ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Ежеквартальный тематический журнал

Практическая ОНКОЛОГИЯ

ВАЖНЕЙШИЕ СОБЫТИЯ В ОНКОЛОГИИ В 2023 ГОДУ



25-й год издания

Т. 25, №1, 2024

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® ТОМ 25, №1, 2024

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

СОДЕРЖАНИЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ТРАНСЛЯЦИОННАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2023 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ
Е.Н. Имянитов 1

ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ: ВСЕГДА ЛИ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ КОРРЕКТНЫ?
М.А. Красавина, В.М. Моисеенко 8

ВОЗМОЖНО ЛИ УВЕЛИЧИТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ ОПУХОЛЯМИ? (ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ С УВЕЛИЧЕНИЕМ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ, КРИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)
А.И. Семёнова 17

ПРИМЕНЕНИЕ БИОМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК И ЦИТОКИН-ИНДУЦИРОВАННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
А.О. Малашевская, Н.Г. Антоневич. А.Е. Гончаров 25

ОПУХОЛИ С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ – ЧТО ПРОИЗОШЛО ЗА ПОСЛЕДНИЙ ГОД?
В.А. Чубенко 34

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ В СРАВНЕНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ HER2-РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Н.Х. Абдулоева, В.М. Моисеенко, Ф.В. Моисеенко, О.А. Скрипко, М.В. Скрябин, Р.А. Рянжина 41

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ, ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И ОТКРЫТЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА
С.А. Коваленко, И.И. Дзидзава, Д.В. Гладышев, В.Ю. Свитич, М.Е. Моисеев, В.А. Ветошкин, С.С. Гнедаш, Г.Б. Павлинов, А.С. Скобаро 49

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОДНОСТОРОННИХ СИНХРОННЫХ И МЕТАХРОННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
И.В. Мосин, С.М. Нуралиев, А.Г. Павлов, В.М. Моисеенко 63

РОЛЬ piРНК В ОНКОГЕНЕЗЕ: ОБЗОР АССОЦИАЦИЙ
С.М. Шляпников, А.А. Агумава, А.В. Панченко, С.В. Орлов 74

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

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

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

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

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

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

Отпечатано в типографии
ООО «Туруселл».
Номер подписан в печать 15.03.2024.
Тираж 1000 экз. Объем 11,25 п.л.

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

© Е.Н. Имянитов, 2024
УДК 616-006(048.8)
ББК 55.6в631.5
DOI: 10.31917/2501001

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ТРАНСЛЯЦИОННАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2023 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Е.Н. Имянитов

ADVANCES IN FUNDAMENTAL AND TRANSLATIONAL ONCOLOGY: THE YEAR 2023 UPDATE

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

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

Данная статья является обзором наиболее примечательных событий 2023 года в фундаментальной и трансляционной онкологии.
Ключевые слова: *гены, мутации, экспрессия генов, предиктивные маркеры.*

This paper describes the most remarkable advances in the fundamental and translational oncology occurred within the year 2023.
Key words: *genes, mutations, gene expression, predictive markers.*

Новые подходы к лечению рака на примере карцином поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) отличается чрезвычайно агрессивным течением и крайне низкой эффективностью существующих методов лечения. J. Tintelnot et al. [1] проанализировали микробиом у пациентов с РПЖ, характеризующихся различным ответом на химиотерапию. Оказалось, что состав микроорганизмов кишечника у индивидуумов с чувствительностью и резистентностью к стандартным комбинациям цитостатиков значительно различается. Более того, фекальный перенос от больных с химиочувствительными опухолями сдерживал рост РПЖ у экспериментальных мышей, в то время как эта же процедура не приносила положительного эффекта, если в качестве доноров использовались больные с химиорезистентными новообразованиями. Метаболомное профилирование плазмы установило, что пациенты, ответившие на химиотерапию, отличаются повышенным содержанием индол-3-уксусной кислоты (indole-3-acetic acid, 3-IAA). Известно, что индол-3-уксусная кислота является метаболитом триптофана, при этом данное соединение продуцируется микробиотой кишечника. Дальнейший анализ установил, что главными источниками 3-IAA являются *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides thetaiotaomicron.* Хотя триптофан может выступать в качестве предшественника 3-IAA, его избыток является опасным, т.к. продукты метаболизма этой

* Данная работа поддержана Российским научным фондом (грант 23-45-10038).

аминокислоты вызывают супрессию противоопухолевого иммунитета. Действительно, длительный (двухнедельный) прием триптофана ускорял рост новообразований у экспериментальных мышей. В то же время четырехдневное обогащение пищи триптофаном оказалось достаточным для повышения уровня индол-3-уксусной кислоты; при этом подобная диета сдерживала прогрессию карцином на фоне цитостатической терапии. Существенно, что данный эффект наблюдался только у тех животных, в отношении которых фекальный перенос выполнялся от пациентов с химиочувствительным РПЖ. Непосредственное добавление 3-IAA к пищевому рациону также способствовало эффективности химиотерапии у подопытных мышей. Более того, расширенное исследование на пациентах с РПЖ установило, что уровень индол-3-уксусной кислоты в плазме достоверно коррелирует с ответом на цитостатические препараты. Таким образом, 3-IAA является перспективным кандидатом для клинических испытаний [1, 2].

Нобелевская премия по физиологии и медицине 2023 г. была присуждена американским ученым Katalin Karikó и Drew Weissman за разработку РНК-вакцин [3]. Изготовление «обычных» вакцин сопряжено с достаточно длительной и трудоемкой процедурой наработки и очистки иммуногенных белков. Использование РНК-вакцины предусматривает инъекцию молекулы РНК, которая кодирует нужный антиген, при этом сама продукция иммуногенного белка в данном случае происходит непосредственно в организме пациента. Наработка РНК значительно проще наработки белков. Наибольшую известность РНК-вакцины получили в ходе борьбы с эпидемией COVID-19. Примечательно, что поворотным моментом в создании РНК-вакцин стала замена уридина на псевдоуридин, позволившая значительно увеличить стабильность молекул РНК. Благодаря простоте и быстроте изготовления РНК-вакцины представляются чрезвычайно эффективным подходом для персонализированного лечения рака. L.A. Rojas et al. [4] испытали адъювантную РНК-вакцину на пациентах, у которых был диагностирован рак поджелудочной железы. Опухолевые антигены и индивидуальные варианты пептидов системы HLA были идентифицированы посредством экзомного и транскриптомного секвенирования. В исследование было включено 16 прооперированных пациентов, которые последовательно получали атезолизумаб, РНК-вакцину и стандартную химиотерапию. Экспансия противоопухолевых Т-лимфоцитарных клонов наблюдалась у 8 пациентов, при этом она сопровождалась значительным увеличением безрецидивного периода; фактически, на протяжении 18-месячного периода никто из этих индивидуумов не продемонстрировал рецидив заболевания, в то время как у пациентов без экспансии вакцино-индуцированных Т-лимфоцитов медиана данного показателя составила 13,4 месяца [4, 5].

Продукт «аэробного гликолиза» – лактат – является регулятором митоза

Опухолевые клетки отличаются от нормальных склонностью метаболизировать глюкозу по анаэробному пути даже в присутствии достаточного количества кислорода [6]. Эта особенность была установлена в прошлом веке великим немецким биохимиком Отто Варбургом и получила название «аэробного гликолиза». Хотя Отто Варбург рассматривал «аэробный гликолиз» как одну из возможных причин рака, современные представления о механизмах канцерогенеза отводят данному феномену не более чем вспомогательную роль. Считается, что «аэробный гликолиз» предпочтителен для быстро делящихся трансформированных и нормальных клеток, т.к. он в большей степени отвечает потребностям синтеза новых биологических молекул. «Аэробному гликолизу» обычно отводится исключительно энергетическая функция, заключающаяся в ускоренной продукции АТФ. Исследование W. Liu et al. [7] выявило неожиданную регуляторную роль продукта гликолитического распада глюкозы – лактата. W. Liu et al. установили, что лактат может взаимодействовать с SUMO-протеазой SENP1 и ингибировать ее. Это приводит к ремоделированию т.н. anaphase promoting complex (APC/C). В норме концентрация лактата подвержена физиологическим колебаниям. Опухолевые клетки характеризуются накоплением лактата, причем в особой степени увеличение концентрации данного метаболита характерно для новообразований с недостаточным уровнем васкуляризации. В результате трансформированные клетки теряют способность к сдерживанию клеточного деления. Например, назначение «митотических ядов» – ингибиторов микротрубочек, в частности, таксанов, – должно сопровождаться приостановкой митоза. Повышенная концентрация лактата приводит к тому, что опухолевые клетки не прекращают процесс деления даже при нарушении сборки микротрубочек. Взаимодействие лактата с регуляторами митоза представляется перспективной терапевтической мишенью [7, 8].

Соматическая инактивация PTEN сопровождается угнетением противоопухолевого иммунитета

Фосфатаза PTEN является одним из наиболее известных супрессорных генов. Наследственные мутации в гене PTEN вызывают Cowden-синдром, характеризующийся высоким уровнем предрасположенности к развитию гамартом и некоторых разновидностей рака [9]. Соматическая инактивация PTEN характерна для широкого спектра опухолей. Она способствует активации киназы PI3K, что сопровождается стимуляцией клеточного деления и увеличением устойчивости клеток к неблагоприятным воздействиям. Данный

сигнальный каскад получил значительную информационную поддержку благодаря появлению фармакологического ингибитора PI3K-alpha – препарата алпелисиб. J.S. Bergholz et al. [10] продемонстрировали причастность к опухолевой прогрессии другой разновидности киназы PI3K, а именно, PI3K-kappa-beta. Они установили, что инактивация PTEN сопровождается активацией PI3K-kappa-beta, причем данное событие не только способствует делению опухолевых клеток, но и сопровождается увеличением экспрессии транскрипционного фактора STAT3. STAT3 увеличивает продукцию молекул, формирующих периопухолевую иммуносупрессию. PIK3B-beta-селективный ингибитор AZD6482 восстанавливал противопухолевый иммунитет и демонстрировал значительный синергизм с иммунотерапией в экспериментах на мышах. Эта работа открывает новые перспективы для использования PI3K-антагонистов в онкологической практике [10, 11].

Роль симпатической нервной системы в опухолевой прогрессии

A.M. Globig et al. [12] изучали влияние симпатической нервной системы на противоопухолевый иммунитет. Они продемонстрировали, что катехоламины (в частности, норадреналин), вызывают истощение пула противоопухолевых CD8-Т-лимфоцитов. Этот эффект опосредуется взаимодействием норадреналина с рецептором ADRB1, который экспрессируется CD8-положительными Т-клетками. Данное наблюдение может иметь клиническую значимость, т.к. онкологические пациенты в целом отличаются повышенным уровнем катехоламинов. Примечательно, что использование бета-блокатора пропранолола демонстрировало синергизм с противоопухолевой иммунотерапией в экспериментах на лабораторных животных [12].

J. Zhu et al. [13] изучали роль агонистов альфа-2-адренергических рецепторов (α2-AR) в регуляции противоопухолевой иммунной защиты. Альфа-2-адренергические рецепторы наиболее хорошо изучены в отношении функционирования симпатической нервной системы, однако их экспрессия характерна для широкого спектра тканей и разновидностей клеток. Агонисты α2-AR, в частности, guanabenz (GBZ), clonidine (CLD) и guanfacine (GFC), демонстрировали заметную противоопухолевую активность у иммунокомпетентных мышей, тогда как у иммунодефицитных животных подобного эффекта не наблюдалось. Примечательно, что перечисленные вещества вызывали регресс опухолевых очагов как при использовании в качестве монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Механизм действия агонистов α2-AR предусматривает влияние на макрофаги, которые, в свою очередь, стимулируют Т-лимфоциты [13].

Внутриопухолевая иерархия клеток в новообразованиях мозга: роль «водителей ритма»

D. Hausmann et al. [14] изучали биологические особенности глиобластом. Они обнаружили, что данные новообразования отличаются определенной клеточной иерархией. В частности, глиобластомы содержат участки, которые способны запускать «кальциевые волны» благодаря наличию особого вида опухолевых клеток – т.н. «водителей ритма» (pacemakers). Эти клетки обеспечивают межклеточную коммуникацию посредством кальциевых каналов, осуществляющих передачу сигналов от «водителей ритма» к периферийным клеткам. Подобное взаимодействие является необходимым для поддержания жизнеспособности опухолей. Примечательно, что использование препарата senicapoc, который ингибирует ритмические изменения уровня кальция, останавливало рост глиобластом у экспериментальных мышей [14, 15].

Жидкостная биопсия в клинической онкологии

В 2023 г. журнал Nature опубликовал серию работ, посвященную результатам исследования TRACERx. Инициатива TRACERx подразумевала комплексное геномное профилирование различных биологических образцов, полученных от пациентов с подтвержденным раком легкого. Существенно, что для каждого из пациентов была доступна полная клиническая информация, включая результаты проспективного наблюдения; при этом молекулярно-генетическому анализу подвергались множественные образцы (различные участки первичной опухоли, метастазы, плазма и т.д.). Данное исследование внесло важный вклад в изучение фундаментальных механизмов опухолевой прогрессии. Интересные клинические результаты были получены в ходе анализа циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Пациенты, у которых цоДНК не выявлялась на дооперационном этапе, характеризовались хорошим прогнозом. Присутствие цоДНК через 4 месяца после операции наблюдалось у 25% больных; этот показатель достигал 49% для тех индивидуумов, у которых впоследствии отмечался рецидив заболевания. Проспективный мониторинг пациентов установил, что появление цоДНК в кровотоке является достоверным предвестником формирования видимых опухолевых очагов [16].

D. Kotani et al. [17] анализировали наличие цоДНК у пациентов с колоректальным раком, которые подверглись хирургическому вмешательству. Оказалось, что присутствие цоДНК через 4 недели после операции было ассоциировано с примерно десятикратным увеличением риска рецидива заболевания. Примечательно, что только цоДНК-позитивные пациенты демонстрировали эффективность адъювантной химиотерапии, в то время как послеоперационное использование цитостатиков представлялось неце-

лесообразным у цоДНК-негативных больных. Более того, анализ динамики уровня цоДНК оказался полезным для индивидуальной оценки эффективности адъювантного лечения колоректального рака [17].

Потенциальная эффективность «универсального» ингибитора KRAS

Активирующие мутации в гене KRAS являются одним из наиболее частых событий, характерных для различных видов новообразований. Создание специфических ингибиторов RAS затруднено малым размером этих белков и их высокой аффинностью к субстрату (ГТФ). В настоящее время в клиническую практику вошли только аллостерические ингибиторы мутированного KRAS, содержащего замену G12C. D. Kim et al. [18] сообщили о создании «универсального» ингибитора KRAS, который удерживает мутантные и нормальные изоформы данного белка в неактивном состоянии, при этом не влияя на функционирование других белков данного семейства – в частности, NRAS и HRAS. Существенно, что применение данного ингибитора у мышей продемонстрировало хорошую переносимость препарата и противоопухолевый эффект в отношении KRAS-мутированных новообразований [18].

Использование комплексного геномного профилирования для «агностического» назначения таргетной терапии

P.J. O'Dwyer et al. [19] обобщили результаты масштабного исследования NCI-MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice), в ходе которого комплексному геномному профилированию были подвергнуты более 6000 опухолей, а более 1500 пациентов получили «агностическую» терапию. Результаты NCI-MATCH в целом подтвердили «агностическое» значение хорошо известных мишеней – например, транслокаций рецепторной тирозинкиназы ALK, амплификаций онкогена HER2, микросателлитной нестабильности, аминокислотных замен в кодоне 600 гена BRAF и т.д. В то же время «сомнительные» мишени, для которых ранее не было достоверно продемонстрировано клинической эффективности того или иного препарата в отношении опухолей определенной локализации, оказались непригодными для «агностического» использования [19].

Новые молекулярные мишени PARP-ингибиторов

Ген SF3B1 участвует в регуляции сплайсинга. Его мутации встречаются с определенной частотой при различных лейкозах, в меланомах кожи и сетчатки, а также в карциномах легкого, предстательной железы, простаты, молочной железы и т. д. P. Bland et al. [20] в серии предклинических экспериментов установили, что мутации в гене SF3B1 ассоциированы с селективной чувствительностью опухолевых клеток к ингибиторам PARP. Подобное наблюдение может иметь перспективы для организации соответствующих клинических испытаний.

Новый ген наследственного рака молочной железы

N. Wilcox et al. [21] сопоставили результаты экзомного секвенирования (анализа полной кодирующей последовательности генома) нормальной ДНК у 26,368 пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и 217,673 здоровых женщин. Эта работа подтвердила хорошо известные данные о причастности инактивирующих мутаций в генах ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 и PALB2 к формированию предрасположенности к РМЖ. Помимо этого, был открыт новый ген наследственного РМЖ – MAP3K1 [21].

Детекция остаточной опухоли после неоадъювантной терапии рака молочной железы

Полный патологический ответ на предоперационную терапию является важным прогностическим маркером при лечении рака молочной железы; при этом в наибольшей степени эта закономерность проявляется для трижды-негативной формы заболевания. Поиск остаточных опухолевых клеток в хирургически иссеченном материале является достаточно трудной процедурой. A.P. Sokolenko et al. [22] пытались увеличить чувствительность детекции минимальной остаточной болезни после неоадъювантной терапии РМЖ. Они принимали во внимание тот факт, что практически все BRCA1-ассоциированные опухоли содержат мутацию в гене TP53. Для каждой пациентки был разработан индивидуализированный тест, основанный на использовании цифровой капельной ПЦР и способный выявлять одну трансформированную клетку в присутствии десяти тысяч нормальных клеток. Вопреки ожиданиям исследователей, применение ультрачувствительного метода детекции минимальной остаточной болезни не увеличило количество пациенток, у которых послеоперационный материал содержал следы опухоли. Действительно, все индивидуумы, у которых визуально был зарегистрирован полный морфологический ответ, оказались TP53-негативными при использовании цифровой капельной ПЦР, в то время как у всех женщин с морфологическими признаками остаточной опухоли в хирургически удаленных тканях выявлялись мутации TP53. Это означает, что пациентки с BRCA1-ассоциированным раком подразделяются на две примерно равные дискретные категории: у одних женщин даже краткосрочная предоперационная терапия приводит к немедленной и полной элиминации опухолевых клонов, в то время как у других пациенток неоадъювантное лечение неизбежно сопровождается формированием остаточной опухоли [22]. Возможно, данное явление связано с наличием или отсутствием персистирующих BRCA1-профицитных клеток в первичном опухолевом материале [23].

Список литературы

1. *Tintelnot J., Xu Y., Lesker T.R., Schönlein M., Konczalla L., Giannou A.D., Pelczar P., Kylies D., Puelles V.G., Bielecka A.A., Peschka M., Cortesi F., Riecken K., Jung M., Amend L., Bröring T.S., Trajkovic-Arsic M., Siveke J.T., Renné T., Zhang D., Boeck S., Strowig T., Uzunoglu F.G., Güngör C., Stein A., Izbicki J.R., Bokemeyer C., Sinn M., Kimmelman A.C., Huber S., Gagliani N.* Microbiota-derived 3-IAA influences chemotherapy efficacy in pancreatic cancer // Nature. – 2023 Mar. – Vol. 615, № 7950. – P. 168–174.

2. *Li L., McAllister F.* A gut reaction can tune tumour fate during chemotherapy // Nature. – 2023 Mar. – Vol. 615, № 7950. – P. 36–37.

3. *Krammer F., Palese P.* Profile of Katalin Karikó and Drew Weissman: 2023 Nobel laureates in Physiology or Medicine // Proc Natl Acad Sci USA. – 2024 Feb 27. – Vol. 121, № 9. – P. e2400423121.

4. *Rojas L.A., Sethna Z., Soares K.C., Olcese C., Pang N., Patterson E., Lihm J., Ceglia N., Guasp P., Chu A., Yu R., Chandra A.K., Waters T., Ruan J., Amisaki M., Zebboudj A., Odgerel Z., Payne G., Derhovanessian E., Müller F., Rhee I., Yadav M., Dobrin A., Sadelain M., Łuksza M., Cohen N., Tang L., Basturk O., Gönen M., Katz S., Do R.K., Epstein A.S., Momtaz P., Park W., Sugarman R., Varghese A.M., Won E., Desai A., Wei A.C., D'Angelica M.I., Kingham T.P., Mellman I., Merghoub T., Wolchok J.D., Sahin U., Türeci Ö., Greenbaum B.D., Jarnagin W.R., Drebin J., O'Reilly E.M., Balachandran V.P.* Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer // Nature. – 2023 Jun. – Vol. 618, № 7963. – P. 144–150.

5. *Huff A.L., Zaidi N.* Vaccine boosts T cells that target pancreatic tumours // Nature. – 2023 Jun. – Vol. 618, № 7963. – P. 37–38.

6. *Hanahan D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer // Cell. – 2000 Jan 7. – Vol. 100, № 1. – P. 57–70.

7. *Liu W., Wang Y., Bozi L.H.M., Fischer P.D., Jedrychowski M.P., Xiao H., Wu T., Darabedian N., He X., Mills E.L., Burger N., Shin S., Reddy A., Sprenger H.G., Tran N., Winther S., Hinshaw S.M., Shen J., Seo H.S., Song K., Xu A.Z., Sebastian L., Zhao J.J., Dhe-Paganon S., Che J., Gygi S.P., Arthanari H., Chouchani E.T.* Lactate regulates cell cycle by remodelling the anaphase promoting complex // Nature. – 2023 Apr. – Vol. 616, № 7958. – P. 790–797.

8. *Perez M., Meier J.L.* Learning the metabolic language of cancer // Nature. – 2023 Apr. – Vol. 616, № 7958. – P. 670–671.

9. *Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., Suspitsin E.N., Yanus G.A., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N.* Hereditary cancer syndromes // World J Clin Oncol. – 2023 Feb 24. – Vol. 14, № 2. – P. 40–68.

10. *Bergholz J.S., Wang Q., Wang Q., Ramseier M., Prakadan S., Wang W., Fang R., Kabraji S., Zhou Q., Gray G.K., Abell-Hart K., Xie S., Guo X., Gu H., Von T., Jiang T., Tang S., Freeman G.J., Kim H.J., Shalek A.K., Roberts T.M., Zhao J.J.* PI3Kβ controls immune evasion in PTEN-deficient breast tumours // Nature. – 2023 May. – Vol. 617, № 7959. – P. 139–146.

11. *Ghebremedhin A., Varner J.A.* Enzyme lights dual fires to promote cancer // Nature. – 2023 May. – Vol. 617, № 7959. – P. 42–43.

12. *Globig A.M., Zhao S., Roginsky J., Maltez V.I., Guiza J., Avina-Ochoa N., Heeg M., Araujo Hoffmann F., Chaudhary O., Wang J., Senturk G., Chen D., O'Connor C., Pfaff S., Germain R.N., Schalper K.A., Emu B., Kaech S.M.* The β_1-adrenergic receptor links sympathetic nerves to T cell exhaustion // Nature. – 2023 Oct. – Vol. 622, № 7982. – P. 383–392.

13. *Zhu J., Naulaerts S., Boudhan L., Martin M., Gatto L., Van den Eynde B.J.* Tumour immune rejection triggered by activation of α2-adrenergic receptors // Nature. – 2023 Jun. – Vol. 618, № 7965. – P. 607–615.

14. *Hausmann D., Hoffmann D.C., Venkataramani V., Jung E., Horschitz S., Tetzlaff S.K., Jabali A., Hai L., Kessler T., Azoŕin D.D., Weil S., Kourtesakis A., Sievers P., Habel A., Breckwoldt M.O., Karreman M.A., Ratliff M., Messmer J.M., Yang Y., Reyhan E., Wendler S., Löb C., Mayer C., Figarella K., Osswald M., Solecki G., Sahm F., Garaschuk O., Kuner T., Koch P., Schlesner M., Wick W., Winkler F.* Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth // Nature. – 2023 Jan. – Vol. 613, № 7942. – P. 179–186.

15. *Deneen B.* Heartbeat of brain tumours targeted // Nature. – 2023 Jan. – Vol. 613, № 7942. – P. 29–30.

16. *Abbosh C., Frankell A.M., Harrison T., Kisistok J., Garnett A., Johnson L., Veeriah S., Moreau M., Chesh A., Chaunzwa T.L., Weiss J., Schroeder M.R., Ward S., Grigoriadis K., Shahpurwalla A., Litchfield K., Puttick C., Biswas D., Karasaki T., Black J.R.M., Martínez-Ruiz C., Bakir M.A., Pich O., Watkins T.B.K., Lim E.L., Huebner A., Moore D.A., Godin-Heymann N., L'Hernault A., Bye H., Odell A., Roberts P., Gomes F., Patel A.J., Manzano E., Hiley C.T., Carey N., Riley J., Cook D.E., Hodgson D., Stetson D., Barrett J.C., Kortlever R.M., Evan G.I., Hackshaw A., Daber R.D., Shaw J.A., Aerts H.J.W.L., Licon A., Stahl J., Jamal-Hanjani M.; TRACERx Consortium; Birkbak N.J., McGranahan N., Swanton C.* Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA // Nature. – 2023 Apr. – Vol. 616, № 7957. – P. 553–562.

17. *Kotani D., Oki E., Nakamura Y., Yukami H., Mishima S., Bando H., Shirasu H., Yamazaki K., Watanabe J., Kotaka M., Hirata K., Akazawa N., Kataoka K., Sharma S., Aushev V.N., Aleshin A., Misumi T., Taniguchi H., Takemasa I., Kato T., Mori M., Yoshino T.* Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer // Nat Med. – 2023 Jan. – Vol. 29, № 1. – P. 127–134.

18. *Kim D., Herdeis L., Rudolph D., Zhao Y., Böttcher J., Vides A., Ayala-Santos C.I., Pourfarjam Y., Cuevas-Navarro A., Xue J.Y., Mantoulidis A., Bröker J., Wunberg T., Schaaf O., Popow J., Wolkerstorfer B., Kropatsch K.G., Qu R., de Stanchina E., Sang B., Li C., McConnell D.B., Kraut N., Lito P.* Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth // Nature. – 2023 Jul. – Vol. 619, № 7968. – P. 160–166.

19. *O'Dwyer P.J., Gray R.J., Flaherty K.T., Chen A.P., Li S., Wang V., McShane L.M., Patton D.R., Tricoli J.V., Williams P.M., Iafrate A.J., Sklar J., Mitchell E.P., Takebe N., Sims D.J., Coffey B., Fu T., Routbort M., Rubinstein L.V., Little R.F., Arteaga C.L.,*

Marinucci D., Hamilton S.R., Conley B.A., Harris L.N., Doroshow J.H. The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology // Nat Med. – 2023 Jun. – Vol. 29, № 6. – P. 1349–1357.

20. *Bland P., Saville H., Wai P.T., Curnow L., Muirhead G., Nieminuszczy J., Ravindran N., John M.B., Hedayat S., Barker H.E., Wright J., Yu L., Mavrommati I., Read A., Peck B., Allen M., Gazinska P., Pemberton H.N., Gulati A., Nash S., Noor F., Guppy N., Roxanis I., Pratt G., Oldreive C., Stankovic T., Barlow S., Kalirai H., Coupland S.E., Broderick R., Alsafadi S., Houy A., Stern M.H., Pettit S., Choudhary J.S., Haider S., Niedzwiedz W., Lord C.J., Natrajan R.* SF3B1 hotspot mutations confer sensitivity to PARP inhibition by eliciting a defective replication stress response // Nat Genet. – 2023 Aug. – Vol. 55, № 8. – P. 1311–1323.

21. *Wilcox N., Dumont M., González-Neira A., Carvalho S., Joly Beauparlant C., Crotti M., Luccarini C., Soucy P., Dubois S., Nuñez-Torres R., Pita G., Gardner E.J., Dennis J., Alonso M.R., Álvarez N., Baynes C., Collin-Deschesnes A.C., Desjardins S., Becher H., Behrens S., Bolla M.K., Castelao J.E., Chang-Claude J., Cornelissen S., Dörk T., Engel C., Gago-Dominguez M., Guénel P., Hadjisavvas A., Hahnen E., Hartman M., Herráez B; SGBCC Investigators; Jung A., Keeman R., Kiechle M., Li J., Loizidou M.A., Lush M., Michailidou K., Panayiotidis M.I., Sim X., Teo S.H., Tyrer J.P., van der Kolk L.E., Wahlström C., Wang Q., Perry J.R.B., Benitez J., Schmidt M.K., Schmutzler R.K., Pharoah P.D.P., Droit A., Dunning A.M., Kvist A., Devilee P., Easton D.F., Simard J.* Exome sequencing identifies breast cancer susceptibility genes and defines the contribution of coding variants to breast cancer risk // Nat Genet. – 2023 Sep. – Vol. 55, № 9. – P. 1435–1439.

22. *Sokolenko A.P., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Dolmatov G.D., Shelekhova K.V., Gulo E.V., Topal A.X., Artemieva E.V., Abduloeva N.H., Rysev N.A., Barsova D.A., Levchenko N.V., Volkov N.M., Egorenkov V.V., Moiseyenko V.M., Imyanitov E.N.* Discrimination between Complete versus Non-Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Therapy Using Ultrasensitive Mutation Analysis: A Proof-of-Concept Study in *BRCA1*-Driven Breast Cancer Patients // Int J Mol Sci. – 2023 Jan 18. – Vol. 24, № 3. – P. 1870.

23. *Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O., Raskin G.A., Kuligina E.S., Gorodnova T.V., Preobrazhenskaya E.V., Kleshchov M.A., Tiurin V.I., Mukhina M.S., Kotiv K.B., Shulga A.V., Kuznetsov S.G., Berlev I.V., Imyanitov E.N.* Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers // Cancer Lett. – 2017 Jul 1. – Vol. 397. – P. 127–132.

References

1. *Tintelnot J., Xu Y., Lesker T.R., Schönlein M., Konczalla L., Giannou A.D., Pelczar P., Kylies D., Puelles V.G., Bielecka A.A., Peschka M., Cortesi F., Riecken K., Jung M., Amend L., Bröring T.S., Trajkovic-Arsic M., Siveke J.T., Renné T., Zhang D., Boeck S., Strowig T., Uzunoglu F.G., Güngör C., Stein A., Izbicki J.R., Bokemeyer C., Sinn M., Kimmelman A.C., Huber S., Gagliani N.* Microbiota-derived 3-IAA influences chemotherapy efficacy in pancreatic cancer. Nature. 2023 Mar; 615(7950): 168-174.

2. *Li L., McAllister F.* A gut reaction can tune tumour fate during chemotherapy. Nature. 2023 Mar; 615(7950): 36-37.

3. *Krammer F., Palese P.* Profile of Katalin Karikó and Drew Weissman: 2023 Nobel laureates in Physiology or Medicine. Proc Natl Acad Sci USA. 2024 Feb 27; 121(9): e2400423121.

4. *Rojas L.A., Sethna Z., Soares K.C., Olcese C., Pang N., Patterson E., Lihm J., Ceglia N., Guasp P., Chu A., Yu R., Chandra A.K., Waters T., Ruan J., Amisaki M., Zebboudj A., Odgerel Z., Payne G., Derhovanessian E., Müller F., Rhee I., Yadav M., Dobrin A., Sadelain M., Łuksza M., Cohen N., Tang L., Basturk O., Gönen M., Katz S., Do R.K., Epstein A.S., Momtaz P., Park W., Sugarman R., Varghese A.M., Won E., Desai A., Wei A.C., D'Angelica M.I., Kingham T.P., Mellman I., Merghoub T., Wolchok J.D., Sahin U., Türeci Ö., Greenbaum B.D., Jarnagin W.R., Drebin J., O'Reilly E.M., Balachandran V.P.* Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. Nature. 2023 Jun; 618(7963): 144-150.

5. *Huff A.L., Zaidi N.* Vaccine boosts T cells that target pancreatic tumours. Nature. 2023 Jun; 618(7963): 37-38.

6. *Hanahan D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7; 100(1): 57-70.

7. *Liu W., Wang Y., Bozi L.H.M., Fischer P.D., Jedrychowski M.P., Xiao H., Wu T., Darabedian N., He X., Mills E.L., Burger N., Shin S., Reddy A., Sprenger H.G., Tran N., Winther S., Hinshaw S.M., Shen J., Seo H.S., Song K., Xu A.Z., Sebastian L., Zhao J.J., Dhe-Paganon S., Che J., Gygi S.P., Arthanari H., Chouchani E.T.* Lactate regulates cell cycle by remodelling the anaphase promoting complex. Nature. 2023 Apr; 616(7958): 790-797.

8. *Perez M., Meier J.L.* Learning the metabolic language of cancer. Nature. 2023 Apr; 616(7958): 670-671.

9. *Imyanitov E.N., Kuligina E.S., Sokolenko A.P., Suspitsin E.N., Yanus G.A., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Aleksakhina S.N.* Hereditary cancer syndromes. World J Clin Oncol. 2023 Feb 24; 14(2): 40-68.

10. *Bergholz J.S., Wang Q., Wang Q., Ramseier M., Prakadan S., Wang W., Fang R., Kabraji S., Zhou Q., Gray G.K., Abell-Hart K., Xie S., Guo X., Gu H., Von T., Jiang T., Tang S., Freeman G.J., Kim H.J., Shalek A.K., Roberts T.M., Zhao J.J.* PI3Kβ controls immune evasion in PTEN-deficient breast tumours. Nature. 2023 May; 617(7959): 139-146.

11. *Ghebremedhin A., Varner J.A.* Enzyme lights dual fires to promote cancer. Nature. 2023 May; 617(7959): 42-43.

12. *Globig A.M., Zhao S., Roginsky J., Maltez V.I., Guiza J., Avina-Ochoa N., Heeg M., Araujo Hoffmann F., Chaudhary O., Wang J., Senturk G., Chen D., O'Connor C., Pfaff S., Germain R.N., Schalper K.A., Emu B., Kaech S.M.* The β_1-adrenergic receptor links sympathetic nerves to T cell exhaustion. Nature. 2023 Oct; 622(7982): 383-392.

13. *Zhu J., Naulaerts S., Boudhan L., Martin M., Gatto L., Van den Eynde B.J.* Tumour immune rejection triggered by activation of α2-adrenergic receptors. Nature. 2023 Jun; 618(7965): 607-615.

14. *Hausmann D., Hoffmann D.C., Venkataramani V., Jung E., Horschitz S., Tetzlaff S.K., Jabali A., Hai L., Kessler T., Azoŕin D.D., Weil S., Kourtesakis A., Sievers P., Habel A., Breckwoldt M.O., Karreman M.A., Ratliff M., Messmer J.M., Yang Y., Reyhan E., Wendler S., Löb C., Mayer C., Figarella K., Osswald M., Solecki G., Sahm F., Garaschuk O., Kuner T.,*

Koch P., Schlesner M., Wick W., Winkler F. Autonomous rhythmic activity in glioma networks drives brain tumour growth. Nature. 2023 Jan; 613(7942): 179-186.

15. *Deneen B.* Heartbeat of brain tumours targeted. Nature. 2023 Jan; 613(7942): 29-30.

16. *Abbosh C., Frankell A.M., Harrison T., Kisistok J., Garnett A., Johnson L., Veeriah S., Moreau M., Chesh A., Chaunzwa T.L., Weiss J., Schroeder M.R., Ward S., Grigoriadis K., Shahpurwalla A., Litchfield K., Puttick C., Biswas D., Karasaki T., Black J.R.M., Martínez-Ruiz C., Bakir M.A., Pich O., Watkins T.B.K., Lim E.L., Huebner A., Moore D.A., Godin-Heymann N., L'Hernault A., Bye H., Odell A., Roberts P., Gomes F., Patel A.J., Manzano E., Hiley C.T., Carey N., Riley J., Cook D.E., Hodgson D., Stetson D., Barrett J.C., Kortlever R.M., Evan G.I., Hackshaw A., Daber R.D., Shaw J.A., Aerts H.J.W.L., Licon A., Stahl J., Jamal-Hanjani M.; TRACERx Consortium; Birkbak N.J., McGranahan N., Swanton C.* Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. Nature. 2023 Apr; 616(7957): 553-562.

17. *Kotani D., Oki E., Nakamura Y., Yukami H., Mishima S., Bando H., Shirasu H., Yamazaki K., Watanabe J., Kotaka M., Hirata K., Akazawa N., Kataoka K., Sharma S., Aushev V.N., Aleshin A., Misumi T., Taniguchi H., Takemasa I., Kato T., Mori M., Yoshino T.* Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. Nat Med. 2023 Jan; 29(1): 127-134.

18. *Kim D., Herdeis L., Rudolph D., Zhao Y., Böttcher J., Vides A., Ayala-Santos C.I., Pourfarjam Y., Cuevas-Navarro A., Xue J.Y., Mantoulidis A., Bröker J., Wunberg T., Schaaf O., Popow J., Wolkerstorfer B., Kropatsch K.G., Qu R., de Stanchina E., Sang B., Li C., McConnell D.B., Kraut N., Lito P.* Pan-KRAS inhibitor disables oncogenic signalling and tumour growth. Nature. 2023 Jul; 619(7968): 160-166.

19. *O'Dwyer P.J., Gray R.J., Flaherty K.T., Chen A.P., Li S., Wang V., McShane L.M., Patton D.R., Tricoli J.V., Williams P.M., Iafrate A.J., Sklar J., Mitchell E.P., Takebe N., Sims D.J., Coffey B., Fu T., Routbort M., Rubinstein L.V., Little R.F., Arteaga C.L., Marinucci D., Hamilton S.R., Conley B.A., Harris L.N., Doroshow J.H.* The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology. Nat Med. 2023 Jun; 29(6): 1349-1357.

20. *Bland P., Saville H., Wai P.T., Curnow L., Muirhead G., Nieminuszczy J., Ravindran N., John M.B., Hedayat S., Barker H.E., Wright J., Yu L., Mavrommati I., Read A., Peck B., Allen M., Gazinska P., Pemberton H.N., Gulati A., Nash S., Noor F., Guppy N., Roxanis I., Pratt G., Oldreive C., Stankovic T., Barlow S., Kalirai H., Coupland S.E., Broderick R., Alsafadi S., Houy A., Stern M.H., Pettit S., Choudhary J.S., Haider S., Niedzwiedz W., Lord C.J., Natrajan R.* SF3B1 hotspot mutations confer sensitivity to PARP inhibition by eliciting a defective replication stress response. Nat Genet. 2023 Aug; 55(8): 1311-1323.

21. *Wilcox N., Dumont M., González-Neira A., Carvalho S., Joly Beauparlant C., Crotti M., Luccarini C., Soucy P., Dubois S., Nuñez-Torres R., Pita G., Gardner E.J., Dennis J., Alonso M.R., Álvarez N., Baynes C., Collin-Deschesnes A.C., Desjardins S., Becher H., Behrens S., Bolla M.K., Castelao J.E., Chang-Claude J., Cornelissen S., Dörk T., Engel C., Gago-Dominguez M., Guénel P., Hadjisavvas A., Hahnen E., Hartman M., Herráez B; SGBCC Investigators; Jung A., Keeman R., Kiechle M., Li J., Loizidou M.A., Lush M., Michailidou K., Panayiotidis M.I., Sim X., Teo S.H., Tyrer J.P., van der Kolk L.E., Wahlström C., Wang Q., Perry J.R.B., Benitez J., Schmidt M.K., Schmutzler R.K., Pharoah P.D.P., Droit A., Dunning A.M., Kvist A., Devilee P., Easton D.F., Simard J.* Exome sequencing identifies breast cancer susceptibility genes and defines the contribution of coding variants to breast cancer risk. Nat Genet. 2023 Sep; 55(9): 1435-1439.

22. *Sokolenko A.P., Moiseyenko F.V., Iyevleva A.G., Ivantsov A.O., Dolmatov G.D., Shelekhova K.V., Gulo E.V., Topal A.X., Artemieva E.V., Abduloeva N.H., Rysev N.A., Barsova D.A., Levchenko N.V., Volkov N.M., Egorenkov V.V., Moiseyenko V.M., Imyanitov E.N.* Discrimination between Complete versus Non-Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Therapy Using Ultrasensitive Mutation Analysis: A Proof-of-Concept Study in *BRCA1*-Driven Breast Cancer Patients. Int J Mol Sci. 2023 Jan 18; 24(3): 1870.

23. *Sokolenko A.P., Savonevich E.L., Ivantsov A.O., Raskin G.A., Kuligina E.S., Gorodnova T.V., Preobrazhenskaya E.V., Kleshchov M.A., Tiurin V.I., Mukhina M.S., Kotiv K.B., Shulga A.V., Kuznetsov S.G., Berlev I.V., Imyanitov E.N.* Rapid selection of BRCA1-proficient tumor cells during neoadjuvant therapy for ovarian cancer in BRCA1 mutation carriers. Cancer Lett. 2017 Jul 1; 397: 127-132.

© М.А. Красавина, В.М. Моисеенко, 2024
УДК 616-006.04-08-035
ББК 55.6-5
DOI: 10.31917/2501008

ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ: ВСЕГДА ЛИ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ КОРРЕКТНЫ?

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

М.А. Красавина, В.М. Моисеенко

OPTIMAL DOSAGE AND DURATION OF TREATMENT FOR PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS. ARE APPROVED GUIDELINES ALWAYS CORRECT?

М.А. Красавина
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.
В.М. Моисеенко
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

M.A. Krasavina
Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
V.M. Moiseenko
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov.

В последние годы крупный фармацевтический бизнес оказывает существенное влияние как на медицинское сообщество, так и на практическое здравоохранение в целом (в том числе в области онкологии). Это проявляется в манипулировании результатами клинических исследований, выборе суррогатных маркеров эффективности (время до прогрессирования, объективный ответ), которые далеко не всегда транслируются в увеличение выживаемости и/или улучшение качества жизни, навязывании медицинскому сообществу коммерчески предпочтительных подходов, регистрации препаратов в дозах и режимах, не всегда достаточно обоснованных. По-прежнему для оценки эффективности препаратов нового поколения (таргетных и иммунотерапевтических) используются подходы на основе максимально переносимой дозы (MTD), сформулированные для цитостатиков. Целесообразность такого подхода в связи с другими мишенями и отсутствием линейной зависимости доза-эффект вызывает сомнение. В настоящее время имеется большой объем предклинических и клинических данных, допускающих возможность применения иммунотерапии и таргетной терапии в низких дозах, с длительными интервалами между введениями и более короткими курсами лечения без ущерба для его эффективности. Необходима государственная поддержка для проведения широкомасштабных исследований для подтверждения клинической эффективности такого подхода и создание таких правовых условий, которые могли бы обеспечить повышенную ответственность фармацевтического бизнеса.

Ключевые слова: *лекарственная терапия, таргетная терапия, иммунотерапия, фармацевтический бизнес, дозирование, режимы.*

Recently pharmaceutical industry significantly influences medical community and healthcare system, especially in the oncology. It is notably expressed in manipulating clinical studies results, surrogate endpoints (profression-free survival, objective

responce rate) usage, not usually converting into overall survival or quality of life increasing, imposition of profitable approaches to the medical community, approval of unreasonable dosage regimes. For the noval anti-tumor drugs the old principle of maximum tolerated dose is still used despite its original development for cytostatic agents. This approach looks questionable for targeted or checkpoint inhibitors therapy in the absence of linear dose-efficacy curve. Nowadays we have a huge amount of preclinical and clinical data that suggest opportunity of low-dose targeted or immune therapy, with longer cycles of therapy and shorter treatment courses without loss of efficacy. It is essential to provide government support for further research and establish higher responsibility for pharmaceutical industry.

