недостаточным сроком исследования, так как прогностический потенциал данных маркёров может проявиться при анализе 5-ти и 10-ти летней выживаемости.

Наличие CD133 у 80% пациентов первой группы с метастазами и рецидивами заставляет задуматься о прогностическом значении. Данный феномен может быть связан с повышенным уровнем инвазии CD133-положительных клеток у таких пациентов и, как следствие, с высокой вероятностью метастазирования, что подтверждается мировыми литературными данными, приведёнными выше.

Нами была выявлена сильная корреляционная связь между увеличением процентного содержания клеток, экспрессирующих CD133, и увеличением уровня инвазии по Кларку (P=0,879±0,107).

Также нами была выявлена сильная корреляционная связь между увеличением процента клеток, экспрессирующих ABCB5, и увеличением толщины опухоли по Бреслоу (P=0,943±0,088), что так же подтверждает участие ABCB5 в прогрессии опухоли.

Было обнаружено увеличение степени лимфоидной инфильтрации у больных с повышенным процентом клеток, экспрессирующих ABCB5, что может говорить о наличии механизмов повышения иммуногенности СКО, несущих данный маркёр (P=0,8130±0,137).

ALK была обнаружена у 28% пациентов с выявленными маркёрами СКО, что говорит о возможности

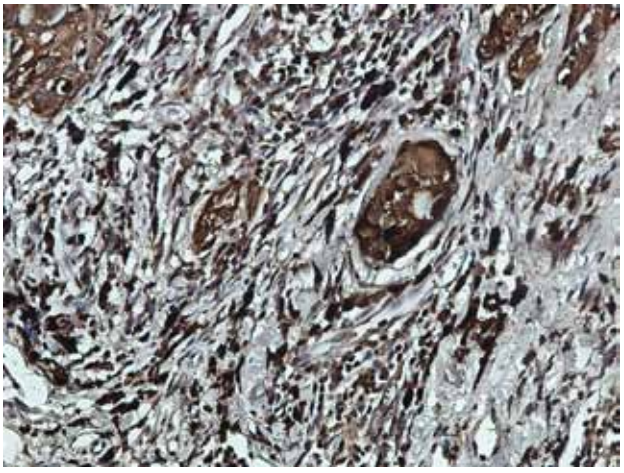


Рис. 1. Экспрессия маркера ABCB5 стволовыми клетками (интенсивность 3+)

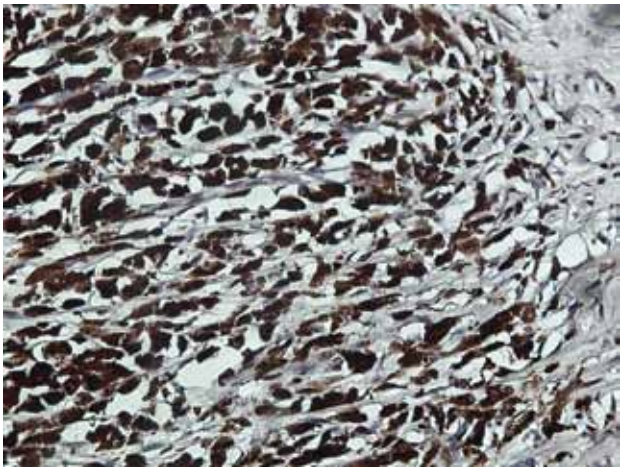


Рис. 2. Экспрессия маркера CD133 стволовыми клетками (интенсивность 3+)

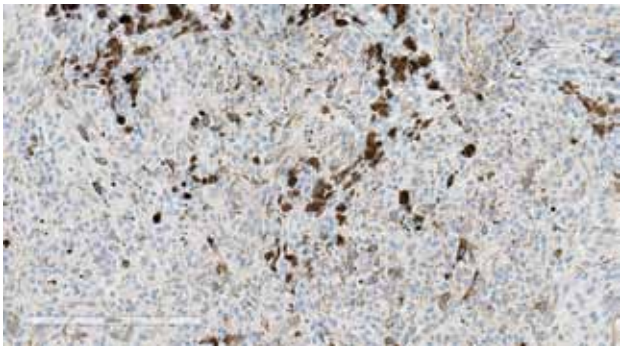


Рис. 3. Экспрессия ALK (интенсивность окрашивания 3+)

активации данного механизма пролиферации у таких пациентов. Возможно, активация этого пути является одним из факторов, способствующих образованию СКО меланомы, или является его следствием. Данный сигнальный путь выявляется у 4–8% людей с первичной меланомой кожи, причем возможна его активация одновременно с другими драйверными мутациями, например BRAF. Двойная блокада данных мутаций может сыграть важную роль

в продлении выживаемости без прогрессирования у данной группы больных. Мутантная киназа чаще ассоциировалась с наличием ABCB5+ опухоли, что может говорить о наличии связи между этими двумя событиями. Данный феномен требует дальнейшего изучения. Статистически значимой связи между 2-летним прогнозом и наличием мутантной киназы обнаружено не было.