Key words: *medical oncology, targeted therapy, immune therapy, pharmaceutical industry, dosage, regimens.*

Принципы химиотерапии были сформулированы на заре лекарственного лечения злокачественных опухолей, в 1950–1960-е гг., и в то время они произвели революцию в онкологии, так как позволили излечивать некоторые из таких новообразований. Основополагающим для химиотерапии с тех пор и до наших дней стал принцип максимально переносимой дозы, который заключается в необходимости подведения максимальной дозы цитостатика в минимальный промежуток времени. Обычно таким минимальным промежутком является 21 день, что соответствует срокам репарации костного мозга, однако этот промежуток может быть сокращен до 14 дней при условии использования колониестимулирующих факторов.

Формулировке этого принципа предшествовали доклинические исследования *in vitro* и *in vivo*, в которых было установлено, что вероятность противоопухолевого ответа – это линейная функция, зависимая от дозы цитостатика [1]. Чем больше концентрация препарата в месте его действия, тем лучше производимый эффект. Однако при достижении чрезмерно большой дозы препарата он вызывает непереносимую системную токсичность, что является лимитирующим фактором. При этом дозировка препарата, находящаяся между минимальной эффективной дозой и максимально переносимой дозой, называется «терапевтическим окном» [2]. Терапевтическое окно для цитостатиков очень узкое, поэтому у большинства больных развиваются осложнения той или другой степени выраженности. Таким образом, на практике целью применения цитостатиков является введение такой дозы препарата, которая будет оказывать максимальный терапевтический эффект, не сопровождаясь при этом непереносимой токсичностью для пациента.

При этом лишь некоторые опухоли могут быть полностью излечены с помощью только цитостатической терапии. К ним в первую очередь относятся гематологические заболевания. Например, при лимфоме Ходжкина даже в случае неблагоприятного прогноза при применении полихимиотерапии двумя циклами режима eBEACOPP с последующими двумя циклами химиотерапии по схеме ABVD полный ответ достигается у 95,4% пациентов, а у 94,8% пациентов после 5 лет наблюдения не наблюдается прогрессирования болезни, и можно предполагать их излечение [3]. Похожая ситуация наблюдается и с неходжкинскими лимфомами, которые также высокочувствительны к лекарственной терапии, демонстрируя, например, в случае диффузной В-крупноклеточной лимфомы показатели общей выживаемости более 80% [4]. Среди солидных опухолей подобная чувствительность к лекарственной терапии отмечается у герминогенных опухолей, с пятилетней выживаемостью порядка 95% [5]. Но к сожалению, для большинства остальных солидных опухолей достижение полного излечения с помощью одной лишь лекарственной терапии при диссеминации процесса является практически невозможным, несмотря на постоянное совершенствование и расширение арсенала противоопухолевых препаратов. При этом теоретическая возможность излечения с помощью химиотерапии больных диссеминированными солидными опухолями существует, однако она крайне низка: например, в исследовании N9741 лишь у 10 из 1508 пациентов с колоректальным раком (0,7%) полный регресс сохранялся в течение 10 лет [6].

Поворотным моментом в клинической онкологии оказалось открытие контрольных точек иммунного ответа и возможности их ингибирования, за что Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзё получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2018 г. Новое направление иммунотерапии дало надежду на полное исцеление пациентов с различными онкологическими заболеваниями, которые ранее плохо поддавались лечению с помощью стандартной химиотерапии (например, такова меланома). В настоящий момент перечень препаратов, воздействующих на иммунную систему довольно широк: он включает в себя как и привычные анти-PD1 (Пембролизумаб, Ниволумаб), анти-PD-L1 (Атезолизумаб, Авелумаб) и анти-CTLA4 (Ипилимумаб) препараты, так и антитела против относительно новых мишеней иммунного ответа – например, анти-LAG-3-антитело (Релатлимаб) [7, 8]. При этом в клинических исследованиях II-III фазы в различных нозологиях установлены «стандартные» дозировки этих препаратов: фиксированные (например, 200 мг каждые 3 недели для Пембролизумаба, 480 мг каждые 4 недели для Ниволумаба) или рассчитываемые на 1 кг массы тела (например, 3 мг/кг каждые 2 недели для Ниволумаба) [9–11].

Мишенью для этих препаратов являются не опухолевые клетки, а клетки иммунной системы. Надежным критерием при подборе необходимой дозы, в данном случае, казалось бы, должна быть степень насыщения рецептора-мишени (в том числе на лимфоците). Однако на деле при определении терапевтической

дозы фармацевтические фирмы используют принцип максимально переносимой дозы – такой же, как при использовании цитостатиков, – и основанием для определения частоты введения препаратов служит не продолжительность связывания рецептора, а традиционное: «каждые две – три – четыре недели». Как будет показано ниже, ничем иным, кроме преследования коммерческих интересов, это объяснить невозможно.

Исследование этих препаратов уже в I фазе показало, что низкие дозы блокаторов контрольных точек иммунного ответа демонстрировали как противоопухолевый эффект, так и полное насыщение рецептора-мишени. Например, в исследовании I фазы анти-PD1 ингибитора MDX-1106 (Ниволумаба) процент связывания с рецептором PD-1 на циркулирующих CD3 Т-лимфоцитах у пациентов с рефрактерными солидными опухолями существенно не различался при применении различных доз препарата от 0,3 мг/кг до 10 мг/кг [12, 13]. При этом насыщение рецептора сохранялось в течение 80 дней (!), несмотря на снижение уровня препарата в плазме [14].

Интерес представляет также публикация C. Peer et al., посвященная оптимальному дозированию Атезолизумаба. Авторы установили, что стандартная дозировка Атезолизумаба, 1200 мг каждые 3 недели, приводит к многократному превышению той концентрации препарата в плазме, которая в действительности необходима для поддержания связывания с рецепторами (6 мкг/мл). С помощью технологий компьютерного моделирования исследователям удалось установить альтернативный режим дозирования с двумя фиксированными нагрузочными дозами по 840 мг каждые 6 недель, что позволяло достичь целевой концентрации препарата в плазме, в то же время снизив вероятность появления иммуноопосредованных побочных реакций [15].

Фармакодинамические показатели также конвертируются и в клинически значимую противоопухолевую активность иммунотерапии при использовании ее в более низких дозах. В исследовании I фазы частота объективных ответов у пациентов с распространенными солидными опухолями, которые получали Ниволумаб в дозировке от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, существенно не различалась. При меланоме введение дозы препарата 0,1 мг/кг привело к частоте объективных ответов в 35% случаев, а дозы 10 мг/кг – к 20% [16]. Та же тенденция была отмечена и в упомянутой выше работе S. Topalian et al.: у пациентов с меланомой авторы регистрировали объективные регрессы при дозировке 0,1 мг/кг в 29% случаев, а при 10 мг/кг – в 20%. Данные результаты транслировались и в показатели выживаемости – при использовании дозировки Ниволумаба 0,1 мг/кг время без прогрессирования в 24 недели составляло 40%, при 10 мг/кг – 30% [13].

Помимо данных из ранних фаз исследований иммуноонкологических препаратов, есть также новые рандомизированные исследования, в которых прицельно изучали клиническую эффективность низких доз ингибиторов контрольных точек. К ним относится работа V.M. Patil et al., в которой изучался эффект добавления Ниволумаба в дозировке 20 мг каждые 3 недели к комбинации перорального Метотрексата с Целекоксибом и Эрлотинибом у пациентов с опухолями головы и шеи, большинство из которых были резистентны к препаратам платины. При этом добавление низких доз Ниволумаба привело к значимому улучшению показателей общей выживаемости – однолетняя общая выживаемость в группе с Ниволумабом составила 43,4% против 16,3% в группе контроля (p=0,036), а медиана общей выживаемости составила 10,1 месяцев против 6,7 месяцев в группе контроля [17]. Полученные показатели выживаемости соотносятся с таковыми в исследованиях, где использовались стандартные дозы иммунотерапии: в исследовании CheckMate 141 с применением Ниволумаба в дозе 3 мг/кг медиана общей выживаемости в группе Ниволумаба составила 7,5 месяцев против 5,1 месяцев в группе контроля, а в исследовании KEYNOTE-040, где применялся Пембролизумаб в стандартной дозе 200 мг каждые 3 недели, медиана общей выживаемости составила 8,4 месяца в группе иммунотерапии против 6,9 месяцев в группе контроля [18, 19].

В обзоре N. Rathinasamy et al. обсуждалась возможность применения низких доз ингибиторов контрольных точек в комбинации с химиотерапией в неоадъювантном режиме при опухолях полости рта с учетом возможного синергетического или аддитивного эффекта иммунотерапии и химиотерапии. При этом авторы подчеркнули, что низкие дозировки иммунотерапевтического агента в пределах 0,1–0,3 мг/кг демонстрируют высокую активность и продолжительное связывание с рецептором [20].

Таким образом, вышеприведенные литературные данные свидетельствуют о том, что в отличие от стандартной химиотерапии, эффективность иммунотерапии не является дозозависимой, не снижается при редуцировании дозы препарата, и кривая «доза-эффект» в данном случае носит нелинейный характер. Поэтому для выбора оптимального дозового режима некорректно использовать принципы максимально переносимой дозы, а также интервала для введения препарата.

Итак, возможность применения низких доз ИКТ теоретически уже обоснована. В дальнейшем представляется целесообразным провести масштабные рандоминизированные исследования с прямым сопоставлением эффективности низких и стандартных доз препаратов. Дополнительным аргументом в пользу этого предложения является высокая стоимость подобных лекарственных средств и малая их доступность, характерная сегодня не только для развивающихся, но и для развитых стран. Подтверждение «нулевой гипотезы» открыло бы перед врачебным

сообществом широкие перспективы, повысило бы эффективность проводимого лечения и многократно увеличило бы число пациентов, для которых препараты ИТК стали бы доступными без чрезмерной финансовой токсичности.

Применение препаратов в более низких – по сравнению со общепринятыми, – дозировках представляется возможным не только в отношении иммунотерапии. В исследованиях I фазы EGFR-ингибитора Гефитиниба также высказывалось утверждение, что оптимальной дозой этого препарата является лишь та, что приводит к полному ингибированию тирозинкиназы. При этом ожидалось, что она не обязательно будет равна максимально переносимой дозе, как то характерно для цитостатических препаратов. В исследовании I фазы J. Baselga et al., где Гефитиниб использовался в дозах от 150 до 1000 мг, противоопухолевый эффект наблюдался на всех уровнях доз, начиная уже со 150 мг [21]. Эти данные подтверждаются и в другом исследовании I фазы R. Herbst et al., где противоопухолевая активность Гефитиниба была зафиксирована уже при дозировке 150 мг в сутки, а частота противоопухолевого эффекта одновременно с увеличением дозы препарата не увеличивалась – максимальным достигнутым клиническим результатом на всех вариантах дозирования была стабилизация процесса [22].

Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что и для EGFR-ингибиторов противоопухолевый эффект терапии не зависит от дозировки препарата и непосредственной его концентрации в плазме, а определяется степенью подавления активности тирозинкиназы (фермента-мишени).

В ряде случаев эффективная концентрация препарата может зависеть не только от стандартной массы тела или функции паренхиматозных органов, но и от особенностей питания (что также не всегда учитывалось фармацевтическими компаниями при регистрации препарата). Любопытным примером этого является Абиратерон – антиандрогенный препарат, применяемый в лечении рака предстательной железы. Ученые установили, что дозировка этого лекарственного средства зависит от характера и времени приема пищи. В оригинальном исследовании J.S. de Bono et al., на основании которого Абиратерон и был одобрен FDA для кастрат-резистентного рака предстательной железы, препарат принимался в дозировке 1000 мг в сутки как минимум за 1 час до или через 2 часа после приема пищи совместно с Преднизолоном перорально 2 раза в сутки [23]. Данная дозировка Абиратерона является стандартной. В то же время в ряде исследований (например, в работах K.N. Chi et al. или G. Attard et al), приведены доказательства того, что прием Абиратерона совместно с приемом жирной пищи резко (в 4,4 раза!) увеличивает концентрацию препарата в плазме крови, после чего фармакокинетические кривые практически не отличаются от применения стандартных доз [24, 25]. На основании этих данных была выдвинута гипотеза, что прием Абиратерона в дозировке 250 мг в сутки совместно с приемом жирной пищи позволяет достичь концентрации препарата в плазме, сопоставимой с приемом стандартной дозировки препарата на голодный желудок. Это предположение было затем протестировано в исследовании II фазы R.Z. Szmulewitz et al, в котором прием Абиратерона в низких дозах привел к снижению уровня ПСА более чем на 50% в течение 12 недель терапии у 58% пациентов против 50% в группе стандартного режима терапии. При этом продолжительность ответа на терапию также значимо не отличалась, а время до прогрессирования составило 8,6 месяцев в обеих группах [26]. С учетом высокой терапевтической активности и не менее высокой стоимости препарата такие результаты представляются чрезвычайно важными. Обратим особое внимание на стоимостный фактор: сегодня именно он препятствует тому, чтобы препарат получили все пациенты, нуждающиеся в нем.

Рекомендуемая продолжительность терапии – это отдельная и тоже крайне важная проблема. Она касается прежде всего адъювантного лечения, когда у маркеры эффективности врачей фактически отсутствуют, что вынуждает их соблюдать время лечения, установленное стандартом. Между тем его внятного теоретического обоснования до сих пор нет. Например, широко известен ряд попыток сократить продолжительность стандартной адъюватной терапии Трастузумабом в течение 1 года после радикального лечения HER2-положительного рака молочной железы. В исследовании SOLD авторы пытались доказать, что адъювантная терапия, проводившаяся в течение 9 недель, с точки зрения показателей выживаемости не хуже лечения, которое длилось 12 месяцев. Нулевая гипотеза формально не была подтверждена статистически (p>0,05), однако все же стало очевидно, что абсолютная разница в показателях выживаемости, в особенности пятилетней выживаемости без отдаленного прогрессирования (93,2% в группе 9 недель терапии против 94,2% в группе стандартной терапии) и пятилетней общей выживаемости (94,7% в экспериментальной группе против 95,9% в группе стандартной терапии) свидетельствует об обратном [27]. Схожая судьба постигла и исследование Short-HER, где также тестировали non-inferiority девять недель терапии Трастузумабом в адъювантном режиме по сравнению со стандартным одним годом лечения, и также не смогли статистически подтвердить нулевую гипотезу при практически не отличающихся абсолютных показателях пятилетней общей выживаемости 95,2% в группе стандартной терапии против 95,0% в группе экспериментального лечения. При этом авторы обращают внимание на значимое снижение частоты кардиологических осложнений у пациенток в группе более с коротким курсом терапии Трастузумабом [28]. Десятилетние результаты наблюдения за

пациентами, опубликованные в 2023 г., по мнению авторов, по-прежнему не смогли доказать изначальную статистическую гипотезу, однако показали, что наибольшее преимущество от назначения одного года адъювантной терапии Трастузумабом получают пациентки с высоким риском прогрессирования (N4+), а у пациенток с низким или промежуточным риском прогрессирования (N0/N1–3) различия в показателях выживаемости между двумя режимами терапии являются незначительными [29].

H. Earl et al. провели метаанализ пяти рандомизированных исследований с дизайном non-inferiority с целью определения оптимальной продолжительности адъювантного лечения Трастузумабом. Авторами было установлено, что 6 месяцев терапии Трастузумабом статически не хуже, чем 1 год терапии. В то же время для девяти недель адъювантного лечения никаких преимуществ не было установлено [30].

Рассматривая другие варианты адъювантной терапии при локализованном раке молочной железы, можно обратить внимание на обновленные результаты исследования NATALEE, представленные в 2023 г. Дизайн исследования предполагал прием Рибоциклиба пациентками, начиная со стадии IIA, в течение трех лет (!) в комбинации с эндокринной терапией. Согласно результатам, безрецидивная выживаемость составила 92,9% в группе Рибоциклиба против 90,2% в группе гормонотерапии со снижением риска в 25%. Таким образом, лишь одна из пятидесяти пациенток выигрывала от назначения длительной терапии, чреватой серьезными побочными эффектами (в первую очередь, нейтропенией), да к тому же еще и чрезвычайно дорогостоящей. Отметим, что 19,5% пациенток в исследовании досрочно прервали лечение ввиду нежелательных явлений [31].

Все вышеперечисленные факты нельзя объяснить ничем иным, кроме интересов фармацевтических фирм, которые стремятся к увеличению сбыта своей продукции и способствуют увеличению расхода препаратов, даже несмотря на отсутствие реального эффекта от них и все потенциальные риски. Таким образом они лишь манипулируют медицинским сообществом.

Главными целями противоопухолевого лечения диссеминированных солидных опухолей являются увеличение общей выживаемости и/или улучшение качества жизни. Все остальные показатели (частота объективных эффектов, время до прогрессирования и др.) имеют второстепенное значение и могут использоваться только в том случае, если они коррелируют с вышеуказанными.

Однако за последние 25 лет в мире клинических исследований произошли кардинальные изменения: если до 2000 г. 90% исследований проводились академическими институтами и только 10% приходилось на фармфирмы, то сейчас наблюдается диаметрально противоположная ситуация. Это не могло не привести к коренным изменениям и в определении конечных точек, акцент в которых сегодня делается на суррогатных маркерах выживаемости с целью быстрого получения доказательств эффективности [34].

В ретроспективном когортном исследовании 2017 г. C. Davis et al. анализировались препараты, одобренные Европейским агентством лекарственных средств (EMA) за 2009–2013 гг. Выяснилось, что из 48 противоопухолевых препаратов, разрешенных за это время по 68 показаниям, значимое преимущество по показателям общей выживаемости наблюдалось только по 24 показаниям (35%). При этом медиана улучшения общей выживаемости составила только 2,7 месяца (!). Минимальным показателем был 1, максимальным – 5,8 месяцев. Качество жизни при этом улучшилось только при 7 из 68 показаний (<10%).

Из разрешенных к применению препаратов в постмаркетинговый период только 35 показаний (51%) продемонстрировали в реальной клинической практике значимые улучшения в показателях общей выживаемости или качества жизни [32].

D.T. Michaeli et al. в своем недавнем анализе, посвященном регистрации новых противоопухолевых препаратов с 2003 по 2021 гг. показали, что из 374 показаний, одобренных FDA за этот период, лишь 31% был достоверно ассоциирован с улучшением общей выживаемости [33].

Отдельно обращает на себя внимание тенденция к ускоренному одобрению препаратов FDA. Периодически в новостном поле наблюдаются случаи, когда препарат сначала получал ускоренное одобрение благодаря результатам ранних фаз клинических исследований, а затем эти результаты не подтверждались в более крупных исследованиях III фазы, посвященных сравнению со стандартной терапией. Это нередко приводило к отзыву препарата с рынка, что и случилось, к примеру, с препаратом Оларатумаб, предназначенным для лечения мягкотканных сарком [35]. Тем не менее за короткий период времени фирма-производитель все же успела заработать 500 миллионов долларов.

В массовом сознании сложился стереотип, будто противоопухолевые препараты имеют высокую стоимость в связи с колоссальными затратами производителей на предклинической и клинической фазах исследования [36]. Однако, как свидетельствуют результаты экономического анализа, инвестиции в фармацевтическую индустрию в области онкологии являются крайне выгодными: их окупаемость в среднем равна 551,3%, а для иммунотерапевтических препаратов – и вовсе 3500% [37]. Но несмотря на огромные финансовые вложения в фармацевтическую индустрию, нельзя дать гарантии, что они конвертируются в ощутимые преимущества для пациентов. Например, в исследовании J.C. Paggio et al. была выявлена даже негативная корреляция между стоимостью лечения и его эффективностью [38].

В анализе R.D. Chow et al. была предпринята попытка сравнить объем средств, направленных на лечение онкологических пациентов со смертностью от рака в развитых странах. В результате никакой корреляции между затраченными расходами и смертностью обнаружено не было: например, в США – а это страна с наибольшими в мире затратами в сфере противоопухолевого лечения, – показатель смертности оказался выше по сравнению, например, с Италией, расходы которой в этой отрасли здравоохранения едва ли не в 3 раза меньше [39].

Тем временем ситуация в мировой экономике сегодня такова, что даже страны-лидеры сталкиваются с увеличением нагрузки на здравоохранение в условиях ограниченных ресурсов. В связи с этим M. Ratain et al. предлагают в своей статье концепцию новой дисциплины – интервенционной фармакоэкономики, в рамках которой осуществлялись бы поиски способов решительно сократить расходы на лекарственные препараты без потери эффективности лечения. Авторы предлагают четыре варианта действий, примеры которых обсуждались выше: это снижение дозировок препаратов и частоты их введения, сокращение продолжительности курса лечения, а также замена препаратов на более дешевые эквиваленты, но столь же эффективные [40]. Разумеется, внедрение такой стратегии потребует согласованных действий политических и экономических регуляторных органов, среди которых особенно важной будет поддержка проведения исследований, посвященных снижению дозы или частоты введения препаратов.

Подводя итог, нелишне процитировать выводы из критической статьи Richard L. Schilsky, в которой он сравнивал новые препараты в терапии рака с голым королем из сказки Ганса Христиана Андерсена [41].

Очевидно, что регуляторные органы должны усиливать контроль за препаратами, представляемыми для регистрации, и создавать такие правовые условия, при которых сама фармацевтическая индустрия должна быть заинтересована в том, чтобы предоставлять не только статистически, но и клинически значимые результаты.

Список литературы

1. *Lieu C.H., et al.* From Bench to Bedside: Lessons Learned in Translating Preclinical Studies in Cancer Drug Development // JNCI Journal of the National Cancer Institute. – 2013. – Vol. 105, № 19. – P. 1441–1456.
2. *Ritter J.M., et al.* Rang & Dale's Pharmacology. – 2023. – ISSUE 10.
3. Tresckow B. von *et al.* Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30, № 9. – P. 907–913.
4. Cunningham D.*, et al.* Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles // The Lancet. – 2013. – Vol. 381, № 9880. – P. 1817–1826.
5. Cancer Stat Facts: Testicular Cancer. – [Electronic source]. – URL: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html. Accessed at: 15.02.2024.
6. *Goldberg R.M., et al.* NCCTG Study N9741: Leveraging Learning from an NCI Cooperative Group Phase III Trial // Oncologist. – 2009. – Vol. 14, № 10. – P. 970–978.
7. *Galluzzi L., et al.* Classification of current anticancer immunotherapies // Oncotarget. – 2014. – Vol. 5, № 24. – P. 12472–12508.
8. *Tawbi H.A., et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma // New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386, № 1. – P. 24–34.
9. *André T., et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383, № 23. – P. 2207–2218.
10. *Kirkwood J.M., et al.* Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial // Nat Med. – 2023. – Vol. 29, № 11. – P. 2835–2843.
11. *Motzer R.J., et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378, № 14. – P. 1277–1290.
12. *Brahmer J.R., et al.* Phase I Study of Single-Agent Anti–Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates // Journal of Clinical Oncology. 2010. – Vol. 28, № 19. – P. 3167–3175.
13. *Topalian S.L., et al.* Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer // New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 366, № 26. – P. 2443–2454.
14. *Patel A., Goldstein D.A., Tannock I.F.* Improving access to immunotherapy in low-and middle-income countries // Annals of Oncology. – 2022. – Vol. 33, № 4. – P. 360–361.
15. *Peer C.J., et al.* In Silico Re-Optimization of Atezolizumab Dosing Using Population Pharmacokinetic Simulation and Exposure–Response Simulation // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2023. – Vol. 63, № 6. – P. 672–680.
16. *Agrawal S., et al.* Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy // J Immunother Cancer. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 72.

17. *Patil V.M., et al.* Low-Dose Immunotherapy in Head and Neck Cancer: A Randomized Study // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 2. – P. 222–232.

18. *Ferris R.L., et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 375, № 19. – P. 1856–1867.

19. *Cohen E.E.W., et al.* Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study // The Lancet. – 2019. – Vol. 393, № 10167. – P. 156–167.

20. *Rathinasamy N., Muthu S., Krishnan A.* Low-dose immunotherapy as a potentiator to increase the response with neo-adjuvant chemotherapy in oral cancers // World J Clin Cases. – 2023. – Vol. 11, № 17. – P. 3976–3979.

21. *Baselga J., et al.* Phase I Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Trial of ZD1839, a Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Five Selected Solid Tumor Types // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – Vol. 20, № 21. – P. 4292–4302.

22. *Herbst R.S., et al.* Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor ZD1839 Is Generally Well-Tolerated and Has Activity in Non–Small-Cell Lung Cancer and Other Solid Tumors: Results of a Phase I Trial // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – Vol. 20, № 18. – P. 3815–3825.

23. *Bono J.S. de, et al.* Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364, № 21. – P. 1995–2005.

24. *Attard G., et al.* Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26, № 28. – P. 4563–4571.

25. *Chi K.N., et al.* Food effects on abiraterone pharmacokinetics in healthy subjects and patients with metastatic castration-resistant prostate cancer // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2015. – Vol. 55, №. 12. – P. 1406–1414.

26. *Szmulewitz R.Z., et al.* Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36, № 14. – P. 1389–1395.

27. *Joensuu H., et al.* Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4, № 9. – P. 1199.

28. *Conte P., et al.* Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study // Annals of Oncology. – 2018. – Vol. 29, № 12. – P. 2328–2333.

29. *Conte P., et al.* Nine-Week Versus One-Year Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: 10-Year Update of the ShortHER Phase III Randomized Trial // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 32. – P. 4976–4981.

30. *Earl H.M., et al.* LBA11 Individual patient data meta-analysis of 5 non-inferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer // Annals of Oncology. – 2021. – Vol. 32. – P. S1283.

31. *Hortobagyi G., Stroyakovsky D., Yardley D., et al.* Ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2− early breast cancer // San Antonio Breast Cancer Symposium. – 2023. Abstract GS03-03. Presented December 8, 2023.

32. *Davis C., et al.* Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13 // BMJ. – 2017. – P. j4530.

33. *Michaeli D.T., Michaeli T.* Overall Survival, Progression-Free Survival, and Tumor Response Benefit Supporting Initial US Food and Drug Administration Approval and Indication Extension of New Cancer Drugs, 2003–2021 // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, № 35. – P. 4095–4106.

34. *Paggio J.C. Del, et al.* Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7, № 5. – P. 728.

35. *Tap W.D., et al.* Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1266.

36. *Ringel M.S., et al.* Breaking Eroom's Law // Nat Rev Drug Discov. – 2020. – Vol. 19, № 12. – P. 833–834.

37. *Henderson R.H., et al.* Delivering the precision oncology paradigm: reduced R&D costs and greater return on investment through a companion diagnostic informed precision oncology medicines approach // J Pharm Policy Pract. – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 84.

38. *Paggio J.C. Del, et al.* Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18, № 7. – P. 887–894.

39. *Chow R.D., Bradley E.H., Gross C.P.* Comparison of Cancer-Related Spending and Mortality Rates in the US vs 21 High-Income Countries // JAMA Health Forum. – 2022. – Vol. 3, № 5. – P. e221229.

40. *Ratain M.J., Goldstein D.A., Lichter A.S.* Interventional Pharmacoeconomics–A New Discipline for a Cost-Constrained Environment // JAMA Oncol. – 2019. – Vol. 5, № 8. – P. 1097.

41. *Schilsky R.L., Schnipper L.E.* Hans Christian Andersen and the Value of New Cancer Treatments // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2018. – Vol. 110, № 5. – P. 441–442.

References

1. *Lieu C.H., Tan A.C., Leong S., Diamond J.R., Eckhardt S.G.* From Bench to Bedside: Lessons Learned in Translating Preclinical Studies in Cancer Drug Development. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2013; 105(19): 1441-1456. Doi: 10.1093/jnci/djt209.
2. *Ritter J.M.* Rang & Dale's Pharmacology. 2023; 10.
3. *von Tresckow B., Plütschow A., Fuchs M., et al.* Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial. Journal of Clinical Oncology. 2012; 30(9): 907-913. Doi: 10.1200/jco.2011.38.5807.
4. *Cunningham D., Hawkes E.A., Jack A., et al.* Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. The Lancet. 2013; 381(9880): 1817-1826. Doi: 10.1016/s0140-6736(13)60313-x.
5. Cancer of the Testis – Cancer Stat Facts. SEER. Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html. Accessed at: 15.02.2024.
6. *Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F., et al.* NCCTG Study N9741: Leveraging Learning from an NCI Cooperative Group Phase III Trial. The Oncologist. 2009; 14(10): 970-978. Doi: 10.1634/theoncologist.2009-0175.
7. *Galluzzi L., Vacchelli E., Pedro J.M.B.S., et al.* Classification of current anticancer immunotherapies. Oncotarget. 2014; 5(24): 12472-12508. Doi: 10.18632/oncotarget.2998.
8. *Tawbi H.A., Schadendorf D., Lipson E.J., et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine. 2022; 386(1): 24-34. Doi: 10.1056/nejmoa2109970.
9. *André T., Shiu K.K., Kim T.W., et al.* Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2020; 383(23): 2207-2218. Doi: 10.1056/nejmoa2017699.
10. *Kirkwood J.M., Del Vecchio M., Weber J., et al.* Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. Nature Medicine. Published online October 16, 2023: 1-9. Doi: 10.1038/s41591-023-02583-2.
11. *Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., et al.* Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2018; 378(14): 1277-1290. Doi: 10.1056/nejmoa1712126.
12. *Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., et al.* Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010; 28(19): 3167-3175. Doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609.
13. *Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., et al.* Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti–PD-1 Antibody in Cancer. New England Journal of Medicine. 2012; 366(26): 2443-2454. Doi: 10.1056/nejmoa1200690.
14. *Patel A., Goldstein D.A., Tannock I.F.* Improving access to immunotherapy in low- and middle-income countries. Annals of Oncology. 2022; 33(4): 360-361. Doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.003.
15. *Peer C.J., Schmidt K.T., Oluwatobi Arisa, et al.* In Silico Re-Optimization of Atezolizumab Dosing Using Population Pharmacokinetic Simulation and Exposure–Response Simulation. The Journal of Clinical Pharmacology. 2023; 63(6): 672-680. Doi: 10.1002/jcph.2203.
16. *Agrawal S., Feng Y., Roy A., Kollia G., Lestini B.* Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2016; 4(1). Doi: 10.1186/s40425-016-0177-2.
17. *Patil V.M., Noronha V., Menon N., et al.* Low-Dose Immunotherapy in Head and Neck Cancer: A Randomized Study. Journal of Clinical Oncology. 2023; 41(2): 222-232. Doi: 10.1200/jco.22.01015.
18. *Ferris R.L., Blumenschein G., Fayette J., et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. New England Journal of Medicine. 2016; 375(19): 1856-1867. Doi: 10.1056/nejmoa1602252.
19. *Cohen E.E.W., Soulières D., Le Tourneau C., et al.* Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet (London, England). 2019; 393(10167): 156-167. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
20. *Narmadha Rathinasamy, Sathish Muthu, Krishnan A.* Low-dose immunotherapy as a potentiator to increase the response with neo-adjuvant chemotherapy in oral cancers. World Journal of Clinical Cases. 2023; 11(17): 3976-3979. Doi: 10.12998/wjcc.v11.i17.3976.
21. *Baselga J., Rischin D., Ranson M., et al.* Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002; 20(21): 4292-4302. Doi: 10.1200/JCO.2002.03.100.
22. *Herbst R.S., Maddox A.M., Rothenberg M.L., et al.* Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002; 20(18): 3815-3825. Doi: 10.1200/JCO.2002.03.038.
23. *de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., et al.* Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2011; 364(21): 1995-2005. Doi: 10.1056/nejmoa1014618.

24. *Attard G., Reid A.H.M., Yap T.A., et al.* Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven. Journal of Clinical Oncology. 2008; 26(28): 4563-4571. Doi: 10.1200/jco.2007.15.9749.

25. *Chi K.N., Spratlin J.L., Kollmannsberger C., et al.* Food effects on abiraterone pharmacokinetics in healthy subjects and patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. The Journal of Clinical Pharmacology. 2015; 55(12): 1406-1414. Doi: 10.1002/jcph.564.

26. *Szmulewitz R.Z., Peer C.J., Ibraheem A., et al.* Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2018; 36(14): 1389-1395. Doi: 10.1200/jco.2017.76.4381.

27. *Joensuu H., Fraser J., Wildiers H., et al.* Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. JAMA Oncology. 2018; 4(9): 1199. Doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1380.

28. *Conte P., Frassoldati A., Bisagni G., et al.* Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study‡. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2018; 29(12): 2328-2333. Doi: 10.1093/annonc/mdy414.

29. *Conte P., Bisagni G., Piacentini F., et al.* Nine-Week Versus One-Year Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: 10-Year Update of the ShortHER Phase III Randomized Trial. Journal of Clinical Oncology. 2023; 41(32): 4976-4981. Doi: 10.1200/jco.23.00790.

30. *Earl H.M., et al.* LBA11 Individual patient data meta-analysis of 5 non-inferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer. Annals of Oncology. 2021; 32: S1283.

31. *Hortobagyi G., Stroyakovsky D., Yardley D., et al.* Ribociclib + nonsteroidal aromatase inhibitor as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2–early breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2023. Abstract GS03-03. Presented December 8, 2023.

32. *Davis C., Naci H., Gurpinar E., Poplavska E., Pinto A., Aggarwal A.* Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ. 2017; 359: j4530. Doi: 10.1136/bmj.j4530.

33. *Michaeli D.T., Michaeli T.* Overall Survival, Progression-Free Survival, and Tumor Response Benefit Supporting Initial US Food and Drug Administration Approval and Indication Extension of New Cancer Drugs, 2003-2021. Journal of Clinical Oncology. Published online August 3, 2022. Doi: 10.1200/jco.22.00535.

34. *Del Paggio J.C., Berry J.S., Hopman W.M., et al.* Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology. JAMA Oncology. 2021; 7(5): 728. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0379.

35. *Tap W.D., Wagner A.J., Schöffski P., et al.* Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas. JAMA. 2020; 323(13): 1266-1266. Doi: 10.1001/jama.2020.1707.

36. *Ringel M.S., Scannell J.W., Baedeker M., Schulze U.* Breaking Eroom's Law. Nature Reviews Drug Discovery. 2020; 19(12): 833-834. Doi: 10.1038/d41573-020-00059-3.

37. *Henderson R., French D., Stewart E., et al.* Delivering the precision oncology paradigm: reduced R&D costs and greater return on investment through a companion diagnostic informed precision oncology medicines approach. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice. 2023; 16(1). Doi: 10.1186/s40545-023-00590-9.

38. *Del Paggio J.C., Sullivan R., Schrag D., et al.* Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. The Lancet Oncology. 2017; 18(7): 887-894. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30415-1.

39. *Chow R.D., Bradley E.H., Gross C.P.* Comparison of Cancer-Related Spending and Mortality Rates in the US vs 21 High-Income Countries. JAMA Health Forum. 2022; 3(5): e221229. Doi: 10.1001/jamahealthforum.2022.1229.

40. *Ratain M.J., Goldstein D.A., Lichter A.S.* Interventional Pharmacoeconomics–A New Discipline for a Cost-Constrained Environment. JAMA Oncology. 2019; 5(8): 1097. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1341.

41. *Schilsky R.L., Schnipper L.E.* Hans Christian Andersen and the Value of New Cancer Treatments. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2017; 110(5): 441-442. Doi: 10.1093/jnci/djx261.

© А.И. Семёнова, 2024
УДК 616.62-006-08
ББК 56.965.6-5
DOI: 10.31917/2501017

ВОЗМОЖНО ЛИ УВЕЛИЧИТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМИ ОПУХОЛЯМИ? (ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ С УВЕЛИЧЕНИЕМ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ, КРИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

А.И. Семёнова

IS IT POSSIBLE TO GET SURVIVAL BENEFIT IN ADVANCED MALIGNANT TUMORS? (DATA FROM TRIALS, CRITICAL ASPECTS)

А.И. Семёнова
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 68.
A.I. Semenova
MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, St. Petersburg, Leningradskaya str., 68.

Метастатический уротелиальный рак (УР) является высокоагрессивной злокачественной опухолью с плохим прогнозом. Вплоть до настоящего времени стандартом первой линии лекарственной терапии являлись платиносодержащие режимы химиотерапии. Результаты двух крупных рандомизированных исследований III фазы изменяют существующие стандарты лекарственного лечения распространенного УР. Комбинация Ниволумаба и цисплатинсодержащего дуплета цитостатиков с поддерживающей терапией Ниволумабом (исследование CheckMate 901), опровергая негативные результаты исследований KEYNOTE-361 и IMvigor 130, демонстрирует увеличение общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Комбинация Энфортумаба ветодина (ЭВ) и Пембролизумаба в качестве первой линии лекарственной терапии (исследование EV-302) обеспечивает значительное улучшение показателей ОВ и ВБП как в общей популяции больных, так и в подгруппах. Эти результаты позволяют расценивать комбинацию ЭВ и Пембролизумаба в качестве нового стандарта у больных распространенным УР, не получавших ранее системного лечения.

Ключевые слова: *уротелиальный рак, ингибиторы иммунных точек контроля, энфортумаб ветодин.*

Metastatic urothelial carcinoma (UC) remains an aggressive disease with low survival rates. Platinum-based chemotherapy has remained the standard of care in the first-line setting for decades. Data from two randomized phase III studies are considered as a practice-changing options. After the negative results of the KEYNOTE-361 and IMvigor 130 trials, the combination of nivolumab with platinum-based chemotherapy followed by nivolumab maintenance (the CheckMate 901 trial) has demonstrated improvement in both overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). The combination of enfortumab vetodin (EV) and pembrolizumab in the first-line setting (the EV-302 study) significantly prolonged PFS and OS in the overall population and in all subgroups. These results support EV and pembrolizumab combination as a new standard in previously untreated locally advanced and metastatic UC.

Key words: *urothelial carcinoma, immune checkpoint inhibitors, enfortumab vetodin.*

Введение

Эффективное лечение метастатического уротелиального рака на протяжении многих лет является одной из наиболее сложных и требующих решения проблем современной терапевтической онкологии. Высокоагрессивный характер УР определяет прогрессирование заболевания

практически у половины больных, подвергшихся ранее радикальному хирургическому лечению в объеме цистэктомии. Кроме того, до 7–10% пациентов имеют местнораспространенный и метастатический опухолевый процесс при первичном обращении и установлении диагноза [1].

На протяжении последних двух-трех десятилетий «золотым стандартом» первой линии лекарственной терапии диссеминированного УР являются платиносодержащие комбинации цитостатиков, в первую очередь дуплет Гемцитабина и Цисплатина (GP). Данный режим обеспечивает достижение объективных ответов (ОО) у 40–60% пациентов, однако длительность эффекта не превышает 7–8 месяцев, а медиана общей выживаемости – 13–15 месяцев [2].

Помимо недостаточной эффективности, терапевтические возможности первой линии лекарственной терапии распространенного УР ограничены критериями т.н. «пригодности» к назначению Цисплатина, к которым относятся скорость клубочковой фильтрации ≥60 мл/мин., состояние пациента по шкале ECOG≤1 балла, отсутствие потери слуха и/или периферической нейропатии ≥2 ст., а также признаков хронической сердечной недостаточности III–IV класса по классификации NYHA [3].

От 30% до 55% больных метастатическим УР имеют противопоказания к применению Цисплатина, являясь кандидатами для химиотерапии с включением Карбоплатина, обладающего значительно меньшей эффективностью (частота ОО 36–42%, медиана выживаемости без прогрессирования 6,3–7,1 месяца). Неудовлетворенность результатами лечения пациентов, непригодных к назначению Цисплатина, усугубляется и тем фактом, что более половины от их числа не смогут получить лекарственную терапию второй и последующих линий из-за тяжести состояния, обусловленного как дальнейшим прогрессированием УР, так и отягощенным коморбидным статусом [4].

Биология УР, помимо агрессивности процесса, определяет его высокую чувствительность к иммуномодулирующим воздействиям. Многочисленные клинические исследования последних лет доказали возможность определенной коррекции противоопухолевого иммунного ответа при использовании ингибиторов иммунных точек контроля (ИИТК) в отношении как ранних, так и метастатических форм УР. Однако клиническое применение таких иммуноонкологических агентов, как Пембролизумаб и Атезолизумаб, в первой линии лекарственной терапии диссеминированного УР независимо от уровня экспрессии PD-L1 рекомендовано лишь у больных, имеющих противопоказания к любым платиносодержащим комбинациям цитостатиков [5].

В рандомизированных клинических исследованиях III фазы KEYNOTE-361 и IMvigor 130 была предпринята попытка повышения эффективности платиносодержащих режимов путем добавления в комбинацию ИИТК (Пембролизумаба и Атезолизумаба соответственно). Несмотря на биологические предпосылки потенцирования эффектов цитостатиков и ИИТК (в частности, возможность стимуляции противоопухолевого иммунитета в присутствии производных платины), результаты исследований оказались разочаровывающими. Комбинация Пембролизумаба с платиносодержащим дуплетом не обеспечила увеличения медианы ОВ по сравнению с контрольной группой (17,0 мес. против 14,3 мес., p=0,0407), разделив неудачу с аналогичной комбинацией с включением Атезолизумаба (16,0 мес. против 13,4 мес., p=0,027) [6, 7].

Авелумаб, моноклональное антитело, направленное против PD-L1, доказал свою эффективность в качестве поддерживающей терапии у больных распространенным или метастатическим УР, завершивших первую линию платиносодержащей химиотерапии в объеме 4–6 циклов и не имеющих признаков прогрессирования. В 2023 г. T. Powles и соавт. представили обновленные результаты рандомизированного исследования III фазы JAVELIN Bladder 100, базирующиеся на более чем двухлетнем периоде наблюдения за его участниками. Зарегистрированное ранее преимущество в ОВ у больных, получавших поддерживающую терапию Авелумабом, сохраняется и при более длительном наблюдении (23,8 мес. против 15,0 мес., p=0,036, отношение рисков (ОР)=0,76), однако становится менее значимым, возможно, благодаря влиянию лекарственной терапии второй и последующих линий в контрольной группе. В частности, 60,4% больных в группе наблюдения получали ингибиторы PD-1 или PD-L1 в качестве последующего системного лечения [8, 9].

К настоящему времени накоплен значительный объем доклинических данных, доказывающих возможность активации противоопухолевого иммунитета при использовании производных платины в терапии УР. По-видимому, именно эти механизмы лежат в основе длительной ВБП, достигающей пяти и более лет, регистрируемой у 10–15% больных как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике [10].

В целом ряде работ были предприняты попытки более детального изучения генетических и иммунологических характеристик подобных «долгожителей». Так, J. Anker и соавт. в своем исследовании определили у данной когорты больных наличие уникального иммунологического фенотипа, характеризующегося повышенным уровнем маркеров адаптивной Т-клеточной активности, костимуляторных молекул и ИИТК [11]. В частности, назначение комбинации GP в сочетании с ингибитором CTLA-4 Ипилимумабом сопровождалось у этих пациентов дальнейшим нарастанием различных характеристик неоантигенспецифичной Т-клеточной цитотоксичности и активности натуральных киллеров (NK). Подобные результаты позволили авторам предположить наличие у опре-

деленной доли больных УР предсуществующего адаптивного иммунитета, способного значительно усиливаться при сочетанном применении Цисплатина и ИИТК (по крайней мере, Ипилимумаба). Отсутствие значимого влияния на ОВ комбинаций платиносодержащих дуплетов с ингибиторами PD-1 в рандомизированных исследованиях KEYNOTE-361 и IMvigor 130 может быть, по-видимому, обусловлено применением в исследуемых группах в том числе и Карбоплатина, значительно уступающего Цисплатину по своим иммуномодулирующим способностям [12].

Между тем октябрь 2023 г. ознаменовался представлением в рамках ежегодного онкологического Конгресса ESMO результатов двух рандомизированных исследований, которые, по мнению большинства исследователей, приведут к принципиальным коррективам существующих алгоритмов лекарственного лечения распространенного и метастатического УР как первой, так и последующих линий.

Рандомизированное исследование III фазы CheckMate 901 (CM 901)

В международное рандомизированное исследование III фазы были включены 608 больных гистологически подтвержденным нерезектабельным или метастатическим УР, не получавших ранее системного лекарственного лечения и имевших первичную локализацию опухоли в почечной лоханке, мочеточнике, мочевом пузыре или уретре [13].

Принципиальным отличием настоящего исследования от аналогичных по дизайну исследований KEYNOTE-361 и IMvigor 130 являлось отсутствие противопоказаний к использованию Цисплатина. Допускалась предшествовавшая неоадъювантная или адъювантная платиносодержащая терапия при условии регистрации прогрессирования спустя 12 и более месяцев после ее окончания. Стратификация пациентов осуществлялась по таким факторам, как уровень экспрессии PD-L1 и наличие метастазов в печени. Первичными точками исследования были ВБП и ОВ, также оценивались частота ОО и профиль безопасности комбинаций препаратов в обеих группах, ВБП и ОВ у больных с уровнем экспрессии PD-L1≥1%.

304 пациента исследуемой группы получали стандартную комбинацию GP (максимально до 6 циклов) в сочетании с Ниволумабом в дозе 360 мг каждые 3 недели с последующей поддерживающей терапией Ниволумабом в дозе 480 мг каждые 4 недели на протяжении двух лет. Больным контрольной группы (n=304) назначалась только цитостатическая терапия по схеме GP не более 6 циклов. Лечение проводилось до прогрессирования, непереносимой токсичности, отзыва информированного согласия, а также до достижения запланированной длительности терапии в обеих группах.

Коррекция дозы Ниволумаба не допускалась. Модификация дозы цитостатиков осуществлялась в соответствии с существующими рекомендациями. Пациенты, у которых на фоне цитостатической терапии возникли противопоказания к дальнейшему применению Цисплатина, могли получать Карбоплатин до суммарного достижения 6 циклов. В исследуемой группе данная опция была реализована у 16,1% больных, в контрольной – у 14,9%. Полный объем лекарственного лечения в группе комбинации Ниволумаба и GP получило большинство участников (74%), в контрольной группе – только 54,5%. Наиболее частой причиной завершения терапии в обеих группах являлось прогрессирование УР. Этот показатель был выше в исследуемой группе по сравнению с контрольной (55,3% против 17,4%), однако только в 6,6% случаев он был зарегистрирован на протяжении этапа цитостатической терапии.

Результаты данного клинического исследования впервые подтвердили возможность повышения эффективности стандартной платиносодержащей химиотерапии первой линии с помощью добавления в схему ингибитора PD-1 Ниволумаба.

При медиане наблюдения, равной 33,6 месяцев, комбинация платиносодержащего дуплета и Ниволумаба продемонстрировала преимущество как в ОВ (медиана ОВ 21,7 мес. против 18,9 мес., p=0,02, ОР=0,78), так и в ВБП (медиана ВБП 7,9 мес. против 7,6 мес., p=0,001, ОР=0,72) по сравнению с комбинацией GP. Показатели двухлетней ОВ составили 46,9% и 40,7% соответственно. Через 24 месяца от рандомизации признаки прогрессирования УР отсутствовали у 23,5% больных из группы Ниволумаба и лишь у 9,6% больных из контрольной группы.

Преимущество исследуемой комбинации представляется значительным в частоте ОО по сравнению с группой контроля (57,6% против 43,1%). У каждого пятого пациента в группе Ниволумаба был зарегистрирован полный регресс всех опухолевых очагов с медианой длительности ответа, равной 37,1 месяцам. Частота полных ответов в группе химиотерапии составила 11,8%. Медиана их длительности лишь незначительно превысила 1 год (13,2 месяца), практически в 3 раза уступив аналогичному показателю в исследуемой группе. Медиана времени до регистрации ОО была одинаковой в обеих группах (2,1 месяца) [13].

Представляют интерес данные о последующей лекарственной терапии в обеих группах (табл. 1). Следует отметить, что 14,5% больных контрольной группы получали Авелумаб или Пембролизумаб в качестве поддерживающей терапии. Последующая системная терапия по поводу прогрессирования УР была назначена половине больных из группы GP (51,3%) и 35,5% больных, получавших комбинацию GP и Ниволумаба. Наиболее часто в контрольной группе применялись ИИТК (40,8%) и платиносодержащие режимы (8,6%). Пациенты исследуемой группы, объяснимо реже являясь кандидатами для назначения ингибиторов PD-1/PD-L1 (8,2%), в большинстве

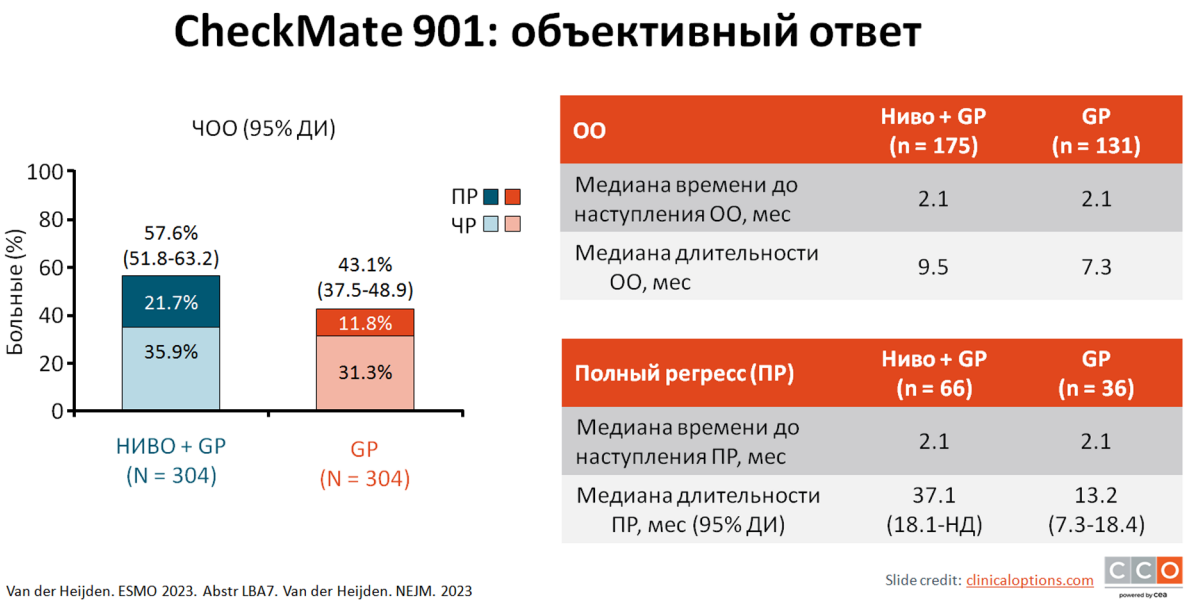


Рис. 1. *Частота объективных ответов в группах больных (исследование III фазы CheckMate 901)*

Таблица 1.

Последующая противоопухолевая терапия в группах больных (исследование III фазы CheckMate 901)

Варианты последующей противоопухолевой терапии	Ниволумаб + GP n (%)	GP n (%)
Любая противоопухолевая терапия	127 (41,8)	171 (56,3)
Лучевая терапия	31 (10,2%)	36 (11,8%)
Хирургическое лечение	26 (8,6%)	22 (7,2%)
Системная терапия	108 (35,5%)	156 (51,3%)
Анти-PD-1/PD-L1	25 (8,2%)	124 (40,8)
Платиносодержащая терапия	25 (8,2%)	26 (8,6%)
Другие противоопухолевые агенты (Доцетаксел, Паклитаксел, Кабозантиниб, Энфортумаб ветодин, Эрдафитиниб, Гемцитабин и др.)	91 (29,9%)	81 (26,6%)

Примечание. Пациенты могли получать ≥1 варианта последующей противоопухолевой терапии.

своем получали в дальнейшем производные платины, таксаны, Гемцитабин, Энфортумаб ветодин и другие противоопухолевые агенты.

Оценивая профиль токсичности обеих лекарственных комбинаций, исследователи не обнаружили каких-либо новых нежелательных явлений. Осложнения ≥3 степени тяжести, связанные с проводимой терапией, были зарегистрированы у 61,8% и 51,7% больных в исследуемой и контрольной группах соответственно, и стали причиной прекращения лечения у 11,2% и 7,6% пациентов в данных группах. Качество жизни участников клинического исследования CheckMate 901 в обеих группах было сопоставимым.

Таким образом, комбинация Ниволумаба, Цисплатина и Гемцитабина является первой из изученных к настоящему времени комбинаций ИИТК и платиносодержащего дуплета, продемонстрировавшей возможность увеличения ОВ в первой линии лекарственной терапии больных распространенным и метастатическим УР независимо от уровня экспрессии PD-L1. Клинически значимую пользу в виде достижения полного регресса с медианой длительности, превышающей 3 года, имеет каждый пятый пациент. Принципиальным условием высокой эффективности данной комбинации является, по-видимому, возможность применения Цисплатина, проявляющего свои иммуномодулирующие свойства. Длительное (в течение двух лет) применение Ниволумаба в исследуемой группе в качестве поддерживающей терапии, безусловно, внесло существенный вклад в реализацию

эффекта данной комбинации. Тем не менее скорость наступления, частота и продолжительность объективных и, особенно, полных ответов, свидетельствует о преимуществе именно сочетанного, а не последовательного назначения цитостатиков и ИИТК у больных диссеминированным УР, не имеющих противопоказаний к Цисплатину.

Рандомизированное исследование III фазы EV-302/KEYNOTE-A39

Результаты данного исследования, по мнению большинства специалистов, занимающихся лечением диссеминированного УР, являются основанием для принципиальной коррекции существующих алгоритмов его лекарственного лечения. Впервые за последние десятилетия произошла смена парадигмы преимущественного назначения платиносодержащих режимов цитостатиков в первой линии системной терапии больных метастатическим УР в сторону комбинации ИИТК и конъюгированного моноклонального антитела (КМА).

В рандомизированном исследовании EV-302 была изучена эффективность и безопасность комбинации Пембролизумаба и Энфортумаб ветодина в сравнении со стандартным платиносодержащим дуплетом в качестве первой линии терапии больных распространенным УР [14].

Энфортумаб ветодин представляет собой конъюгат человеческого моноклонального антитела к трансмембранному белку нектину-4 и цитотоксического агента Монометил ауристатина Е (ММАЕ), мишенью которого является микротубулярный аппарат опухолевой клетки. Высокая экспрессия нектина-4, имеющего важное значение в механизмах клеточной адгезии, миграции и пролиферации, на поверхности клеток уротелиальной карциномы, обеспечивает реализацию противоопухолевого эффекта ЭВ. В 2019 г. препарат был в ускоренном порядке одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, США) для лечения больных местнораспространенным и метастатическим УР, получавших ранее платиносодержащие режимы химиотерапии и ИИТК.

В ряде доклинических исследований была доказана возможность потенцирования противоопухолевой активности ЭВ и ИИТК (в частности, Пембролизумаба) при их сочетанном применении (рис. 2) [15].

Клиническое подтверждение эффективности комбинации ЭВ и Пембролизумаба в качестве первой линии терапии у больных распространенным и метастатическим УР, имеющих противопоказания для назначения Цисплатина, было получено в рандомизированном исследовании Ib/II фазы EV-103 [16].

76 участников данного исследования получали ЭВ в дозе 1,25 мг/кг веса в 1-й и 8-й дни и Пембролизумаб в дозе 200 мг в 1-й день 21-дневного цикла до прогрессирования или непереносимой токсичности. Частота ОО, регистрируемого в среднем через 2 месяца от начала терапии, составила 64,5%, 10,5% из них были представлены полными регрессами. При этом более чем у половины больных (65,4%), ответивших на лечение, эффект сохранялся на протяжении 12 и более месяцев. Контроля над заболеванием удалось достичь в 86,8% случаев. Медиана ОВ достигла 22,3 месяцев (95% ДИ 19,09 – НД). При этом возможность реализации противоопухолевого эффекта не зависела от уровня экспрессии PD-L1 и нектина-4.

Высокая эффективность комбинации ЭВ и Пембролизумаба, продемонстрированная в исследованиях I/II фазы, была успешно подтверждена результатами крупного рандомизированного исследования III фазы EV-302/KEYNOTE-A39 [14].

Участниками настоящего исследования являлись 886 больных местнораспространенным и метастатическим УР, не имеющих противопоказаний к назначению платиносодержащего дуплета (с включением Цисплатина или Карбоплатина). Рандомизация пациентов осуществлялась в соотношении 1:1 на комбинации ЭВ и Пембролизумаба в исследуемой и Гемцитабина и Цисплатина/Карбоплатина в контрольной группах. Факторами стратификации являлись уровень экспрессии PD-L1, пригодность к Цисплатину, нали-

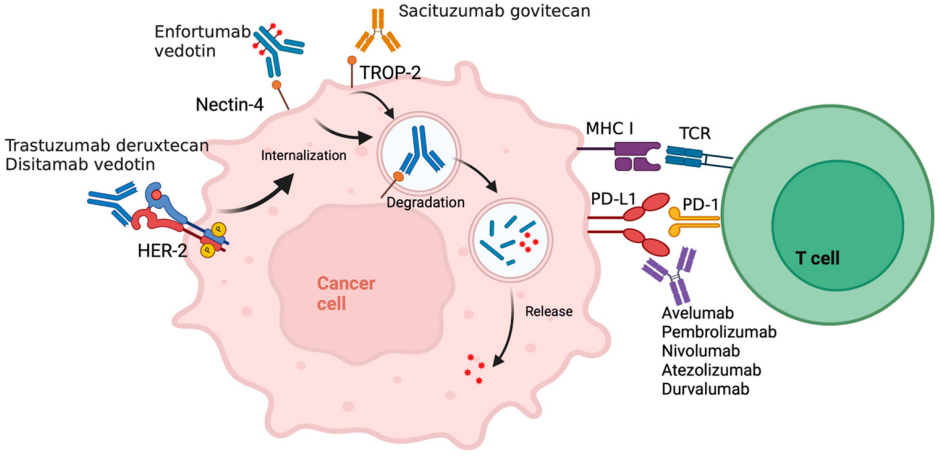


Рис. 2. *Потенцирование противоопухолевой эффективности КМА и ИИТК*

чие метастазов в печени. Максимальное количество введений для Пембролизумаба составляло 35, для платиносодержащей комбинации – 6, для ЭВ не лимитировалось. Первичными оцениваемыми точками в исследовании являлись ВБП и ОВ.

При медиане наблюдения, равной 17,2 месяца, применение комбинации ЭВ и Пембролизумаба привело практически к удвоению медианы ВБП (12,5 мес. против 6,3 мес., p≤0,00001, ОР 0,45) и ОВ (31,5 мес. против 16,1 мес., p≤0,00001, ОР 0,47) (рис. 3 и 4). Столь значительный выигрыш со стороны ВБП и ОВ отмечался во всех подгруппах больных, независимо от уровня экспрессии PD-L1, наличия или отсутствия метастазов в печени, локализации первичной опухоли, а также применения Цисплатина или Карбоплатина в группе контроля.

Различия в частоте ОО в пользу комбинации ЭВ и Пембролизумаба также были убедительными и значимыми (67,7% против 44,4%, p≤0,00001). В подгруппах пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1, отсутствием метастазов в печени и изолированным метастатическим поражением лимфатических узлов частота ОО достигла 71,1–77,5%. В общей популяции участников исследования полные регрессы были зарегистрированы у 29% больных, существенно превысив аналогичный показатель в группе платиносодержащей химиотерапии (12,5%).

Подобные доказательства преимущества комбинации ЭВ и Пембролизумаба над платиносодержащими дуплетами кардинально меняют представление о стандартах лекарственной терапии распространенного УР. В декабре 2023 г. было получено одобрение FDA на применение данной комбинации в первой линии у больных местнораспространенным и метастатическим УР, не получавших ранее системного лечения.

Заключение

В 2023 г. были представлены результаты двух крупных рандомизированных исследований, посвященных поиску путей повышения эффективности первой линии лекарственной терапии больных диссеминированным УР. Оба исследования доказали возможность повышения показателей ВБП и ОВ по сравнению со стандартными платиносодержащими режимами химиотерапии.

В исследовании CheckMate 901 было подтверждена целесообразность и обоснованность сочетанного применения цисплатинсодержащей комбинации и ИИТК (Ниволумаба), позволяющего реализовать иммуномодулирующие свойства цитостатика. Отсутствие столь же убедительного успеха комбинаций ИИТК с платиносодержащими режимами в исследованиях KEYNOTE-361 и IMvigor 130, по-видимому, не исключает возможности достижения эффекта при совместном назначении Пембролизумаба или Атезолизумаба с комбинацией Цисплатина и Гемцитабина.

Значимые преимущества комбинации ЭВ и Пембролизумаба над платиносодержащими дуплетами, продемонстрированные в исследовании EV-302/KEYNOTE-A39, вероятно, послужат основанием для смены парадигмы платиноориентированной лекарственной терапии распространенного УР.

Кроме того, длительное (до двух лет) применение ИИТК (Ниволумаба или Пембролизумаба) в обеих представленных комбинациях, имитирующее стандартную поддерживающую терапию Авелумабом, может изменить и его позицию в современных алгоритмах лекарственного лечения метастатического УР.

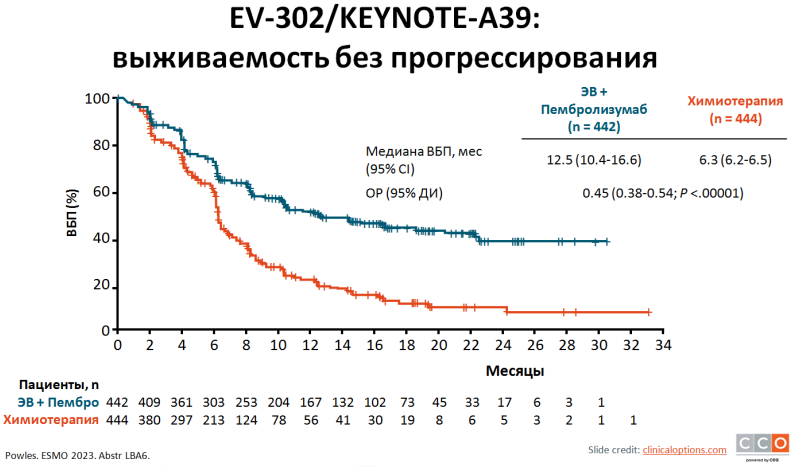


Рис. 3. *Выживаемость без прогрессирования в группах больных (исследование III фазы EV-302/KEYNOTE-A39)*

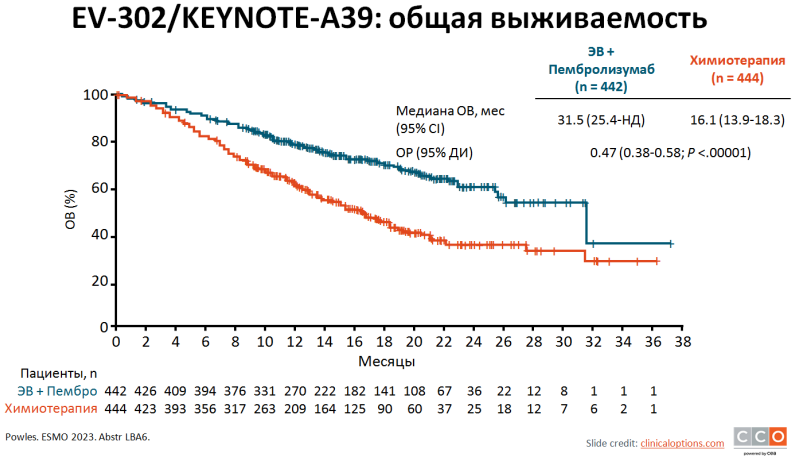


Рис. 4. *Общая выживаемость в группах больных (исследование III фазы EV-302/KEYNOTE-A39)*

Список литературы

1. *Richters A., Aben K., Kiemeney L.* The global burden of urinary bladder cancer: an update // World J Urol. – 2018. – Vol. 38. – P. 1895–1904.

2. *von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T., et al.* Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 4602–4608.

3. *Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., et al.* Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy // J Clin Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 2432–2438.

4. *Sonpavde G.P., Galsky M.D., Wright P., et al.* Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in cisplatin-eligible and ineligible patients with advanced urothelial carcinoma // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40. – 16 suppl; abstr 4565.

5. *Grivas P., Plimack E., Balar A.V., et al.* Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC): outcomes from KEYNOTE-052 in senior patients (pts) with poor performance status // Ann Oncol. – 2017. – Vol. 28. – v301.

6. *Powles T., Csoszi T., Ozguroglu M., et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomized, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22. – P. 931–945.

7. *Galsky M.D., Arija J., Bamias A., et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1547–1557.

8. *Powles T., Park S.H., Voog E., et al.* Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383. – P. 1218–1230.

9. *Powles T., Park S.H., Caserta C., et al.* Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥2 years of follow-up // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41, № 19. – P. 3486–3492.

10. *Patel D.M., Mateen R., Qaddour N., et al.* A comprehensive review of immunotherapy clinical trials for metastatic urothelial carcinoma: immune checkpoint inhibitors alone or in combination, novel antibodies, cellular therapies, and vaccines // Cancers. – 2024. – Vol. 16, № 335.

11. *Anker J., Pal S.K., Kim-Schulze S., et al.* Antitumor immunity as the basis for durable disease-free treatment-free survival in patients with metastatic urothelial cancer // J Immunother Cancer. – 2023. – Vol. 11. – P. e007613.

12. *Galsky M.D., Guan X., Banchereau R., et al.* 658Mo cisplatin (Cis)-related immunomodulation and efficacy with atezolizumab(Atezo) + cis- vs carboplatin (Carbo)-based chemotherapy (Chemo) in metastatic urothelial cancer (mUC) // Annals of Oncology. – 2021. – Vol. 32. – P. 682–983.

13. *van der Heijden M.S., Sonpavde G., Powles T., et al.* Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma // N Engl J Med. – 2023. – Vol. 389, № 10. – P. 1778–1789.

14. *Powles T.B., Valderrama B.P., Gupta S., et al.* EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vetodin in combination with pembrolizumab (EV + P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) // Ann Oncol. – 2023. – Vol. 34. – Issue 52. LBA6.

15. *Chalita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P., et al.* Enfortumab vetodin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models // Cancer Res. – 2016. – Vol. 76. – P. 3003–3013.

16. *O'Donnell P.H., Milowsky M.I., Petrylak D.P., et al.* Enfortumab vetodin with or without pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. – P. 4107–4117.

References

1. *Richters A., Aben K., Kiemeney L.* The global burden of urinary bladder cancer: an update. World J Urol. 2018; 38: 1895-1904.

2. *von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T., et al.* Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005; 23: 4602-4608.

3. *Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., et al.* Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2011; 29: 2432-2438.

4. *Sonpavde G.P., Galsky M.D., Wright P., et al.* Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in cisplatin-eligible and ineligible patients with advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol. 2022; 40: 16 suppl; abstr 4565.

5. *Grivas P., Plimack E., Balar A.V., et al.* Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC): outcomes from KEYNOTE-052 in senior patients (pts) with poor performance status. Ann Oncol. 2017; 28: v301.

6. *Powles T., Csoszi T., Ozguroglu M., et al.* Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22: 931-945.

7. *Galsky M.D., Arija J., Bamias A., et al.* Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020; 395: 1547-1557.

8. *Powles T., Park S.H., Voog E., et al.* Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2020; 383: 1218-1230.

9. *Powles T., Park S.H., Caserta C., et al.* Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥2 years of follow-up. J Clin Oncol. 2023; 41(19): 3486-3492.

10. *Patel D.M., Mateen R., Qaddour N., et al.* A comprehensive review of immunotherapy clinical trials for metastatic urothelial carcinoma: immune checkpoint inhibitors alone or in combination, novel antibodies, cellular therapies, and vaccines. Cancers. 2024; 16(335). Doi: 10.3390/cancers16020335.

11. *Anker J., Pal S.K., Kim-Schulze S., et al.* Antitumor immunity as the basis for durable disease-free treatment-free survival in patients with metastatic urothelial cancer. J Immunother Cancer. 2023; 11: e007613. Doi: 10. 1136/jitc-2023-007613.

12. *Galsky M.D., Guan X., Banchereau R., et al.* 658Mo cisplatin (Cis)-related immunomodulation and efficacy with atezolizumab(Atezo) + cis- vs carboplatin (Carbo)-based chemotherapy (Chemo) in metastatic urothelial cancer (mUC). Annals of Oncology. 2021; 32: 682-983.

13. *van der Heijden M.S., Sonpavde G., Powles T., et al.* Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2023; 389(10): 1778-1789.

14. *Powles T.B., Valderrama B.P., Gupta S., et al.* EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vetodin in combination with pembrolizumab (EV + P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). Ann Oncol. 2023; 34: Issue 52. LBA6.

15. *Chalita-Eid P.M., Satpayev D., Yang P., et al.* Enfortumab vetodin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. Cancer Res. 2016; 76: 3003-3013.

16. *O'Donnell P.H., Milowsky M.I., Petrylak D.P., et al.* Enfortumab vetodin with or without pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol. 2023; 41: 4107-4117.

© А.О. Малашевская и др., 2024
УДК 616-006-085.37
ББК 55.6-53
DOI: 10.31917/2501025

ПРИМЕНЕНИЕ БИОМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК И ЦИТОКИН-ИНДУЦИРОВАННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси» (Минск, Беларусь)

А.О. Малашевская, Н.Г. Антоневич. А.Е. Гончаров

APPLICATION OF BIOMEDICAL CELL PRODUCTS BASED ON NATURAL KILLER CELLS AND CYTOKINE-INDUCED KILLER CELLS FOR THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

А.О. Малашевская
Младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии Государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».
220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, 27.
Н.Г. Антоневич
Кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии Государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».
ORCID: 0000-0001-9535-7157.
А.Е. Гончаров
Кандидат медицинских наук, доцент, директор Государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».
ORCID: 0000-0002-4869-9864.

A.O. Malashevskaya
Junior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus.
220072, Minsk, Republic of Belarus, Akademicheskaya Str., 27.
N.G. Antonevich
Ph.D. (Biol.), assistant Professor, Leading Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus.
ORCID: 0000-0001-9535-7157.
A.Y. Hancharou
Ph.D. (Med.), Assistant Professor, Director. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus.
ORCID: 0000-0002-4869-9864.

Клеточная иммунотерапия стала неотъемлемой частью современных концепций лечения онкологии. Одной из многообещающих областей иммунотерапии в лечении онкозаболеваний является применение биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе естественных киллерных клеток (ЕКК), а также цитокин-индуцированных киллерных клеток (ЦИКК). ЕКК – уникальная популяция врожденных лимфоидных клеток, которые идентифицируют опухолевые клетки и играют ключевую роль в противораковом иммунитете за счет своих механизмов цитотоксичности. Для ЦИКК характерны иммунофункциональные свойства Т-лимфоцитов и ЕКК, они не требуют антигенспецифического прайминга для распознавания опухолевых клеток и могут быть быстро культивированы в условиях in vitro. В работе представлены современные данные, описывающие адоптивную иммунотерапию БМКП на основе ЕКК и ЦИКК.

Ключевые слова: *естественные киллерные клетки, цитокин-индуцированные киллерные клетки, биомедицинский клеточный продукт, онкозаболевания, иммунотерапия.*

Cellular immunotherapy has become an essential part of modern concepts of oncology treatment. One of the promising tool of immunotherapy in the treatment of cancer is the use of biomedical cell products (BMCP) based on natural killer cells (NK-cells) and cytokine-induced killer cells (CIKc). NK-cells are a unique population of innate lymphoid cells that identify tumor cells and play a key role in anticancer immunity through their cytotoxicity mechanisms. CIKc share the immunofunctional properties both of T-lymphocytes and NK cells; they do not require antigen-specific priming to recognize tumor cells and can be quickly cultured in vitro. The purpose of this review is to evaluate the available literature describing adoptive immunotherapy for BMCP based on NK-cells and CIKc.

Key words: *natural killer cells, cytokine-induced killer cells, biomedical cell product, cancer, immunotherapy.*

Введение

Впервые концепция противоопухолевой иммунотерапии появилась еще в конце XIX в. и стала перспективным методом лечения злокачественных новообразований, рассматриваемая в качестве четвертой модальности в ряду традиционных методов хирургического лечения, лучевой и химиотерапии опухолей [1].

Актуальность внедрения иммунотерапии обусловлена недостаточной эффективностью современных схем консервативного лечения так называемых иммуночувствительных форм неоплазий (таких как меланома и рак почки) и ряда относительно химиорезистентных форм рака (немелкоклеточный рак легкого, рак желудка и др.). Расширенные хирургические операции (радикальные и условно радикальные) позволяют удалить новообразования и эффективно предупреждают развитие рецидивов опухоли, однако вероятность возникновения отдаленных метастазов у прооперированных пациентов остается достаточно высокой, что свидетельствует о необходимости проведения системного лечения даже при местнораспространенных формах злокачественных новообразований. Комбинация данных методов лечения и открытие новых мишеней, на которые может быть направлена иммунотерапия (как правило, успешно), позволяет еще больше расширить ее значение в лечении рака в ближайшие десятилетия [1–3].

Подходы противоопухолевой иммунотерапии основаны на стимуляции врожденного и приобретенного иммунитета в результате воздействия на неспецифическое и адаптивное эффекторное звено иммунной системы. Используемые для лечения клетки врожденного и приобретенного иммунитета можно разделить на 2 группы: антигенпредставляющие клетки (дендритные клетки, ДК) и эффекторные лимфоидные клетки, к которым относят натуральные киллерные клетки, цитокин-индуцированные киллерные клетки и опухоль-инфильтрирующие Т-клетки (TIL) [4–6]. Отдельно можно выделить генетически модифицированные клетки с химерным антигенным рецептором (CAR-T, CAR-NK, CAR-макрофаги) [7]. Так, в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (д. Боровляны, Республика Беларусь) была разработана анти-CD19 CAR-T-терапия для борьбы с лейкозами и лимфомами [8].

Естественные киллерные клетки

На данный момент использование естественных киллерных клеток демонстрирует значительные успехи в иммунотерапии онкологических заболеваний [9]. ЕКК представляют собой гетерогенную популяцию лимфоцитов, характеризующуюся отсутствием экспрессии Т-клеточного рецептора и молекулы CD3 и обладающую выраженной цитотоксической активностью. ЕКК относятся к врожденному звену иммунитета и способны атаковать чужеродные клетки без предварительного контакта с антигеном [10, 11].

Данный тип клеток экспрессирует на поверхности различные типы активирующих и ингибирующих рецепторов. К активирующим рецепторам относят так называемые рецепторы естественной цитотоксичности (natural cytotoxicity receptors, NCR). Наиболее известные среди них – молекулы DNAM-1, NKG2D, NKp44 (CD336, NCR2), NKp46 (CD335, NCR1), NKp30 (CD337, NCR3). Эти рецепторы распознают широкий спектр вирусных, бактериальных и опухолевых антигенов. ЕКК также активно экспрессируют молекулу CD16 (FcγRIII), за счет которой реализуется такая функция ЕКК, как антителозависимая клеточная цитотоксичность [12]. К ингибирующим рецепторам относят в основном молекулы семейства KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptors), которые распознают молекулы HLA I класса на поверхности клеток. Поскольку подавляющее большинство клеток организма человека в высокой степени экспрессирует молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C), ЕКК не проявляют по отношению к ним цитотоксических свойств. Напротив, опухолевые клетки, которые, как правило, характеризуются сниженным уровнем экспрессии молекул HLA, распознаются ЕКК как чужеродные и уничтожаются [13–15]. Важно отметить, что функция ЕКК зависит от баланса между ингибирующими и стимулирующими рецепторами. ЕКК опосредуют уничтожение опухолевых клеток главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) независимым путем через несколько эффекторных механизмов: посредством гранул, содержащих перфорин/гранзим, рецепторов апоптоза (CD95L) и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [15–17].

Цитотоксичность ЕКК и продукция цитокинов обеспечивают их регуляторную роль в качестве важных участников адаптивной иммунной системы.

ЕКК секретируют ряд провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли – TNF-α, IFN-γ и IL-2), которые дополнительно усиливают системную противоопухолевую активность и индуцируют иммунный Th1-ответ [18].

Культивирование ЕКК возможно с использованием цитокинов IL-2, IL-15, IL-21, при этом дополнительная стимуляция пролиферации осуществляется посредством облученных фидерных клеток K562 [19]. В других клинических исследованиях экспансия ЕКК увеличивается посредством стимуляции облученных K562-OX40L-mbIL-18/-21 и цитокинов IL-21 и IL-18 [20]. Также одним из способов культивирования является использование облученных аутологичных мононуклеаров периферической крови с добавлением цитокинов IL-2 [21].

На данный момент в международной базе данных о проводимых клинических испытаниях *ClinicalTrials.gov* зарегистрировано более 50 клинических испытаний, доказывающих эффективность и безопасность аллогенной или аутологичной иммунотерапии на основе ЕКК в лечении гематологических и солидных опухолей.

Преимущества аутологичных ЕКК, включающих в себя отсутствие необходимости иммуносупрессии, HLA-сопоставления и предотвращение риска реакции «трансплантат против хозяина», послужили толчком для начала клинических испытаний данного типа иммунотерапии [22]. Оценка адоптивного переноса аутологичных ЕКК в ранних клинических исследованиях у пациентов, больных раком легких, молочной железы, толстой кишки и почечно-клеточным раком, показала умеренную переносимость терапии с ограниченным противоопухолевым эффектом. Это связано со взаимодействием молекул KIR-HLA, блокирующим функцию киллерных клеток [23]. Именно поэтому были начаты исследования иммунотерапии опухолевых заболеваний на основе аллогенных ЕКК. Впервые аллогенный перенос ЕКК на мышах с острым миелоидным лейкозом провели L. Ruggeri et al. в 2002 г.; результаты оказались успешными. Они продемонстрировали предотвращение рецидива за счет аллореактивной цитотоксичности ЕКК из-за несовместимости между KIR-рецепторами донора и HLA-лигандами реципиента [24]. Поэтому в последнее десятилетие исследователи ориентируются на применение гаплоидентичных аллогенных ЕКК, когда хотя бы один из ингибиторных рецепторов донора (KIR2DL1, KIR2DL2/DL3, KIR3DL1) не имеет соответствующего лиганда среди молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA-C2, HLA-C1, HLABw4 соответственно) [25]. Примеры клинических испытаний, проводимых с использованием иммунотерапии биомедицинского клеточного продукта на основе ЕКК, приведены в таблице 1.

В последнее десятилетие ЕКК достаточно активно применяются для лечения гемобластозов. В Республике Беларусь такой метод внедрен в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Кроме того, на завершающем этапе находится исследование, которое Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси проводит совместно с Белорусским государственным медицинским университетом (БГМУ). В нем оценивается клиническая эффективность применения аллогенных естественных киллерных клеток для лечения метастатического рака толстого кишечника.

Цитокин-индуцированные киллерные клетки

Одним из перспективных направлений в иммунотерапии опухолевых заболеваний является использование ЦИКК. Впервые данный тип клеток был описан G. Schmidt-Wolf et al. в 1991 г.: ученые продемонстрировали сильную цитолитическую активность ЦИКК против опухолевых клеток, одновременно подтверждая их переносимость и безопасность для людей, после чего число клинических испытаний иммунотерапии на основе ЦИКК значительно возросло [26]. ЦИКК представляют собой гетерогенную популяцию поликлональных лимфоцитов, проявляющих иммунофенотипические свойства Т-лимфоцитов и ЕКК. По наличию экспрессии молекулы CD56 на клеточной поверхности разделяют две основные подгруппы ЦИКК: $CD3^+CD56^+$ (от 40% до 80%) и $CD3^+CD56^-$ (от 20% до 60%); в культурах также возможно присутствие минорной популяции $CD3^-CD56^+$ ЕК-клеток (<10%) Первая подгруппа с фенотипом $CD3^+CD56^+$ (ЕКТ-клетки) проявляет широкую противоопухолевую активность, преимущественно не ограниченную МНС, по отношению как к солидным, так и к гематологическим злокачественным опухолям. Вторая подгруппа с фенотипом $CD3^+CD56^-$ больше похожа на обычные Т-лимфоциты [27].

Одним из факторов, благоприятствующим доступности клинического использования ЦИКК, является высокая пролиферативная способность и простота их культивирования, а именно – возможность получения ex vivo из общей фракции мононуклеаров периферической или пуповинной крови путем стимуляции интерфероном гамма (IFN-γ), анти-CD3-антителами (OKT3) и интерлейкином-2 (IL-2) [28, 29].

ЦИКК опосредуют уничтожение опухолевых клеток через несколько эффекторных механизмов: посредством гранул, содержащих перфорин/гранзим, рецепторов апоптоза и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Цитотоксичность NK-клеток и продукция цитокинов обеспечивают их регуляторную роль в качестве одного из важнейших участников адаптивной иммунной системы. ЦИКК лизируют раковые клетки МНС независимым путем за счет активации рецепторов NK-клеток, таких как молекулы DNAX-1, NKp46, NKG2D и NKp30. Благодаря хемокиновым рецепторам они способны мигрировать к месту опухоли после внутривенной инфузии.

Усиление противоопухолевого ответа и индукция иммунного Th1-ответа ЦИКК связана с секрецией ряда провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли – TNF-α, IFN-γ и IL-2) [6].

На сегодняшний день проведено более 80 клинических исследований с использованием БМКП на основе ЦИКК. Их результаты свидетельствуют об убедительных клинических ответах в лечении солидных и гематологических злокачественных новообразований [30]. Иммунотерапия на основе ЦИКК возможна в нескольких направлениях: неоадъювантной/адъювантной монотерапии, комбинации с химиотерапией или с другими методами иммунотерапии (например, стимулированными дендритными клетками). Благодаря последним преодолевается низкая цитотоксичность ЦИКК в отношении некоторых опухолей, потенциал рецидива опухоли снижается по сравнению с применением отдельно клеток ЦИКК, запускается функция ЕКК и цитотоксических Т-лимфоцитов, входящих в состав ЦИКК [31].

Таблица 1.

Примеры проводимых клинических исследований с использованием ЕКК и ЦИКК в лечении онкологических заболеваний

Наименование биологического материала	Наименование онкологического заболевания	Место проведения клинического исследования	Результаты	Статус клинического исследования	Номер клинического испытания/источник информации об исследовании
Аллогенные ЕКК	Острый миелоидный лейкоз	Китай	Не приведены	Завершен	NCT01947322
Аллогенные ЕКК	Гепатома печени	США	Безрецидивная выживаемость в течение 2-х лет. Хорошая переносимость	Завершен	NCT01147380
Аллогенные ЕКК + ауто-ГСК	Множественная миелома	США	Хорошая переносимость, рецидив у 4 из 12 пациентов в период наблюдения 21 месяц	Продолжающийся	NCT01729091
Аллогенные ЕКК + алло-ГСК	Лимфома	США	Хорошая переносимость, повышение общей выживаемости	Завершен	NCT00586690
Аллогенные ЕКК	Острый миелолейкоз	Иран	Хорошая переносимость	Завершен	[36]
Аллогенные ЕКК	Лейкоз	США	Хорошая переносимость, повышение общей выживаемости	Завершен	[37]
Аутологичные ЦИКК	Рак поджелудочной железы	Китай	Хорошая переносимость, повышение выживаемости (38,9% против 4,2% пациентов, не получающих терапию после 12 месяцев)	Завершен	[38]
Аутологичные ЦИКК + терапия, ингибирующая программируемую клеточную смерть (PD-1)	Метастатический почечно-клеточный рак и немелкоклеточный рак легких	Китай	Мощный противоопухолевый эффект, инфильтрация CD3+ Т-лимфоцитов в биоптатах опухоли	Завершен	[39]
Аутологичные ЦИКК + традиционное лечение	Меланома	Китай	Повышение жизнеспособности, безопасность улучшения качества жизни в запущенных случаях	Завершен	[40]
Аутологичные ЦИКК+ химиотерапия	Рак яичников	Китай	Повышение безрецидивной выживаемости, хорошая переносимость	Завершен	[41]
Аутологичные ЦИКК, стимулированные ДК + сорафениб	Гепатоцеллюлярная карцинома	Китай	Повышение показателя эффективности –медианы выживаемости	Завершен	[42]

В нескольких исследованиях была описана положительная динамика у онкопациентов после применения ДК-стимулированных ЦИКК; показатели выживаемости тоже были выше, чем в группе сравнения. Так, при раке молочных желез сочетание химиотерапии и иммунотерапии на основе БМКП ЦИКК, стимулированных ДК, привело к более мощному противоопухолевому эффекту по сравнению с группой больных, получавших только химиотерапию [32]. В случае немелкоклеточного рака легких применение ЦИКК, стимулированных ДК, продемонстрировало лучшую безрецидивную выживаемость с хорошей переносимостью по сравнению с контрольной группой [33]. Совместное лечение методами ЦИКК, стимулированных ДК и химиотерапии по схеме S-1+Цисплатин дало положительный результат в виде повышения общей выживаемости у пациентов с диагнозом «рак желудка», и тот в течение одного года протекал безрецидивно [34]. Однако имеются и более противоречивые результаты применения данного метода лечения. Например, в недавно опубликованном систематическом обзоре была описана иммунотерапия ЦИКК у пациентов с колоректальным раком, причем сравнивалось лечение ЦИКК, стимулированными дендритными клетками, и без стимуляции таковыми. В результате стимулированные ЦИКК статистически значимо не улучшали клинический эффект, хотя в обоих вариантах терапия была безопасна и хорошо переносима [35].

В 2023 г. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси совместно с БГМУ завершил проведение клинического исследования по оценке эффективности биомедицинского клеточного продукта на основе ЦИКК в лечении метастатических опухолей урогенитальной сферы (NCT05108077). Были получены положительные результаты, свидетельствующие о безопасности, хорошей переносимости и клинической эффективности проводимого лечения. В настоящее время на начальном этапе находится клиническое исследование по оценке эффективности двухкомпонентного биомедицинского клеточного продукта на основе ЦИКК и ДК в лечении резектабельного рака поджелудочной железы. Примеры клинических испытаний, проводимых с использованием иммунотерапии БМКП на основе ЦИКК, приведены в таблице 1.

Заключение

Адоптивная иммунотерапия БМКП на основе ЕКК и ЦИКК стала мощным инструментом борьбы с онкологическими заболеваниями.

Сегодня очевидны положительные результаты клинической, иммунологический эффективности и безопасности БМКП, но на то, чтобы установить это, потребовалось много лет научных исследований [1].