Заключение

Таким образом, определение экспрессии маркёров стволовых клеток опухоли (ABCB5 и CD133) является потенциально перспективным направлением в прогнозировании течения первичной меланомы кожи. Данные молекулы в будущем могут являться мишенями для новой таргетной терапии меланомы. Выявление выраженной степени лимфоидной инфильтрации с экспрессией ABCB5, показанное нами, открывает новые возможности в понимании патогенеза данной опухоли, которые еще предстоит исследовать.

Наличие экспрессии тирозинкиназы ALK в первичной меланоме кожи открывает перспективную возможность использования ингибиторов ALK (церитиниб, кризотиниб, TAE-684 и др.) в данной подгруппе пациентов.

Список литературы

1. *Valko-Rokytovska M., Bruchata K., Simkova J. et al.* Current trends in the treatment of malignant melanoma. Neoplasma. – 2016. – Vol. 63, № 3. – P. 333–41.

2. *Domingues B., Lopes J.M., Soares P. et al.* Melanoma treatment in review. Published online 2018 Jun 7. ImmunotargetsTher. – 2018. – Vol. 7. – P. 35–49.

3. *Nguyen N., Couts K.L., Luo Yu. et. al.* Understanding melanoma stem cells. Melanoma Manag. – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. 179–188. Published online 2015 May 18.

4. *Hartman M.L., Czyz M.* MITF in melanoma: mechanisms behind its expression and activity. Cell Mol Life Sci. – 2015. – Vol. 72. – P. 1249–60.

5. *Chatterjee A., Stockwell P.A., Abn A., et al.* Genome-wide methylation sequencing of paired primary and metastatic cell lines identifies common DNA methylation changes and a role for EBF3 as a candidate epigenetic driver of melanoma metastasis. Oncotarget. – 2016. – Vol. 8. – P. 6085–101.

6. *Busam K.J., Villain R.E., Lum T. et al.* Primary and Metastatic Cutaneous Melanomas Express ALK Through Alternative Transcriptional Initiation. Am J Surg Pathol. – 2016. – Vol. 40, № 6. – P. 786–95.

7. *Титов К.С., Ротин Д.Л., Казаков А.М. и др.* Частота экспрессии тирозинкиназы гена ALK и онкобелка TAG-72 при первичной меланоме кожи. Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – № 3. – С. 50–54.

8. *Parmiani G.* Melanoma Cancer Stem Cells: Markers and Functions. Cancers (Basel). – 2016 Mar. – Vol. 8, № 3. – P. 34. Published online 2016 Mar 11.

9. *Setia N., Abbas O., Sousa Y., Garb J.L., Mahalingam M.* Profiling of ABC transporters ABCB5, ABCF2 and nestin-positive stem cells in nevi, in situ and invasive melanoma. Mod Pathol. – 2012. – Vol. 25. – P. 1169–75.

10. *Brian J.W., Karim R.S., Jie M. et al.* ABCB5 maintains melanoma-initiating cells through a pro-inflammatory cytokine signaling circuit. Cancer Res. – 2014 Aug 1. – Vol. 74, № 15. – P. 4196–4207. Published online 2014 Jun 16.

11. *Frank N.Y., Margaryan A., Huang Y., Schatton T. et al.* ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. Cancer Res. – 2005 May 15. – Vol. 65, № 10. – P. 4320–33.

12. *Roesch A., Fukunaga-Kalabis M., Schmidt E.C. et al.* A temporarily distinct subpopulation of slow-cycling melanoma cells is required for continuous tumor growth. Cell. – 2010 May 14. – Vol. 141, № 4. – P. 583–94.

13. *Murphy G.F., Wilson B.J., Girouard S.D., Frank N.Y., Frank M.H.* Stem cells and targeted approaches to melanoma cure. Mol Aspects Med. 2013.

14. *Antonio Ahn, Aniruddha Chatterjee, Michael R.E.* The Slow Cycling Phenotype: A Growing Problem for Treatment Resistance in Melanoma. Molecular cancer Therapeutics. Published June 2017. – Vol. 16, № 6. – P. 1002–1009.

15. *Perego M., Maurer M., Wang J.X. et al.* A slow-cycling subpopulation of melanoma cells with highly invasive properties. Oncogene. – Vol. 37. – P. 302–312 (18 January 2018).

16. *Luo Y., Ellis L.Z., Dallaglio K. et al.* Side Population Cells from Human Melanoma Tumors Reveal Diverse Mechanisms for Chemoresistance. The Journal of investigative dermatology. – 2012. – Vol. 132, № 10. – P. 2440–2450.

17. *Zhong Li.* CD133: a stem cell biomarker and beyond. Exp Hematol Oncol. – 2013. – Vol. 2. – P. 17. Published online 2013 Jul 1.

18. *Zhang M., Liu Y., Feng H., Bian X., Zhao W., Yang Z., Gu B., Li Z.* CD133 Affects the Invasive Ability of HCT116 Cells by Regulating TIMP-2. Am J Pathol. – 2013. – Vol. 182, № 2. – P. 565–576.