Главным преимуществом использования БМКП на основе ЕКК и ЦИКК по сравнению с традиционными методами является стимуляция иммунной системы пациента и специфическое уничтожение опухолевых клеток [43, 44]. Следовательно, комбинированное лечение онкозаболеваний путем использования иммунотерапии ЦИКК или ЕКК совместно со стандартными методами лечения представляет собой инновационный подход в активно развивающейся сфере борьбы с онкологическими заболеваниями. Однако несмотря на доказанные преимущества данных типов БМКП, все еще предстоит стандартизировать протокол получения клеток, поскольку сроки и условия их культивирования, согласно данным разных авторов, различаются. Имеются противоречивые данные и по клинической эффективности БМКП в разных исследованиях, требуется стандартизация количества клеток, вводимых пациенту, а также уточнение сроков между инфузиями [45].

Таким образом, задач, подлежащих решению, еще немало, но уже сейчас несомненно, что адоптивная иммунотерапия с использованием БМКП на основе ЕКК и ЦИКК является безопасной и многообещающей стратегией лечения злокачественных новообразований.

Список литературы

1. *Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J.* A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice // Nature Reviews Immunology. – 2020. – Vol. 20. – P. 651–668.

2. *Oiseth S.J., Aziz M.S.* Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead // J Cancer Metastasis Treat. – 2017. – Vol. 3. – P. 250-61.

3. *El-Kadiry A.E, Rafei M., Shammaa R.* Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 8.

4. *Gardner A., de Mingo Pulido Á., Ruffell B.* Dendritic cells and their role in immunotherapy // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11.

5. *Shimasaki N., Jain A. & Campana D.* NK cells for cancer immunotherapy // Nat Rev Drug Discov. – 2020. – P. 200–218.

6. *Meng Y., Yu Z., Wu Y., Du T., Chen S., Meng F., Su N., Ma Y., Li X., Sun S., Zhang G.* Cell-based immunotherapy with cytokine-induced killer (CIK) cells: From preparation and testing to clinical application // Hum Vaccin Immunother. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 1–9.

7. *Laskowski T.J., Biederstädt A. & Rezvani K.* Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy // Nat Rev Cancer. – 2022. – P. 557–575.

8. *Katsin M., Dormeshkin D., Meleshko A., Migas A., Dubovik S., Konoplya N.* CAR-T Cell Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma // Hemasphere. – 2023. – Vol. 7, № 12. – P. 971.

9. *Боробова Е. А., Жеравин А. А.* Натуральные киллеры в иммунотерапии онкологических заболеваний // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 97–104.

10. *Тыщук Е.В., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И.* Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23б, № 6. – С. 207–1228.

11. *Vacca P., Munari E., Tumino N,. Moretta F., Pietra G., Vitale M., Del Zotto G., Mariotti F.R., Mingari M.C., Moretta L.* Human natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer: Friends or foes? // Immunology Letters. – 2018. – Vol. 201. – P. 14–19.

12. *Foley B., Felices M., Cichocki F., Cooley S., Verneris M.R., Miller J.S.* The biology of NK cells and their receptors affects clinical outcomes after hematopoietic cell transplantation (HCT) // Immunol Rev. – 2014. – Vol. 258, № 1. – P. 45–63.

13. *Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Гальцева И.В., Хамаганова Е.Г.* Влияние генов киллерных иммуноглобулинподобных рецепторов натуральных киллерных клеток и их HLA-лигандов на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 551–569.

14. *Carrington M., Norman P.* The KIR Gene Cluster [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). Available as: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10135/. Accessed at: 11.03.2024.

15. *Chu J., Gao F., Yan M., Zhao S., Yan Z., Liu B. S. Y.* Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer // J Transl Med. – 2022. – Vol. 240.

16. Islam R, Pupovac A, Evtimov V, Boyd N, Shu R, Boyd R, Trounson A. Enhancing a Natural Killer: Modification of NK Cells for Cancer Immunotherapy // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 1058.

17. *Chitadze G., Lettau M., Bhat J., Wesch D., Steinle A., Fürst D., Mytilineos J., Kalthoff H., Janssen O., Oberg H.-H. and Kabelitz D.* Shedding of endogenous MHC class I-related chain molecules A and B from different human tumor entities: Heterogeneous involvement of the “a disintegrin and metalloproteases” 10 and 17 // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133. – P. 1557–1566.

18. *Zhang C.* Targeting natural killer cells for tumor immunotherapy // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11, № 60. – P. 20–33.

19. *Kweon S., Phan M.T., Chun S., Yu H., Kim J., Kim S., Lee J., Ali A.K., Lee S.H., Kim S.K., Doh J., Cho D.* Expansion of human NK cells using K562 cells expressing OX40 ligand and short exposure to IL-21. Front Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 879.

20. *Thangaraj J.L., Phan M.T., Kweon S., Kim J., Lee J.M., Hwang I., Park J., Doh J., Lee S.H., Vo M.C., Chu T.H., Song G.Y., Ahn S.Y., Jung S.H., Kim H.J., Cho D., Lee J.J.* Expansion of cytotoxic natural killer cells in multiple myeloma patients using K562 cells expressing OX40 ligand and membrane-bound IL-18 and IL-21 // Cancer Immunol Immunother. – 2022. – Vol. 71, № 3. – P. 613–625.

21. *Lee H.R., Son C.H., Koh E.K. Jae-Ho Bae, Kang C., Park K.Y.* Expansion of cytotoxic natural killer cells using irradiated autologous peripheral blood mononuclear cells and anti-CD16 antibody // Sci Rep. – 2017. – P. 11075.

22. *Veluchamy J.P., Kok N., van der Vliet H.J., Verheul H.M.W., de Gruijl T.D, Spanholtz J.* The rise of allogeneic natural killer cells as a platform for cancer immunotherapy: recent innovations and future developments // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8. – P. 631.

23. *Lamers-Kok N., Panella D., Georgoudaki A.M., Liu H., Özkazanc D., Kučerová L., Duru A.D., Spanholtz J., Raimo M.* Natural killer cells in clinical development as non-engineered, engineered, and combination therapies // J Hematol Oncol. – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 164.

24. *Ruggeri L.* Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants // Science. – 2002. – P. 2097–2100.

25. *Myers J.A., Miller J.S.* Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy // Nat Rev Clin Oncol. – 2021. – Vol. 18, № 2.– P. 85–100.

26. *Schmidt-Wolf I.G., Negrin R.S., Kiem H.P., Blume K.G., Weissman I.L.* Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity // J Exp Med. – 1991. – Vol. 174, № 1. – P. 139-49.

27. *Sangiolo D., Martinuzzi E., Todorovic M., Vitaggio K., Vallario A., Jordaney N., Carnevale-Schianca F., Capaldi A., Geuna M., Casorzo L., Nash R.A., Aglietta M., Cignetti A.* Alloreactivity and anti-tumor activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers // Int Immunol. – 2008. – Vol. 20, № 7. – P. 841–848.

28. *Mareschi K., Adamini A., Castiglia S., Rustichelli D., Castello L., Mandese A., Leone M., Pinnetta G., Mesiano G., Ferrero I., Fagioli F.* Cytokine-induced killer (CIK) cells, in vitro expanded under good manufacturing process (GMP) Conditions, Remain Stable over Time after Cryopreservation // Pharmaceuticals (Basel). – 2020. – Vol. 3, № 5. – P. 93.

29. *Jabbarpour Z., Aghayan S.S., Moradzadeh K., Ghaffari S., Ahmadbeigi N.* The effect of serum origin on cytokines induced killer cell expansion and function // BMC Immunol. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 28.

30. *Zhang Y., Schmidt-Wolf I.G.H.* Ten-year update of the international registry on cytokine-induced killer cells in cancer immunotherapy // J Cell Physiol. – 2020. – Vol. 235, № 12. – P. 9291–9303.

31. *Liu C., Cui X., Zhou D., Li C., Zhao M., Jin Y., Ding C., Zhu Y.* Cytokine-induced killer cells co-cultured with non-cell derived targeting peptide-loaded dendritic cells induce a specific antitumor response // Cancer Biol Ther. – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 720–728.

32. *Hu J., Hu J., Liu X., Hu C., Li M., Han W.* Effect and safety of cytokine-induced killer (CIK) cell immunotherapy in patients with breast cancer: A meta-analysis // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, № 42. – P. 8310.

33. *Wang S., Wang Z.* Efficacy and safety of dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells immunotherapy for non-small-cell lung cancer // Int Immunopharmacol. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 22–28.

34. *Qiao G., Wang X., Zhou L., Zhou X., Song Y., Wang S., Zhao L., Morse M.A., Hobeika A., Song J., Yi X., Xia X., Ren J., Lyerly H.K.* Autologous dendritic cell-cytokine induced killer cell immunotherapy combined with s-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: a prospective study // Clin Cancer Res. – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 1494–1504.

35. *Li C.M.Y., Tomita Y., Dhakal B., Li R., Li J., Drew P., Price T., Smith E., Maddern G.J., Fenix K.A.* Use of cytokine-induced killer cell therapy in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // J Immunother Cancer. – 2023. – Vol. 11, № 4.

36. *Ahmadvand M., Barough M.S., Barkhordar M., Faridfar A., Ghaderi A., Jalaeikhoo H., Rajaienejad M., Majidzadeh K., Ghavamzadeh A., Sarrami-Forooshani R.* Phase I non-randomized clinical trial of allogeneic natural killer cells infusion in acute myeloid leukemia patients // BMC Cancer. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 1090.

37. *Ciurea S.O., Schafer J.R., Bassett R., Denman C.J., Cao K., Willis D., Rondon G., Chen J., Soebbing D., Kaur I., Gulbis A., Ahmed S., Rezvani K., Shpall E.J., Lee D.A., Champlin R.E.* Phase 1 clinical trial using mbIL21 ex vivo-expanded donor-derived NK cells after haploidentical transplantation // Blood. – 2017. – Vol. 130, № 16. – P. 1857–1868.

38. *Wang Z., Liu Y., Li R., Shang Y., Zhang Y., Zhao L., Li W., Yang Y., Zhang X., Yang T., Nie C., Han F., Liu Y., Luo S., Gao Q., Song Y.* Autologous cytokine-induced killer cell transfusion increases overall survival in advanced pancreatic cancer // J Hematol Oncol. – 2016. – Vol. 9.

39. *Wang Z., Liu X., Till B., Sun M., Li X., Gao Q.* Combination of Cytokine-Induced Killer Cells and Programmed Cell Death-1 Blockade Works Synergistically to Enhance Therapeutic Efficacy in Metastatic Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer // Front Immunol. – 2018. –Vol. 9. – P. 1513.

40. *Li H., Huang L., Liu L., Wang X., Zhang Z., Yue D., He W., Fu K., Guo X., Huang J., Zhao X., Zhu Y., Wang L., Dong W., Yan Y., Xu L., Gao M., Yang S., Zhang Y.* Selective effect of cytokine-induced killer cells on survival of patients with early-stage melanoma // Cancer Immunol Immunother. – 2017. – Vol. 66, №3. – P. 299–308.

41. *Zhou Y., Chen C.L., Jiang S.W., Feng Y., Yuan L., Chen P., Zhang L., Huang S., Li J., Xia J.C., Zheng M.* Retrospective analysis of the efficacy of adjuvant CIK cell therapy in epithelial ovarian cancer patients who received postoperative chemotherapy // Oncoimmunology. – 2018. – Vol. 8, № 2.

42. *Zhou Z., Qin H., Weng L., Ni Y.* Clinical efficacy of DC-CIK combined with sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma // J BUON. – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 615–621.

43. *Chen S.J., Wang S.C., Chen Y.C.* The Immunotherapy for Colorectal Cancer, Lung Cancer and Pancreatic Cancer // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, № 23. – P. 12836.

44. *Nurgali K., Jagoe R.T., Abalo R.* Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? // Front Pharmacol. – 2018. – Vol. 9. – P. 245.

45. *Mata-Molanes J.J., Sureda González M., Valenzuela Jiménez B., Martínez Navarro E.M., Brugarolas Masllorens A.* Cancer Immunotherapy with Cytokine- Induced Killer Cells // Target Oncol. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 289–299.

References

1. *Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J.* A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice Nature Reviews Immunology. 2020 May15; 20: 651–668. Doi: https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5.

2. *Oiseth S.J, Aziz M.S.* Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. Journal of Cancer Metastasis and Treatment. 2017; 3: 250-61. Doi: 10.20517/2394-4722.2017.41

3. *El-Kadiry A.E, Rafei M, Shammaa R.* Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. Front Med (Lausanne). 2021 Nov 22; 8:7 56029. Doi: 10.3389/fmed.2021.756029.

4. *Gardner A., de Mingo Pulido Á., Ruffell B.* Dendritic cells and their role in immunotherapy. Front Immunol. 2020 May 21; 11: 924. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00924.

5. *Shimasaki N., Jain A. & Campana D.* NK cells for cancer immunotherapy. Nat Rev Drug Discov. 2020 Jan; 200–218. Doi: 10.1038/s41573-019-0052-1.

6. *Meng Y., Yu Z., Wu Y., Du T., Chen S., Meng F., Su N., Ma Y., Li X., Sun S., Zhang G.* Cell-based immunotherapy with cytokine-induced killer (CIK) cells: From preparation and testing to clinical application. Hum Vaccin Immunother. 2017 Jun3; 13(6): 1-9. Doi: 10.1080/21645515.2017.1285987.

7. *Laskowski T.J., Biederstädt A. & Rezvani, K.* Natural killer cells in antitumour adoptive cell immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2022: 557–575. Doi: 10.1038/s41568-022-00491-0.

8. *Katsin M., Dormeshkin D., Meleshko A., Migas A., Dubovik S., Konoplya N.* CAR-T Cell Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma. Hemasphere. 2023 Nov 16;7 (12): 971. Doi: 10.1097/HS9.0000000000000971.

9. [*Borobova E.A., Zheravin A.A.* Natural killer cels in immunotherapy for cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 97–104. (In Russ)] Doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-97-104.

10. [*Tyshchuk E.V., Mikhailova V.A., Selkov S.A., Sokolov D.*I. Natural killer cells: origin, phenotype, function. Medical Immunology (Russia). 2021; 23(6): 1207-1228. (In Russ.)] Doi: 10.15789/1563-0625-NKC-2330.

11. *Vacca P., Munari E., Tumino N., Moretta F., Pietra G., Vitale M., Del Zotto G., Mariotti F.R., Mingari M.C., Moretta L.* Human natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer: Friends or foes? Immunol Lett. 2018 Sep; 201: 14-19. Doi: 10.1016/j.imlet.2018.11.004.

12. *Foley B., Felices M., Cichocki F., Cooley S., Verneris M.R., Miller J.S.* The biology of NK cells and their receptors affects clinical outcomes after hematopoietic cell transplantation (HCT). Immunol Rev. 2014 Mar; 258(1): 45-63. Doi: 10.1111/imr.12157.

13. [*Konova Z.V., Parovichnikova E.N., Galtseva I.V., Khamaganova E.G.* Impact of natural killer cell's functional reconstruction on the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Russian journal of hematology and transfusiology. 2022; 67(4): 551-569. (In Russ.)] Doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-551-569.

14. *Carrington M., Norman P.* The KIR Gene Cluster [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). Available as: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10135/. Accessed at: 11.03.2024.

15. *Chu J., Gao F., Yan M., Zhao S., Yan Z., Liu B.S.Y.* Natural killer cells: a promising immunotherapy for cancer. J Transl Med. 2022; 240. Doi: 10.1186/s12967-022-03437-0.

16. *Islam R., Pupovac A., Evtimov V., Boyd N., Shu R., Boyd R., Trounson A.* Enhancing a Natural Killer: Modification of NK Cells for Cancer Immunotherapy. Cells. 2021 Apr 29; 10(5): 1058. Doi: 10.3390/cells10051058.

17. *Chitadze G., Lettau M., Bhat J., Wesch D., Steinle A., Fürst D., Mytilineos J., Kalthoff H., Janssen O., Oberg H.-H. and Kabelitz D.* Shedding of endogenous MHC class I-related chain molecules A and B from different human tumor entities: Heterogeneous involvement of the "a disintegrin and metalloproteases" 10 and 17. Int. J. Cancer. 2013; 133: 1557-1566. Doi: 10.1002/ijc.28174.

18. *Zhang C., Hu Y., Shi C.* Targeting natural killer cells for tumor immunotherapy. Front Immunol. 2020 Feb 19; 11: 60. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00060.

19. *Kweon S., Phan M.T., Chun S., Yu H., Kim J., Kim S., Lee J., Ali A.K., Lee S.H., Kim S.K., Doh J., Cho D.* Expansion of human NK cells using K562 cells expressing OX40 ligand and short exposure to IL-21. Front Immunol. 2019 Apr 24; 10: 879. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00879.

20. *Thangaraj J.L., Phan M.T., Kweon S., Kim J., Lee J.M., Hwang I., Park J., Doh J., Lee S.H., Vo M.C., Chu T.H., Song G.Y., Ahn S.Y., Jung S.H., Kim H.J., Cho D., Lee J.J.* Expansion of cytotoxic natural killer cells in multiple myeloma patients using K562 cells expressing OX40 ligand and membrane-bound IL-18 and IL-21. Cancer Immunol Immunother. 2022 Mar; 71(3) :613-625. Doi: 10.1007/s00262-021-02982-9.

21. *Lee H.R., Son C.H., Koh E.K. Jae-Ho Bae, Kang C., Park K.Y.* Expansion of cytotoxic natural killer cells using irradiated autologous peripheral blood mononuclear cells and anti-CD16 antibody. Sci Rep 7, 11075 (2017). Doi: 10.1038/s41598-017-09259-1.

22. *Veluchamy J.P., Kok N., van der Vliet H.J., Verheul H.M.W., de Gruijl T.D., Spanholtz J.* The Rise of Allogeneic Natural Killer Cells As a Platform for Cancer Immunotherapy: Recent Innovations and Future Developments. Front Immunol. 2017 May 31; 8: 631. Doi: 10.3389/fimmu.2017.00631.

23. *Lamers-Kok N., Panella D., Georgoudaki A.M., Liu H., Özkazanc D., Kučerová L., Duru A.D., Spanholtz J., Raimo M.* Natural killer cells in clinical development as non-engineered, engineered, and combination therapies. J Hematol Oncol. 2022 Nov 8; 15(1): 164. Doi: 10.1186/s13045-022-01382-5.

24. *Ruggeri L.* Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. Science. 2002; 2097-2100. Doi: 10.1126/science.1068440.

25. *Myers J.A., Miller J.S.* Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Feb; 18(2): 85-100. Doi: 10.1038/s41571-020-0426-7.

26. *Schmidt-Wolf I.G., Negrin R.S., Kiem H.P., Blume K.G., Weissman I.*L. Use of a SCID mouse/human lymphoma model to evaluate cytokine-induced killer cells with potent antitumor cell activity. J Exp Med. 1991 Jul1; 174(1): 139-49. Doi: 10.1084/jem.174.1.139.

27. *Sangiolo D., Martinuzzi E., Todorovic M., Vitaggio K., Vallario A., Jordaney N., Carnevale-Schianca F., Capaldi A., Geuna M., Casorzo L., Nash R.A., Aglietta M., Cignetti A.* Alloreactivity and anti-tumor activity segregate within two distinct subsets of cytokine-induced killer (CIK) cells: implications for their infusion across major HLA barriers. Int Immunol. 2008 Jul; 20(7): 841-8. Doi: 10.1093/intimm/dxn042.

28. *Mareschi K., Adamini A., Castiglia S., Rustichelli D., Castello L., Mandese A., Leone M., Pinnetta G., Mesiano G., Ferrero I., Fagioli F.* Cytokine-induced killer (CIK) cells, in vitro expanded under good manufacturing process (GMP) Conditions, Remain Stable over Time after Cryopreservation. Pharmaceuticals (Basel). 2020 May 12; 13(5): 93. Doi: 10.3390/ph13050093.

29. *Jabbarpour Z., Aghayan S.S., Moradzadeh K., Ghaffari S., Ahmadbeigi N.* The effect of serum origin on cytokines induced killer cell expansion and function. BMC Immunol. 2023 Sep1; 24(1): 28. Doi: 10.1186/s12865-023-00562-3.

30. *Zhang Y., Schmidt-Wolf I.G.H.* Ten-year update of the international registry on cytokine-induced killer cells in cancer immunotherapy. J Cell Physiol. 2020 Dec; 235(12): 9291-9303. Doi: 10.1002/jcp.29827.

31. *Liu C., Cui X., Zhou D., Li C., Zhao M., Jin Y., Ding C., Zhu Y.* Cytokine-induced killer cells co-cultured with non-cell derived targeting peptide-loaded

dendritic cells induce a specific antitumor response. Cancer Biol Ther. 2019; 20(5): 720-728. Doi: 10.1080/15384047.2018.1564561.

32. *Hu J., Hu J., Liu X., Hu C., Li M., Han W.* Effect and safety of cytokine-induced killer (CIK) cell immunotherapy in patients with breast cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017 Oct; 96(42): 8310. Doi: 10.1097/MD.0000000000008310.

33. *Wang S., Wang Z.* Efficacy and safety of dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells immunotherapy for non-small-cell lung cancer. Int Immunopharmacol. 2015 Sep; 28(1): 22-8. Doi: 10.1016/j.intimp.2015.05.021.

34. *Qiao G., Wang X., Zhou L., Zhou X., Song Y., Wang S., Zhao L., Morse M.A., Hobeika A., Song J., Yi X., Xia X., Ren J., Lyerly H.K.* Autologous dendritic cell-cytokine induced killer cell immunotherapy combined with s-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer: a prospective study. Clin Cancer Res. 2019 Mar 1; 25(5): 1494-1504. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2360.

35. *Li C.M.Y., Tomita Y., Dhakal B., Li R., Li J., Drew P., Price T., Smith E., Maddern G.J., Fenix K.A.* Use of cytokine-induced killer cell therapy in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Immunother Cancer. 2023 Apr; 11(4): 006764. Doi: 10.1136/jitc-2023-006764.

36. *Ahmadvand M., Barough M.S., Barkhordar M., Faridfar A., Ghaderi A., Jalaeikhoo H., Rajaienejad M., Majidzadeh K., Ghavamzadeh A., Sarrami-Forooshani R.* Phase I non-randomized clinical trial of allogeneic natural killer cells infusion in acute myeloid leukemia patients. BMC Cancer. 2023 Nov 10; 23(1): 1090. Doi: 10.1186/s12885-023-11610-x.

37. *Ciurea S.O., Schafer J.R., Bassett R., Denman C.J., Cao K., Willis D., Rondon G., Chen J., Soebbing D., Kaur I., Gulbis A., Ahmed S., Rezvani K., Shpall E.J., Lee D.A., Champlin R.E.* Phase 1 clinical trial using mbIL21 ex vivo-expanded donor-derived NK cells after haploidentical transplantation. Blood. 2017 Oct 19; 130(16): 1857-1868. Doi: 10.1182/blood-2017-05-785659.

38. *Wang Z., Liu Y., Li R., Shang Y., Zhang Y., Zhao L., Li W., Yang Y., Zhang X., Yang T., Nie C., Han F., Liu Y., Luo S., Gao Q., Song Y.* Autologous cytokine-induced killer cell transfusion increases overall survival in advanced pancreatic cancer. J Hematol Oncol. 2016 Feb3; 9: 6. Doi: 10.1186/s13045-016-0237-6.

39. *Wang Z., Liu X., Till B., Sun M., Li X., Gao Q.* Combination of Cytokine-Induced Killer Cells and Programmed Cell Death-1 Blockade Works Synergistically to Enhance Therapeutic Efficacy in Metastatic Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer. Front Immunol. 2018 Jul5; 9: 1513. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01513.

40. *Li H., Huang L., Liu L., Wang X., Zhang Z., Yue D., He W., Fu K., Guo X., Huang J., Zhao X., Zhu Y., Wang L., Dong W., Yan Y., Xu L., Gao M., Yang S., Zhang Y.* Selective effect of cytokine-induced killer cells on survival of patients with early-stage melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2017 Mar; 66(3): 299-308. Doi: 10.1007/s00262-016-1939-x.

41. *Zhou Y., Chen C.L., Jiang S.W., Feng Y., Yuan L., Chen P., Zhang L., Huang S., Li J., Xia J.C., Zheng M.* Retrospective analysis of the efficacy of adjuvant CIK cell therapy in epithelial ovarian cancer patients who received postoperative chemotherapy. Oncoimmunology. 2018 Nov11; 8(2): 1528411. Doi: 10.1080/2162402X.2018.1528411.

42. *Zhou Z., Qin H., Weng L., Ni Y.* Clinical efficacy of DC-CIK combined with sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. J BUON. 2019 Mar-Apr; 24 (2): 615-621. PMID: 31128014.

43. *Chen S.J., Wang S.C., Chen Y.C.* The Immunotherapy for Colorectal Cancer, Lung Cancer and Pancreatic Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Nov 27; 22(23): 12836. Doi: 10.3390/ijms222312836.

44. *Nurgali K., Jagoe R.T., Abalo R.* Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? Front Pharmacol. 2018 Mar22; 9: 245. Doi: 10.3389/fphar.2018.00245.

45. *Mata-Molanes J.J., Sureda González M., Valenzuela Jiménez B., Martínez Navarro E.M., Brugarolas Masllorens A.* Cancer Immunotherapy with Cytokine- Induced Killer Cells. Target Oncol. 2017 Jun;1 2(3): 289-299. Doi: 10.1007/s11523-017-0489-2.

© Чубенко В.А., 2024
УДК 616-006.04-085.37
ББК 55.621-53
DOI: 10.31917/2501034

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

ОПУХОЛИ С МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ – ЧТО ПРОИЗОШЛО ЗА ПОСЛЕДНИЙ ГОД?

В.А. Чубенко

MSI-H CANCER – WHAT HAS HAPPENED IN THE LAST YEAR?

В.А. Чубенко
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии солидных опухолей ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68А, Лит. А.

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

На сегодняшний день иммунотерапия занимает одно из ведущих мест в клинической практике. Одним из предиктивных факторов чувствительности опухоли является ее молекулярный фенотип с признаками микросателлитной нестабильности. У подгруппы больных, опухоли которых характеризуются данными признаками, проведенные клинические исследования демонстрируют высокую эффективность применения ингибиторов контрольных точек (ИКТ) с точки зрения достижения объективного ответа, его длительности, времени до прогрессирования болезни и продолжительности жизни. Подобные результаты стимулируют применение иммунотерапевтического подхода на ранних этапах болезни с возможностью излечения данной категории больных.

Ключевые слова: *микросателлитная нестабильность, продолжительность жизни, клинические исследования.*

Currently, immunotherapy holds one of the leading positions in clinical practice. One of the predictive factors is the molecular phenotype of tumors with microsatellite instability features. Clinical trials demonstrate the high effectiveness of checkpoint inhibitors in this subgroup in terms of achieving an objective response, its duration, progression free survival, and overall survival. Such results encourage the use of immunotherapeutic approaches at early stages of the disease with the potential to cure this patient's population.

Key words: *microsatellite instability, overall survival, clinical trials.*

Введение

На сегодняшний день иммунотерапия занимает одно из ведущих мест в лечении практически всех типов злокачественных новообразований, от локальных до метастатических форм. Это связано с возможностью излечения, пусть и условного, или достижения длительного контроля над болезнью практически у каждого пятого больного, что мы редко наблюдаем при использовании традиционных цитостатиков или таргетной терапии [1].

Безусловно, в настоящее время, ведется поиск предиктивных маркеров чувствительности к назначению иммунотерапевтичеких препаратов с целью увеличения продолжительности жизни больных. Одним из них является микросателлитная нестабильность (MSI-H) [2].

Что означает термин MSI-H? Это молекулярный фенотип опухоли, который развивается в результате потери функции белков репарации ДНК в связи с наследственными или приобретенными мутациями в микросателлитах либо различными эпигенетическими изменениями в клетке [3]. Что такое микросателлиты? Это короткие повторы, состоящие из одного или нескольких нуклеотидов, которые распределены по всему геному. Приобретение или потеря нуклеотидов в них приводит к появлению новых аллелей различной длины, что как раз и является диагностическим признаком MSI-H. Все ли мутации одинаковы? Нет. Функциональные последствия мутаций зависят от расположения микросателлита в геноме: мутации, связанные с геном, приводят к нестабильности генома и «гипермутационному» фенотипу [3].

В связи с появлением в MSI-H-опухолях огромного числа аберрантных фрагментов ДНК закономерно происходит стимуляция иммунного ответа. Основным его механизмом является активация интерферона I типа и привлечение Т-клеток к участкам с нарушением в генах репарации ДНК, что является предпосылкой для успешного применения различных вариантов иммунотерапии [4].

Таким образом, MSI-H характеризуется высокой частотой генетических нарушений, гиперэкспрессией неоантигенов и, как следствие, выраженной инфильтрацией иммунными клетками опухолевого микроокружения. Очевидно, что подобные особенности обуславливают значительную вероятность ответа на лечение иммунологическими препаратами, в том числе ингибиторами контрольных точек.

Впервые MSI-H была выявлена при спорадическом раке толстой кишки в начале 1990-х гг. Однако наиболее часто она описывается при наследственных карциномах, ассоциированных с синдромом Линча, – они включают рак эндометрия (30%), желудка (20%) и адренокортикальные опухоли (5–10%) [3]. Частота встречаемости MSI-H при различных опухолях представлена в таблице 1.

Клинические данные

Впервые гипотеза о том, что MSI-H-опухоли являются более иммуногенными и чувствительными к ИКТ по сравнению с новообразованиями без дефектов в генах репарации, была подтверждена в исследовании KEYNOTE-016, в которое были включены больные с 12 различными нозологиями, резистентными к стандартной терапии [7]. На фоне применения Пембролизумаба объективный ответ наблюдался у 53%, а полный регресс у 21% больных. Это позволило авторам сделать вывод, что наличие микросателлитной нестабильности является агностическим предиктивным маркером эффективности ИКТ независимо от локализации первичной опухоли.

Дальнейшее изучение роли MSI-H в клинической практике было связано с оценкой эффективности ИКТ у больных с различными локализациями злокачественных опухолей, когда были исчерпаны все опции стандартной терапии. Например, в исследовании CHECKMATE-142 авторы оценили эффективность Ниволумаба в комбинации с низкими дозами Ипилимумаба у больных MSI-H-метастатическим колоректальным раком [8]. При медиане наблюдения 50,9 месяцев объективный ответ наблюдался у 65% больных, при этом полный регресс был зарегистрирован у 13%. Необходимо отметить, что медиана общей выживаемости в этом исследовании еще не достигнута [3]. Эффективность ИКТ у больных MSI-H-злокачественными новообразованиями, резистентными к стандартной терапии, представлена в таблице 2.

Первая линия терапии

Несомненно, полученные данные о высокой эффективности ИКТ в резистентной популяции больных и влиянии на продолжительность их жизни явились триггером к изучению иммунотерапии в первой линии лечения диссеминированных MSI-H-опухолей. В исследовании KEYNOTE-177 применение Пембролизумаба в первой линии лечения больных метаста-

Таблица 1.

Частота выявления MSI-H при опухолях различных локализаций [5, 6]

Локализация (N, число случаев)	Частота выявления (%)
Онкогинекология, кроме рака шейки матки (5771)	2,3–16
Аденокарцинома желудочно-пищеводного соединения (1463)	3,9–8,5
Опухоли ЖКТ (9958)	3,1–7,4
Опухоли мочевыводящих путей, кроме рака мочевого пузыря (2420)	1,2–4,5
Плоскоклеточный рак пищевода (102)	2
Опухоли невыясненной локализации (3084)	1,9–4,9
Нейроэндокринные опухоли (1945)	0,7
Немелкоклеточный рак легкого (16666)	0,4
Рак молочной железы (2289)	0,3–1,2
Опухоли головы и шеи (418)	0,2
Опухоли ЦНС (721)	0,1
Меланома (1130)	0,1
Саркомы мягких тканей (367)	0

Таблица 2.

Эффективность ИКТ у больных MSI-H-злокачественными новообразованиями, резистентными к стандартной терапии

Локализация / Исследование	Медиана времени наблюдения, мес.	ИКТ (схема)	Линия терапии	N	ОО, %	ПР, %	мВДП, мес.	мОВ, мес.	Источник
мКРР (CHECKMATE-142)	50,9 (46,9-62,7)	Ниво 3 мг/кг + Ипи 1 мг/кг	2 и более	45	119	13	Не достигнута	Не достигнута	[8]
мКРР (CHECKMATE-142)	50,9 (46,9-62,7)	Ниво 3 мг/кг	2 и более	74	31		Не достигнута	Не достигнута	[8]
мКРР (KEYNOTE-016)	8,7	Пембро 10 мг/кг	2 и более	28	89	21	Не достигнута	Не достигнута	[9]
мКРР (KEYNOTE-164)	62,2	Пембро 200 мг	2 и более (Когорта А)	61	34,9	Нет данных	2,3	31,4	[10]
Разные солидные опухоли (KEYNOTE-158)	37,5	Пембро 200 мг	2 и более	321	30,8	8,4	3,5	20,1	[11]
мКРР (SAMCO)	33,3	Авел.	2 и более	61	29,5	Нет данных	однолетняя 31%	Нет данных	[12]
мКРР (NIPICOL)	34,5	Ниво 3 мг/кг + Ипи 1 мг/кг	3 и более	57	59,6	Нет данных	трехлетняя 70%	трехлетняя 73,1%	[13]
Метастатические редкие опухоли (ROCK)	24,7	Ниво 240 мг	2 и более	11	60	10	10,1	однолетняя 80%	[13]

Принятые сокращения: мКРР – метастатический колоректальный рак; N – число больных; ОО – объективный ответ; ПР – полный регресс; мВДП – медиана времени до прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; Ниво – Ниволумаб; Ипи – Ипилимумаб; Пембро – Пембролизумаб; Авел. – Авелумаб.

тическим MSI-H-колоректальным раком фактически привело к двукратному увеличению времени до прогрессирования опухоли, по сравнению с опцией химиотерапевтического лечения по выбору врача [14]. Эффективность ИКТ в первой линии терапии у больных MSI-H диссеминированными злокачественными опухолями представлена в таблице 3.

Без сомнения, наличие нескольких эффективных опций лечения всегда стимулирует дальнейшее изучение их комбинаций с целью достижения наибольшего эффекта. Поэтому сегодня активно применяются схемы химиоиммуно- и иммунотаргетной терапии. Однако большинство клинических исследований нацелены на широкую популяцию больных, а подгруппа

Таблица 3.

Эффективность ИКТ в первой линии терапии у больных MSI-H-диссеминированными злокачественными опухолями

Локализация/ Исследование	Медиана времени наблюдения, мес.	ИКТ (схема)	N	ОО, %	ПР, %	мВДП, мес.	мОВ, мес.	Источник
мКРР (KEYNOTE-177)	44,5 (39,7–49,8)	Пембро/ТВВ	153/154	45,1/33,1	13,1/3,9	16,5/8,2	Не достигнута/ 36,7	[14]
мКРР (CHECKMATE 8HW)	24,3	Ниво 240 мг + Ипи 1 мг/кг/ТВВ	202/101	Нет данных	Нет данных	Не достигнута/ 5,9	Нет данных	[15]
мКРР (KEYNOTE-164)	62,2	Пембро 200 мг	63	34,9	Нет данных	4,1	47	[10]

Принятые сокращения: мКРР – метастатический колоректальный рак; N – число больных; Ниво – Ниволумаб; Ипи – Ипилимумаб; Пембро – Пембролизумаб; ОО – объективный ответ; ПР – полный регресс; мВДП – медиана времени до прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; ТВВ – терапия по выбору врача.

с MSI-H-фенотипом в них представлена крайне незначительно. Например, в исследовании CHECKMATE-649 оценивали эффективность химиотерапии по сравнению с комбинацией Ниволумаба и цитостатиков или сочетанием Ниволумаба и Ипилимумаба у больных распространенным раком желудка, пищевода и пищеводно-желудочного сочленения. В итоге лишь у 3% (61 больной) был выявлен MSI-H-фенотип [16]. При этом медиана общей выживаемости в подгруппе химиоиммунотерапии составила 38,7 месяцев, в подгруппе химиотерапии – 13,8 месяцев, а в подгруппе только иммунотерапии не была достигнута. На сегодняшний день складывается впечатление, что комбинация различных групп препаратов приводит лишь к незначительному (на 10–15%) увеличению объективного ответа опухоли на лечение при отсутствии значимого увеличения продолжительности жизни в той же популяции больных [17]. Кроме того, очевидно, что комбинированное лечение всегда сопровождается большей частотой клинически значимых побочных эффектов. Следовательно, даже при наличии убедительного предиктивного маркера эффективности ИКТ применение комбинированных схем лечения требует дальнейшего изучения.

Неоадъювантная терапия

Не вызывает сомнений тот факт, что наибольший эффект, с точки зрения влияния на продолжительность жизни, можно наблюдать при применении ИКТ у больных с MSI-H-опухолями в неоадъювантном режиме, то есть на ранних стадиях болезни. Предполагается, что на фоне лечения происходит активация Т-клеток иммунной системы, их воздействие на неоантигены первичной опухоли, элиминация микрометастазов и формирование клеток-памяти, которые предотвращают развитие рецидива болезни [18]. Экстраполяция данных, полученных при изучении диссеминированных опухолей, возможно, приведет к достижению большей частоты полных патоморфологических регрессов и R0-резекций. Эффективность ИКТ в неоадъювантном режиме представлена в таблице 4.

Как видно из таблицы, полученные в ходе многочисленных исследований данные подчеркивают высокую эффективность ИКТ в подгруппе с MSI-H-опухолями на ранних стадиях болезни. Полный патоморфологический регресс наблюдался у 60–65% больных. В нашем исследовании, проведенном в течение 4,5 лет (с июня 2019 г. по декабрь 2023 г.) на базе ГБУЗ «СПб КНПц СВМП(о) им. Н.П. Напалкова», после неоадъювантной терапии ИКТ полный патоморфологический регресс опухоли был зарегистрирован у 6 (42,9%) из 14 прооперированных больных. Поэтому изучение возможности отказа от выполнения хирургического вмешательства при достижении регресса опухоли и излечения (каким бы условным ни было это понятие) больных злокачественными опухолями представляет значительный интерес [24–26].

В исследование Q.X. Wang и соавт. было включено 19 больных раком прямой кишки I–III стадии с признаками MSI-H. Всем им была назначена только иммунотерапия анти-PD-1-препаратами, на фоне чего наблюдался клинически полный регресс опухоли [27]. При медиане наблюдения 17,1 месяцев показатели двугодичной безрецидивной и общей выживаемости составили 100%. В нашем анализе при медиане времени наблюдения 22 месяца (кстати, это наибольший (!) период из всех, указанных в литературе) 4 больных

Таблица 4.

Эффективность ИКТ в неоадъювантном режиме у больных MSI-H-опухолями

Локализация/ Исследование	Медиана времени наблюдения, мес.	ИКТ (схема)	N	ОО клин, %	ПР патоморф, %	мВДП, мес.	мОВ, мес.	Источник
КРР (NICHE-1)	25	1 Ипи + 2 Ниво, затем операция	32	100	69	Не достигнута	Не достигнута	[19]
КРР (NICHE-2)	13	1 Ипи + 2 Ниво	112	99	67	Не достигнута	Не достигнута	[20]
Солидные опухоли (MD Anderson)	9	Пембро	35	82	65	Не достигнута	Не достигнута	[21]
РЖ (INFINITY)	Нет данных	Треме+Дурва	18	93	60	Не достигнута	Не достигнута	[22]
РЖ (NEONIPIGA)	14,9	Ниво + Ипи	32	53,1	65	Не достигнута	Не достигнута	[23]

Принятые сокращения: КРР – колоректальный рак; N – число больных; Ниво – Ниволумаб; Ипи – Ипилимумаб; Пембро – Пембролизумаб; Дурва – Дурвалумаб; Треме – Тремелимумаб; ОО клин – объективный ответ, подтвержденный клинически; ПР патоморф – полный регресс, подтвержденный патоморфологически; мВДП – медиана времени до прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; РЖ – рак желудка.

раком желудка с признаками MSI-H на фоне терапии ИКТ наблюдаются без операции с отсутствием признаков прогрессирования болезни и клинически значимой токсичности.

Адъювантная терапия ИКТ у больных MSI-H-опухолями после радикального локального лечения на сегодняшний день находится на стадии клинических исследований.

Несмотря на то, что ИКТ доказали значимую эффективность как при метастатических, так и при локализованных формах злокачественных новообразований, до сих пор остается ряд нерешенных вопросов, а именно:

- оптимальная доза препарата;
- длительность применения (как в неоадъювантном режиме, так и при диссеминированном процессе в случае достижения эффекта);
- монотерапия или комбинация ИКТ (химио/таргетная терапия, анти-PD-1/анти-CTLA-4 и др.);
- дополнительные предиктивные факторы (TMB – мутационная нагрузка, PD-1/PD-L1 экспрессия);
- стандартизация оценки эффекта (полного регресса) на фоне неоадъювантной терапии;
- предиктивные маркеры токсичности;
- стоимость терапии;
- развитие резистентности;
- в какой подгруппе больных можно отказаться от хирургического метода лечения.

Заключение

Таким образом, за последний год отмечена явная тенденция активного изучения ИКТ у больных с MSI-H-опухолями на ранних стадиях болезни. Результаты проведенных исследований и отдельных клинических случаев демонстрируют длительное время ответа на терапию и высокую частоту патоморфологических регрессов опухоли, что традиционно является суррогатным маркером продолжительности жизни. Полученные данные стимулируют дальнейший поиск предиктивных факторов, которые помогли бы определить отдельную группу больных с клинически полным ответом опухоли на лечение. В этой подгруппе вполне можно отказаться от объемных хирургических вмешательств и планировать только наблюдение.

Список литературы

1. *Sharma P., et al.* Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions // Cell. – 2023. – Vol. 186. – P. 1652–1669.
2. *Combes A.J., Samad B. & Krummel M.F.* Defining and using immune archetypes to classify and treat cancer // Nat Rev Cancer. – 2023. – Vol. 23. – P. 491–505.
3. *Wilbur H.C., Le D.T. & Agarwal P.* Immunotherapy of MSI Cancer: Facts and Hopes // Clin Cancer Res. – 2023.
4. *Yang K., Halima A. & Chan T.A.* Antigen presentation in cancer – mechanisms and clinical implications for immunotherapy // Nat Rev Clin Oncol. – 2023. – Vol. 20. – P. 604–623.
5. *Huang R.S.P., et al.* A pan-cancer analysis of PD-L1 immunohistochemistry and gene amplification, tumor mutation burden and microsatellite instability in 48,782 cases // Modern Pathology. – 2021. – Vol. 34. – P. 252–263.
6. *Papadopoulou E., et al.* Microsatelli te Instability Is Insufficiently Used as a Biomarker for Lynch Syndrome Testing in Clinical Practice // JCO Precis Oncol. – 2024. – Vol. 8. – e2300332.
7. *Le D.T., et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. – 2017. – Vol. 357. – P. 409–413.
8. *André T., et al.* Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142 // Ann Oncol. – 2022. – Vol. 33. – P. 1052–1060.
9. *O'Neil B.H., et al.* Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma // PLoS One. – 2017. – Vol. 12. – e0189848.
10. *Le D.T., et al.* Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164 // Eur J Cancer. – 2023. – Vol. 186. – P. 185–195.
11. *Maio M., et al.* Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study // Ann Oncol. – 2022. – Vol. 33. – P. 929–938.
12. *Cervantes B., André T. & Cohen R.* Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: therapeutic advances and questions // Ther Adv Med Oncol. – 2024. – Vol. 16. – 17588359231170473.
13. *Okuma H.S., et al.* Phase II Trial of Nivolumab in Metastatic Rare Cancer with dMMR or MSI-H and Relation with Immune Phenotypic Analysis (the ROCK Trial) // Clin Cancer Res. – 2023. – Vol. 29. – P. 5079–5086.
14. *Diaz L.A., et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study // Lancet Oncol. – 2022. – Vol. 23. – P. 659–670.
15. *Andre T.* Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42.

16. *Shitara K., et al.* Nivolumab (NIVO)+ chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649 // J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 42.

17. *Verschoor Y.L., et al.* Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial // Nat Med. – 2024. – Vol. 1.

18. *Vaidya P. & Cohen E.E.W.* Facts and Hopes in Neoadjuvant Immunotherapy: Current Approvals and Emerging Evidence // Clin Cancer Res. – 2023.

19. *Verschoor Y.L., et al.* Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study // J Clin Oncol. – 2022.

20. *Sahin I.H., et al.* Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer: Shedding Light on the Future // JCO Oncol Pract. – 2023. – Vol. 19. – P. 251–259.

21. *Ludford K., et al.* Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors // J Clin Oncol. – 2023. – JCO2201351.

22. *Pietrantonio F., et al.* INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) // J Clin Oncol. – 2023.

23. *André T., et al.* Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study // J Clin Oncol. – 2023. – Vol. 41. – P. 255–265.

24. *Clements H.A., Underwood T.J. & Petty R.D.* Total neoadjuvant therapy in oesophageal and gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma // Br J Cancer. – 2024. – Vol. 130. – P. 9–18.

25. *Parente P., et al.* The Day-To-Day Practice of MMR and MSI Assessment in Colorectal Adenocarcinoma: What We Know and What We Still Need to Explore // Dig Dis. – 2023. – Vol. 41. – P. 746–756.

26. *Verheij F.S., et al.* Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial // J Clin Onco. – 2023. – JCO2301208.

27. *Wang Q.X., et al.* Anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment in dMMR/MSI-H rectal cancer: A multicentre cohort study // Eur J Cancer. – 2022. – Vol. 174. – P. 176–184.

References

1. *Sharma P., et al.* Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions. Cell. 2023; 186: 1652-1669.

2. *Combes A.J., Samad B. & Krummel M.F.* Defining and using immune archetypes to classify and treat cancer. Nat Rev Cancer. 2023; 23: 491-505.

3. *Wilbur H.C., Le D.T. & Agarwal P.* Immunotherapy of MSI Cancer: Facts and Hopes. Clin Cancer Res. 2023.

4. *Yang K., Halima A. & Chan T.A.* Antigen presentation in cancer – mechanisms and clinical implications for immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol. 2023; 20: 604-623.

5. *Huang R.S.P., et al.* A pan-cancer analysis of PD-L1 immunohistochemistry and gene amplification, tumor mutation burden and microsatellite instability in 48,782 cases. Modern Pathology. 2021; 34: 252-263.

6. *Papadopoulou E., et al.* Microsatelli te Instability Is Insufficiently Used as a Biomarker for Lynch Syndrome Testing in Clinical Practice. JCO Precis Oncol. 2024; 8: e2300332.

7. *Le D.T., et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017; 357: 409-413.

8. *André T., et al.* Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. Ann Oncol. 2022; 33: 1052-1060.

9. *O'Neil B.H., et al.* Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. PLoS One. 2017; 12: e0189848.

10. *Le D.T., et al.* Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. Eur J Cancer. 2023; 186: 185-195.

11. *Maio M., et al.* Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. Ann Oncol. 2022; 33: 929-938.

12. *Cervantes B., André T. & Cohen R.* Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: therapeutic advances and questions. Ther Adv Med Oncol. 2024; 16: 17588359231170473.

13. *Okuma H.S., et al.* Phase II Trial of Nivolumab in Metastatic Rare Cancer with dMMR or MSI-H and Relation with Immune Phenotypic Analysis (the ROCK Trial). Clin Cancer Res. 2023; 29: 5079-5086.

14. *Diaz L.A., et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022; 23: 659-670.

15. *Andre T.* Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. J Clin Oncol. 2024; 42.

16. *Shitara K., et al.* Nivolumab (NIVO)+ chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649. J Clin Oncol. 2024; 42.

17. *Verschoor Y.L., et al.* Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial. Nat Med. 2024; 1.

18. *Vaidya P. & Cohen E.E.W.* Facts and Hopes in Neoadjuvant Immunotherapy: Current Approvals and Emerging Evidence. Clin Cancer Res. 2023.

19. *Verschoor Y.L., et al.* Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study. J Clin Oncol. 2022.

20. *Sahin I.H., et al.* Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer: Shedding Light on the Future. JCO Oncol Pract. 2023; 19: 251-259.

21. *Ludford K., et al.* Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors. J Clin Oncol. 2023: JCO2201351.

22. *Pietrantonio F., et al.* INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC). J Clin Oncol. 2023.

23. *André T., et al.* Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. J Clin Oncol. 2023; 41: 255-265.

24. *Clements H.A., Underwood T.J. & Petty R.D.* Total neoadjuvant therapy in oesophageal and gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma. Br J Cancer. 2024; 130: 9-18.

25. *Parente P., et al.* The Day-To-Day Practice of MMR and MSI Assessment in Colorectal Adenocarcinoma: What We Know and What We Still Need to Explore. Dig Dis. 2023; 41: 746-756.

26. *Verheij F.S., et al.* Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. J Clin Onco. 2023: JCO2301208.

27. *Wang Q.X., et al.* Anti-PD-1-based immunotherapy as curative-intent treatment in dMMR/MSI-H rectal cancer: A multicentre cohort study. Eur J Cancer. 2022; 174: 176-184.

© Н.Х. Абдулоева и др., 2024
УДК 618.19-006.6-085.357
ББК 55.691.3-589
DOI: 10.31917/2501041

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ В СРАВНЕНИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ HER2-РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Х. Абдулоева[1], В.М. Моисеенко[1], Ф.В. Моисеенко[1,2], О.А. Скрипко[1], М.В. Скрябин[1], Р.А. Рянжина[1]

LONG-TERM OUTCOMES OF NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY VERSUS CHEMOTHERAPY IN LUMINAL HER2-BREAST CANCER

Н.Х. Абдулоева[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А
В.М. Моисеенко[1]
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
Ф.В. Моисеенко[1,2]
Доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, заведующий отделением лекарственной противоопухолевой терапии № 1 ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ.
О.А. Скрипко[1]
Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
М.В. Скрябин[1]
Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
Р.А. Рянжина[1]
Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
N.K. Abduloeva[1]
Candidate of Medicine, Deputy Director for Outpatient Work of the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov». 197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.
V.M. Moiseenko[1]
Doctor of Medicine, Professor, Director State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
F.V. Moiseenko[1,2]
Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov»; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Departament of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
O.A. Skripko[1]
Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
M.V. Scriabin[1]
Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
R.A. Ryanjina[1]
Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

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

[2] Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Введение. Неоадъювантная гормонотерапия (НАГТ) – эффективная опция для уменьшения размеров опухоли при люминальном HER2-раке молочной железы (РМЖ) для постменопаузальных женщин. В настоящее время данных о сопоставимой эффективности неоадъювантной гормонотерапии по сравнению со стандартной полихимиотерапией (НАПХТ) недостаточно. Это ограничивает применение данного метода, даже несмотря на свойственный ему благоприятный профиль токсичности. Предоперационная эндокринотерапия применяется преимущественно в группе пожилых, а также коморбидных пациентов, у которых есть противопоказания к проведению химиотерапии. Эпидемия COVID-19 привела к накоплению многочисленных клинических данных об эффективности применения НАГТ, т.к. ее применение не требовало госпитализаций в период пандемии. Тем не менее отдаленные результаты лечения все еще недостаточно представлены в литературе.

Цель исследования – оценка эффективности НАГТ по сравнению с НАПХТ в отношении отдаленных результатов лечения при люминальном HER2-раке молочной железы в когорте постменопаузальных женщин.

Материалы и методы. Были ретроспективно оценены результаты лечения 154 постменопаузальных пациенток с люминальным HER2-раком молочной железы, которые с 01.01.2019 по 31.12.2020 проходили неоадъювантную системную терапию (НАГТ или НАПХТ) в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (ГБУЗ СПбКНпЦСВМП(о)). Проанализированы рентгенологические и патоморфологические исходы НАТ, а также отдаленные результаты лечения (частота прогрессирования вообще и локорегионарных рецидивов (ЛРР) в частности) в обеих группах терапии.

Результаты: Из 154 участниц исследования НАГТ получали 78, а НАПХТ –76 пациенток. Клинический ответ был оценен методом маммографии. Частичный или полный рентгенологический ответ был зафиксирован у 41,0% (n=32) в группе НАГТ vs 69,7% (n=53) в группе НАПХТ (p<0,001). Все пациентки, включенные в исследование, были прооперированы. У 9,2% (n=7) пациенток в группе полихимиотерапии наблюдался полный патоморфологический ответ, в группе эндокринотерапии – у 0% пациенток (p=0,006). Медиана наблюдения составила 46 месяцев. Прогрессирование было зафиксировано у 23,2% (n=29) участниц исследования; при этом значимых различий в частоте локорегионарных рецидивов (НАГТ n=8 (10,3%) vs НАПХТ n=4 (5,3%); p=0,369) или в появлении отдаленных метастазов (НАГТ n=8 (10,3%) vs НАПХТ n=13 (17,1%); p=0,216) между группами выявлено не было. Многофакторный анализ показал, что независимым предиктором прогрессирования явился только статус лимфоузлов (ypN2–3) (p=0,007, ОШ=3.2; 95%ДИ: 1,380–7,422).

Выводы: Отдаленные результаты лечения после неоадъювантной гормонотерапии по сравнению с химиотерапией сопоставимы в группе постменопаузальных женщин с люминальным HER2-РМЖ. При этом значимыми ограничениями нашей работы стали малая выборка пациентов и ограниченный срок наблюдения.

Ключевые слова: *неоадъювантная гормонотерапия, неоадъюватная полихимиотерапия, pCR, локорегионарный рецидив, прогрессирование.*

Introduction. Neoadjuvant endocrine therapy (NET) is an effective treatment modality that can downsize breast tumors in a cohort of postmenopausal women with HR-positive HER2-negative breast cancer. A lack of data regarding efficacy of NET vs neoadjuvant cytotoxic chemotherapy (NCT) leads to limited usage of NET despite its favorable toxicity profile. Perioperative endocrine therapy is mainly used for the elderly or patients with comorbidities that limit their access to NCT. The COVID-19 pandemic led to increased data of NET efficacy. Nevertheless, long-term outcomes of NET application are underrepresented in literature.

Objective. Assessment of long-term outcomes in patients treated with neoadjuvant endocrine therapy (NAT) versus neoadjuvant cytotoxic chemotherapy in a cohort of postmenopausal women with HR-positive HER2-negative breast cancer.

Materials and methods. We retrospectively evaluated the results of treatment of 154postmenopausal patients with luminal HER2-breast cancer who were treated with neoadjuvant systemic therapy (NET or NCT) at the State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)» from 01.01.2019 to 31.11.2020. We analyzed data on radiological, pathomorphological and long-term treatment outcomes (rate of locoregional and overall recurrence) in two groups.

Results. 154 patients received neoadjuvant hormone therapy (n=78) or neoadjuvant chemotherapy (n=76). The clinical response was evaluated according to the RECIST criteria after 12 weeks and after study treatment using MMG. Partial or complete radiological response was achieved in 41.0% (n=32) in the NET group vs 69.7% (n=53) in the NCT group (p<0.001). All patients included in the study underwent surgery. A complete pathologic response was observed in 9.2% (n=7) of patients in the chemotherapy group, and in 0% of patients in the endocrine therapy group (p=0.006). Median follow-up was 46.2 months. Progression was recorded in 23.2% (n=29) of participants, with no significant benefit of NCT over NET in the frequency of locoregional relapses (NET n=8 (10.3%) vs NCT n=4 (5.3%)) (p= 0.369) or the occurrence of distant metastases NAT n=8 (10.3%) vs NCT n=13 (17.1%)) (p=0.216). Multivariate analysis showed that only pathologic lymph node status (ypN2–3) was an independent predictor of progression (p=0.007, OR=3.2; 95%CI: 1.380-7.422).

Conclusions. Long-term outcomes after neoadjuvant hormone therapy are comparable with chemotherapy in the group of postmenopausal women with luminal HER2-breast cancer. The small sample size and limited follow-up period are significant limitations of our work.

Key words: *neoadjuvant, endocrine therapy, hormone therapy, locoregional recurrence, pathologic response, overall recurrence.*

Введение

Неоадъювантная полихимиотерапия при люминальном HER2-подтипе рака молочной железы значительно реже приводит к достижению pCR, чем при других молекулярных подтипах. По данным метаанализа 2012 г., частота pCR в группе пациенток с люминальным А-подтипом составила 6,4%, с люминальным В – 11,2% [11]. Важно, что статус резидуальной опухоли не является предиктивным биомаркером для выбора послеоперационного курса терапии для данных пациентов. Кроме того, прогноз пациентов может быть оценен как благоприятный и без достижения pCR – согласно валидированным клиническим шкалам для оценки риска прогрессирования. Таким образом, частота объективного ответа (ЧОО) остается наиболее клинически значимой первичной конечной точкой при оценке эффективности режима неоадъювантной терапии для пациенток с люминальным HER2-подтипом РМЖ.

Эффективность неоадъювантной гормонотерапии в достижении объективного ответа первоначально изучалась в группе пожилых или коморбидных пациентов [12]. В дальнейшем были проведены небольшие исследования II фазы для оценки эффективности НАГТ в сравнении с НАПХТ на более репрезентативной выборке.

В российском исследовании, проведенном В.Г. Семиглазовым и соавт., 239 посменопаузальных пациенток получали 4 цикла НАПХТ по схеме Доксорубицин 60 мг/м² + Паклитаксел 200 мг/м² (n=118) или НАГТ в течение трех месяцев препаратами Эксеместан (n=60) или Анастрозол (n=61). Статистически значимой разницы по частоте клинического объективного ответа в исследованных группах обнаружено не было: в группе Эксеместана – 67%, Анастрозола – 62%, полихимиотерапии – 63% (p>0,05) [8]. Частоту объективного ответа оценивали методом пальпации.

В ретроспективном клиническом исследовании (РКИ) II фазы GEICAM/2006 03 девяносто пять пациенток, в том числе пременопаузальных, были рандомизированы в группу полихимиотерапии (n=47) ЕС №4 (Эпирубицин 90 мг/м² + Циклофосфамид 600 мг/м²) + Доцетаксел 100 мг/м² №4 или в группу эндокринотерапии (n=48) (Эксеместан +/– Гозерелин в течение 6 мес.). Первичная конечная точка исследования – ЧОО, оцениваемая методом МРТ молочных желез. Частота объективного ответа составила 66% в группе НАПХТ и 48% в группе НАГТ, однако различия оказались статистически незначимыми (p = 0,075) [2].

Систематические обзоры и метаанализы проведенных РКИ демонстрируют сопоставимые результаты НАПХТ и НАГТ в отношении частоты объективных ответов (оцененных клинически или рентгенологически) и частоты органосохраняющих операций. В метаанализе 2016 года, в который включили наиболее крупные из проведенных РКИ, была продемонстрирована схожая частота рентгенологических частичных ответов (ОШ= 1,38; 95% ДИ 0,92–2,07; p=0,12; n=378) в группах НАПХТ и НАГТ [6]. Отдаленные результаты лечения в метаанализах не оценивались.

Материалы и методы

Работа представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование, целью которого было сравнение эффективности НАГТ и НАПХТ в группе постменопаузальных женщин с люминальным HER2-раком молочной железы. Авторы проанализировали данные о частоте рентгенологического объективного ответа и отдаленных результатах лечения (частоте локорегионарных рецидивов и любого варианта прогрессирования) в двух группах лечения.

В исследование были включены 154 постменопаузальных пациентки с диагнозом «местнораспространенный РМЖ», получившие неоадъвантную терапию (НАГТ или НАХТ) в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» с 01.01.2019 по 31.12.2020 и далее прооперированные. Менопаузальный статус был установлен на основании данных истории болезни. Стадирование проводилось согласно системе TNM (7-е издание, 2010 г.).

Предоперационная эндокринотерапия проводилась ингибиторами ароматазы – Летрозолом, Анастрозолом или Эксеместаном, – на усмотрение клинициста. Продолжительность НАГТ, согласно локальной практике, не была регламентирована и в каждом случае решение принималось персонализировано: на основании клинических данных и с учетом желания пациента.

Ответ на неоадъювантную терапию оценивался с помощью маммографии. В дальнейшем пациенткам было проведено хирургическое лечение. Режим адъювантной системной терапии (АПХТ+АГТ или АГТ) и лучевой терапии устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями РФ и локальной практикой.

Методы описательной статистики применялись в зависимости от типа переменных. Для сравнения категориальных данных применялся метод Фишера или Пирсона, сравнение количественных переменных проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при распределении отличном от нормального – тест Манна-Уитни. Применялся 95% доверительный интервал и значение двустороннего «p». Многофакторный анализ осуществлялся с помощью пошагового регрессионного анализа.

Анализ выживаемости был проведен с помощью метода Каплана-Майера; при однофакторном анализе применялся логранк-критерий Мантеля-Кокса.

Статистический анализ проводился с помощью программы статистического пакета SPSS (IBM® SPPS® Statistics v. 26).

Результаты

С января 2019 по декабрь 2020 г. в ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о)» 154 постменопаузальных пациентки с диагнозом «местнораспространенный РМЖ» прошли курс неоадъювантной терапии, НАГТ или НАПХТ. Клинические характеристики больных представлены в таблице 1.

Средний возраст в группе НАГТ составил 62,8 года ±7,5 (95%ДИ: 59–68), в группе НАПХТ – 57,1 лет ±7,4 (95%ДИ: 55–59).

У подавляющего большинства пациенток в исследовании был верифицирован протоковый рак молочной железы. Для клинического стадирования применялась седьмая редакция системы TNM. В группе эндокринотерапии наблюдалось такое распределение по стадиям: II стадия у 47,4 % (n=37), III стадия у 52,6% (n=41). В группе полихимиотерапии – II стадия у 43,4% (n=33) и III стадия у 56,6% (n=43).

У большинства пациенток, получавших НАПХТ, был установлен люминальный В-подтип РМЖ – 88,2% (n=67), среди пациенток в группе НАГТ – люминальный В был диагностирован у 42,3% (n=33), а у остальных 57,7% (n=45) люминальный А. Кроме того, в группе полихимиотерапии было меньше пациентов с cN0-статусом – 5,3% (n=4) vs 14,1% (n=11) в группе НАГТ и больше с cN3 –19,7% (n=15) vs 9% (n=7) соответственно.

Характеристика лечения для всей когорты пациенток представлена в таблице 2. В объеме радикальной мастэктомии были прооперированы 58,4% (n=90) участниц исследования, 41,6% (n=64) была проведена органосохраняющая операция. Лимфодиссекция была выполнена у 89,6% (n=138), БСЛУ – у 10,4% (n=16). Адъювантная лучевая терапия была проведена 85,1% (n=131) пациенток.

В дальнейшем 92,2% (n=141) пациенток получали адъювантную гормонотерапию (АГТ) ингибиторами ароматазы в течение 5 лет, 7,8% (n=12) – адъювантную полихимиотерапию с последующей АГТ.

Результаты лечения в зависимости от режима НАТ представлены в таблице 3. При проведении НАПХТ частота частичного ответа составила 64,5% (n=49) по сравнению с 41,4% (n=32) в группе НАГТ (p=0,004; ОШ=2,609; 95% ДИ: 1,360–5,004). Кроме того, отмечалась тенденция к большей частоте полных рентгенологических ответов в группе НАПХТ: они были зафиксированы у 5,3% (n=4) пациенток по сравнению с 0% в группе НАГТ (p=0,057). Семь пациенток (9,2%) в группе полихимиотерапии достигли pCR, в то время как в группе эндокринотерапии полного патоморфологического ответа не было достигнуто (p=0,006 ОШ=1,101; 95%ДИ: 1,025–1,183). Значимых различий в частоте прогрессирования между группами не было выявлено: 2,6% (n=2) в группе НАГТ vs 5,3% (n=4) в группе НАПХТ (p=0,439).

Медиана наблюдения для всей когорты пациенток составила 46 месяцев [IQR 44–48]. За период наблюдения зафиксировано 7,8% (n=12) случаев локорегионарного рецидива и 18,8% (n=29) любого варианта прогрессирования (ЛВП). В таблице 4 представлена частота ЛРР и ЛВП в зависимости от варианта про-

Таблица 1.

Клинические характеристики пациенток в группах НАГТ и НАПХТ

		НАТ					
		НАГТ			НАПХТ		
		M	N	%	M	N	%
Возраст		62,8±7,5 [95%ДИ: 59–68]			57,1±7,4 [95%ДИ:55–59]		
Гистологический вариант	Протоковый		71	91,0%		71	93,4%
	Дольковый		7	9,0%		5	6,6%
Молекулярный подтип	Люминальный А		45	57,7%		9	11,8%
	Люминальный В		33	42,3%		67	88,2%
cTNM	II		37	47,4%		33	43,4%
	III		41	52,6%		43	56,6%
cT	1		6	7,7%		8	10,5%
	2		43	55,1%		41	53,9%
	3		10	12,8%		9	11,8%
	4		19	24,4%		18	23,7%
cN	0		11	14,1%		4	5,3%
	1		46	59,0%		43	56,6%
	2		14	17,9%		14	18,4%
	3		7	9,0%		15	19,7%

Таблица 2.

Характеристика проведенного лечения для всей когорты

		N	%
НАТ	НАГТ	78	50,6%
	НАПХТ	76	49,4%
Режим НАПХТ	АС + Т	72	86,7%
	АС+ТС	3	3,6%
	АС	7	8,4%
	ТС	1	1,2%
Продолжительность НАГТ, мес. (медиана)		7 [IQR 5-9]	
Рентгенологический ответ	Прогрессирование	6	3,9%
	Стабилизация	63	40,9%
	Частичный ответ	81	52,6%
	Полный ответ	4	2,6%
Вариант операции	ОСО	64	41,6%
	Мастэктомия	90	58,4%
Аксиллярная операция	БСЛУ	16	10,4%
	Лимфодиссекция	138	89,6%
ypT	0	9	5,8%
	1	61	39,6%
	2	69	44,8%
	3	5	3,2%
	4	10	6,5%
ypN	0	46	29,9%
	1	66	42,9%
	2	32	20,8%
	3	10	6,5%
pCR	нет	146	95,4%
	да	7	4,6%
Вариант_АТ	АГТ	141	92,2%
	АПХТ+АГТ	12	7,8%
ДЛТ	Нет	23	14,9%
	Да	131	85,1%

Таблица 3.

Сравнение исходов НАТ в зависимости от варианта лечения

		НАГТ		НАПХТ		p-value
		N	%	N	%	
Рентгенологический ответ	Прогрессирование	2	2,6%	4	5,3%	0,439
	Стабилизация	44	56,4%	19	25,0%	<0,001* ОШ=0,258; 95%ДИ:0,130–0,511)
	Частичный ответ	32	41,0%	49	64,5%	0,004* ОШ=2,609; 95%ДИ:1,360–5,004)
	Полный ответ	0	0,0%	4	5,3%	0,057
Вариант операции	ОСО	31	39,7%	33	43,4%	0,643
	Мастэктомия	47	60,3%	43	56,6%	
pCR	Нет	77	100,0%	69	90,8%	0,006* ОШ=1,101 (95%ДИ: 1,025–1,183)
	Да	0	0,0%	7	9,2%	

* различия показателей статически значимы.

Таблица 4.

Сравнение отдаленных исходов лечения в зависимости от варианта НАТ

	НАГТ (n=78)		НАПХТ (n=76)		p-value
	N	%	N	%	
Локальный рецидив	8	10,3%	4	5,3%	0,369
Отдаленные метастазы	8	10,3%	13	17,1%	0,216
Любой вариант прогрессирования	13	16,7%	16	21,1%	0,486

веденной НАТ. Значимых различий между группами выявлено не было: частота ЛРР составила 10,3% (n=8) vs 5,3% (n=4) в группе НАГТ и НАПХТ (p=0,369), частота ЛВП – 16,7% (n=13) vs 21,1% (n=16) соответственно (p=0,486).

Беспрогрессивная выживаемость пациенток в зависимости от варианта проведенной НАГТ (НАГТ или НАПХТ) представлена с помощью кривой Каплана-Майера на рис. 1.

При однофакторном анализе разницы в частоте ЛРР или ЛВП в зависимости от клинической стадии, cN0 vs cN+, молекулярного подтипа, применения АДЛТ или достижения pCR не было установлено. Повышенный риск прогрессирования был зафиксирован при ypN0–1vs ypN2–3 (p=0,01; ОШ = 3,233; 95%ДИ: 1,394–7,497) (табл. 5.).

При многофакторном анализе было установлено, что наличие четырех и более положительных лимфоузлов в послеоперационном материале (ypN2–3) явилось единственным независимым предиктивным фактором прогрессирования (p=0,007; ОШ =3,20; 95%ДИ: 1,38–7,42).

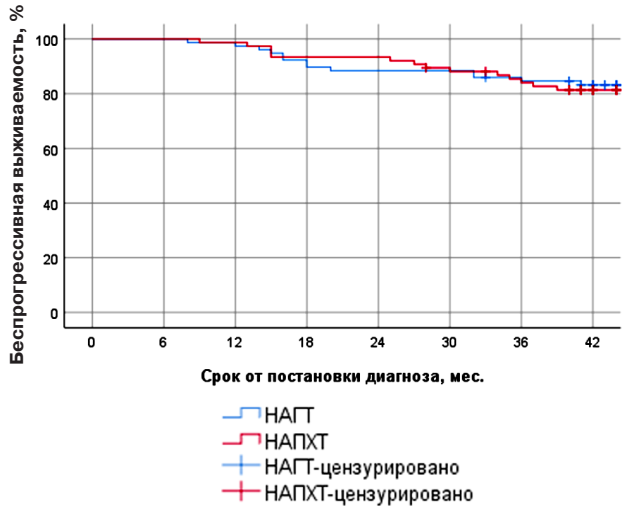


Рис. 1. *Кривая Каплана-Майера, характеризующая беспрогрессивную выживаемость пациентов в зависимости от варианта НАТ*

Таблица 5.

Анализ предикторов любого варианта прогрессирования

		Любое прогрессирование				
		нет		да		
		N	%	N	%	p-value
НАТ	НАГТ	65	83,3%	13	16,7%	0,486
	НАПХТ	60	78,9%	16	21,1%	
Молекулярный подтип	Люминальный А	47	87,0%	7	13,0%	0,171
	Люминальный В	78	78,0%	22	22,0%	
cTNM	II	58	82,9%	12	17,1%	0,625
	III	67	79,8%	17	20,2%	
cN0 vs cN+	cN0	15	100,0%	0	0,0%	0,076
	cN1-cN3	110	79,1%	29	20,9%	
ypN0-1 vs ypN2-3	ypN0-1	97	86,6%	15	13,4%	p=0,01* ОШ = 3,233; 95%ДИ: 1,394-7,497
	ypN2-3	28	66,7%	14	33,3%	
pCR	нет	117	80,1%	29	19,9%	0,348
	да	7	100,0%	0	0,0%	
ДЛТ	нет	20	87,0%	3	13,0%	0,571
	да	105	80,2%	26	19,8%	

Обсуждение

Неоадъювантная гормонотерапия – эффективная опция для достижения объективного ответа в группе постменопаузальных женщин с люминальным HER2-подтипом РМЖ. Современные инструменты для оценки риска прогрессирования (RS, клинические шкалы) показывают, что значительная часть пациенток при выявлении менее чем четырех положительных лимфоузлов (ypN0-1/pN0-1) не получит пользы от проведения адъювантной полихимиотерапии. Таким образом, достижение объективного ответа – клинически значимая первичная конечная точка при выборе режима НАТ для этой группы пациенток.

Данные небольших РКИ II фазы, сравнивших эффективность НАГТ ингибиторами ароматазы с НАПХТ, демонстрируют сопоставимую частоту объективных ответов в группе постменопаузальных женщин. При этом профиль токсичности эндокринотерапии значительно благоприятнее. Систематические обзоры и метаанализы немногочисленных проведенных исследований также свидетельствуют о равноэффективности неоадъювантной гормонотерапии и полихимиотерапии в отношении ЧОО. В настоящем исследовании различия оказались статистически значимыми: 41% (n=32) vs 64, 5% (n=49) (p=0,004; ОШ=2,609; 95%ДИ:1,360–5,004). С учетом полных рентгенологических ответов различия еще более выражены: 41,0% (n=32) в группе НАГТ vs 69,7% (n=53) в группе НАПХТ (p<0,001). Это может быть объяснено нерегламентированной продолжительностью эндокринотерапии в нашем исследовании, а также тем, что в группе НАПХТ было значимо больше пациентов с люминальным B-подтипом РМЖ, при котором чаще наблюдаются как рентгенологические ответы, так и pCR. Важно отметить, что разницы в частоте проведения органосохраняющих операций между группами зафиксировано не было: 39,7% (n=31) в группе НАГТ vs 43,4% (n=33) в группе НАПХТ (p=0,643). Частота прогрессирования при проведении неоадъювантной терапии была также сопоставимой в обеих группах: 2,6% (n=2) в группе НАГТ vs 5,3% в группе НАПХТ (p=0,439).

За период наблюдения за пациентами (Me=46 мес.) значимых различий в отношении отдаленных результатов лечения между группами выявлено не было: частота ЛРР 10,3% (n=8) vs 5,3% (n=4) в группе НАГТ и НАПХТ (p=0,369), частота ЛВП – 16,7% (n=13) vs 21,1% (n=16) соответственно (p=0,486).

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, наиболее значимыми из которых явились малая выборка пациенток и ретроспективный характер исследования. Кроме того, сложность оценки отдаленных результатов лечения после различных режимов НАТ обусловлена такими факторами, как различный комплаенс пациенток и необходимость более длительного наблюдения для фиксирования поздних рецидивов.

Список литературы

1. *Berry D.A.* Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer // JAMA. – 2006. – Vol. 12, № 14. – P. 1658–1667.

2. *Alba E., Calvo L., Albanell J., et al.* Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. – 2012. – Vol. 23. – Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients, № 12. – P. 3069–3074.

3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // The Lancet. Oncology. – 2018. – Vol. 19. – Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer, № 1. – P. 27–39.

4. *Tonneson J.E., Hoskin T.L., Day C.N., et al.* Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Stage at Diagnosis, Presentation, and Patient Management // Annals of Surgical Oncology. – 2022. – Vol. 29, № 4. – P. 2231–2239.

5. *Wright J.L., Saigal K., Reis I.M., et al.* Locoregional and Overall Recurrence After Neaodjuvant Endocrine Therapy Versus Chemotherapy in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor+ HER2- Breast Cancer // American Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 40, № 5. – P. 490–497.

6. *Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., et al.* Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Oncology. – 2016. – Vol. 2. – Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer, № 11. – P. 1477.

7. *Sella T., Weiss A., Mittendorf E.A., et al.* Neoadjuvant Endocrine Therapy in Clinical Practice: A Review // JAMA oncology. – 2021. – Vol. 7. – Neoadjuvant Endocrine Therapy in Clinical Practice, № 11. – P. 1700–1708.

8. *Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., et al.* Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer // Cancer. – 2007. – Vol. 110, № 2. –P. 244–254.

9. *Da Silva L.R., De Andrade C.A., Brenelli F., et al.* Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer // Breast Cancer Research and Treatment. – 2021. – Vol. 186, № 3. – P. 753–760.

10. *Weiss A., King T.A., Mittendorf E.A.* The Landmark Series: Neoadjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer // Annals of Surgical Oncology. – 2020. – Vol. 27. – The Landmark Series, № 9. – P. 3393–3401.

11. *von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.-U., et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2012. – Vol. 30, № 15. – P. 1796–1804.

12. *Mathew J., Asgeirsson K.S., Jackson L.R., et al.* Neoadjuvant endocrine treatment in primary breast cancer - review of literature // Breast (Edinburgh, Scotland). – 2009. – Vol. 18, № 6. – P. 339–344.

References

1. *Berry D.A.* Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA. 2006; 12(14): 1658-1667.

2. *Alba E., Calvo L., Albanell J., et al.* Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2012; 23(12): 3069-3074.

3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). The Lancet. Oncology. 2018; 19(1): 27-39.

4. *Tonneson J.E., Hoskin T.L., Day C.N., et al.* Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Stage at Diagnosis, Presentation, and Patient Management. Annals of Surgical Oncology. 2022; 29(4): 2231-2239.

5. *Wright J.L., Saigal K., Reis I.M., et al.* Locoregional and Overall Recurrence After Neaodjuvant Endocrine Therapy Versus Chemotherapy in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor+ HER2- Breast Cancer. American Journal of Clinical Oncology. 2017; 40(5): 490-497.

6. *Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., et al.* Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncology. 2016; 2(11): 1477.

7. *Sella T., Weiss A., Mittendorf E.A., et al.* Neoadjuvant Endocrine Therapy in Clinical Practice: A Review. JAMA oncology. 2021; 7(11): 1700-–1708.

8. *Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., et al.* Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer. 2007; 110(2): 244-254.

9. *Da Silva L.R., De Andrade C.A., Brenelli F., et al.* Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2021; 186(3): 753-760.

10. *Weiss A., King T.A., Mittendorf E.A.* The Landmark Series: Neoadjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology. 2020; 27(9): 3393-3401.

11. *von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.-U., et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012; 30(15): 1796-1804.

12. *Mathew J., Asgeirsson K.S., Jackson L.R., et al.* Neoadjuvant endocrine treatment in primary breast cancer - review of literature. Breast (Edinburgh, Scotland). 2009; 18(6): 339-344.

© С.А. Коваленко и др., 2024
УДК 616.33-006.6-089.12
ББК 55.694.133.2-59
DOI: 10.31917/2501049

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ, ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ И ОТКРЫТЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

С.А. Коваленко[1], И.И. Дзидзава[2], Д.В. Гладышев[1,2], В.Ю. Свитич[1], М.Е. Моисеев[1], В.А. Ветошкин[1], С.С. Гнедаш[1], Г.Б. Павлинов[1], А.С. Скобаро[3]

COMPARATIVE EVALUATION OF ROBOT-ASSISTED, LAPAROSCOPIC AND OPEN SURGICAL INTERVENTIONS IN THE COMBINED TREATMENT OF STOMACH CANCER

С.А. Коваленко[1]
Врач-онколог, заведующий отделением абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Курортного административного района г. Санкт-Петербурга.
197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д.9А.
ORCID: 0000-0002-5850-0599.

И.И. Дзидзава[2]
Начальник кафедры госпитальной хирургии ФГБ ВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», полковник м/с.
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж.
ORCID: 0000-0002-5860-3053.

Д.В. Гладышев[1,2]
Заместитель главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Курортного административного района г. Санкт-Петербурга; доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБ ВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж.
ORCID: 0000-0001-5318-2619.

В.Ю. Свитич[1]
Врач-онколог отделения абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Курортного административного района г. Санкт-Петербурга.
ORCID: 0009-0002-2293-0527.

М.Е. Моисеев[1]
Врач-онколог отделения абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Курортного административного района г. Санкт-Петербурга.
ORCID: 0000-0002-6180-6695.

В.А. Ветошкин[1]
Врач-хирург операционного отделения для противошоковых мероприятий СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Курортного административного района г. Санкт-Петербурга.
ORCID: 0000-0001-5346-9257.

С.С. Гнедаш[1]
Врач-онколог отделения абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Курортного административного района г. Санкт-Петербурга.
ORCID: 0009-0003-4743-3014.

Г.Б. Павлинов[1]
Врач-патологоанатом СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» Курортного административного района г. Санкт-Петербурга.
ORCID: 0000-0001-7265-4802.

А.С. Скобаро[3]
Клинический ординатор по специальности «хирургия» медицинского факультета кафедры последипломного образования СПбГУ, Санкт-Петербург.
197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9.
ORCID: 0009-0003-8641-9311.

[1] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района» (Санкт-Петербург, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

[3] Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)

S.A. Kovalenko[1]
Oncologist of the Department of Abdominal Oncology Municipal Hospital № 40, Saint-Petersburg, Russia
197706, St. Petersburg, Sestroretsk, Borisova str., 9.
ORCID: 0000-0002-5850-0599.
I.I. Dzidzava[2]
Dr. Sc. (Med.), Deputy Chief of the Department of Hospital Surgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy,
St. Petersburg, Lebedeva str., 6 Zh.
ORCID: 0000-0002-5860-3053.
D.V. Gladyshev[1,2]
Dr. Sc. (Med.), Deputy Chief Medical Officer of Surgery, Municipal Hospital №40, Saint-Petersburg, Russia;
Associate Professor of the Department of Hospital Surgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy.
ORCID: 0000-0001-5318-2619.
V.Yu. Svitich[1]
Oncologist of the Department of Abdominal Oncology Municipal Hospital № 40, Saint-Petersburg, Russia.
ORCID: 0009-0002-2293-0527.
M.E. Moiseev[1]
Oncologist of the Department of Abdominal Oncology, Municipal Hospital № 40, Saint-Petersburg, Russia.
ORCID: 0000-0002-6180-6695.
V.A. Vetoshkin[1]
Surgeon of the Department of Surgery for Anti-shock Measures, Municipal Hospital № 40, Saint-Petersburg, Russia.
ORCID: 0000-0001-5346-9257.
S.S. Gnedash[1]
Oncologist of the Department of Abdominal Oncology, Municipal Hospital № 40, Saint-Petersburg, Russia.
ORCID: 0009-0003-4743-3014.
G.B. Pavlinov[1]
Pathologist of the Municipal Hospital №40, Saint-Petersburg, Russia.
ORCID: 0000-0001-7265-4802.
A.S. Skobaro[3]
Surgical resident of the Medical Faculty of the Department of Postgraduate Education of St. Petersburg State University. Saint-Petersburg.
197706, St. Petersburg, Sestroretsk, Borisova str., 9.
ORCID: 0009-0003-8641-9311.

Введение. Рак желудка является пятым по заболеваемости и четвертым по смертности среди всех онкологических заболеваний в мире. Согласно последним клиническим данным, при стадии cT2N0 и более в лечении рекомендован комбинированный подход с применением различных схем и режимов противоопухолевой лекарственной терапии. Но в настоящее время еще не определены показания к применению малоинвазивных методик в хирургическом лечении местнораспространенного рака желудка.

Цель исследования. Сравнительная оценка непосредственных результатов робот-ассистированных, лапароскопических и открытых оперативных вмешательств при раке желудка различной локализации у пациентов, прошедших неоадъювантную полихимиотерапию.

Материал и методы. Работа представляет собой исследование, основанное на ретроспективном анализе 81 истории болезни пациентов с местнораспространенным раком желудка различной локализации, прооперированных с 2018 по 2022 гг. в отделении абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». Все пациенты прошли циклы предоперационного противоопухолевого лекарственного лечения (№4) в рамках периоперационной полихимиотерапии по схемам: FLOT – 64 (79%) пациента, mFOLFOX6 – 9 (11,1%) пациентов и FLOT+Трастузумаб – 8 (9,9%) пациентов. Выполнялись лапароскопические, традиционные открытые и робот-ассистированные оперативные вмешательства с использованием хирургического комплекса da Vinci.

Результаты. Было выполнено 37 (45,7%) робот-ассистированных оперативных вмешательств (22/27,2% – дистальных субтотальных резекций желудка (РаДСРЖ), 15/18,5% – гастрэктомий (РаГЭ)), 19 (23,5%) – лапароскопических (11/13,6% – ЛДСРЖ, 8/9,9% – ЛГЭ) и 25 (30,9%) операций из лапаротомного доступа (9/11,1% – ДСРЖ, 16/19,7% – ГЭ). Всем пациентам выполнялась лимфаденэктомия в объеме D2 и D2+.

При анализе непосредственных результатов были отмечены статистически значимые различия в группах по таким показателям, как время оперативного вмешательства, интраоперационная кровопотеря и срок пребывания в стационаре. В группе открытых оперативных вмешательств значимо больше оказались объем кровопотери – медиана 275 (90,00; 300) мл ($p<0,001$) и продолжительность послеоперационного койко-дня – медиана 10,00 (9,00–14,00) дней ($p=0,017$). Время операции по сравнению с минимально инвазивными вмешательствами было значимо меньше – медиана 150,00 (97,50–210,00) минут при выполнении дистальных резекций и 150,00 (96,25–207,50) минут – при ГЭ ($p<0,005$). Не было получено статистически значимых различий в группах по частоте осложнений ($p>0,05$) и числу удаленных лимфатических узлов ($p=0,334$). Однако в процентном соотношении число ранних послеоперационных осложнений, включая летальный исход, было больше в группе открытых вмешательств (n=4/16%) по сравнению с лапароскопическими (n=2/10,5%) и робот-ассистированными (n=2/5,4%).

Общая частота послеоперационных осложнений IIIA–V классов по классификации Clavien-Dindo составила 9,9%. В 1 (1,2%) случае после выполнения открытой гастрэктомии был зарегистрирован летальный исход.

При гистологическом исследовании у всех больных в краях резекции не было выявлено опухолевого роста (R0). После проведенного комбинированного лечения в одном случае (1,23%) был отмечен полный регресс опухоли желудка (CAP-0). Почти полный ответ на терапию был получен в 13 случаях (16%) (CAP – 1), в 28 случаях (34,6%) был получен частичный ответ (CAP-2) и в 39 случаях (48,1%) ответа на неоадъювантную терапию получено не было (CAP-3).

Выводы. Минимально-инвазивные оперативные вмешательства в комбинированном лечении местнораспространенного рака желудка выполнимы, безопасны и онкологически обоснованы. Робот-ассистированная хирургия по сравнению с открытой и лапароскопической демонстрирует преимущества по таким показателям, как объем интраоперационной кровопотери, число удаленных лимфатических узлов, сроки активизации и госпитализации.

Ключевые слова: *робот-ассистированная хирургия, рак желудка, онкология, резекция желудка, гастрэктомия.*

Introduction. Gastric cancer ranks fifth in incidence and fourth in mortality among all oncological diseases worldwide. According to recent clinical data, for stage cT2N0 and beyond, a combined approach using various schemes and regimens of anticancer drug therapy is recommended. Currently, indications for the use of minimally invasive techniques in the surgical treatment of locally advanced gastric cancer are not defined.

Research objective. Comparative assessment of the immediate outcomes of robot-assisted, laparoscopic, and open surgical interventions in patients with gastric cancer of different localizations who underwent neoadjuvant polychemotherapy.

Materials and methods. The study is based on a retrospective analysis of 81 medical histories of patients with locally advanced gastric cancer of different localizations operated on from 2018 to 2022 in the Department of Abdominal Oncology of City Hospital №40 in St. Petersburg. All patients underwent preoperative cycles of anticancer drug treatment within perioperative polychemotherapy schemes: FLOT – 64 (79%) patients, mFOLFOX6 – 9 (11.1%) patients, and FLOT+Trastuzumab – 8 (9.9%) patients. Laparoscopic, traditional open, and robot-assisted surgical interventions were performed using the da Vinci surgical system.