19. *Chiou-Yan L., Brian E.S., Mei-Yu Hsu.* $CD133^+$ Melanoma Subpopulations Contribute to Perivascular Niche Morphogenesis and Tumorigenicity through Vasculogenic Mimicry. Cancer Res. – 2012 Oct 1. – Vol. 72, № 19. – P. 5111–5118. Published online 2012 Aug 3.

20. *Yashwant m. deo, Tiborkeler.* Bispecific molecules directed to tumor associated glycoprotein-72 and fc receptor. 1997.

21. *Alamodi A.A., Eshaq A.M., Hassan S.Y. et al.* Cancer stem cell as therapeutic target for melanoma treatment. Histol Histopathol. – 2016 Dec. – Vol. 31, № 12. – P. 1291–301.

References

1. *Valko-Rokytovska M., Bruchata K., Simkova J. et al.* Current trends in the treatment of malignant melanoma. Neoplasma. 2016; 63(3): 333-41. doi: 10.4149/301_151015N533.

2. *Domingues B., Lopes J.M., Soares P. et al.* Melanoma treatment in review. Published online 2018 Jun 7. doi: 10.2147/ITT.S134842.

3. *Nguyen N., Couts K.L., Luo Yu. et al.* Understanding melanoma stem cells. Melanoma Manag. 2015 May; 2(2): 179-188. Published online 2015 May 18. doi: 10.2217/mmt.15.4.

4. *Hartman M.L., Czyz M.* MITF in melanoma: mechanisms behind its expression and activity. Cell Mol Life Sci 2015; 72: 1249-60. doi: 10.1007/s00018-014-1791-0.

5. *Chatterjee A., Stockwell P.A., Ahn A. et al.* Genome-wide methylation sequencing of paired primary and metastatic cell lines identifies common DNA methylation changes and a role for EBF3 as a candidate epigenetic driver of melanoma metastasis. Oncotarget 2016; 8: 6085-101. doi: 10.18632/oncotarget.14042.

6. *Busam K.J., Villain R.E., Lum T. et al.* Primary and Metastatic Cutaneous Melanomas Express ALK Through Alternative Transcriptional Initiation. Am J Surg Pathol. 2016; 40(6): 786-95. doi: 10.1097/PAS.0000000000000611.

7. *Titov K.S., Rotin D.L., Kazakov A.M. et al.* The frequency of ALK gene tyrosine kinase expression and TAG-72 oncoprotein in primary skin melanoma. Russian Biotherapeutic Journal 2018; 3: 50-54. doi: 10.17650/1726-9784-2018-17-3-50-54.

8. *Parmiani G.* Melanoma Cancer Stem Cells: Markers and Functions. Cancers (Basel). 2016 Mar; 8(3): 34. Published online 2016 Mar 11. doi: 10.3390/cancers8030034.

9. *Setia N., Abbas O., Sousa Y., Garb J.L., Mahalingam M.* Profiling of ABC transporters ABCB5, ABCF2 and nestin-positive stem cells in nevi, in situ and invasive melanoma. Mod Pathol. 2012; 25: 1169-75. doi: 10.1038/modpathol.2012.71.

10. *Brian J.W., Karim R.S., Jie M. et al.* ABCB5 maintains melanoma-initiating cells through a pro-inflammatory cytokine signaling circuit. Cancer Res. 2014 Aug 1; 74(15): 4196-4207. Published online 2014 Jun 16. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0582.

11. *Frank N.Y., Margaryan A., Huang Y., Schatton T. et al.* ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. Cancer Res. 2005 May 15; 65(10): 4320-33. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3327.

12. *Roesch A., Fukunaga-Kalabis M., Schmidt E.C. et al.* A temporarily distinct subpopulation of slow-cycling melanoma cells is required for continuous tumor growth. Cell. 2010 May 14; 141(4): 583-94. doi: 10.1016/j.cell.2010.04.020.

13. *Murphy G.F., Wilson B.J., Girouard S.D., Frank N.Y., Frank M.H.* Stem cells and targeted approaches to melanoma cure. Mol Aspects Med. 2013. doi: 10.1016/j.mam.2013.10.003. Epub 2013 Oct 19.

14. *Antonio Ahn, Aniruddha Chatterjee, Michael R.E.* The Slow Cycling Phenotype: A Growing Problem for Treatment Resistance in Melanoma. Molecular cancer Therapeutics. Published June 2017. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0535.

15. *Perego M., Maurer M., Wang J.X. et al.* A slow-cycling subpopulation of melanoma cells with highly invasive properties. Oncogene; 37: 302-312 (18 January 2018). doi: https://doi.org/10.1038/onc.2017.341.

16. *Luo Y., Ellis L.Z., Dallaglio K. et al.* Side Population Cells from Human Melanoma Tumors Reveal Diverse Mechanisms for Chemoresistance. The Journal of investigative dermatology. 2012. doi: 10.1038/jid.2012.161. Epub 2012 May 24.

17. *Zhong Li.* CD133: a stem cell biomarker and beyond. Exp Hematol Oncol. 2013; 2: 17. Published online 2013 Jul 1. doi: 10.1186/2162-3619-2-17.