Results. Thirty-seven (45.7%) robot-assisted operations were performed, (22/27.2% – distal subtotal resections of the stomach (DSRS), 15/18.5% – gastrectomies (GE), 19 (23.5%) laparoscopic (11/13.6% – LDSRS, 8/9.9% – LGE), and 25 (30.9%) operations via laparotomy (9/11.1% – DSRS, 16/19.7% – GE). All patients underwent D2 and D2+ lymphadenectomy. Statistically significant differences were noted in groups for parameters such as operative intervention time, intraoperative blood loss, and length of hospital stay. Open surgical intervention group had significantly higher blood loss volume – median 275 (90.00; 300) ml ($p<0.001$) and postoperative hospital stay duration – median 10.00 (9.00–14.00) days ($p=0.017$). Operation time was significantly shorter compared to minimally invasive interventions – median 150.00 (97.50–210.00) minutes for distal resections and 150.00 (96.25–207.50) minutes for GE ($p<0.005$). There were no statistically significant differences in complication rates ($p>0.05$) and the number of removed lymph nodes ($p=0.334$). However, the percentage of early postoperative complications, including lethal outcomes, was higher in the open intervention group (n=4/16%) compared to laparoscopic (n=2/10.5%) and robot-assisted (n=2/5.4%). The overall frequency of postoperative complications IIIA–V according to the Clavien-Dindo classification was 9.9%. One (1.2%) case had a lethal outcome after open gastrectomy. Histological examination showed no tumor growth in the resection margins (R0) for all patients. Complete regression of the gastric tumor (CAP-0) was noted in one case (1.23%) after combined treatment. Nearly complete response to therapy was observed in 13 cases (16%) (CAP-1), partial response in 28 cases (34.6%) (CAP-2), and no response to neoadjuvant therapy in 39 cases (48.1%) (CAP-3).

Conclusions. Minimally invasive surgical interventions in the combined treatment of locally advanced gastric cancer are feasible, safe, and oncologically justified. Robot-assisted surgery demonstrates advantages over open and laparoscopic surgery in parameters such as intraoperative blood loss, number of removed lymph nodes, activation and hospitalization periods.

Keywords: *robot-assisted surgery, gastric cancer, oncology, gastric resection, gastrectomy.*

Введение

Согласно данным международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), за 2020 г. в мире было диагностировано 1 089 103 случая рака желудка (более 70% из них было зарегистрировано в Азии), что составило 5,6% от всех впервые выявленных злокачественных новообразований. При этом летальных исходов было зарегистрировано 768 793 (7,7%), что делает рак желудка пятым по заболеваемости и четвертым по смертности среди всех онкологических заболеваний в мире.

В соответствии с последними клиническими рекомендациями, комбинированный подход в лечении данного заболевания необходимо применять при клинической стадии cT2>Nлюбое M0, которая соответствует местнораспространенной форме рака желудка [1]. Возможными вариантами комбинации с оперативным лечением являются периоперационная и адъювантная химиотерапия, а также химиолучевая терапия [2]. Оптимальность того или иного подхода в настоящее время активно обсуждается. Неоадъювантная химиотерапия с последующим оперативным вмешательством (открытым, лапароскопическим, робот-ассистированным) все чаще встречается в клинической практике при лечении местнораспространенного рака желудка. Преимущества такого мультимодального лечения подтверждаются исследованиями MAGIC [3], а также FNCLCC и FFCD [4]. Однако по данным исследования CRITICS [5], такой подход может вести к увеличению риска развития интра- и послеоперационных осложнений.

В течение последних 30 лет с момента первого сообщения об успешно выполненной лапароскопической дистальной резекции желудка, опубликованного S. Kitano и соавторами [6], мы наблюдаем переход от

традиционных методик в хирургическом лечении рака желудка к минимально инвазивным. Дальнейшие международные исследования успели подтвердить безопасность лапароскопической дистальной резекции при раке желудка (JLSSG 0901 [7], CLASS-01 [8], KLASS-01 [9]). И данная методика нашла отражение в ряде клинических рекомендаций. (Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition), RUSSCO, NCCN, ESMO). Возможность малоинвазивных (лапароскопических и робот-ассистированных) операций при местнораспространенных формах в данный момент активно исследуется.

Так, группа итальянских и сербских ученых опубликовала статью [10], посвященную изучению безопасности проведения лапароскопической операции после курса неоадъювантной химиотерапии (НаПХТ) по сравнению с первичным оперативным вмешательством. Всем пациентам выполнялась гастроэктомия; в 70% случаев при этом была лапароскопическая операция и в 30% – открытая. Лимфодиссекция выполнялась в объеме D2 и D2+. По данным авторов, значимых различий между группами по времени операции, объему кровопотери и интраоперационным осложнениям не было. Однако в группе пациентов, подвергнутых предоперационному лекарственному лечению, частота конверсий была несколько выше. Кроме того, у пациентов после проведенной неоадъювантной химиотерапии была выше общая частота осложнений, в том числе и III–V степени по классификации Clavien-Dindo, особенно у пациентов старше 60 лет. Статистической разницы в безрецидивной выживаемости в обеих группах выявлено не было.

Ряд авторов провел сравнительный анализ между группами пациентов, перенесших лапароскопические и открытые оперативные вмешательства после проведенной НаПХТ. Так, группа ученых из Пекинского университетского онкологического госпиталя изучила вопрос безопасности малоинвазивных методик в лечении местнораспространенного рака желудка на примере общей группы, в которую вошли 96 пациентов [11]. Все пациенты получали до операции по 3 цикла неоадъювантного лечения по схеме XELOX. Оперативное вмешательство выполнялось не позднее 6 недель после последнего цикла химиотерапии. В результате были получены данные, свидетельствующие о значимо более низком проценте послеоперационных осложнений в группе пациентов, которым выполнялось миниинвазивное вмешательство (20% vs 46%).

Hua-Yang Pang et al в своем крупном метаанализе [12] провели сравнение результатов 18 исследований (2 рандомизированных и 16 когортных), в которых изучались результаты лечения пациентов с раком желудка, получавших НаПХТ с последующей лапароскопической или открытой дистальной резекцией желудка. Был проведен анализ результатов лечения 2096 пациентов. 933 пациентам была проведена лапароскопическая дистальная резекция, 1163 пациентам была выполнена открытая дистальная резекция желудка. В результате у пациентов, перенесших лапароскопическое вмешательство, интраоперационная кровопотеря была меньше, отмечалось более раннее первое отхождение газов и стула, пациенты в более ранние сроки получали энтеральное питание, а также сокращалось время пребывания в стационаре. При этом частота любых осложнений у пациентов в группе лапароскопических вмешательств была ниже, чем у пациентов в группе открытых вмешательств. Не оказалось существенных различий между двумя группами и в частоте R0-резекций, времени удаления назогастрального зонда и дренажной трубки. Количество удаленных лимфатических узлов в обеих группах также было сходным. И только время операций в группе пациентов, перенесших открытые операции, было значимо меньше.

Таким образом, данный метаанализ доказывает как хирургическую, так и онкологическую безопасность проведения минимально инвазивных процедур у пациентов, страдающих раком желудка и перенесших неоадъювантное лечение.

J. Rodriguez с соавторами в своей статье [13] рассматривали результаты применения роботической техники при лечении местнораспространенного рака желудка. Авторы основывались на опыте лечения 87 пациентов, 32 из которых было выполнено робот-ассистированное оперативное вмешательство, остальным же выполнялась открытая операция, сопровождаемая лимфаденэктомией D2 в обоих случаях. Коллектив авторов делает выводы, что роботическая хирургия (РХ) позволяет выполнять более безопасные вмешательства. По данным авторов, R0-резекция оказалась выполненной в 93% случаев в группе пациентов, подвергшихся роботической гастрэктомии (РГ), против 80% в группе пациентов, которым была сделана открытая гастрэктомия. Количество удаленных лимфатических узлов было выше в группе РГ. Потребность в наркотических анальгетиках и время пребывания в стационаре также были значимо ниже в группе пациентов после РГ. А вот количество тяжелых осложнений в группе пациентов после открытой операции (III–IV по Clavien-Dindo) было выше. Из негативных моментов обращает на себя внимание почти двукратное увеличение времени операции при использовании роботического комплекса. Однако, возможно, это было связано с тем, что в данном исследовании принимали участие хирурги, не до конца освоившие методику РХ.

При анализе работ, оценивающих эффективность и безопасность робот-ассистированных вмешательств при раке желудка, обращает на себя внимание эволюция применения данной методики с постепенным расширением показаний в сторону более распространенной локальной стадии онкопроцесса.

Профессор Hyoung I. Kim с соавторами в своих работах 2017 года сравнивал результаты применения

открытых, лапароскопических и роботических методик при лечении пациентов, страдающих раком желудка. [14, 15]. Оценивая хирургическую безопасность данных методик, авторы отмечали более низкую медиану кровопотери, более короткий срок пребывания пациента в стационаре и значительно более низкий процент осложнений у пациентов, подвергнутых роботическим операциям. Однако стоит отметить, что в данных работах роботическая методика в 88% случаев применялась у пациентов с T1-T2 стадиями, тогда как при лечении пациентов с T3-T4 стадиями предпочитались открытые вмешательства. Онкологические же результаты, в том числе и отдаленные, были сходны во всех группах.

В более поздних исследованиях роботическая и лапароскопическая техника использовалась при лечении пациентов с более распространенными формами рака желудка, однако при этом не исследовались результаты в группах пациентов, прошедших циклы неоадъювантной лекарственной терапии [16, 17].

Проведение хирургического лечения после НаПХТ в целом представляет дополнительные сложности, связанные с фиброзированием эмбриональных слоев. Это объясняется инфильтративными и продуктивными воспалительными изменениями в опухолевой ткани на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии, а также прямым профибротическим и цитотоксическим воздействием химиотерапевтических препаратов. Ряд авторов высказывает предположение о преимуществах роботической технологии в преодолении патанатомических сложностей у данной категории больных [13].

Цель исследования

Провести сравнительную оценку непосредственных результатов робот-ассистированных, лапароскопических и открытых оперативных вмешательств при раке желудка различной локализации у пациентов, прошедших неоадъювантную полихимиотерапию.

Материалы и методы

Работа представляет собой исследование, основанное на ретроспективном анализе 81 истории болезни пациентов с местнораспространенным раком желудка различной локализации, прооперированных с 2018 по 2022 гг. в отделении абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40». Из числа прооперированных пациентов мужчин было 44 (54,2%), женщин 37 (45,8%). Средний возраст пациентов составлял 64,6+/−4,2 года (от 37,5 до 72 лет). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 27,63+/−2,1 кг/м^2. 65% пациентов имели избыточную массу тела или ожирение (ИМТ>25кг/м^2).

Коморбидный статус и риск операции, согласно шкале ASA (The American Society of Anesthesiologists), были следующими: ASA I – 9 (11,1%) пациентов, ASA II – 52 (64,3%), ASA III – 20 (24,6%) пациентов. Нутритивный статус (NRS 2002) пациентов был следующим: нормальный определялся у 62 (76,5%) пациентов, легкое нарушение нутритивного статуса отмечалось у 13 (16,1%) пациентов, умеренное – у 6 (7,4%) пациентов.

По методу оперативного вмешательства пациенты были разделены на 6 групп: 1) пациенты, которым выполнена робот-ассистированная дистальная субтотальная резекция желудка (РаДСРЖ) (n=22/27,2%); 2) робот-ассистированная тотальная гастрэктомия (РаГЭ) (n=15/18,5%); 3) лапароскопическая дистальная субтотальная резекция (ЛДСРЖ) (n=11/13,6%); 4) лапароскопическая гастрэктомия (ЛГЭ) (n=8/9,9%); 5) открытая дистальная субтотальная резекция желудка (ДСРЖ) (n=9/11,1%); 6) открытая гастрэктомия (ГЭ) (n=16/19,7%).

Общее количество робот-ассистированных оперативных вмешательств составило 37 (45,7%), лапароскопических операций – 19 (23,4%) и открытых вмешательств – 25 (30,9%). Общее количество дистальных субтотальных резекций желудка составило 42 (51,9%), общее количество тотальных гастрэктомий – 39 (48,1%).

Робот-ассистированные операции выполнялись с использованием роботических хирургических комплексов «da Vinci» Si модель IS3000 (da Vinci Surgical System) Intuitive Surgical и роботизированный комплекс «da Vinci» Xi модель PS4000 (da Vinci Surgical System) Intuitive Surgical.

Алгоритм предоперационного обследования и техника робот-ассистированных оперативных вмешательств при раке желудка были подробно описаны нашим коллективом в ранее опубликованной работе [18]. Ключевым моментом являлось формирование анастомозов с использованием сшивающих аппаратов. Гастроэнтеро- и эзофагоэнтероанастомозы формировались интракорпорально. Линия степлерного шва культи ДПК и культи желудка дополнительно ушивались непрерывным швом нитью v-loc 3/0. При открытых операциях гастроэнтероанастомозы также преимущественно формировались с использованием линейных степлеров. В зависимости от анатомических особенностей и длины пищевода эзофагоэнтероанастомоз при открытых вмешательствах формировался как с использованием линейного степлера, так и при помощи циркулярного сшивающего аппарата диаметром 25 мм. При оптимальной длине пищевода предпочтение отдавалось первому способу с формированием функционального или дельта-анастомоза.

Опухоль локализовывалась в кардиальном отделе в 26 (32,1%) случаях, в верхней трети тела желудка – в 9 (11,1%), в средней трети тела желудка – в 6 (7,4%), в нижней трети тел желудка – в 13 (16,1%) случаях, в антральном отделе у 27 (33,3%) пациентов. У 6 (7,4%) пациентов была отмечена инвазия опухоли в соседние органы и ткани (стадия T4b). В двух случаях опухоль врастала в капсулу поджелудочной железы,

что послужило причиной конверсии в одном из случаев; в двух же случаях инфильтрировала левую долю печени, в одном случае была инвазия в брыжейку поперечной ободочной кишки и еще в одном случае у пациента с опухолью в кардиальном отделе желудка было отмечено врастание в ножку диафрагмы, что также потребовало конверсии доступа.

Гистологический тип опухоли: у 71 (87,7%) пациента была верифицирована аденокарцинома, у 10 (12,3%) пациентов – перстневидно-клеточный рак. Предоперационное и послеоперационное распределение по стадиям указано в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

Характеристика пациентов (N=81)

	РаДСРЖ (N=22)	**РаГЭ (N=15)**	**ЛДСРЖ (N=11)**	**ЛГЭ (N=8)**	**ДСРЖ (N=9)**	**ГЭ (N=16)**	**p**
Возраст, медиана (лет):	56,00 (37,50- 72,00)	55,00 (49,00-60,00)	55,00 (46,00- 62,00)	59,50 (50,25-68,75)	63,00 (53,00-72,00)	66,00 (56,25-72,00)	p=0,250 (тест Краскала-Уоллиса)
Пол, абс. (%):							
– Муж	13 (59,1%)	7 (46,7%)	6 (54,5%)	4 (50%)	5 (55,5%)	9 (56,3%)	p>0,05 (X2=0,646)
– Жен	9 (40,9%)	8 (53,3%)	5 (45,5%)	4 (50%)	4 (44,5%)	7 (43,7%)	
ИМТ, кг/м²	26,56 (20,94- 34,21)	29,65 (22,71- 34,82)	27,40 (21,28-31,60)	28,94 (22,31-32,40)	27,66 (20,84-31,52)	28,21 (23,46-35,25)	p=0,932 (тест Краскала-Уоллиса)
Локализация опухоли, абс. (%)							
– Кардия	0	10 (66,7%)	0	6 (75%)	0	10 (62,5%)	p<0,001 (X2=81,932)
– в/3 тела	0	3 (20%)	0	1 (12,5%)	0	5 (31,25%)	
– с/3 тела	1 (4,5%)	2 (13,3%)	0	1 (12,5%)	1 (11,2%)	1 (6,225%)	
– н/3 тела	6 (27,3%)	0	3 (27,3%)	0	4 (44,4%)	0	
– Антральный отдел	15 (68,2%)	0	8 (72,7%)	0	4 (44,4%)	0	
Стадирование по cTNM, абс.:							
– cT2	4	0	0	0	1	1	p>0,05 (X2=12,953)
– cT3	14	10	8	6	8	12	
– cT4a	2	3	3	1	0	2	
– cT4b	2	2	0	1	0	1	
– cNx	10	13	6	7	5	12	p>0,05 (X2=10,207)
– cN+	12	2	5	1	4	4	
– M0	21	15	11	8	9	16	
M1	1 (положительные перитонеальные смывы – 4 цикла FLOT – полный патоморфоз)	0	0	0	0	0	p>0,05 (X2=2,715)
Варианты инвазии в соседние органы, абс.:							
– капсула поджелудочной железы	1	1	0	0	0	0	p>0,05 (X2=15,423)
– левая доля печени	0	0	0	1	0	1	
– брыжейка поперечной ободочной кишки	1	0	0	0	0	0	
– ножка диафрагмы	0	1	0	0	0	0	

Все пациенты получали предоперационное противоопухолевое лекарственное лечение в рамках периоперационной полихимиотерапии. В 64 (79%) случаях терапия проводилась по схеме FLOT, в 9 (11,1%) случаях – mFOLFOX6 и в 8 (9,9%) случаях по схеме FLOT в комбинации с Трастузумабом.

Оценку лечебного патоморфоза (регресса опухоли) проводили по шкале AJCC/CAP (American Joint Committee on Cancer/College of American Pathologists).

Группы пациентов были гомогенны по возрасту, полу, ИМТ, стадии онкологического процесса (p>0,05).

Для статистического анализа использовались программы Excel 365 (Microsoft) и SPSS Statistics Version 26 (IBM). Количественные данные для нормально распределенных величин были обобщены и представлены в виде среднего арифметического взвешенного со среднеквадратичной ошибкой, для ненормально распределенных величин в виде квартильных оценок, а также в виде процентов. Для статистического анализа применялись следующие методы: U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскала-Уоллиса, оценка общего отношения шансов Мантеля-Хенцеля, критерий Хи-квадрат Пирсона. Статистически значимым считалось значение p<0,05.

Результаты

Всего нами было выполнено 37 (45,7%) робот-ассистированных оперативных вмешательств (22/27,2% – РаДСРЖ, в том числе у 1 из пациентов по методике Бильрот-I, а у 21 – по Бильрот-II; 15/18,5% – РаГЭ). Лапароскопических вмешательств суммарно было 19 (23,5%); из них 11/13,6% – ЛДСРЖ, 8/9,9% – ЛГЭ. Операций из лапаротомного доступа было выполнено 25 (30,9%), в том числе 9/11,1% – ДСРЖ, 16/19,7% – ГЭ. В 6 (7,4%) случаях выполнялись комбинированные оперативные вмешательства. В 2 (2,5%) случаях при выполнении робот-ассистированной дистальной субтотальной резекции – резекция капсулы поджелудочной железы и резекция брыжейки поперечной ободочной кишки. У 2 (2,5%) пациентов выполнена атипичная резекция S3 сегмента левой доли печени при выполнении гастрэктомии лапароскопическим (n=1) и открытым доступом (n=1). При выполнении робот-ассистированных гастрэктомий было 2 (2,5%) случая конверсии доступа с выполнением в одном случае комбинированного вмешательства с резекцией капсулы поджелудочной железы, в другом – с резекцией правой ножки диафрагмы. При выполнении операций лапароскопическим доступом конверсий не было.

Всем пациентам выполнялась лимфаденэктомия в объеме D2 и D2+.

Медиана интраоперационной кровопотери при выполнении оперативных вмешательств минимально инвазивным способом была статистически значимо меньше по сравнению с открытыми операциями и составила 65,0 (10,00; 170,00) мл при выполнении робот-ассистированных операций и 120 (50,00; 175) мл – при лапароскопических. При открытых вмешательствах этот показатель составил 275,00 (90,00; 300,00), (p<0,001). Проведение гемотрансфузии не потребовалось ни в одном из наблюдений.

Медиана числа удаленных лимфатических узлов в группе робот-ассистированных вмешательств составила 29,00 (18,00–42,25), в лапароскопической группе – 28,00 (17,00–40,00), в группе операций открытым доступом – 27,00 (15,00–39,00).

Медиана длительности РаДСРЖ составила 210,50 (153,75–249,25) минут, РаГЭ – 285,00 (276,00–303,00) минут. Общее время включало роботический докинг, который занимал от 35 до 10 мин. Медиана длительности ЛДСРЖ составила 178,50 (131,25–225,75) минут, ЛГЭ – 190,00 (110,00–250,00) минут. Медиана длительности открытых операций была статистически значимо меньше, чем при робот-ассистированных и лапароскопических операциях, и составила 150,00 (97,50–210,00) минут при выполнении ДСРЖ и 150,00 (96,25–207,50) минут при выполнении ГЭ. При выполнении робот-ассистированных оперативных вмешательств после полного освоения методики было значимо снижено время докинга и общее среднее время операции, которое стало сопоставимым с лапароскопическими вмешательствами.

Общая частота послеоперационных осложнений IIIA–V классов по классификации Clavien-Dindo составила 9,9% (ранние послеоперационные осложнения развились у 8 пациентов). В одном (1,2%) случае после выполнения открытой гастрэктомии был зарегистрирован летальный исход от массивной тромбоэмболии легочной артерии у пациента 80 лет с тяжелой сопутствующей патологией. В одном (1,2%) случае после выполнения РаГЭ развился острый послеоперационный панкреатит, купированный проведением консервативной терапии. Такое же осложнение в двух (2,47%) случаях возникло после выполнения открытой ДСРЖ. В двух (2,47%) случаях у пациентов после выполнения гастрэктомии развилась несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза (в одном случае после лапароскопической гастрэктомии и в одном случае после открытой гастрэктомии). Данные осложнения удалось купировать консервативными мероприятиями – внутрипросветным вакуумным дренированием. В одном случае после выполнения робот-ассистированной резекции желудка развилась несостоятельность культи ДПК, что потребовало более длительного дренирования правого подпеченочного пространства с формированием наружного свища, коррекции лекарственной терапии. В одном (1,2%) случае после выполнения лапароскопической дистальной субтотальной резекции желудка в первые сутки послеоперационного периода развилось внутрибрюшное кровотечение, что потребовало релапароскопии и его остановки.

Медиана длительности госпитализации пациента при выполнении РаДСРЖ составила 7,00 (7,00–10,00) дней, при выполнении РаГЭ – 9,00 (9,00–12,00) дней и лапароскопических вмешательств – 9,00 (7,00–11,00) дней, при выполнении открытых вмешательств медиана составила 10,00 (9,00–14,00) дней.

При гистологическом исследовании у всех больных в краях резекции не было выявлено опухолевого роста (R0). После проведенного комбинированного лечения в одном случае (1,23%) был отмечен полный регресс опухоли желудка (CAP-0) у пациента с высокодифференцированной аденокарциномой, негативным статусом HER2neu, прошедшего 4 цикла неоадъювантной полихимиотерапии по схеме FLOT.

Почти полный ответ на терапию был получен в 13 случаях (16%) (CAP – 1), в 28 случаях (34,6%) был

Таблица 2.

Непосредственные хирургические результаты

	Робот-ассистированная резекция желудка (N=22)	Робот-ассистированная гастрэктомия (N=15)	Лапароскопическая резекция желудка (N=11)	Лапароскопическая гастрэктомия (N=8)	Открытая резекция желудка (N=9)	Открытая гастрэктомия (N=16)	p
Конверсии, абс. (%)	0	2 (3,6%)(инвазия в капсулу pancreas, инвазия в ножку диафрагмы)	0	0	–	–	p=0,129 (X^2=5,669)
R0-резекция, абс. (%)	22 (100%)	15 (100%)	11 (100%)	8 (100%)	9 (100%)	16 (100%)	p=1,000
D2 – лимфаденэктомия, абс. (%)	22 (100%)	15 (100%)	11 (100%)	8 (100%)	9 (100%)	16 (100%)	p=1,000
Б-1, абс. (%)	1 (4,5%)	0	0	0	0	0	p<0,001 (X^2= 109,571)
Б-2, абс. (%)	21 (95,5%)	0	11 (100%)	0	9 (100%)	0	
По Ру, абс. (%)	0	15 (100%)	0	8 (100%)	0	9 (100%)	
Время операции (мин.), медиана	210,50 (153,75-249,25)	285,00 (276,00- 303,00)	178,50 (131,25-225,75)	190,00 (110,00-250,00	150,00 (97,50-210,00)	150,00 (96,25-207,50)	p<0,005 (тест Краскала-Уоллиса)
Интраоперационная кровопотеря, мл, медиана	65,00 (10,00;170,00), потребовавшая гемотрансфузии – 0		120,00 (50,00;175,00), потребовавшая гемотрансфузии – 0		275,00 (90,00;300,00)		p<0,001 (тест Краскала-Уоллиса)
Послеоперационные осложнения, Clavien-Dindo IIIa-V, абс. (%)							p>0,05 (X^2=3,489)
– послеоперационный панкреатит	0	1 (1,2%)	0	0	2 (2,5%)	0	
– несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза	0	0	0	1 (1,2%)	0	1 (1,2%)	
– несостоятельность культ ДПК	1 (1,2%)	0	0	0	0	0	
– внутрибрюшное кровотечение	0	0	1 (1,2%)	0	0	0	
Летальность, абс. (%)	0	0	0	0	1 (1,2%)	0	p>0,05 (X^2=8,100)
Число удаленных лимфоузлов, шт., медиана	29,00 (18,00-42,25)		28,00 (17,00-40,00)		27,00 (15,00-39,00)		p=0,334 (тест Краскала-Уоллиса)
Койко-день, медиана	7,00 (7,00-10,00)	9,00 (9,00-12,00)	9,00 (7,00-11,00)		10,00 (9,00-14,00)		p=0,017 (тест Краскала-Уоллиса)

Таблица 3.

Результаты послеоперационного патоморфологического исследования

	РаДСРЖ (N=22)	РаГЭ (N=15)	ЛДСРЖ (N=11)	ЛГЭ (N=8)	ДСРЖ (N=9)	ГЭ (N=16)
Степень патоморфоза по CAP, абс.:						
0	1	–	–	–	–	–
1	5	4	2	1	1	–
2	9	5	6	1	3	4
3	7	6	3	6	5	12
Стадирование по ypTNM, абс.:						
ypT0	1	–	–	–	–	–
ypT1a	1	–	–	–	–	–
ypT1b	4	1	1	1	–	–
ypT2	5	3	4	–	3	2
ypT3	5	6	4	4	4	9
ypT4a	4	3	2	2	2	4
ypT4b	2	2	–	1	–	1
ypN0	10	8	4	2	4	4
ypN1	4	2	3	2	3	5
ypN2	5	2	2	3	1	3
ypN3	3	3	2	1	1	4
M0	22	15	11	8	9	16
M1	0	0	0	0	0	0
Тип по Lauren, абс.:						
– кишечный	8	4	4	–	4	6
– диффузный	9	7	5	2	3	5
– смешанный	5	4	2	6	2	5
Степень дифференцировки, абс.: аденокарцинома						
low grade	12	7	5	5	4	8
high grade	9	6	4	3	3	6
перстневидно-клеточный рак	1	2	2	–	2	2

получен частичный ответ (CAP-2) и в 39 случаях (48,1%) ответа не неоадъювантную терапию получено не было (CAP-3).

Ниже представлены иллюстрированные примеры микрофотографий пациентов, на которых отображена патоморфологическая картина лечебного регресса опухоли различной степени на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии.

Слизистая желудка с признаками интраэпителиальной неоплазии низкой степени (low grade), отмечается выраженный склероз подслизистого слоя за счет пролиферации фибробластов с формированием разнонаправленных коллагеновых волокон, во всех слоях стенки определяются очаговые скопления лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток. Обращает на себя внимание ангиоматоз в подслизистом слое за счет сосудов мелкого калибра. Элементов инвазивной злокачественной опухоли не определяется.

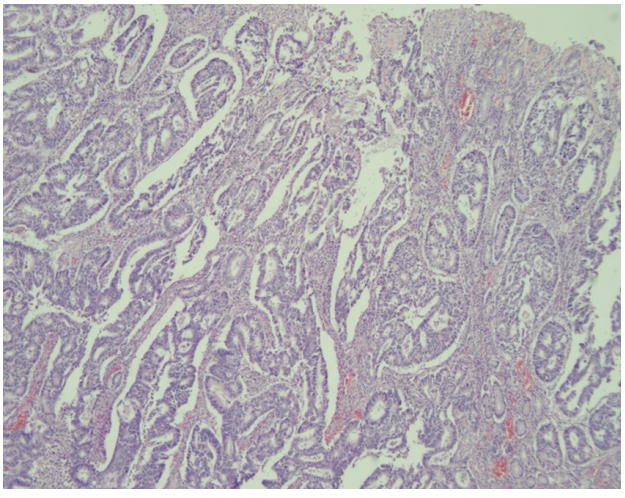
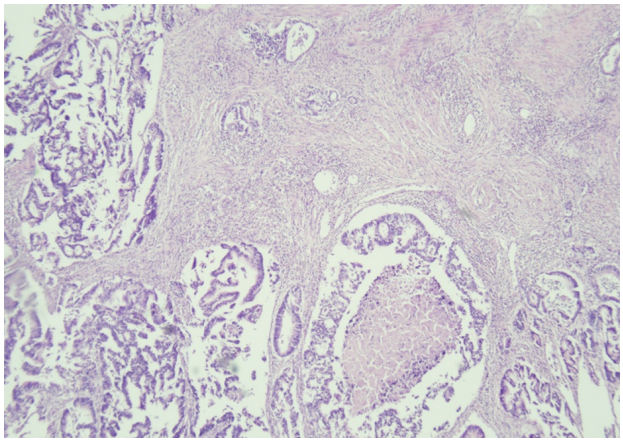


Фото 1. *(Пациент К, 69 лет). CAP 0 Отсутствие жизнеспособных клеток опухоли* ***(полный ответ)***



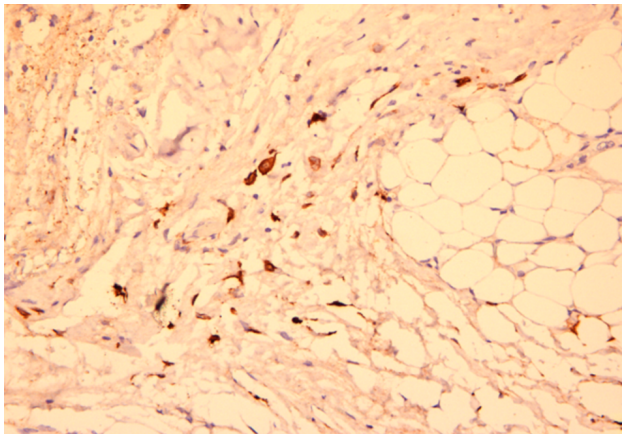


Фото 2а, 2б. *(Пациентка К, 73 года). CAP 1 Одиночные клетки или редкие небольшие группы раковых клеток*
(почти полный ответ)

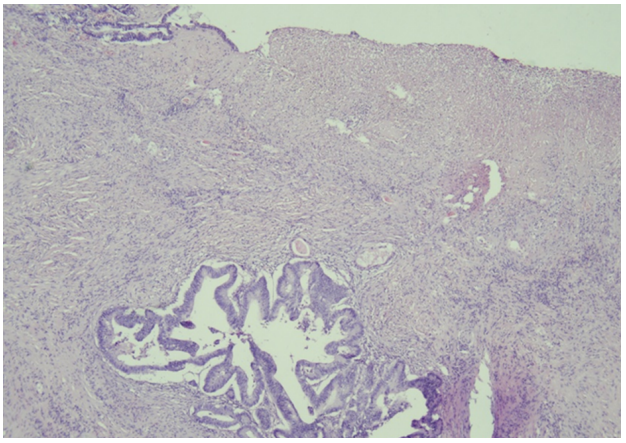


Фото 3. *(Пациент Д, 74 года). CAP 2 Остаточный рак с явной регрессией опухоли, но больше, чем одиночные клетки или редкие небольшие группы раковых клеток*
(частичный ответ)

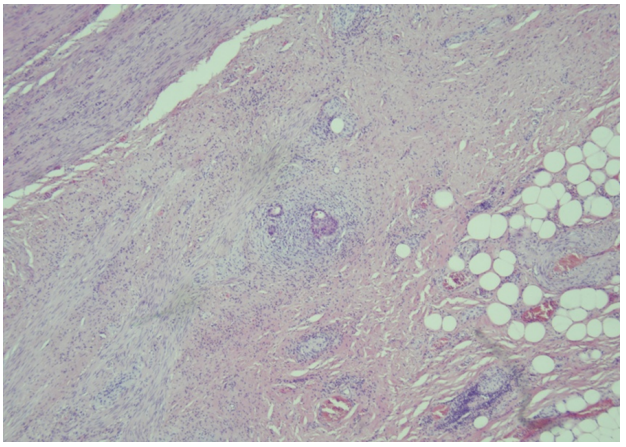
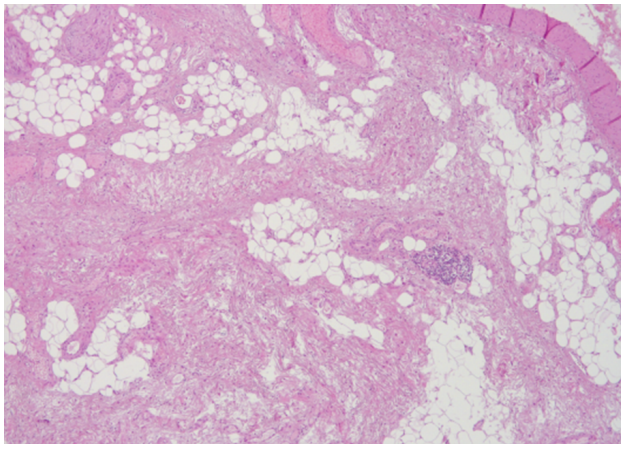


Фото 4. *(Пациент В, 64 года). CAP 3 Обширный остаточный рак без явной регрессии опухоли*
(слабый ответ или его отсутствие)

Опухолевое ложе представлено распространенными полями бесклеточной слизи, располагающейся в подслизистой основе, мышечном, субсерозном слоях, парагастральной жировой клетчатке и в одном лимфатическом узле малой кривизны; отмечается выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация всех слоев стенки желудка и парагастрального жировой клетчатки. Для уточнения наличия опухолевых клеток проведено ИГХ-исследование с антителом panCK (панцитокератин), при котором выявлено 15 опухолевых клеток в парагастральной жировой клетчатке с выраженными дистрофическими изменениями. Это не позволяет установить гистологический тип карциномы и дифференцировку опухоли.

Выраженный регресс опухоли на фоне лечения (морфологический регресс I степени по



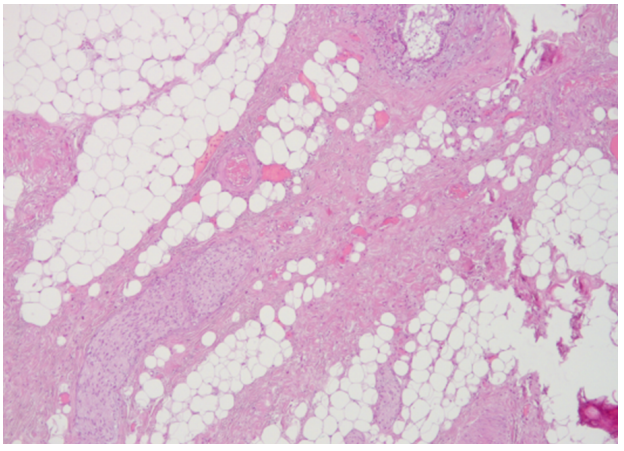


Фото 5а, 5б. *(Пациент С, 67 лет). Микроскопическая картина фиброза*

TumorRegressionScore – протокол Stomach_4.2.1.0.REL_CAPCP).

Также хотелось бы отметить, что в ходе выполнения оперативных вмешательств на фоне периоперационной полихимиотерапии нами было выявлено повышенное перитуморозное воспаление, нарушение дифференцировки тканей и признаки фиброзирования межфасциальных слоев, а также повышенная кровоточивость, что вызывало некоторые технические трудности визуализации сосудистых структур. Мы провели дополнительное морфологическое исследование у данной группы пациентов и получили данные о клеточном составе и перитуморозном микроокружении.

На микрофотографии отмечается соединительная ткань с выраженным фиброзом, окружающим пучки нервных стволов, множественными рассеянными активированными фибробластами. Васкуляризация умеренная за счет фокусов сгруппированных мелкокалиберных тонко- и толстостенных округлых сосудов с типичным эндотелием, неравномерным полнокровием. Визуализируется мультифокальный умеренный лимфоплазмоцитарный воспалительный инфильтрат с примесью эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов и макрофагов.

Обсуждение

Полный курс периоперационной противоопухолевой лекарственной терапии (4+операция+4) прошли 74 (91,4%) пациента. Это подтверждает преимущество такого подхода в сравнительном аспекте с адъювантным режимом полихимиотерапии (АПХТ), при котором, по данным ряда авторов, от 30 до 40% пациентов не завершают полный курс лечения по причине непереносимости и токсичности [19]. Кроме того, в 51,9% случаев отмечен лечебный регресс опухоли различной степени на фоне проводимой лекарственной терапии, что также подтверждает эффективность комбинированного лечения. Отмечена значимая миграция патоморфологической стадии заболевания по сравнению с исходной клинической.

5 (6,2%) пациентов в нашем исследовании не завершили послеоперационные циклы в связи с развившимися послеоперационными осложнениями (3 – в группе открытых вмешательств, включая 1 летальный исход, 1 – в группе ЛГЭ и 1 пациент – в группе РаДСРЖ). Развившиеся осложнения не были окончательно купированы до срока допустимого начала терапии. У 2 (2,5%) пациентов, получавших лечение по схеме FLOT развилась гематологическая токсичность, что потребовало значительной редукции дозы.

При анализе непосредственных результатов отмечены статистически значимые различия в группах по таким показателям, как время оперативного вмешательства, интраоперационная кровопотеря и срок пребывания в стационаре. В группе открытых оперативных вмешательств объем кровопотери ($p<0,001$) и продолжительность послеоперационного койка-дня ($p=0,017$) оказались значимо больше. Время операции по сравнению с минимально инвазивными вмешательствами, напротив, было значимо меньше ($p<0,005$). Не было получено статистически значимых различий в группах по частоте осложнений ($p>0,05$) и числу удаленных лимфатических узлов ($p=0,334$). Однако в процентном соотношении число ранних послеоперационных осложнений, включая летальный исход, было больше в группе открытых вмешательств (n=4/16%) по сравнению с лапароскопическими (n=2/10,5%) и робот-ассистированными (n=2/5,4%). Именно это немаловажное обстоятельство является основой и предпосылкой проведения комбинированного лечения (ПХТ+хирургическое+ПХТ) в полном объеме в группах пациентов, которым выполнялись оперативные вмешательства минимально инвазивным способом. Дополнительным аргументом стал и более короткий восстановительный период после лапароскопических и робот-ассистированных оперативных вмешательств, который позволил начать проведение АПХТ в более ранние сроки.

В нашем исследовании применение роботического комплекса da Vinci при хирургическом лечении пациентов, прошедших циклы НаПХТ, показало его высокую эффективность. Всем пациентам выполнена D2-лимфаденэктомия, у ряда пациентов (n=11/29,7%) по показаниям дополненная удалением 8р и 12р групп лимфатических узлов. Во всех случаях удалось выполнить вмешательства в объеме R0, что показывает лучшие результаты в сравнении с европейскими исследованиями, где робот-ассистированные R0-вмешательства выполнялись в 93% случаев.

Такие технические преимущества данного комплекса, как 3D-визуализация более высокой четкости с эффектом погружения (InSide), артикуляция роботических инструментов и электрохирургическое оборудование высокого качества с адаптивными настройками, показали свои преимущества во время оперативного вмешательства у пациентов, прошедших циклы ПХТ. Это подтверждается полученными нами данными о меньшем объеме кровопотери и более высоком качестве лимфаденэктомии по сравнению с лапароскопическими и открытыми вмешательствами, несмотря на встречаемость больных в группе робот-ассистированной хирургии со стадией pT3–T4b в 59,5% случаев. В европейских и азиатских исследованиях этот показатель составлял 10–30%. В группе робот-ассистированных гастрэктомий в нашей работе было отмечено 2 случая конверсии доступа, связанного с инвазией опухоли в окружающие органы и ткани, что, к сожалению, говорит о недооценке данных предоперационного стадирования.

Мы планируем провести анализ отдаленных онкологических результатов у данной группы пациентов.

Заключение

Недавно разработанные подходы к лечению такой сложной онкопатологии, как рак желудка, в комбинации с хирургическим лечением и противоопухолевой лекарственной терапией создали новые, более технологичные условия выполнения оперативного вмешательства. При доказанной эффективности и хорошей переносимости неоадъювантной химиотерапии демонстрируется и возможность безопасного – с хирургической точки зрения, – выполнения минимально инвазивных оперативных вмешательств в рамках комбинированного лечения с минимальным числом осложнений. На сегодняшний день робот-ассистированная хирургия – самая современная методика в области резекционных и реконструктивных оперативных вмешательств. Использование данной технологии при хирургическом лечении местнораспространенного рака желудка возможно, безопасно и онкологически адекватно при условии индивидуального отбора пациентов и может быть рекомендовано к применению в высокоспециализированных онкологических центрах.

Выводы

Минимально-инвазивные оперативные вмешательства в комбинированном лечении местнораспространенного рака желудка выполнимы, безопасны и онкологически обоснованы. Робот-ассистированная хирургия по сравнению с открытой и лапароскопической демонстрирует преимущества по таким показателям, как объем интраоперационной кровопотери, число удаленных лимфатических узлов, а также ранние сроки активизации и более короткий послеоперационный койко-день. Совокупность этих факторов позволяет завершать комбинированное лечение в полном объеме и в установленные сроки – в соответствии с самыми современными стандартами оказания онкологической помощи. Мы надеемся, что все это скажется на общем уровне качества лечения и позволит улучшить его отдаленные результаты.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы:

1. *Бесова Н.С., Трякин А.А., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Калинин А.Е., Кононец П.В., Лядов В.К., Малихова О.А., Неред С.Н., Проценко С.А., Рябов А.Б., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Хомяков В.М.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, № 3S2-1. – С. 314–329.

2. *Eric Anderson, Alexis LeVee, Sungjin Kim, Katelyn Atkins, Michelle Guan, Veronica Placencio-Hickok, Natalie Moshayedi, Andrew Hendifar, Arsen Osipov, Alexandra Gangi, Miguel Burch, Kevin Waters, May Cho, Samuel Klempner, Joseph Chao, Mitchell Kamrava, Jun Gong.* A comparison of clinicopathologic outcomes across neoadjuvant and adjuvant treatment modalities in resectable gastric cancer // JAMA Network Open. – 2021. – Vol. 4, № 12. – P. e2138432–e2138432.

3. *David Cunningham, William H. Allum, Sally P. Stenning, Jeremy N. Thompson, Cornelis J.H. Van de Velde, Marianne Nicolson, J. Howard Scarffe, Fiona J. Lofts, Stephen J. Falk, Timothy J. Iveson, David B. Smith, Ruth E. Langley, Monica Verma, Simon Weeden, Yu Jo Chua.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355, № 1. – P. 11–20.

4. *Marc Ychou, Valerie Boige, Jean-Pierre Pignon, Thierry Conroy, Olivier Bouche, Gilles Lebreton, Muriel Ducourtieux, Laurent Bedenne, Jean-Michel Fabre, Bernard Saint-Aubert, Jean Geneve, Philippe Lasser, Philippe Rougier.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial // Journal of clinical oncology. – 2011. – Vol. 29, № 13. – P. 1715–1721.