18. *Zhang M., Liu Y., Feng H., Bian X., Zhao W., Yang Z., Gu B., Li Z.* CD133 Affects the Invasive Ability of HCT116 Cells by Regulating TIMP-2. Am J Pathol. 2013; 182(2): 565-576. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.10.015.

19. *Chiou-Yan L., Brian E.S., Mei-Yu H.* $CD133^{+}$ Melanoma Subpopulations Contribute to Perivascular Niche Morphogenesis and Tumorigenicity through Vasculogenic Mimicry. Cancer Res. 2012 Oct 1; 72(19): 5111-5118. Published online 2012 Aug 3. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0624.

20. *Yashwant m. deo, Tiborkeler.* Bispecific molecules directed to tumor associated glycoprotein-72 and fc receptor. 1997.

21. *Alamodi A.A., Eshaq A.M., Hassan S.Y. et al.* Cancer stem cell as therapeutic target for melanoma treatment. Histol Histopathol. 2016 Dec; 31(12): 1291-301. doi: 10.14670/HH-11-791.

© И.В. Мосин, О.В. Тихоненко и др., 2019
УДК 616.27-006.385
ББК 55.623.5 + 54.17
DOI: 10.31917/2001080

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

ШВАННОМА ЗАДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

И.В. Мосин, О.В. Тихоненко, С.М. Нуралиев, А.А. Мелдо, В.М. Моисеенко

SCHWANNOMA OF THE POSTERIOR MEDIASTINUM (LITERATURE REVIEW AND RARE CLINICAL CASE)

И.В. Мосин
Доктор медицинских наук,
профессор, заведующий,
онкологическое торакальное отделение, опухолей головы и шеи,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А.
E-mail: ivmosin@mail.ru.

О.В. Тихоненко
Врач-рентгенолог.

А.А. Мелдо
Кандидат медицинских наук,
заведующая отделением лучевой диагностики.

С.М. Нуралиев
Кандидат медицинских наук,
врач-торакальный хирург.

В.М. Моисеенко
Доктор медицинских наук,
профессор, директор,
СПб КНпЦСВМП О.

I.V. Mosin
Doctor of Medicine, Professor,
Chief of the Chest Surgery Department,
St. Petersburg Clinical Research Center of Specialized Types of Care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68A.
E-mail: ivmosin@mail.ru.

O.V. Tikhonenko
Radiologist.

A.A. Meldo
Candidate of Medicine,
Head of the Department of Diagnostic Imaging.

S.M. Nuraliev
Candidate of Medicine, Thoracic Surgeon.

V.M. Moiseyenko
Doctor of Medicine, Professor, Director,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology).

В данной статье представлен обзор литературы, посвященный шванноме заднего средостения. Изложены морфологические особенности, диагностика и принципы лечения шванномы заднего средостения.

Приведено редкое клиническое наблюдение – шванномы заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство через треугольник Бохдалека диафрагмы. Трудность диагностики шванномы обусловлена, прежде всего, анатомическими особенностями забрюшинного пространства, обширность и эластичность которого позволяет опухоли длительное время не проявлять себя клинически, и к моменту выявления опухоль может достигать значительных размеров. Правильное распознавание распространения новообразования из плевральной полости заднего средостения в забрюшинное пространство через треугольник Бохдалека диафрагмы позволило определить оптимальный хирургический доступ и радикально удалить гигантскую шванному единым блоком.

Ключевые слова: *заднее средостение, шваннома, опухоль оболочек периферических нервов, забрюшинное пространств, треугольник Бохдалека.*

This article presents a literature review on posterior mediastinal schwannoma. Morphological features, diagnostics and principles of treatment of posterior mediastinal schwannoma are stated.

A rare clinical case is presented-schwannoma of the posterior mediastinum with distribution into the retroperitoneal space through the triangle of the diaphragm Bochdalek. The difficulty of diagnosis of schwannoma is primarily due to the anatomical features of the retroperitoneal space, the vastness and elasticity of which allows the tumor for a long time not to manifest itself clinically, and at the time of detection the tumor can reach significant sizes. The correct recognition of the tumor spread from the pleural cavity of the posterior mediastinum to the retroperitoneal space through the triangle of the diaphragm Bochdalek made it possible to determine the optimal surgical approach and radically remove the giant sutured unit.

Keywords: *posterior mediastinum, schwannoma, peripheral nerve sheath tumor, retroperitoneal spaces, Bochdalek triangle.*

Нейрогенные опухоли заднего средостения представляют собой различные по структуре новообразования, возникающие из двух гистогенетических групп элементов нервной ткани. Первая – опухоли, происходящие из элементов собственно нервной ткани – нервных клеток и оболочек нервных волокон (нейробластомы, ганглионевромы, параганглиомы). Вторая – опухоли, исходящие из элементов оболочек периферических нервов: шванномы, нейрофибромы, нейросаркомы [1].

Термин невринома, предложенный еще Верокаи в 1910 году, широко распространен, но не может считаться правильным и в настоящее время его заменили термином – шваннома [2].

Шваннома является самой распространенной в группе опухолей оболочек периферических нервов, локализующейся в заднем средостении плевральной полости, растущей из шванновских клеток, образующих миелиновую оболочку нервов [3, 4, 5].