5. *Claassen Y.H.M., Hartgrink H.H., Dikken J.L., de Steur W.O., van Sandick J.W., van Grieken N.C. T., Cats A., Trip A.K., Jansen E.P.M., Meershoek-Klein Kranenbarg W.M., Braak J.P.B.M., Putter H., van Berge Henegouwen M.I., Verheij M., van de Velde C. J. H* Surgical morbidity and mortality after neoadjuvant chemotherapy in the CRITICS gastric cancer trial // European journal of Surgical oncology. – 2018. – Vol. 44, № 5. – P. 613–619.

6. *Kitano S., Maeo S., Shiraishi N., Shimoda K., Miyahara M., Bandoh T., Shuto K., Yoshida T.* Laparoscopically assisted distal partial gastrectomy for early-stage gastric carcinomas // Surgical Technology International. – 1995. – Vol. 4. – P. 115–119.

7. *Inaki N., Etoh T., Ohyama T., Uchiyama K., Katada N., Koeda K., Yoshida K., Takagane A., Kojima K., Sacuramoto S., Shiraishi N., Kitani S.* A multi-institutional, prospective, phase II feasibility study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901) // World journal of surgery. – 2015. – Vol. 39. – P. 2734–2741.

8. *Yu J., Huang C., Sun Y., Su X., Cao H., Hu J., Wang K., Suo J., Tao K., He X.* Effect of Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy on 3-Year Disease-Free Survival in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer: The CLASS-01 Randomized Clinical Trial // JAMA. – 2019. – Vol. 321, №20 – P. 1983–92.

9. *Kim H.H., Han S.U., Kim M.C., Kim W., Lee H.J., Ryu S.W., Cho G.S., Kim C.Y., Yang H.K., Park D.J., Song K.Y., Lee S.I., Ryu s.Y., Lee J.H., Hyung W.J.* Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial // JAMA oncology. – 2019. – Vol. 5, № 4. – P. 506–513.

10. *Bracale U., Corcione F., Pignata G., Andreuccetti J., Dolce P., Boni L., Cassinitotti E., Olmi S., Uccelli M., Gualtierotti M., Ferrari G., De Martini P., Bjelovic M., Gunjic D., Cuccurullo D., Sciuto A., Pirozzi F., Peltrini R.* Impact of neoadjuvant therapy followed by laparoscopic radical gastrectomy with D2 lymph node dissection in Western population: A multi-institutional propensity score-matched study // Journal of Surgical Oncology. – 2021. – Vol. 124, № 8. – P. 1338–1346.

11. *Li Z., Shan F., Ying X., Zhang Y., E J.Y., Wang Y., Ren H., Su X., Ji J.* Assessment of laparoscopic distal gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a randomized clinical trial // JAMA surgery. – 2019. – Vol. 154, № 12. – P. 1093–1101.

12. *Pang H.Y., Chen X.F., Chen L.H., Yan M.H., Chen Z.X., Sun H.* Comparisons of perioperative and long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer after neoadjuvant therapy: an updated pooled analysis of eighteen studies // European Journal of Medical Research. – 2023. – Vol. 28, № 1. – P. 224.

13. *Rodriguez M.J., Ore A.S., Schawkat K., Kennedy K., Bullock A., Pleskow D.K., Critchlow J., Moser A. J.* Treatment burden of robotic gastrectomy for locally advanced gastric cancer (LAGC): a single western experience // Annals of Translational Medicine. – 2021. – Vol. 9, № 18. – P. 1408.

14. *Yang S.Y., Roh K.H., Kim Y.N., Cho M., Lim S.H., Son T., Kim H.I.,* Surgical outcomes after open, laparoscopic, and robotic gastrectomy for gastric cancer // Annals of surgical oncology. – 2017. – Vol. 24. – P. 1770–1777.

15. *Obama K., Kim Y.M., Kang D.R., Son T., Kim H.I., Noh S.H., Hyung W. J.* Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy // Gastric Cancer. – 2018. – Vol. 21. – P. 285–295.

16. *Choi S., Song J.H., Lee S., Cho M., Kim Y.M., Kim H.I., Hyung W.J., Kim H.I.* Surgical merits of open, laparoscopic, and robotic gastrectomy techniques with D2 lymphadenectomy in obese patients with gastric cancer // Annals of surgical oncology. – 2021. – P. 1–10.

17. *Lee C.M., Park S., Park S.H., Kim K.Y., Cho M., Kim Y.M., Kim H.I.* Short-term outcomes and cost-effectiveness of laparoscopic gastrectomy with articulating instruments for gastric cancer compared with the robotic approach // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 9355.

18. *Коваленко С.А., Гладышев Д.В., Моисеев М.Е., Ветошкин В.А., Свитич В.Ю., Гнедаш С.С.* Робот-ассистированная хирургия рака желудка. Технические аспекты // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2023, – Т. 7, №4 – С. 218–224.

19. *Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., Chung H.C., Park Y.K., Lee K.H., Lee K.W., Kim Y.H., Noh S.I., Cho J.Y., Mok Y.J, Kim Y.H. Ji j., Yeh T.S., Button P, Sirzen F., Noh, S.H.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial // The Lancet. – 2012. – Vol. 379, № 9813. – P. 315–321.

Reference:

1. [*Besova N.S., Tryakin A.A., Artamonova E.V., Bolotina L.V., Kalinin A.E., Kononets P.V., Lyadov V.K., Malikhova O.A., Nered S.N., Protsenko S.A., Ryabov A.B., Stilidi I.S., Ter-Ovanesov M.D., Khomyakov V.M.* Practical recommendations for drug treatment of gastric cancer. Malignant tumors. 2021; 11(3S2-1): 314-329. (In Russ)] Doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-21.

2. *Eric Anderson, Alexis LeVee, Sungjin Kim, Katelyn Atkins, Michelle Guan, Veronica Placencio-Hickok, Natalie Moshayedi, Andrew Hendifar, Arsen Osipov, Alexandra Gangi, Miguel Burch, Kevin Waters, May Cho, Samuel Klempner, Joseph Chao, Mitchell Kamrava, Jun Gong.* A comparison of clinicopathologic outcomes across neoadjuvant and adjuvant treatment modalities in resectable gastric cancer. JAMA Network Open. 2021; 4(12): e2138432-e2138432. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.38432.

3. *David Cunningham, William H. Allum, Sally P. Stenning, Jeremy N. Thompson, Cornelis J.H. Van de Velde, Marianne Nicolson, J. Howard Scarffe, Fiona J. Lofts, Stephen J. Falk, Timothy J. Iveson, David B. Smith, Ruth E. Langley, Monica Verma, Simon Weeden, Yu Jo Chua.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. New England Journal of Medicine. 2006; 355(1): 11-20. Doi: 10.1056/NEJMoa055531.

4. *Marc Ychou, Valerie Boige, Jean-Pierre Pignon, Thierry Conroy, Olivier Bouche, Gilles Lebreton, Muriel Ducourtieux, Laurent Bedenne, Jean-Michel Fabre, Bernard Saint-Aubert, Jean Geneve, Philippe Lasser, Philippe Rougier.* Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. Journal of clinical oncology. 2011; 29(13): 1715-1721. Doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.

5. *Claassen Y.H.M., Hartgrink H.H., Dikken J.L., de Steur W.O., van Sandick J.W., van Grieken N.C.T., Cats A., Trip A.K., Jansen E.P.M., Meershoek-Klein Kranenbarg W.M., Braak J.P.B.M., Putter H., van Berge Henegouwen M.I., Verheij M., van de Velde C.J.H.* Surgical morbidity and mortality after neoadjuvant chemotherapy in the CRITICS gastric cancer trial. European Journal of Surgical Oncology. 2018; 44(5): 613-619. Doi: 10.1016/j.ejso.2018.02.004.

6. *Kitano S., Maeo S., Shiraishi N., Shimoda K., Miyahara M., Bandoh T., Shuto K., Yoshida T.* Laparoscopically assisted distal partial gastrectomy for early-stage gastric carcinomas. Surgical Technology International. 1995; 4: 115-119. Doi: 10.1016/j.ejso.2018.02.004.

7. *Inaki N., Etoh T., Ohyama T., Uchiyama K., Katada N., Koeda K., Yoshida K., Takagane A., Kojima K., Sacuramoto S., Shiraishi N., Kitani S.* A multi-institutional, prospective, phase II feasibility study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for locally advanced gastric cancer (JLSSG0901). World journal of surgery. 2015; 39: 2734-2741. Doi: 10.1007/s00268-015-3160-z.

8. *Yu J., Huang C., Sun Y., Su X., Cao H., Hu J., Wang K., Suo J., Tao K., He X.* Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial. Jama. 2019; 321(20): 1983-1992. Doi: 10.1001/jama.2019.5359.

9. *Kim H.H., Han S.U., Kim M.C., Kim W., Lee H.J., Ryu S.W., Cho G.S., Kim C.Y., Yang H.K., Park D.J., Song K.Y., Lee S.I., Ryu s.Y., Lee J.H., Hyung W.J.* Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: the KLASS-01 randomized clinical trial. JAMA oncology. 2019; 5(4): 506-513. Doi: 10.1097/SLA.0000000000001346.

10. *Bracale U., Corcione F., Pignata G., Andreuccetti J., Dolce P., Boni L., Cassinitotti E., Olmi S., Uccelli M., Gualtierotti M., Ferrari G., De Martini P., Bjelovic M., Gunjic D., Cuccurullo D., Sciuto A., Pirozzi F., Peltrini R.* Impact of neoadjuvant therapy followed by laparoscopic radical gastrectomy with D2 lymph node dissection in Western population: A multi-institutional propensity score-matched study. Journal of Surgical Oncology. 2021; 124(8): 1338-1346. Doi: 10.1002/jso.26657.

11. *Li Z., Shan F., Ying X., Zhang Y., E J.Y, Wang Y., Ren H., Su X., Ji J.* Assessment of Laparoscopic Distal Gastrectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surgery. 2019; 154(12): 1093-1101. Doi: 10.1001/jamasurg.2019.3473.

12. *Pang H.Y., Chen X.F., Chen L.H., Yan M.H., Chen Z.X., Sun H.* Comparisons of perioperative and long-term outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for advanced gastric cancer after neoadjuvant therapy: an updated pooled analysis of eighteen studies. Eur J Med Res. 2023; 28(1): 224. Doi: 10.1186/s40001-023-01197-1.

13. *Rodriguez M.J., Ore A.S., Schawkat K., Kennedy K., Bullock A., Pleskow D.K., Critchlow J., Moser A.J.* Treatment burden of robotic gastrectomy for locally advanced gastric cancer (LAGC): a single western experience. Annals of Translational Medicine. 2021; 9(18): 1408. Doi: 10.21037/atm-21-1054.

14. *Yang S.Y., Roh K.H., Kim Y.N., Cho M., Lim S.H., Son T., Kim H.I.* Surgical outcomes after open, laparoscopic, and robotic gastrectomy for gastric cancer. Annals of surgical oncology. 2017; 24: 1770-1777. Doi: 10.1245/s10434-017-5851-1.

15. *Obama K., Kim Y.M., Kang D.R., Son T., Kim H.I., Noh S.H., Hyung W.J.* Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. Gastric Cancer. 2018; 21(2): 285-295. Doi: 10.1007/s10120-017-0740-7.

16. *Choi S., Song J.H., Lee S., Cho M., Kim Y.M., Kim H.I., Hyung W.J., Kim H.I.* Surgical merits of open, laparoscopic, and robotic gastrectomy techniques with D2 lymphadenectomy in obese patients with gastric cancer. Annals of surgical oncology. Published online 2021: 1-10. Doi: 10.1245/s10434-021-09952-6.

17. *Lee C.M., Park S., Park S.H., Kim K.Y., Cho M., Kim Y.M., Kim H.I.* Short-term outcomes and cost-effectiveness of laparoscopic gastrectomy with articulating instruments for gastric cancer compared with the robotic approach. Scientific Reports. 2023; 13(1): 9355. Doi: 10.1038/s41598-023-36601-7.

18. [*Kovalenko S.A., Gladyshev D.V., Moiseev M.E., Vetoshkin V.A., Svitich V.Yu., Gnedash S.S.* Robot-assisted stomach cancer surgery. Technical aspects. Russian Medical Inquiry. 2023; 7(4): 218–224 (in Russ.)]. Doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-4-218-224.

19. *Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., Chung H.C., Park Y.K., Lee K.H., Lee K.W., Kim Y.H., Noh S.I., Cho J.Y., Mok Y.J., Kim Y.H., Ji J., Yeh T.S., Button P., Sirzen F., Noh, S.H.* Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. The Lancet. 2012; 379(9813): 315-321. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.

© И.В. Мосин и др., 2024
УДК 616.24-006-085
ББК 55.694.123-5
DOI: 10.31917/2501063

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОДНОСТОРОННИХ СИНХРОННЫХ И МЕТАХРОННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

И.В. Мосин, С.М. Нуралиев, А.Г. Павлов, В.М. Моисеенко

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PRIMARY MULTIPLE UNILATERAL SYNCHRONOUS LUNG TUMORS (LITERATURE REVIEW)

И.В. Мосин
Доктор медицинских наук, профессор торакальный хирург-онколог, заведующий отделением торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68 А, Лит. А.
С.М. Нуралиев
Кандидат медицинских наук, торакальный хирург-онколог отделения торакальной онкологии.
А.Г. Павлов
торакальный хирург-онколог отделения торакальной онкологии.
В.М. Моисеенко
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

I.V. Mosin
MD, Professor, thoracic surgeon-oncologist, head of the department of thoracic oncology of State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov». 197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul. 68A, Lit. A.
S.M. Nuraliev
Ph. D, thoracic surgeon-oncologist of the department of thoracic oncology of State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
A.G. Pavlov
Thoracic surgeon-oncologist of the department of thoracic oncology of State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
V.M. Moiseenko
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

Обзорная статья посвящена современным подходам к лечению первично-множественных односторонних синхронных и метахронных опухолей легкого.

Односторонний первично-множественный рак легкого диагностируется относительно редко. Внедрение в клиническую практику современной компьютерной томографии позволило диагностировать периферическую опухоль уже на начальных стадиях. Второй синхронный – как правило, центральный, – рак легкого чаще диагностируется при бронхоскопии.

Несмотря на установленные критерии, дифференциальная диагностика первичной опухоли и внутрилегочного метастаза при синхронном ПМРЛ остается сложной задачей. Нередко гистологические признаки не позволяют отличить первичную опухоль от метастаза. Применение современных молекулярно-генетических методик позволяет решить этот вопрос.

До настоящего времени не существует однозначных рекомендаций по стадированию первично-множественного одностороннего рака легкого. Нет четкого

понимания, на основании каких критериев и по какой классификации стадировать ПМРЛ, а ведь именно от этого зависит вид будущего хирургического вмешательства.

Для лечения ПМРЛ основным видом операции является лобэктомия. Анатомические сегментэктомии и бронхопластические операции не способствуют существенному увеличению частоты местных рецидивов и являются разумной альтернативой при некоторых гистологических типах опухоли и низких функциональных показателях.

Стереотаксическая лучевая терапия является стандартом лечения пациентов с функциональной неоперабельностью или в случае отказа от оперативного вмешательства при ПМРЛ на ранней стадии опухоли.

Кроме того, системная терапия – например, таргетная терапия и иммунотерапия у пациентов с драйверными мутациями, – показали многообещающие результаты.

Ключевые слова: *рак легкого, первично-множественные синхронные и метахронные опухоли, классификация, диагностика, стадирование, стереотаксическая лучевая терапия, таргетная терапия, иммунотерапия, анатомическая сегментэктомия, лобэктомия, бронхопластическая операция.*

The review article focuses on recent approaches to the treatment of primary multiple unilateral synchronous and metachronous lung tumors.

Unilateral primary multiple lung cancer is diagnosed relatively rare. The introduction of modern computed tomography into clinical practice made it possible to diagnose a peripheral tumor at the initial stages.

The second synchronous, usually central lung cancer is more often detected during surgery or during bronchoscopy.

Despite the established criteria, differential diagnosis of primary tumor and intrapulmonary metastasis in synchronous PMRL remains a difficult task. Often histological signs do not allow differentiating the primary tumor from metastasis. The use of next generation genomic sequencing (NGS) makes it possible to distinguish a primary tumor from a metastasis.

To date, there are no unambiguous recommendations for staging primary multiple unilateral lung cancer. There is no clear understanding of what criteria and classification to use to determine the stage of primary multiple cancer, and the type of surgical intervention depends on it.

Based on the 8th classification of staging according to the TNM system, patients with primary multiple lung cancer often need to undergo extensive surgical interventions, up to pneumonectomy. Staging each tumor separately allows us to expand the indications for anatomical segmentectomies and reconstructive plastic surgery.

For the treatment of PMLC, the main type of surgery is an operative manual with lobectomy. Reconstructive plastic surgeries and anatomical segmentectomies have little effect on increase in frequency of local relapses, on worsening of survival rates. However, the methods are a reasonable alternative for some types of tumors and poor functional indicators.

Stereotactic radiation therapy is the standard of treatment for patients who refuse surgery or in patients with functional limitations with early stage primary multiple lung cancer.

Moreover, systemic therapies such as targeted therapy in patients with driver mutations and immunotherapy have shown outstanding results.

Key words: *Lung cancer, primary multiple synchronous and metachronous lung tumors, classification, diagnosis, staging, stereotactic radiation therapy, targeted therapy, immunotherapy, anatomical segmentectomy, lobectomy, bronchoplastic surgery.*

Цель исследования

Анализ мирового опыта современных видов лечения первично-множественных односторонних синхронных и метахронных опухолей легкого.

Материал и методы

Выполнен поиск литературы в научных базах данных PubMed, Medline, Scopus и Web of Science. В итоговую выборку включено более 60 статей, посвященных современным методам диагностики, оптимальному стадированию, определению показаний к различным видам лечения первично-множественных опухолей легкого.

Результаты

В обзоре литературы прослежены определенные сроки возникновения синхронного и метахронного первично-множественного рака легких (ПМРЛ), показано, что молекулярно-генетическое исследование позволяет отличить вторую опухоль от метастатического поражения и рекомендовано использование современной классификации, на основании которой вторая опухоль в том же органе с другим гистологическим типом должна стадироваться как новая опухоль.

Если исходить из 8-го издания Классификации стадирования по системе TNM, пациентам с первично-множественным раком легкого нередко необходимо выполнять обширные оперативные вмешательства, вплоть до пневмонэктомии [1]. Стадирование же каждой опухоли отдельно позволяет расширить показания к анатомическим сегментэктомиям и реконструктивно-пластическим операциям.

Приведены данные, позволяющие сравнить результаты лобэктомии и анатомической сегментэктомии.

Сделано заключение о целесообразности выполнения анатомической сегментэктомии не только при низких функциональных показателях, но и в зависимости от гистологического типа опухоли.

Показана роль стереотаксической лучевой, таргетной и иммунотерапии в лечении ПМРЛ.

Рак легкого является самым распространенным злокачественным новообразованием и занимает первое место в структуре онкологической смертности. Ежегодно по всему миру фиксируют

2,1 млн новых случаев заболевания рака легких, 1,8 млн человек ежегодно погибает от этого недуга [2, 3].

Благодаря достижениям современной медицины в лечении немелкоклеточного рака легких двухлетняя выживаемость у пациентов увеличилась с 34% до 42% [4].

Первично-множественный рак легких (ПМРЛ) впервые был описан H. Beyreuther в 1924 г., и с тех пор в литературе появилось множество сообщений об этой нозологии. Фактическая частота ПМРЛ неизвестна: она варьируется от 0,8% до 14,5% в зависимости от того, была ли она рассчитана на основе данных регистра рака, результатов операций или вскрытий [9]. В 2017 г. их частота составила от 0,8 до 7,6% от всех выявленных случаев рака легкого [4, 5].

К ПМРЛ относят два или более новообразования в одном или обоих легких, выявленных у одного пациента [6].

Современная компьютерная томография высокого разрешения и бронхоскопия, применяемые сегодня в практической медицине, позволили существенно увеличить выявление ПМРЛ у пациентов [5–8].

До сих пор нет однозначного понимания проблемы сроков возникновения синхронного и метахронного рака легких. Одни авторы относят к синхронным опухоли, развившиеся одновременно, а к метахронным – последовательно, через определенный промежуток времени (вплоть до четырех лет). Но в большинстве случаев нет общепризнанных сроков возникновения опухолей, поскольку темпы роста злокачественных новообразований различны и зависят от их локализации, гистологической формы, степени дифференцировки и многих других факторов [6, 7].

В отечественной литературе по времени возникновения различают первично-множественный синхронный рак легкого, когда обе опухоли диагностируются одновременно или с интервалом до трех месяцев, – и первично-множественный метахронный рак легких с интервалом возникновения шесть месяцев. Частота синхронных опухолей колеблется в пределах от 7 до 14%, метахронных – от 1 до 5% среди всех выявленных злокачественных новообразований легких [8].

Большинство авторов в вопросе о сроках возникновения опухолей легких придерживаются рекомендаций Североамериканской ассоциации раковых регистров (NAACCR). Согласно им, синхронными считаются две и более злокачественные опухоли, выявленные одновременно в срок до двух месяцев, метахронными – опухоли, выявленные через промежуток времени, превышающий шестимесячный срок от первично выявленного процесса [9].

Гистологические различия между множественными опухолями являются надежным фактором диагностики ПМРЛ.

Наибольшие сложности в ведении пациентов с ПМРЛ возникают на этапе определения тактики этого ведения: при подтверждении первичной опухоли обычно показано оперативное вмешательство, при выявлении метастаза – лекарственное лечение [10].

В соответствии с 8-м изданием Системы стадирования по TNM, пациентов со второй опухолью в той же доле следует классифицировать как T3 и T4 с локализацией опухоли в другой доле в том же легком. Вторая опухоль в контралатеральном легком расценивается как M1a. Однако это система стадирования может привести к неточной оценке стадии и выполнению операции избыточно расширенного объема или вообще в отказе от операции в пользу химиотерапии или химиолучевого лечения [1, 11]. Исходя из нашего опыта, можно утверждать: каждую опухоль необходимо стадировать отдельно. Мы считаем целесообразным вынести этот вопрос на обсуждение врачебного сообщества для разработки новой классификационной системы. Тем более, что до настоящего времени нет единых рекомендаций по диагностике и лечению ПМРЛ.

В рекомендациях UICC (Международный союз по борьбе с раком), AJCC (Американский объединенный комитет по раку), IASLC (Международная ассоциация по изучению рака легких) до сих пор существуют разногласия из-за индивидуальных различий среди пациентов с ПМРЛ [12].

Опухоли одинаковой гистологической структуры (преимущественно плоскоклеточный рак) выявляются у 60% больных, а у 40% отмечается сочетание различных типов рака легких [13].

Несмотря на все установленные критерии, отличить первичную опухоль при синхронном ПМРЛ от внутрилегочного метастаза по-прежнему сложно.

При «сомнительной» гистологической картине иногда может помочь позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) [14, 15].

В последние годы диагностика ПМРЛ значительно улучшилась благодаря развитию новых технологий, особенно при применении секвенирования следующего поколения (Next-generation sequencing – NGS).

В любом случае необходимо проводить развернутое молекулярно-генетическое тестирование, чтобы выявить не только наиболее частые, но и редкие драйверные мутации.

Молекулярные исследования показали, что две опухоли разных гистологических типов, например, плоскоклеточный рак и аденокарцинома, считаются разными первичными опухолями; множественные очаги аденокарциномы in situ (AIS), минимально инвазивной аденокарциномы (MIA) и аденокарциномы со стелющимся типом роста (lepidic) также считаются разными первичными опухолями. Поэтому плоскоклеточная опухоль in situ и аденокарцинома со стелющимся типом роста относятся к различным видам рака легкого [16, 17].

Однако недавние молекулярные исследования показали, что почти все отдельные инвазивные муцинозные аденокарциномы представляют собой ме-

тастазы из одной опухоли, хотя встречаются и редкие исключения из этого правила [18, 19].

В последнее десятилетие во многих исследованиях изучалось использование метода молекулярного анализа для дифференцировки синхронного ПМРЛ и метастазов, включая микросателлитный анализ ДНК, анализ мутаций гена TP53 – (ассоциированный опухолевый синдром, related cancer syndrome) [18, 20]. Среди этих подходов наибольшее внимание исследователей привлекли целевые панели NGS.

Согласно рекомендациям, молекулярному тестированию на мутации EGFR и транслокацию ALK подлежит либо первичная опухоль, либо ее метастазы. NGS же позволяет одновременно исследовать мутации во многих генах, включая онкогенные драйверные мутации.

У пациентов с карциномой легкого, ранее не получавших лечения, драйверные мутации (такие, как EGFR, KRAS, BRAF, ALK и ROS1) обычно возникают в виде стволовых мутаций с небольшой внутриопухолевой гетерогенностью [21].

Другой мутационный профиль в мутациях онкогенного драйвера убедительно указывает на их отдельное клональное происхождение [22].

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование с применением геномного секвенирования крупномасштабных панелей NGS, как правило, позволяет отличить первичный рак легкого от метастаза [22, 23].

До настоящего времени не существует однозначных рекомендаций по стадированию ПМРЛ. Нет четкого понимания, на основании каких критериев и по какой классификации стадировать ПМРЛ, а ведь от этого напрямую зависит вид хирургического вмешательства [12].

В International System for Staging of Lung Cancer (Международной системе определения стадии рака легкого), принятой в 1997 г., присвоили дескриптор T4 отдельным опухолевым узлам в одной доле, а дескриптор M1 – опухолевым узлам в другой доле. Следовательно, эти изменения сместили стадию пациентов с ПМРЛ на стадию IIIB или стадию IV [24]. В связи с таким заболеванием пациентам зачастую назначают системную или химиолучевую терапию, а вовсе не хирургическое вмешательство, действительно необходимое им.

В то же время руководство UICC от 2012 г. предполагает, что опухоль в том же органе с различной гистологией должна расцениваться как новая опухоль.

Клинические и морфологические критерии для диагностики ПМРЛ были впервые установлены N. Martini и M.R. Melamed в 1975 г. [25] и затем пересмотрены и модифицированы T. Antakli et al. Согласно всем этим работам, вторая опухоль с гистологическим типом, отличным от первой опухоли, соответствует критериям для диагноза ПМРЛ [26].

Критерии, предложенные N. Martini и M.R. Melamed, до сих пор широко используются для диагностики синхронного и метахронного ПМРЛ.

При этом диагноз в первую очередь основывается на гистологических характеристиках опухолей, таких как морфология, локализация, наличие или отсутствие опухоли in situ, сосудистой инвазии, метастазирования.

Критерии определения второго первичного рака отражены в таблице 1.

Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины (ACCP) разработала критерии диагностики с клиническими оценками, включая лимфогенное метастазирование, а также увеличила срок возникновения очагов между метахромными и синхронными ПМРЛ как минимум на 4 года [27–29].

Но если диагностические критерии и сама классификация при метахронном раке были значительно улучшены, то в отношении синхронного ПМРЛ не

Таблица 1.

Критерии определения второго первичного рака по Martini N. и Melamed M. and Antakli T.

Синхронные первично-множественные опухоли легких Опухоли физически различны и расположены на расстоянии друг от друга	
Гистологический тип:	1. Различный. 2. Одинаковый (опухоли расположены в разных сегментах, долях или легких), если: а. происхождение от карциномы in situ в. нет в опухолях общих лимфатических сосудов с. отсутствие внелегочных метастазов на момент постановки диагноза.
Метахронные первично-множественные опухоли легких Появляются в разный временной период	
Гистологический тип:	1. Различный. 2. Одинаковый, если: а. временнóй интервал между возникновением опухолей более 2-х лет б. есть фоновая предопухолевая трансформация в. вторая опухоль возникла в другой доле или другом легком – не связаны общими лимфатическими коллекторами – нет отдаленных внелегочных метастазов

удалось достичь консенсуса между международным раковым союзом (UICC), международной ассоциацией по изучению рака легкого (IASLC) и американским объединенным онкологическим комитетом (AJCC) [30]. В итоге тактика лечения больных с ПМРЛ до настоящего времени находится в стадии разработки. Как правило, показания для того или иного вида лечения устанавливаются индивидуально с учетом множества факторов, учитывающих количество опухолей и их стадию, гистологическое строение, локализацию, общий соматический статус больного и функциональное состояние сердечно-легочной системы [31].

Из-за гетерогенности опухоли и недостаточного понимания клинико-морфологических характеристик ПМРЛ в настоящее время не существует однозначных клинико-диагностических критериев при этом заболевании.

ACCP рекомендует, чтобы диагноз ПМРЛ ставился мультидисциплинарным советом, включающим химиотерапевта, рентгенолога, бронхолога, торакального хирурга, онколога и пульмонолога [28, 32].

Точное определение N-стадии рака легкого является важным аспектом предоперационного обследования пациента и в значительной степени определяет дальнейшую тактику лечения и прогноз заболевания.

Хирургическое лечение остается основным методом лечения ПМРЛ, и его стратегия должна быть тщательно спланирована с учетом особенностей опухоли и статуса пациента [33].

Стадийная классификация ПМРЛ имеет решающее значение для хирургического лечения [34].

Согласно рекомендациям ACCP, пациентам с ПМРЛ (синхронным или метахронным) для достоверного стадирования при обсуждении вопроса о хирургическом лечении рекомендованы медиастиноскопия с биопсией лимфатических узлов средостения, МСКТ грудной клетки и брюшной полости, ПЭТ-КТ всего тела.

Однако стандартная стратегия собственно хирургического лечения ПМРЛ до сих пор не разработана. Именно поэтому лечение ПМРЛ должно основываться на заключении мультидисциплинарной комиссии после тщательного обследования, чтобы исключить N2-3 или M1b [35].

Несмотря на то, что хирургическая резекция выполняется в терапии ПМРЛ чаще всего, дискуссии по некоторым вопросам здесь все еще продолжаются. Объем резекции определяется хирургами, в основном, на основе баланса риска и радикальности операции, однако еще и с учетом биологических особенностей опухоли и общего состояния пациента [36, 37].

Агрессивный хирургический подход может привести к увеличению хирургической летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией [38]. И оттого основным методом у данной категории больных должна быть хирургическая стратегия, направленная на максимальное сохранение паренхимы легких.

До сих пор при ПМРЛ операцией выбора при первично-множественных опухолях легких является анатомическое удаление второй опухоли с выполнением лоб-билобэктомии или пневмонэктомии [39].

Хорошие результаты хирургического лечения и выживаемости после лобэктомий показаны в ряде работ [35, 40].

В ряде других исследований отмечено, что при наличии опухоли в одном легком анатомическая сегментэктомия может быть адекватным видом лечения наравне с лобэктомией [41, 42].

Показанием к анатомической сегментэктомии при ПМРЛ являются: низкие функциональные показатели или тяжелые сопутствующие заболевания; периферический узел менее 3 см, имеющий вид матового стекла на КТ более чем на 50%; аденокарцинома in situ, минимально инвазивная аденокарцинома и аденокарцинома со стелющимся типом роста [43].

Однако частота местных рецидивов после анатомической сегментэктомии выше, чем после лобэктомий [44].

Пятилетняя выживаемость, согласно литературным данным, была лучше в группе лобэктомий, чем в группе анатомических сегментэктомий (57% и 36% соответственно) [45].

Ряд исследователей проанализировали взаимосвязь между локализацией опухолей, гистологической формой, сосудистой инвазией, регионарным метастазированием в лимфатические узлы и типом оперативного вмешательства.

Анализ показал, что статистически значимым прогностическим фактором при ПМРЛ остается только наличие метастазов в лимфатических узлах. Пятилетняя выживаемость составила 15,5% с метастазами в лимфатических узлах и 52,5% без них, при этом пятилетняя выживаемость при всех синхронных множественных первичных опухолях легких составила 35,5%, а общая хирургическая летальность 1,1%. На этом основании авторы сделали вывод, что агрессивный хирургический подход у пациентов с первично-множественным раком легких оправдан [46, 47].

Современная тенденция в лечении рака легкого состоит в стремлении выполнять органосохраняющие операции, сочетая их с необходимым радикализмом. Бронхопластические операции ставят своей задачей максимально возможное сохранение легочной паренхимы. Был проведен анализ 101 бронхопластической операции при раке легкого, и показана низкая летальность (2%), а также удовлетворительные показатели пяти- и десятилетней выживаемости – 30% и 22% соответственно [48].

Бронхопластические операции в онкологических клиниках сегодня составляют всего 5–8% [49].

В мировой литературе описаны единичные случаи радикального хирургического лечения с бронхопластическим компонентом и сохранением легкого

у больных, которым диагностирован первично-множественный синхронный односторонний рак, – в основном, при низких функциональных показателях. В доступной литературе нет данных о выполнении бронхопластических операций в зависимости от гистологического типа опухоли.

Некоторым пациентам с ПМРЛ хирургическое лечение невозможно из-за слишком низких функциональных показателей со стороны сердечно-легочной системы. В таких случаях возможно применение SBRT (стереотаксическая лучевая терапия) или SABR (стереотаксическая абляционная лучевая терапия).

SBRT или SABR представляют собой новый метод облучения опухоли и могут быть рекомендованы пациентам с нарушениями сердечно-легочной системы или при отказе больного от операции [50].

Местный рецидив и прогрессирование болезни после SBRT на ранней стадии рака составляет от 10% и 30% соответственно [51].

Одним из основных недостатков SBRT является то, что при этом методе лечения невозможна гистологическая верификация медиастинальных лимфатических узлов и вследствие этого происходит некорректное стадирование опухоли.

В таких случаях назначают ПЭТ-КТ, которая имеет значимую специфичность и чувствительность для выявления поражений лимфатических узлов, хотя частота ложноотрицательных результатов при этом методе по-прежнему составляет 13% у пациентов с ПМРЛ при клинической стадии T1-T2N0 [52].

Частота регионарных рецидивов у пациентов с ПМРЛ примерно в два раза выше, чем при одиночном раке легкого, что указывает на риск микрометастазов в регионарных лимфатических узлах каждой опухоли [53].

Это исследование показало, что клиническое применение SBRT при лечении ПМРЛ все еще нуждается в дальнейшем изучении.

Другим потенциальным подходом к лечению пациентов с ПМРЛ в неадъювантном режиме является таргетная терапия – в первую очередь, ингибиторами тирозинкиназы.

Таргетная терапия успешно используется при лечении ПМРЛ при выявлении «драйверных мутаций» [54, 55].

Около таких 45–76% мутаций находят у лиц азиатской расы и некурящих пациентов, что дает возможность использования таргетной терапии при лечении ПМРЛ у этих когорт [56, 57].

В сообщениях о клинических случаях лечения ПМРЛ показано, что при рецидиве заболевания после хирургического вмешательства назначение ингибиторов тирокиназы EGFR (TKI) увеличивает продолжительность жизни данной категории больных [58].

Но в целом эффективность иммунотерапии у пациентов с ПМРЛ после операции остается спорной. Некоторые авторы указывают, что только 8,1% пациентов с положительным PD-1/PD-L1 ответили на лечение [59].

В других исследованиях показана эффективность Атезолизумаба и анти- PD-L1 агента. Более того, было показано, что Атезолизумаб продлевает время безрецидивного периода после хирургического вмешательства и адъювантной химиотерапии у большинства пациентов с экспрессией PD-L1 на ранней стадии ПМРЛ [60–62].

В качестве адъювантной терапии для лечения пациентов с синхронным ПМРЛ также можно применять иммунотерапию.

Заключение

Таким образом, даже несмотря на установленные критерии, дифференциальная диагностика первичной опухоли и внутрилегочного метастаза при синхронном ПМРЛ остается сложной задачей. Нередко гистологические признаки позволяют отличить первичную опухоль от метастаза, но для полной достоверности на современном этапе необходимо выполнять молекулярно-генетическое исследование. Применение секвенирования следующего поколения дает возможность отличить первичную опухоль от метастаза.

Стадирование каждой опухоли по отдельности позволяет расширить показания к анатомическим сегментэктомиям или к бронхопластическим операциям. Имеет смысл вынести вопрос о стадировании опухолей определенного типа на обсуждение научной общественности с целью внесения назревших изменений и дополнений в существующие классификационные системы.

Для лечения ПМРЛ основным видом операции остается лобэктомия. Анатомические сегментэктомии являются разумной альтернативой при некоторых гистологических типах опухоли или при низких функциональных показателях.

Многолетний опыт работы Торакального отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» позволяет установить, что показанием к бронхопластике может являться в первую очередь гистологический тип аденокарциноидных опухолей и их размеры – наряду с функциональным статусом больного. Выполнение бронхопластических операций в зависимости от гистологического типа опухоли может расширить показания к их выполнению.

Стереотаксическая лучевая терапия является стандартом лечения пациентов, которые отказываются от оперативного вмешательства или у пациентов с функциональной неоперабельностью при ПМРЛ на ранней стадии заболевания.

Кроме того, системная терапия, такая как таргетная терапия у пациентов с драйверными мутациями и иммунотерапия показали многообещающие результаты.

Выводы

1. Показанием к анатомической сегментэктомии при ПМРЛ являются: низкие легочные функциональные показатели или тяжелые сопутствующие заболевания, периферический узел менее 3 см и имеющий вид матового стекла на КТ более чем на 50% имеет, аденокарцинома in situ, минимально инвазивная аденокарцинома и аденокарцинома со стелющимся типом роста.

2. Стереотаксическая лучевая терапия представляет собой принципиально новый метод облучения опухоли и может быть рекомендована пациентам с нарушениями сердечно-легочной функции.

3. Таргетная терапия в сочетании с хирургическим вмешательством применима у пациентов с мутацией EGFR, ALK, ROS1 и другими.

4. Иммунотерапия также может быть применима в качестве адъювантной терапии для лечения пациентов с синхронным ПМРЛ.

Список литературы

1. *Rami-Porta R., Bolejack V., Crowley J., et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer // J Thorac Oncol. – 2015. – Vol. 10. – P. 990–1003.
2. *Asamura H.* Multiple primary cancers or multiple metastases that is the question // Journal of Thoracic Oncology. – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. 930–9341.
3. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for cancer in 185 countries /F. Bray et al. // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68. – P. 394–424.
4. *Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A.* Cancer Statistics, 2021 // CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71. – P. 7–33.
5. *Vazquez M., Carter D., Brambilla E., Gazdar A., Noguchi M., Travis W.D., Huang Y., Zhang L., Yip R., Yankelevitz D.F., Henschke C.I.* Solitary and multiple rececte adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications // Lung Cancer. – 2009. – Vol. 64. – P. 148–154.
6. *Tanvetyanon T.T., Boyle T.A.* Clinical implications of genetic heterogeneity in multifocal pulmonary adenocarcinomas // Journal of Thoracic Disease. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. E 1734–1738.
7. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. – М. – 2018. – 236 с.
8. *Asamura H.* Multiple primary cancers or multiple metastases, that is the question // J Thorac Oncol. – 2010. – Vol. 5. – P. 930–935.
9. *Chang Y.L., Wu C.T., Lee Y.C.* Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: experience of 92 patients // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2007 Sep. – Vol. 134, № 3. – P. 630–7. Erratum in: J Thorac Cardiovasc Surg. – 2008 Aug. – Vol. 136, № 2. – P. 542.
10. *Arai J., Tsuchiya T., Oikawa M., et al.* Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers // Lung Cancer. – 2012. – Vol. 77. – P. 281–287.
11. *Liang Dai, He-Li Yang, Wan-Pu Yan, Zhen Liang, Hong-Chao Xiong, Xiao-Zheng Kang, Yong-Bo Yang, Hao Fu, Meng-Ying Fan, Ke-Neng Chen.* The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and a single operation for single primary lung cancer // Journal of Thoracic Disease. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 855–861.
12. *Zhang Z., Gao S., Mao Y., et al.* Surgical Outcomes of Synchronous Multiple Primary Non-Small Cell Lung Cancers // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 23252.
13. *Ikeda N.* Autofluorescence bronchoscopy // Kyobu Geka. – 2007. – Vol. 60 (8, Suppl.). – P. 707–710.
14. *Suh Y.J., Lee H.J., Sung P., Yoen H., Kim S., Han S., Park S., Hong J.H., Kim H., Lim J., et al.* A Novel Algorithm to Differentiate Between Multiple Primary Lung Cancers and Intrapulmonary Metastasis in Multiple Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement // J. Thorac. Oncol. – 2020. – Vol. 15. – P. 203–215.
15. *Liu Y., Tang Y., Xue Z., Jin X., Ma G., Zhao P., Chu X.* SUVmax Ratio on PET/CT May Differentiate Between Lung Metastases and Synchronous Multiple Primary Lung Cancer // Acad. Radiol.- 2020. – Vol. 27. – P. 618–623.
16. *Rami-Porta R., Asamura H., Travis W.D., Rusch V.W.* Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual // CA Cancer J. Clin. – 2017. – Vol. 67. – P. 138–155.
17. *Nicholson A.G., Torkko K., Viola P., Duhig E., Geisinger K., Borczuk A.C., Hiroshima K., Tsao M.S., Warth A., Lantuejoul S., et al.* Interobserver Variation among Pathologists and Refinement of Criteria in Distinguishing Separate Primary Tumors from Intrapulmonary Metastases in Lung // J. Thorac. Oncol. – 2018. – Vol. 13. – P. 205–217.
18. *Chang J.C., Alex D., Bott M., Tan K.S., Seshan V., Golden A., Sauter J.L., Buonocore D.J., Vanderbilt C.M., Gupta S., et al.* Comprehensive Next-Generation Sequencing Unambiguously Distinguishes Separate Primary Lung Carcinomas From Intrapulmonary Metastases: Comparison with Standard Histopathologic Approach // Clin. Cancer Res. – 2019. – Vol. 25. – P. 7113–7125.
19. *Moore D.A., Sereno M., Das M., Baena Acevedo J.D., Sinnadurai S., Smith C., McSweeney A., Su X., Officer L., Jones C., et al.* In Situ growth in early lung adenocarcinoma may represent precursor growth or invasive clone outgrowth-a clinically relevant distinction // Mod. Pathol. – 2019. – Vol. 32. – P. 1095–1105.
20. *Murphy S.J., Harris F.R., Kosari F., Barreto Siqueira Parrilha Terra S., Nasir A., Johnson S.H., Serla V., Smadbeck J.B., Halling G.C., Karagouga G., et al.* Using Genomics to Differentiate Multiple Primaries From Metastatic Lung Cancer // J. Thorac. Oncol. – 2019. – Vol. 14. – P. 1567–1582.

21. *Yatabe Y., Matsuo K., Mitsudomi T.* Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 2972–2977.

22. *Mansuet-Lupo A., Barritault M., Alifano M., Janet-Vendroux A., Zarmaev M., Biton J., Velut Y., Le Hay C., Cremer I., Regnard J.F., et al.* Proposal for a Combined Histomolecular Algorithm to Distinguish Multiple Primary Adenocarcinomas from Intrapulmonary Metastasis in Patients with Multiple Lung Tumors // J. Thorac. Oncol. – 2019.

23. *Chi-Lu Chiang, Ping-Chung Tsai, Yi-Chen Yeh* et al. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Multiple Primary Lung Cancer // Cancers (Basel). – 2022 Jan 4. – Vol. 14, № 1. – P. 24.