Как правило, шваннома локализуются в заднем средостении (в реберно-вертебральном углу) и по мере роста распространяется на боковую поверхность позвоночника и начальные отделы ребер. Новообразования могут располагаться на разных уровнях – от 7 шейного до 12 грудного позвонка, в основном, с одной стороны.

Опухоль наблюдается в основном в возрасте от 20 до 50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин.

Шванномы, как правило, доброкачественные, солитарные, медленно растущие опухоли, имеющие капсулу [6].

Злокачественные шванномы в основном связаны с синдромом Реклингхаузена или с другими типами нейрофиброматоза [7].

Гистологическая картина шванномы представляет собой веретеноклеточные опухоли, в типичных случаях состоящие из двух компонентов: плотно упакованных веретеновидных шванновских клеток (типа Антони А) и рыхлых зон, богатых гистиоцитами (тип Антони Б). Часто опухолевые клетки формируют специфические структуры – тельца Верокаи [8].

При иммуногистохимическом исследовании клетки шванномы характеризуются выраженной ядерно-цитоплазматической экспрессий белка S-100. В периферических отделах среди опухолевых клеток могут наблюдаться фибробласты CD 34+ и периневрaльные клетки ЭМА+ эпителиальный мембранный антиген [9].

В большинстве случаев шваннома характеризуется медленным ростом и может достигать гигантских размеров [10].

Рентгенологическая картина шванномы заднего средостения неспецифична, такое расположение имеют опухоли и другой гистологической структуры [11].

Шваннома заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство встречается от 1% до 5% всех шванном [12, 13].

Бессимптомное течение является характерным признаком шванномы заднего средостения. Нередко, лишь достигая значительных размеров, опухоли вызывают боли в грудной клетке, появляются признаки компрессии ее органов [14].

Некоторые авторы указывают, что сама шваннома сразу не малигнизируется, вначале происходит ее трансформация в нейрофиброму, а затем она подвергается злокачественному перерождению.

Прогноз при такой трансформации неблагоприятный: наблюдается быстрое прогрессирование опухоли с метастазированием в печень и легкие [15].



Рис. 1. Макропрепарат: общий вид и на разрезе. Плотная, бугристая, многоузловая опухоль в капсуле размерами 99х79 мм

В типичных случаях шваннома выглядит как эластичный инкапсулированный узел желтого цвета на разрезе (рис. 1).

Шванномы могут иметь вид многоузловых образований, и их диаметр может превышать 10 см [16].

Ранее основным методом диагностики шванномы заднего средостения являлось рентгенологическое исследование, позволяющее выявить патологическую тень в средостении. Размеры, конфигурация и локализация тени во многом обусловлены типом роста опухоли – инкапсулированным (доброкачественным) или инфильтративным (злокачественным) [17].

С появлением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магниторезонансной томографии (МРТ) рентгенологические методы диагностики постепенно утрачивают свое диагностическое значение.

«Золотым стандартом» диагностики шванномы заднего средостения является МСКТ с внутривенным контрастированием, которая позволяет выявить опухоль, оценить особенности ее роста и наличие инвазии [18, 19].

Окончательный диагноз шванномы верифицируется по результатам цитологического исследования, полученного при трансторакальной пункции или гистологического послеоперационного материала [20].

Все шванномы заднего средостения подлежат хирургическому удалению, так как их морфологические особенности до операции не известны, а доброкачественное гистологическое строение может не соответствовать злокачественному течению.

Своевременная радикальная операция позволяет предупреждать злокачественную трансформацию опухоли, избавляет больного от неизбежного сдавления органов и структур средостения и спинного мозга [21].

Радикальное удаление опухоли является единственным методом лечения больных с шванномой заднего средостения [22]. Прогноз после удаления доброкачественной шванномы благоприятный, а при злокачественном перерождении заболевание неизбежно прогрессирует в основном в первые годы после операции [23].

Злокачественная шваннома заднего средостения подвергается хирургическому лечению в сочетании с химио- и лучевой терапией. Результаты комбинированного лечения во многом зависят от гистологической структуры опухоли, характера ее роста.

В последнее годы получает распространение видеоторакоскопический доступ удаления новообразований заднего средостения [19].

Однако этот метод не может конкурировать с открытой торакотомией при нейрогенных опухолях, интимно сращенных с окружающими органами и тканями, а также при подозрении на злокачественный характер опухоли и при опухолях в форме песочных часов.

Представлено редкое клиническое наблюдение злокачественной шванномы заднего средостения с распространением через треугольник Бохдалека диафрагмы (реберный-поясничный треугольник) в забрюшинное пространство.

Цель демонстрации показать возможности МСКТ в диагностике истинной локализации опухоли на дооперационном этапе, и на основании правильной интерпретации рентгенологической картины радикального удаления гигантской шванномы заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство через единый трансторакальный доступ.

Материал и методы

Больной Г., 44 лет. Поступил 14.09.2017 в торакальное онкологическое отделение Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологической) для планового оперативного лечения с клиническим диагнозом: неврогенная опухоль заднего средостения.

Из анамнеза: боли в правой половине грудной клетки беспокоят в течение двух лет. В феврале 2017 года выполнена флюорография, при которой выявлено новообразование заднего средостения. По данным МСКТ органов грудной клетки, в правой плевральной полости определяется многоузловое образование размерами 99х79 мм, с достаточно четкими неровными контурами однородной структуры (рис. 2).

Образование имеет четкие, ровные контуры, интимно прилежит к грудной стенке по задней поверхности на уровне Th7-Th1, дифференцируется от структур средостения и грудного отдела аорты. Образование распространяется через треугольник Бохдалека диафрагмы в забрюшинное пространство.

Видимые отделы легких без очаговых и инфильтративных изменений. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Деструктивных изменений ребер не выявлено.



Рис. 2. Узловое образование размерами 99х79 мм, с достаточно четкими, ровными контурами однородной структуры, распространяющееся через отверстие Бохдалека диафрагмы в забрюшинное пространство

Заключение. Образование заднего средостения, вероятнее всего шваннома в правом реберно-позвонковом углу на уровне Th7-Th11 позвонков с ретроперитонеальным распространением.

20.09.2017 операция: задне-боковая торакотомия справа. При ревизии в заднем средостении, от уровня нижней легочной вены выявлено плотное бугристое образование размером 99х79 мм, трудно смещаемое, обильно васкуляризированное, уходящее через щель Бохдалека диафрагмы в забрюшинное пространство.

Образование интимно прилежит к нисходящему отделу аорты и к поперечным отросткам от седьмого до одиннадцатого грудных позвонков.

Острым путем образование отделено от поперечных отростков Th7-Th11 позвонков, окружающих мягких тканей, с адвентицией грудного отдела аорты единым блоком с предварительным низведением забрюшинной части опухоли через треугольник Бохдалека диафрагмы в грудную полость.

Гистологическое исследование: веретеноклеточная опухоль low-grade, морфологическая картина соответствует шванноме.

Результаты иммунофенотипирования: S100 + SMA, EMA-AE1/3.

Заключение. Шваннома правого гемиторакса и забрюшинного пространства.

Послеоперационный период гладкий. Пациент выписан на 14-е сутки.

Несмотря на успехи, достигнутые в области инструментальных исследований неврогенных опухолей заднего средостения (шванном), диагностика забрюшинного их распространения остается сложной проблемой. Представленное клиническое наблюдение показывает сложности в диагностике распространения шванномы в забрюшинное пространство. Правильное определение распространения опухоли из плевральной полости в забрюшинное пространство позволило определить оптимальный хирургический доступ и удалить шванному единым блоком.

Список литературы

1. *Petrucciani N., Sirimarco D., Magistri P. et al.* Retroperitoneal schwannomas: advantcoges of laparoscopic resection. A sian J. Endosc. Surg. – 2015. – № 8. – P. 78–82.
2. *Fierro N., Morelli A., Grammastro A. et al.* I tumori del mediastino posteriori: Un caso di. Schwannoma. Gchir. – 2004. – V. 25, № 1–2. – P. 436–442.
3. *McMenamin M.E., Fletcher C.D.* Expanding the spectrum of malignat change in schawannomas: Epithelioid malignant change, epithelioid malignant peripheral nerv sheath tumor, and epithelioid angiosarkoma: A study of 17 cases // Am. J. Surg. Patol. – 2001. – V. 25. – P. 13–25.
4. *Garcia G., Anfossi E., Prost J. et al.* Benign retroperitoneal schawannoma: report of three cases. Prog. Urol. – 2002. – № 12. – P. 450–453.
5. *Пальцев М.А., Аничков Н.М.* Атлас патологии опухолей человека. – Л.: Медицина. – 2005. – С. 424.
6. *Lee E.J., Song K.J., Seo Y.S., Kim K.S.* A solitary malignant schwannoma in the choana and nasal septum. Case Rep. Otolaryngol. – 2014. – № 6. – P. 27–31.
7. *Song J.Y., Kim S.Y., Park E.G. et al.* Shawannoma in the retroperitoneum. J. Obstet Gynaecol Res. – 2007. – № 33. – P. 371–375.
8. *Pilavaki M., Chourmouri D., Kiridou A. et al.* I maging of peripheral nerve cheath tumors with pathologic riview. Eur. J. Radiol. – 2004. – № 52. – P. 229–239.
9. *Dede M., Yagci G., Yenen M.C. et al.* Retroperitoneal benign schwannoma: report of three cases and analisis of cliniradiologic dindings. Exp. Med. – 2003. – V. 200. – P. 93–97.
10. *Theodosopoulos T., Stadyla V.K., Tsiantoula P. et al.* Special problems encountering surgical management of Large retroperitoneal schawannomas. World. J. Surg. Oncol. – 2008. – № 6. – P. 107–113.
11. *Li Q., Gaoc T., Juzi J., Hao X.* Analysis of 82 cases retroperitoneal schwannoma A NZ J. Surg. – 2007. – № 77. – P. 237–240.
12. *Petrucciani N., Sirimarco D., Magistri P. et al.* Retroperitoneal schwannomas: advantcoges of laparoscopic resection. A sian J. Endosc. Surg. – 2015. – № 8. – P. 78–82.
13. *Taiyoul L., Harada T., Nagao G. et al.* Giant retroperitoneal schwannoma in 52-year-old man. Radiol. Case Rep. – 2018. – № 13(4). – P. 810–814.
14. *Kapan M., Onder G., Gumus M. et al.* Retroperitoneal schwannoma. J. Surg. Case Rep. – 2011. – № 1. – P. 27–31.

15. *Dede M., Yager G., Yenen M. et al.* Retroperitoneal begign schwannoma: report of three cases and analisis of cliniradiologis dinings. Exp. Med. – 2003. – V. 200. – P. 93–97.
16. *Гагуа Р.О., Мачарашвили Л.И., Кучава В.О. и др.* Диагностика и результаты хирургического лечения внутригрудных нейрогенных опухолей // Хирургия. – 2002. – № 10. – С. 15–17.
17. *Мачалидзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.И. и др.* Нейрогенные опухоли средостения // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2004. – Т.18, №4. – С. 56–57.
18. *Theodosopoulos T., Stadyla V., Tsiantoula P.* Special problems encountering surgical management of large retroperitoneal schwannomas. Word. J. Surg. Oncol. – 2008. – №8. – P. 107–113.
19. *Zhu D., Hong P., Chen S., Fan Y., Zhang X., Yun W., Shen C., Jin J.* Lower posterior mediastinal benign schwannoma successfully resected with retroperitoneoscopy using a transdiaphragmatic approach: A case report. Thorac Cancer. – 2018. – № 9. – P. 1087–1089.
20. *Runa R., Dey, Das A.* Fine needle aspiration cytology of extra-adrenal paragangliomas // Cetopathology. – 1997. – Vol. 8, № 2. – P. 108–113.
21. *Перельман М.И., Гудовский М.Л., Добровольский С.Р.* Клиника, диагностика и результаты хирургического лечения неврогенных опухолей средостения. Анналы хирургии. – 1997. – № 3. – С. 39–45.
22. *Rajkumar J.S., Ganesh D., Anirudh J.R. et al.* Laparoscopic excision of retroperitoneal schwannoma. J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – № 9. – P. 5–7.
23. *Li Q., Gaoc T., Juzi J., Hao X.* Analysis of 82 cases retroperitoneal schwannoma. – 2007. – V. 77. – P. 237–240.

References

1. *Petrucciani N., Sirimarco D., Magistri P. et al.* Retroperitoneal schwannomas: advantcoges of laparoscopic resection. A sian J. Endosc. Surg. 2015; 8: 78-82. doi: 10.1111/ases.12150.
2. *Fierro N., Morelli A., Grammastro A. et al.* I tumori del mediastino posteriori: Un caso di. Schwannoma. Gchir. 2004; 25(1-2): 436-442.
3. *McMenamin M.E., Fletcher C.D.* Expanding the spectrum of malignat change in schawannomas: Epithelioid malignant change, epithelioid malignant peripheral nerv sheath tumor, and epithelioid angiosarkoma: A study of 17 cases. Am. J. Surg. Patol. 2001; 25: 13-25.
4. *Garcia G., Anfossi E., Prost J. et al.* Benign retroperitoneal schawannoma: report of three cases. Prog. Urol. 2002; 12: 450-453.
5. *Paltsev M.A., Anichkov N.M.* (2005) Atlas of pathology of human tumor. Medicina, Moscow; 424. (In Russ)
6. *Lee E.J., Song K.J., Seo Y.S. et al.* A solitary malignant schwannoma in the choana and nasal septum. Case Rep. Otolaryngol. 2014; 6: 27-31. doi: 10.1155/2014/202910. Epub 2014 Sep 9.
7. *Song J.Y., Kim S.Y., Park E.G. et al.* Shawannoma in the retroperitoneum. J. Obstet Gynaecol Res. 2007; 33: 371-375.
8. *Pilavaki M., Chourmouri D., Kiridou A. et al.* I maging of peripheral nerve cheath tumors with pathologic riview. Eur. J. Radiol. 2004; 52: 229-239.
9. *Dede M., Yagci G., Yenen M.C. et al.* Retroperitoneal benign schwannoma: report of three cases and analisis of cliniradiologic dindings. Exp. Med. 2003; 200: 93-97.
10. *Theodosopoulos T., Stadyla V., Tsiantoula P. et al.* Special problems encountering surgical management of Large retroperitoneal schawannomas. World. J. Surg. Oncol. 2008; 6: 107-113. doi: 10.1186/1477-7819-6-107.
11. *Li Q., Gaoc T., Juzi J., Hao X.* Analysis of 82 cases retroperitoneal schwannoma A NZ J. Surg. 2007; 77: 237-240.
12. *Petrucciani N., Sirimarco D., Magistri P. et al.* Retroperitoneal schwannomas: advantcoges of laparoscopic resection. A sian J. Endosc. Surg. 2015; 8: 78-82. doi: 10.1111/ases.12150.
13. *Taiyoul L., Harada T., Nagao G. et al.* Giant retroperitoneal schwannoma in 52-year-old man. Radiol. Case Rep. 2018; 13(4): 810-814. doi: 10.1016/j.radcr.2018.04.021.
14. *Kapan M., Onder G., Gumus M. et al.* Retroperitoneal schwannoma. J. Surg. Case Rep. 2011; 1: 27-31. doi: 10.1093/jscr/2011.10.1.
15. *Dede M., Yager G., Yenen M. et al.* Retroperitoneal begign schwannoma: report of three cases and analisis of cliniradiologis dinings. Exp. Med. 2003; 200: 93-97.
16. *Gagua R.O., Macharashvili L.I., Kuchava V.O. et al.* Diagnosis and results of intrathoracic neurogenic tumors. Khirurgia (Mosk) 2002; 10: 15-17. (in Russ)
17. *Machaladze Z.O., Davydov M.I., Polotsky B.E. et al.* Neurogenic tumors of the mediastinum. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research RAMS. 2007; 18(4): 56-57. (In Russ)
18. *Theodosopoulos T., Stadyla V., Tsiantoula P.* Special problems encountering surgical management of large retroperitoneal schwannomas. Word. J. Surg. Oncol. 2008; 8: 107-113. doi: 10.1186/1477-7819-6-107.
19. *Zhu D., Hong P., Chen S. et al.* Lower posterior mediastinal benign schwannoma successfully resected with retroperitoneoscopy using a transdiaphragmatic approach: A case report. Thorac Cancer. 2018; 9: 1087-1089.
20. *Runa R., Dey P., Das A.* Fine needle aspiration cytology of extra-adrenal paragangliomas. Cetopathology. 1997; 8(2): 108-113.
21. *Perelman M.I., Gudovskij M.L., Dobrovolskij S.R.* Klinika, diagnostika i rezul'taty hirurgicheskogo lechenija nevrogennyh opuholej sredostenija. Annaly hirurgii. 1997; (3): 39-45. (In Russ)
22. *Rajkumar J.S., Ganesh D.E., Anirudh J.R. et al.* Laparoscopic excision of retroperitoneal schwannoma. J. Clin. Diagn. Res. 2015; 9: 5-7. doi: 10.7860/JCDR/2015/13792.6762.
23. *Li Q., Gaoc T., Juzi J. et al.* Analysis of 82 cases retroperitoneal schwannoma. 2007; 77: 237-240.



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

FUNDAMENTAL ONCOLOGY IN 2018: AN OVERVIEW OF THE MOST INTERESTING DISCOVERIES
E.N. Imyanitov 1

2018 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE
F.V. Moiseenko, V.M. Moiseyenko 11

ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN ONCOLOGY: A LOOK INTO THE FUTURE
Sh.Kh. Gantsev, M.V. Frants 21

MOLECULAR-ORIENTED AND PRECISION CANCER THERAPY – THE PRESENT AND FUTURE ASPECTS
D.B. Korman 29

THE METHYLATION STATUS ROLE OF FIVE 3P21.31 REGION GENES IN THE MOLECULAR SUBTIPS OF BREAST CANCER PATHOGENESIS
D.A. Ryabchikov, E.A. Filippova, I.V. Pronina, A.M. Burdenny, S.C. Lukina, T.P. Kazubskaya, I.K. Vorotnikov, I.A. Dudina, A.M. Kazakov, O.A. Talipov, V.I. Loginov, E.A. Braga, K.S. Titov 43

EVOLUTION OF DRUG THERAPY FOR LUNG CANCER WITH EGFR INHIBITORS: NEW ASPECTS
M.L. Stepanova, L.V. Khalicova, A.S. Zhabina, F.V. Moiseenko 52

IMPLEMENTATION OF AN INNOVATIVE APPROACH IN MEDICINE ON THE EXAMPLE OF THE INTELLECTUAL SYSTEM OF LUNG CANCER DIAGNOSIS «DOCTOR AIZIMOV»
A.A. Meldo, L.V. Utkin, V.M. Moiseyenko, T.N. Trofimova, A.A. Lukashin, M.A. Ryabinin 64

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF STEM CELLS TUMORS AND ALK EXPRESSION IN PATIENTS WITH PRIMARY SKIN MELANOMA
K.S. Titov, M.A. Baryshnikova, A.M. Kazakov, D.A. Khochenkov, E.P. Larionova, D.A. Ryabchikov 72

SCHWANNOMA OF THE POSTERIOR MEDIASTINUM (LITERATURE REVIEW AND RARE CLINICAL CASE)
I.V. Mosin, O.V. Tikhonenko, A.A. Meldo, S.M. Nuraliev, V.M. Moiseyenko 80

® Volume 20, №1, 2019

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 (Санкт-Петербург)
R.V. Orlova, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
I.V. Reshetov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member 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 18.03.2019.
Circulation is 1200 copies.
Volume is 10,5 printer's sheets.
Distributed by subscription.
Catalog «Press of Russia». Index **91871**