24. *Jiang L., He J., Shi X., Shen J., Liang W., Yang C., He J.* Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancer: systematic review and meta-analysis // Lung Cancer. – 2015. – Vol. 87, № 3. – P. 303–10.

25. *Martini N., Melamed M.R.* Multiple primary lung cancers // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1975. – Vol. 70. – P. 606–12.

26. *Antakli T., Schaefer R., Rutherford J., Read R.* Second primary lung cfnctr // Ann. Thorac. Surg. – 1995. – Vol. 59, № 4. – P. 863–868.

27. *Martini N., Melamed M.R.* Multiple primary lung cancer // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1975. – Vol. 70. – P. 606–612.

28. *Shen K.R., Meyers B.F., Larner J.M., Jones D.R.* Special treatment issues in non-small cell cancer: ACCP evidence-based clinical practive guidelines (2-nd edition) // Chest. – 2007. – Vol. 132 (3 Suppl). – P. 290–305.

29. *Detterbeck F.C., Lewis S.Z., Diekemper R., Addrizzo-Harris D., Alberts W.M.* Executive summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3 rd ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines // Chest. – 2013. – Vol. 143 (5 Suppl). – P. 7–37.

30. *Fonseca A., Detterberck F.* How many names for a rose: inconsistent classification of multiple foci of lung cancer due to ambiguous rules // Lung Cancer. – 2014. – Vol. 85, № 1. – P. 7–11.

31. *Соколов В.В., Телегина Л.В., Пикин О.В., Волченко Н.Н., Рубцова Р.А.* Современная эндобронхиальная хирургия при первично-множественном раке легкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2014. – Т. 6. – С. 46–50.

32. *Alberts W.M.* American College of Chest Physicians. Introduction Diagnosis and management of Lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice gudelines (2-nd edition) // Chest. – 2007. – Vol. 132 (3 Suppl). – P. 20–22.

33. *Chen Chen, Xiaojie Huang, Muyun Peng, Wenliang Liu, Fenglei Yu, Xiang Wang.* Multiple primary lung cancer: a rising challenge // Journal of Thoracic Disease. – 2019. – Vol. 11 (4 Suppl). – P. 523–536.

34. *Lv J., Zhu D., Wang X., Shen Q., Rao Q., Zhou X.* The Value of Prognostic Factors for Survival in Synchronous Multifocal Lung Cancer: A Retrospective Analysis of 164 patients // The Annals of Thoracic Surgery. – 2018. – Vol. 105. – P. 930–936.

35. *Zuin A., Andriolo L., Marulli G., Schiavon M., Nicotra S., Calabrese F., Romanello P., Rea F.* Is Lobectomy really more effective than sublobar resections in the surgical treatment of second primary lung cancer? // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 120–125.

36. *Yu Y.C., Hsu P.K., Yeh Y.C., et al.* Surgical results of synchronous multiple primary lung cancers: similar to the stage-matched solitary primary lung cancers? // Ann Thorac Surg. – 2013. – Vol. 96. – P. 1966–74.

37. *Li J., Yang X., Xia T., et al.* Stage I synchronous multiple primary non-small cell lung cancer: CT findings and the effect of TNM staging with the 7th and 8th editions on prognosis // J Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9. – P. 5335–4.

38. *Jung E.J., Lee J.H., Jeon K., Koh W.J., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Kwon O.J., Shim Y.M., Um S.W.* Treatment outcomes for patients with synchronous multiple primary non-small cell lung cancer // Lung Cancer. – 2011. – Vol. 73. – P. 237–242.

39. *Heng Zhao, Haitang Yang, Ke Han, Jianlin Xu, Feng Yao, Yang Zhao, Liwen Fan, Haiyong Gu, Zhenya Shen.* Clinical outcomes of patients with metachronous second primary lung adenocarcinomas // Onco Targets and Therapy. – 2017. – Vol. 10. – P. 295–302.

40. *Li J., Yang X., Xia T., Guan Y., Zhong N.* Stage I Synchronous multiple primary non-small cell Lung cancer: CT findings and the effect of TNM stagins with the 7 th and 8 th editions on prognosis // Journal of Thoraric Disease. – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. 5335–5344.

41. *Dai L., Yang H.L., Yan W.P., Liang Z., Xiong H.C., Kang X.Z., Yang Y.B., Fu H., Fan M.Y., Chen K.N.* The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and single primary lung cancer // Journal of Thoracic Disease. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 855–61.

42. *Niu N., Zhou L., Ma X., et al.* Sublobar resection versus lobectomy in treatment of synchronous multiple primary lung cancer // Worid J. Surg, Oncol. – 2023. – Vol. 24; 21, № 1. – P. 135.

43. *Niu N., Zhou L., Ma X., et al.* Sublobar resection versus lobectomy in treatment of synchronous multiple primary lung cancer // Worid J. Surg, Oncol. – 2023. – Vol. 24; 21, № 1. – P. 135.

44. *Shimizu S., Yatabe Y., Koshikawa T., Haruki N., Hatooka S., Shinoda M., Suyama M., Ogawa M., Hamajima N., Ueda R., Takahashi T., Mitsudomi T.* High frequency of clonally related tumors in cases of multiple synchronous lung cancers as revealed by molecular diagnosis // Clinical Cancer Research. – 2000. – Vol. 6, № 10. – P. 3994–9.

45. *Zuin A., Andriolo L.G., Marulli G., Schiavon M., Nicotra S., Calabrese F., Romanello P., Rea F.* Is lobectomy really more effective than sublobar resection in the surgical treatment of second primary lung cancer? // Eur. J. Cardio Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 44. – P. e120–e125.

46. *Chang YL, Wu CT, Lee YC.* Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancer: experience of 92 patients // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2007. – Vol. 134, № 3. – P. 630–637.

47. *Watanabe T., Tanahashi M., Suzuke E., et al.* Surgical treatment for synchronous multiple primary lung cancer: Is it possible to achieve both curability and preservation of the pulmonary function? // Toracic Cancer. – 2021. – P. 2996–3004.

48. *Faber L., Jensik R., Kittle C.* Results of sleeve lobectomy for bronchogenic carcinoma in 101 patient // Ann Thorac. Surg. – 1984. – Vol. 37, № 4. – P. 279–285.

49. *Рябов А.Б., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. и другие.* Эволюция трахеобронхиальной хирургии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 82–87.

50. *Shinde A., Li R., Kim J., et al.* Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly // Semin Oncol. – 2018. – Vol. 45. – P. 210–9.

51. *Chi A., Liao Z., Nguyen N.P., et al.* Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications // Radiother Oncol. – 2010. – Vol. 94. – P. 1–11.

52. *Wang J., Welch K., Wang L., et al.* Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis // Clin Lung Cancer. – 2012. – Vol. 13. – P. 81–9.

53. *Shintani T., Masago K., Takayama K., et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for Synchronous Primary Lung Cancer: Clinical Outcome of 18 Cases // Clin Lung Cancer. – 2015. – Vol. 16. – P. 91–96.

54. *Wang M., Herbst R.S., Boshoff C.* Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer // Nat. Med. – 2021. – Vol. 27. – P. 1345–1356.

55. *Yang C.Y., Yang J.C., Yang P.C.* Precision Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer //Ann. Rev. Med. – 2020. – Vol. 71. – P. 117–136.

56. *Liu M., He W.X., Song N., Yang Y., Zhang P., Jiang G.N.* Discrepancy of epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma presenting as multiple ground-glass opacities // Eur. J. Cardio Thorac. Surg. – 2016. – Vol. 50. – P. 909–913.

57. *Wu C., Zhao C., Yang Y., He Y., Hou L., Li X., Gao G., Shi J., Ren S., Chu H., et al.* High Discrepancy of Driver Mutations in Patients with NSCLC and Synchronous Multiple Lung Ground-Glass Nodules // J. Thorac. Oncol. – 2015. – Vol. 10. – P. 778–783.

58. *Haratake N., Takenoyama M., Edagawa M., Shimamatsu S., Toyozawa R., Nosaki K., Hirai F., Yamaguchi M., Taguchi K., Seto T., et al.* A case of different EGFR mutations in surgically resected synchronous triple lung cancer // J. Thorac. Dis. – 2018. – Vol. 10. – P. E255–E259.

59. *Wu F., Li W., Zhao W., Zhou F., Xie H., Shi J., Yu G., Fan J., Jiang T., Zhou C.* Synchronous ground-glass nodules showed limited response to anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with advanced lung adenocarcinoma // Clin. Transl. Med. – 2020. – Vol. 10. – P. 149.

60. *Wu S., Li D., Chen J., Chen W., Ren F.* Tailing effect of PD-1 antibody results in the eradication of unresectable multiple primary lung cancer presenting as ground-glass opacities: A case report // Ann. Palliat. Med. – 2021. – Vol. 10. – P. 778–784.

61. *Lin X., Qiu G., Li F., Deng H., Qin Y., Xie X., Jiang J., Song Y., Liu M., Zhou C.* Case Report: A Rare Case of Metachronous Multiple Primary Lung Cancers in a Patient With Successful Management by Switching From Anti-PD-1 Therapy to Anti-PD-L1 Therapy // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. e683202.

62. *Zhang C., Yin K., Liu S.Y., Yan L.X., Su J., Wu Y.L., Zhang X.C., Zhong W.Z., Yang X.N.* Multiomics analysis reveals a distinct response mechanism in multiple primary lung adenocarcinoma after neoadjuvant immunotherapy // J. Immunother. Cancer. – 2021. – P. 9.

References

1. *Rami-Porta R., Bolejack V., Crowley J., et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015; 10: 990-1003.

2. *Asamura H.* Multiple primary cancers or multiple metastases that is the question. Journal of Thoracic Oncology. 2010; 5 (7): 930-9341.

3. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for cancer in 185 countries/F. Bray et al. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018; 68: 394-424.

4. *Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A.* Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J. Clin. 2021; 71: 7-33.

5. *Vazquez M., Carter D., Brambilla E., Gazdar A., Noguchi M., Travis W.D., Huang Y., Zhang L., Yip R., Yankelevitz D.F., Henschke C.I.* Solitary and multiple rececte adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications. Lung Cancer. 2009; 64: 148-154.

6. *Tanvetyanon T.T., Boyle T.A.* Clinical implications of genetic heterogeneity in multifocal pulmonary adenocarcinomas. Journal of Thoracic Disease. 2016; 8 (1): E 1734-1738.

7. [*Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V.* The state of cancer care for the population of Russia in 2017. M. 2018. 236p. (In Russ.)].

8. *Asamura H.* Multiple primary cancers or multiple metastases that is the question. J Thorac Oncol. 2010; 5: 930-935.

9. *Chang Y.L., Wu C.T., Lee Y.C.* Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: experience of 92 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Sep; 134 (3): 630-7. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.06.001. Erratum in: J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Aug; 136 (2): 542.

10. *Arai J., Tsuchiya T., Oikawa M., et al.* Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers. Lung Cancer. 2012; 77: 281-287.

11. *Liang Dai, He-Li Yang, Wan-Pu Yan, Zhen Liang, Hong-Chao Xiong, Xiao-Zheng Kang, Yong-Bo Yang, Hao Fu, Meng-Ying Fan, Ke-Neng Chen.* The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and a single operation for single primary lung cancer. Journal of Thoracic Disease. 2016; 8 (5): 855-861.

12. *Zhang Z., GAO S., Mao Y., et al.* Surgical Outcomes of Synchronous Multiple Primary Non-Small Cell Lung Cancers. Sci Rep. 2016; 6: 23252.

13. *Ikeda N.* Autofluorescence bronchoscopy. Kyobu Geka. 2007; 60 (8, Suppl.): 707-710.

14. *Suh Y.J., Lee H.J., Sung P., Yoen H., Kim S., Han S., Park S., Hong J.H., Kim H., Lim J., et al.* A Novel Algorithm to Differentiate Between Multiple Primary Lung Cancers and Intrapulmonary Metastasis in Multiple Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement. J. Thorac. Oncol. 2020; 15: 203-215.

15. *Liu Y., Tang Y., Xue Z., Jin X., Ma G., Zhao P., Chu X.* SUVmax Ratio on PET/CT May Differentiate Between Lung Metastases and Synchronous Multiple Primary Lung Cancer. Acad. Radiol. 2020; 27: 618-623.

16. *Rami-Porta R., Asamura H., Travis W.D., Rusch V.W.* Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J. Clin. 2017; 67: 138-155.

17. *Nicholson A.G., Torkko K., Viola P., Duhig E., Geisinger K., Borczuk A.C., Hiroshima K., Tsao M.S., Warth A., Lantuejoul S., et al*. Interobserver Variation among Pathologists and Refinement of Criteria in Distinguishing Separate Primary Tumors from Intrapulmonary Metastases in Lung. J. Thorac. Oncol. 2018; 13: 205-217.

18. *Chang J.C., Alex D., Bott M., Tan K.S., Seshan V., Golden A., Sauter J.L., Buonocore D.J., Vanderbilt C.M., Gupta S., et al.* Comprehensive Next-Generation Sequencing Unambiguously Distinguishes Separate Primary Lung Carcinomas From Intrapulmonary Metastases: Comparison with Standard Histopathologic Approach. Clin. Cancer Res. 2019; 25: 7113-7125.

19. *Moore D.A., Sereno M., Das M., Baena Acevedo J.D., Sinnadurai S., Smith C., McSweeney A., Su X., Officer L., Jones C., et al.* In Situ growth in early lung adenocarcinoma may represent precursor growth or invasive clone outgrowth-a clinically relevant distinction. Mod. Pathol. 2019; 32: 1095-1105.

20. *Murphy S.J., Harris F.R., Kosari F., Barreto Siqueira Parrilha Terra S., Nasir A., Johnson S.H., Serla V., Smadbeck J.B., Halling G.C., Karagouga G., et al.* Using Genomics to Differentiate Multiple Primaries From Metastatic Lung Cancer. J. Thorac. Oncol. 2019; 14: 1567-1582.

21. *Yatabe Y., Matsuo K., Mitsudomi T.* Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 2972-2977.

22. *Mansuet-Lupo A., Barritault M., Alifano M., Janet-Vendroux A., Zarmaev M., Biton J., Velut Y., Le Hay C., Cremer I., Regnard J.F., et al.* Proposal for a Combined Histomolecular Algorithm to Distinguish Multiple Primary Adenocarcinomas from Intrapulmonary Metastasis in Patients with Multiple Lung Tumors. J. Thorac. Oncol. 2019.

23. *Chi-Lu Chiang, Ping-Chung Tsai, Yi-Chen Yeh* et al. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Multiple Primary Lung Cancer. Cancers (Basel). 2022 Jan 4; 14 (1): 24.

24. *Jiang L., He J., Shi X., Shen J., Liang W., Yang C., He J.* Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancer: systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. 2015; 87(3): 303-10. Doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.013.

25. *Martini N., Melamed M.R.* Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg. 1975; 70: 606-12.

26. *Antakli T., Schaefer R., Rutherford J., Read R.* Second primary lung cfnctr. Ann. Thorac. Surg. 1995; 59(4): 863-868.

27. *Martini N., Melamed M.R.* Multiple primary lung cancer. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1975; 70: 606-612.

28. *Shen K.R., Meyers B.F., Larner J.M., Jones D.R.* Special treatment issues in non-small cell cancer: ACCP evidence-based clinical practive guidelines (2-nd edition). Chest. 2007; 132 (3 Suppl): 290-305. Doi: 10.1378/chest.07-1382.

29. *Detterbeck F.C., Lewis S.Z., Diekemper R., Addrizzo-Harris D., Alberts W.M.* Executive summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3 rd ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 (5 Suppl): 7-37.

30. *Fonseca A., Detterberck F.* How many names for a rose: inconsistent classification of multiple foci of lung cancer due to ambiguous rules. Lung Cancer. 2014; 85 (1): 7-11.

31. [*Sokolov V.V., Telegina L.V., Pikin O.V., Volchenko N.N., Rubtsova N.A.* Current endobronchial surgery in multiple primary lung cancer. Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology). 2014; 3(6): 46-50. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/oncolog2014646–50.

32. *Alberts W.M.* American College of Chest Physicians. Introduction Diagnosis and management of Lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice gudelines (2-nd edition). Chest. 2007; 132(3 Suppl): 20-22.

33. *Chen Chen, Xiaojie Huang, Muyun Peng, Wenliang Liu, Fenglei Yu, Xiang Wang.* Multiple primary lung cancer: a rising challenge. Journal of Thoracic Disease. 2019; 11 (4 Suppl): 523-536.

34. *Lv J., Zhu D., Wang X., Shen Q., Rao Q., Zhou X.* The Value of Prognostic Factors for Survival in Synchronous Multifocal Lung Cancer: A Retrospective Analysis of 164 patients. The Annals of Thoracic Surgery. 2018; 105: 930-936.

35. *Zuin A., Andriolo L., Marulli G., Schiavon M., Nicotra S., Calabrese F., Romanello P., Rea F.* Is Lobectomy really

more effective than sublobar resections in the surgical treatment of second primary lung cancer? European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2013; 44(2): 120-125.

36. *Yu Y.C., Hsu P.K., Yeh Y.C, et al.* Surgical results of synchronous multiple primary lung cancers: similar to the stage-matched solitary primary lung cancers? Ann Thorac Surg. 2013; 96: 1966-74.

37. *Li J., Yang X., Xia T., et al.* Stage I synchronous multiple primary non-small cell lung cancer: CT findings and the effect of TNM staging with the 7th and 8th editions on prognosis. J Thorac Dis 2017; 9: 5335-4.

38. *Jung E.J., Lee J.H., Jeon K., Koh W.J., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Kwon O.J., Shim Y.M., Um S.W.* Treatment outcomes for patients with synchronous multiple primary non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2011; 73: 237-242.

39. *Heng Zhao, Haitang Yang, Ke Han, Jianlin Xu, Feng Yao, Yang Zhao, Liwen Fan, Haiyong Gu, Zhenya Shen.* Clinical outcomes of patients with metachronous second primary lung adenocarcinomas. Onco Targets and Therapy. 2017; 10: 295-302.

40. *Li J., Yang X., Xia T., Guan Y., Zhong N.* Stage I Synchronous multiple primary non-small cell Lung cancer: CT findings and the effect of TNM stagins with the 7 th and 8 th editions on prognosis. Journal of Thoraric Disease. 2017; 9(12): 5335-5344.

41. *Dai L., Yang H.L., Yan W.P., Liang Z., Xiong H.C., Kang X.Z., Yang Y.B., Fu H., Fan M.Y., Chen K.N.* The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and single primary lung cancer. Journal of Thoracic Disease. 2016; 8(5): 855-61.

42. *Niu N., Zhou L., Ma X., et al.* Sublobar resection versus lobectomy in treatment of synchronous multiple primary lung cancer. Worid J. Surg, Oncol. 2023. 24; 21(1): 135.

43. *Niu N., Zhou L., Ma X., et al.* Sublobar resection versus lobectomy in treatment of synchronous multiple primary lung cancer. Worid J. Surg, Oncol. 2023. 24; 21(1): 135.

44. *Shimizu S., Yatabe Y., Koshikawa T., Haruki N., Hatooka S., Shinoda M., Suyama M., Ogawa M., Hamajima N., Ueda R., Takahashi T., Mitsudomi T.* High frequency of clonally related tumors in cases of multiple synchronous lung cancers as revealed by molecular diagnosis. Clinical Cancer Research. 2000; 6(10): 3994-9.

45. *Zuin A., Andriolo L.G., Marulli G., Schiavon M., Nicotra S., Calabrese F., Romanello P., Rea F.* Is lobectomy really more effective than sublobar resection in the surgical treatment of second primary lung cancer? Eur. J. Cardio Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg. 2013; 44: e120-e125.

46. *Chang Y.L., Wu C.T., Lee Y.C.* Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancer: experience of 92 patients. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2007; 134(3): 630-637.

47. *Watanabe T., Tanahashi M., Suzuke E., et al.* Surgical treatment for synchronous multiple primary lung cancer: Is it possible to achieve both curability and preservation of the pulmonary function? Toracic Cancer. 2021: 2996-3004.

48. *Faber L., Jensik R., Kittle C.* Results of sleeve lobectomy for bronchogenic carcinoma in 101 patient. Ann Thorac. Surg. 1984; 37(4): 279-285.

49. [*Ryabov A.B., Trakhtenberg A.Kh., Pikin O.V., et al.* Evolution of tracheobronchial surgery Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology). 2017; 6(3): 82-87 (In Russ.)]. Doi: 10.17116/oncolog2014646–50.

50. *Shinde A., Li R., Kim J., et al.* Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. Semin Oncol. 2018; 45: 210-9.

51. *Chi A., Liao Z., Nguyen N.P., et al.* Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. Radiother Oncol. 2010; 94: 1-11.

52. *Wang J., Welch K., Wang L., et al.* Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Lung Cancer. 2012; 13: 81-9.

53. *Shintani T., Masago K., Takayama K., et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for Synchronous Primary Lung Cancer: Clinical Outcome of 18 Cases. Clin Lung Cancer. 2015; 16: 91-96.

54. *Wang M., Herbst R.S., Boshoff C.* Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. Nat. Med. 2021; 27:1345-1356.

55. *Yang C.Y., Yang J.C., Yang P.C.* Precision Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Ann. Rev. Med. 2020; 71: 117-136.

56. *Liu M., He W.X., Song N., Yang Y., Zhang P., Jiang G.N.* Discrepancy of epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma presenting as multiple ground-glass opacities. Eur. J. Cardio Thorac. Surg. 2016; 50: 909-913.

57. *Wu C., Zhao C., Yang Y., He Y., Hou L., Li X., Gao G., Shi J., Ren S., Chu H., et al.* High Discrepancy of Driver Mutations in Patients with NSCLC and Synchronous Multiple Lung Ground-Glass Nodules. J. Thorac. Oncol. 2015; 10: 778-783.

58. *Haratake N., Takenoyama M., Edagawa M., Shimamatsu S., Toyozawa R., Nosaki K., Hirai F., Yamaguchi M., Taguchi K., Seto T., et al.* A case of different EGFR mutations in surgically resected synchronous triple lung cancer. J. Thorac. Dis. 2018; 10: E255-E259.

59. *Wu F., Li W., Zhao W., Zhou F., Xie H., Shi J., Yu G., Fan J., Jiang T., Zhou C.* Synchronous ground-glass nodules showed limited response to anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with advanced lung adenocarcinoma. Clin. Transl. Med. 2020; 10: 149.

60. *Wu S., Li D., Chen J., Chen W., Ren F.* Tailing effect of PD-1 antibody results in the eradication of unresectable multiple primary lung cancer presenting as ground-glass opacities: A case report. Ann. Palliat. Med. 2021; 10: 778-784.

61. *Lin X., Qiu G., Li F., Deng H., Qin Y., Xie X., Jiang J., Song Y., Liu M., Zhou C.* Case Report: A Rare Case of Metachronous Multiple Primary Lung Cancers in a Patient With Successful Management by Switching From Anti-PD-1 Therapy to Anti-PD-L1 Therapy. Front. Immunol. 2021; 12: e683202.

62. *Zhang C., Yin K., Liu S.Y., Yan L.X., Su J., Wu Y.L., Zhang X.C., Zhong W.Z., Yang X.N.* Multiomics analysis reveals a distinct response mechanism in multiple primary lung adenocarcinoma after neoadjuvant immunotherapy. J. Immunother. Cancer. 2021: 9.

© С.М. Шляпников и др., 2024
УДК 616-006-079
ББК 55.6-20
DOI: 10.31917/2501074

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс медицинской приматологии

(Сочи, Россия)

РОЛЬ piРНК В ОНКОГЕНЕЗЕ: ОБЗОР АССОЦИАЦИЙ

С.М. Шляпников, А.А. Агумава, А.В. Панченко, С.В. Орлов

THE ROLE OF piRNAs IN ONCOGENESIS: A REVIEW OF ASSOCIATIONS

С.М. Шляпников
Кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Курчатовского комплекса медицинской приматологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».
354376, Краснодарский край, г. Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, д. 177.
ORCID: 0000-0002-2981-6949.
SPIN-code: 5301-6656.
А.А. Агумава
Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Курчатовского комплекса медицинской приматологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».
ORCID: 0000-0003-2675-4057.
SPIN-code: 5103-6356.
А.В. Панченко
Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биологи Курчатовского комплекса медицинской приматологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».
ORCID: 0000-0002-5346-7646.
SPIN-code: 4741-1855.
С.В. Орлов
Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Курчатовского комплекса медицинской приматологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».
ORCID: 0000-0001-6080-8042.
SPIN-code: 7517-4104.
S.M. Shlyapnikov
Cand. Sci. (Agr.), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory for Molecular biology of Kurchatov Complex of Medical Primatology, National Research Centre «Kurchatov institute».
354376, Krasnodar krai, Sochi, Adler region, Veseloe, Mira ul., 177.
ORCID: 0000-0002-2981-6949.
SPIN-code: 5301-6656.
A.A. Agumava
Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory for Molecular biology of Kurchatov Complex of Medical Primatology, National Research Centre «Kurchatov institute».
ORCID: 0000-0003-2675-4057.
SPIN-code: 5103-6356.
A.V. Panchenko
Dr. Sci. (Med.), MD, Chief Researcher, Laboratory for Molecular biology of Kurchatov Complex of Medical Primatology, National Research Centre «Kurchatov institute».
ORCID: 0000-0002-5346-7646.
SPIN-code: 4741-1855.
S.V. Orlov
Corresponding Member of RAS, Professor, Dr. Sci. (Med.), MD, Scientific Director of Kurchatov Complex of Medical Primatology, National Research Centre «Kurchatov institute».
ORCID: 0000-0001-6080-8042.
SPIN-code: 7517-4104.

Актуальность. Накопление данных о молекулярно-генетических событиях при онкогенезе трансформировало представление о роли малых некодирующих РНК в этом процессе. Наиболее крупный класс этих молекул представлен piРНК. В последние годы значительно выросло число экспериментальных исследований функций piРНК; в частности, их роли в опухолевой трансформации клетки. Эти знания могут быть применены как в фундаментальной, так и в практической онкологии.

Цель. Обобщить данные опубликованных научно-исследовательских работ об ассоциации piРНК со злокачественными опухолями человека.

Материал и методы. Проведен анализ исследований о влиянии piРНК на онкогенез у человека. Поиск выполнен в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с использованием комбинаций терминов («Канцерогенез/ Онкогенез» ИЛИ «Рак») И «piРНК», а также фильтра «Humans» с ограничением по дате публикации до 01 января 2008 года.

Результаты. В обзор включены 25 публикаций, в которых с применением различных молекулярно-генетических методов (секвенирование и полимеразная цепная реакция в разных модификациях) в опухолевых тканях или культурах клеток человека показан эктопический уровень эндогенной экспрессии piРНК: для 36 – повышенный, для 19 – пониженный, а для piR-823 и piR-651 – в зависимости от одного из девяти видов опухолей аберрантный разнонаправленный. Модуляция уровня экспрессии piРНК во многих опухолях связана с изменением пролиферации клеток, апоптоза, роста опухоли и метастазирования, чувствительности к химиотерапевтическому воздействию и другими эффектами.

Заключение. Некодирующие piРНК играют важную роль в онкогенезе, определение их уровня в опухолях может иметь диагностическое или прогностическое значение, а модуляция уровня их экспрессии может представлять эффективную противоопухолевую лечебную стратегию.

Ключевые слова: *онкогенез, ген, экспрессия, некодирующие РНК, piРНК.*

Background. The cumulation of data on molecular genetic events associated with oncogenesis resulted into transformation of the understanding of the role of small non-coding RNAs in the process. The largest class of these molecules is represented by piRNAs. In recent years, there has been a significant increase in the number of experimental studies uncovering functions of piRNAs, in particular, on their role in tumor cell transformation. This knowledge can be applied both in fundamental and practical oncology.

Aim. To summarize data from published scientific papers on the association of piRNAs with human malignancies.

Material and methods. The review represents analysis of studies on the effect of piRNAs on oncogenesis in humans. PubMed and eLIBRARY.RU databases were searched using the combinations of the terms («Carcinogenesis/Oncogenesis» OR «Cancer/Tumor») AND «piRNA», and the «Humans» as filter. Search was limited by the publication date until 01 January 2008.

Results. 25 studies were included in the review. Among them with the aid of various molecular genetic methods ectopic levels of endogenous piRNAs expression were demonstrated in human tumor tissues or cell cultures, of which: for 36 piRNAs – increased, for 19 piRNAs – decreased, and for the piR-823 and piR-651 – aberrant multidirectional depending on one of nine tumor types. Modulation of piRNAs expression levels in many tumors was associated with changes in cell proliferation, apoptosis, tumor growth and metastasis, sensitivity to chemotherapeutic treatments, and other effects.

Conclusion. Non-coding piRNAs play an important role in oncogenesis, determination of their level in tumors may have diagnostic or prognostic significance and modulation of the level of their expression may represent an effective antitumor therapeutic strategy.

Key words: *oncogenesis, gene, expression, non-coding RNAs, piRNAs.*

Введение

Современные представления о молекулярно-генетических механизмах онкогенеза за последние годы претерпели значительные изменения: возникло понимание сложности регуляторных взаимоотношений внутри клетки, вовлеченных в данный процесс.

В соответствии с мутационной теорией онкогенеза, процессу превращения нормальной клетки в опухолевую может предшествовать ряд мутаций в группах генов, регулирующих деление, рост, дифференцировку, апоптоз клеток и репарацию ДНК [1–6], в частности, точечные мутации в онкогенах или амплификации последних, точечные мутации в генах супрессоров опухолей или их делеции, драйверные аберрации хромосом или их потери [7].

Не менее важными механизмами канцерогенеза являются эпигенетические, такие как метилирование или деметилирование ДНК, модификация гистонов или ремоделирование хроматина. Такие эпигенетические изменения вызывают подавление или активацию некодирующих РНК, контролирующих экспрессию до нескольких сотен генов [8–10].

Установление того факта, что лишь ~2–3% генома человека транскрибируется и затем транслируется в белок, привело к росту интереса к некодирующим РНК, ранее упускавшимся из виду. Интерес вызвали, прежде всего, их роль в клеточных функциях и патогенезе заболеваний (в том числе онкологических), а также потенциал в качестве онкомаркеров или терапевтических средств, до сих пор недостаточно раскрытые [11, 12]. Регуляторные некодирующие РНК в зависимости от их молекулярного размера подразделяются на длинные некодирующие РНК – днРНК (long non-coding RNAs – lncRNAs; длина транскриптов превышает 200 нуклеотидов) и малые некодирующие РНК, которые способны к РНК-интерференции. Последняя пред-

ставляет собой регуляцию экспрессии определенных нуклеиновых кислот-мишеней при их распознавании посредством полного или частичного спаривания оснований, а также за счет направления кофакторов и белков семейства Argonaute, участвующих в образовании РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (RNA-induced silencing complex – RISK) [13]. При этом белки Argonaute делятся на два подсемейства: собственно Argonaute (AGO) и PIWI (P-element Induced WImpy testis) [14]. В число малых некодирующих РНК входят:

1) образующиеся из двухцепочечных предшественников с участием Dicer (рибонуклеазы из семейства РНКазы III) и связывающиеся с белками подсемейства AGO (малые интерферирующие РНК – миРНК; small interfering RNAs – siRNAs) и микроРНК (microRNAs – miRNAs);

2) формирующиеся из одноцепочечных предшественников посредством Dicer-независимого механизма – РНК, взаимодействующие с белками PIWI, или piРНК (piwi-interacting RNAs – piRNAs), которые, согласно разным источникам, имеют длину от 21 до 35 нуклеотидов [11, 13–15].

Более 90% первичных piРНК происходят из специфических геномных локусов – кластеров piРНК, в которых они выстраиваются конец-в-конец или слегка перекрываются специфичным для цепи образом. В зависимости от происхождения piРНК могут быть разделены на пять групп:

1) производные транспозонов;

2) производные мРНК;

3) производные тРНК;

4) производные днРНК;

5) производные малых ядрышковых РНК – мякРНК (small nucleolar RNAs – snoRNAs).

Транспозонные piРНК возникают из одноцепочечных кластеров, транскрибируемых с образованием смысловых и антисмысловых piРНК. Те piРНК, которые являются производными мРНК, возникают из 3′-нетранслируемых областей (3′UTR) мРНК и узнают мРНК, с которой они процессируются. Происходящие от тРНК piРНК образуются из половинок 5′-тРНК, а не из зрелых тРНК; piРНК из группы производных днРНК образуются из экзонных областей днРНК. И наконец, piРНК, происходящие от мякРНК, процессируются из мякРНК, расщепленных по середине их последовательностей, содержащих C/D-боксы и C’/D’-боксы. Эти мотивы C(C′)/D(D′) критичны для связывания с белками и необходимы для функционирования данного класса piРНК [11]. У людей большинство геномных piРНК происходят из генов, кодирующих белки или днРНК, а не из транспозонов, что указывает на специфику piРНК человека – они могут иметь функции, выходящие за рамки сайленсинга транспозонов [14].

В настоящее время только у человека известно приблизительно 8 400 000 аннотированных piРНК. Впрочем, существует мнение, что повсеместное распространение данных секвенирования малых РНК (RNA-seq) может «загрязнять» базы данных, а многочисленные фрагменты РНК иногда ошибочно интерпретируются как piРНК. Поэтому подлинность некоторых piРНК, зарегистрированных в соматических и опухолевых клетках, и их взаимодействие с белками PIWI заслуживают дальнейшего изучения. Считалось, что комплекс piРНК/PIWI играет ключевую роль только в поддержании целостности генома стволовых клеток зародышевой линии млекопитающих путем сайленсинга транспозонов и перехода хроматина в гетерохроматин. Однако недавно piРНК обнаружили в жидких средах организма и соматических негонадных клетках человека. Там они регулируют транскрипцию генов-мишеней путем метилирования ДНК в транспозонных и нетранспозонных локусах, установления гистоновых меток, трансляции и стабильности мРНК, модификации белков и взаимодействия с ними [12–14, 16]. Молекулы piРНК преимущественно регулируют гены, отличающиеся от их собственного происхождения (гетеросайленсинг), путем ингибирования трансляции, усиления деградации их мРНК, но главным образом, посредством эпигенетического сайленсинга последних в ядре [14]. Также установлено, что белки PIWI и piРНК связаны с поддержанием опухолевых стволовых клеток, а аберрантная (измененная) экспрессия piРНК является уникальным и отличительным признаком многих заболеваний, включая различные виды опухолей человека [12–14].

В ряде обзорных статей указывается, что одни piРНК подавляют опухолевый рост, другие имеют онкогенные эффекты, а некоторые из них – дуалистическую роль [11, 13, 14]. Именно в последние годы наблюдается значительный рост числа экспериментальных исследований и новых данных о функциях piРНК. Поэтому наш обзор посвящен обобщению современных представлений о роли piРНК в онкогенезе.

Материал и методы

Настоящий обзор выполнен в соответствии с принципами, перечисленными в Руководстве по систематическим обзорам и метаанализу (PRISMA) [17].

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с применением следующих комбинаций терминов ко всем полям текста: («Канцерогенез/ Онкогенез/Carcinogenesis» ИЛИ/OR «Рак/Cancer/Tumor») И/AND («piРНК/piRNA»), а также фильтра «Humans». Последний поиск был произведен 23 августа 2023 г. с ограничением по дате публикации до 01 января 2008 г.

Исследования, включавшиеся в обзор, соответствовали следующим сформулированным нами критериям:

- в них должен был быть оценен уровень экспрессии piРНК в опухолевых тканях или культурах клеток человека;
- этот уровень должен значительно отличаться от такового в неопухолевых тканях или культурах клеток либо по отношению к генам домашнего хозяйства;

• в них должно было оцениваться влияние изменения уровня экспрессии piРНК на опухолевый рост и/или должна была быть показана клиническая роль piРНК.

Описательные и систематические обзоры исключались. Также были исключены исследования, в которых не приводились данные об уровне экспрессии piРНК в опухолевых тканях или культурах клеток и/или не была проведена оценка влияния изменения уровня экспрессии piРНК на опухолевый рост.

Всего была идентифицирована 91 публикация. Из них исключили 35, поскольку в них не освещался уровень экспрессии piРНК при злокачественных новообразованиях у человека, а также 21 обзор и 10 публикаций из-за недоступности полного текста.

В итоге 25 публикаций удовлетворили критериям включения в настоящий обзор. Окончательный отбор исследований провели два рецензента. Для обобщения данных они указывали характер ассоциации piРНК и онкогенеза, клиническое значение (диагностическое, прогностическое, терапевтическое), а также основные сведения об ассоциации (табл. 1).

Результаты

В табл. 1 обобщены данные исследований, опубликованных с января 2008 по август 2023 года, в которых с использованием различных молекулярно-генетических методов (секвенирование и полимеразная цепная реакция в разных модификациях) в опухолевых тканях или культурах клеток человека для 57 piРНК показан эктопический уровень эндогенной экспрессии. У 36 из них наблюдался повышенный уровень экспрессии, у 19 – пониженный, а у двух (piR-823 и piR-651) – разнонаправленный в зависимости от вида опухоли при 9 нозологических формах. Кроме того, из данных табл. 1 следует, что для рассматриваемых в обзоре piРНК направленность изменений и степень аберрантности уровня их эндогенной экспрессии зависит как от самой piРНК, так и от конкретного вида злокачественного новообразования.

Повышенный уровень экспрессии определен для следующих piРНК в опухоли или/и культуре опухолевых клеток или/и плазме (сыворотке) крови: piR-823 [18, 19]; piR-54265 [20, 21], piR-001773 и piR-017184 [22]; piR-651 [23, 24]; piR-30473 [25]; piR-31115 [26]; piR-31470 [27]; piR-162725 [28]; piR-18849, piR-19521 и piR-17724 [29]; piR-31335 и piR-48966 [30]; piR-52681 [31]; hsa_piR: 001170, 016975, 017724, 019951, 020828, 020829, 020498, 013306 [32]; piR_LLi: 7, 54, 1977, 13491, 24259, 28197, 30517, 30581, 24894, 30552 [32]; piR-39980 [33]; piR-4987, piR-Hep1 [18]; piR-598 (rs149336947) [34]; piR-021285 (rs1326306) [35].

Для ряда piРНК характерен пониженный уровень экспрессии в опухоли или/и культуре опухолевых клеток или/и плазме (сыворотке) крови: piR-017061 [36]; piR-823 [37]; piR-651 [38]; piR-57125 [39]; piR-36712 [40]; piRABC (piR_DQ594040) [31]; piR-366845 [28], piРНК: DQ598918, DQ589977 и DQ601609 [41]; hsa_piR: 001078, 001207, 001346, 017061, 017295, 019420, 020450 [32]; piR-5937, piR-28876, piR-23210 и piR-32159 [42].

Следует отметить, что для доказательства роли piРНК принято оценивать не только уровень экспрессии по сравнению с неопухолевыми или другими контрольными тканями, но и влияние изменения экспрессии на опухолевый рост. Так, в ряде исследований эндогенный аберрантно повышенный в опухолевых тканях или культурах опухолевых клеток человека уровень piРНК подавляли специфическим ингибитором, что приводило к следующим противоопухолевым эффектам:

• снижению скорости образования колоний клеток (piR-823) [19];

• усилению апоптоза, подавлению способности клеток к образованию колоний, миграции и инвазии *in vitro*, снижению скорости роста и уменьшению размеров ксенотрансплантата *in vivo*, повышению чувствительности к химиотерапевтическому воздействию опухолей, перевитых подкожно мышам, уменьшению метастазирования клеток (piR-54265) [20];

• снижению скорости пролиферации, способности клеток к миграции и инвазии, (piR-001773 и piR-017184) [22];

• дозозависимому подавлению роста опухолевой клеточной культуры (ОКК) (piR-651) [23];

• подавлению пролиферации *in vitro*, уменьшению объема ксенотрансплантата, ингибированию активности клеток лимфомы *in vitro* и *in vivo* (piR-30473) [25];

• подавлению пролиферации, миграции и инвазии ОКК (piR-31115) [26];

• дозозависимому ингибированию пролиферации и инвазии клеток, активации апоптоза, подавлению экспрессии онкогенов, уменьшению метилирования промотора и облегчению экспрессии PTEN (piR-651) [24];

• индукции апоптоза, подавлению пролиферации, проангиогенной активности *in vitro* и *in vivo* (piR-823) [18];

• подавлению гиперметилирования промотора гена GSTP1 и, соответственно, усилению экспрессии GSTP1 в ОКК (piR-31470) [27];

• дозозависимому уменьшению жизнеспособности, числа мигрирующих, инвазивных и доли клеток в фазе G1, скорости слияния монослоя после нанесения царапины (piR-39980) [33].

Однако в части работ эндогенный аберрантно повышенный уровень piРНК, обнаруженный в опухолевых тканях или культурах клеток человека, дополнительно увеличивали, что приводило к следующим эффектам:

• усилению способности к образованию колоний ОКК, подавлению апоптоза, увеличению способности клеток КРР к миграции и инвазии *in vitro* (piR-54265) [20];

Таблица 1.

Краткие сведения об изменении уровня piРНК при злокачественных новообразованиях у человека

ЗНО	piРНК	Тип образца	Уровень piРНК	Клиническое значение	Основные сведения	Ссылки
1	2	3	4	5	6	7
РПЖЖ	piR-017061	РПЖЖ и прилегающие ткани	↓ в РПЖЖ	НД	У пациентов с более ↑ уровнем ↑ общая выживаемость	[36]
		ОКК PANC-1 и BxPC-3. ИКК протоков ПЖЖ HPDE6-C7	↓ в ОКК	НД	ТФм: ↓ пролиферация, ↑ апоптоз ТФи: ↑ пролиферация, ↓ апоптоз	
			В ОКК при ТФм ↑ более чем в 3 раза, при ТФи ↓ на 80%	П, Т		
		Ксенотрансплантат ТФм или ТФи ОКК PANC-1	Соответственно ↑ или ↓	П, Т	ТФм: ↓ объём и вес ксенотрансплантатов, ↑ апоптоз ТФи: ↑ объём и вес ксенотрансплантатов, ↓ апоптоз. Инъекции миметика в ксенотрансплантат ↓ его объем и вес	
	piR-366845	Протоковая аденокарцинома, внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли, нетрансформированная ткань ПЖЖ. ОКК PANC 04.03, PL45, BxPC3, RWP1 и PANC-1. ИКК протоков поджелудочной железы hTERT-HPNE	Экспрессия ассоциирована с неопухолевым фенотипом. ↓ в ИКК hTERTHPNE с подавленным PIWIL4	НД	piR-366845 под модуляцией PIWIL4 предполагается как защитный фактор, связанный с нормальным нетрансформированным фенотипом	[28]
	piR-162725		↑ в образцах опухолей, плазме крови и ОКК PANC 04.03 и RWP1	Д	В RWP1 с подавленным PIWIL3 экспрессия ↓ по сравнению с RWP1 с подавленным PIWIL4. piR-162725 под модуляцией PIWIL3 возможный онкогенный фактор. Самостоятельный биомаркер для жидкой биопсии, эффективнее при сочетании с CA19-9	
Рак желудка	piR-31335 piR-48966	Рак желудка, прилегающие ткани и неопухолевые ткани желудка	По сравнению с неопухолевыми образцами биопсии желудка ↑, не отличается от морфологически нормальной прилегающей ткани	Д	piR-48966 и piR-31335 участвуют в полевом эффекте. piR-31335 эксклюзивна для рака желудка и прилегающих тканей. Предсказанными целевыми генами для piR-31335 являются PIKFYVE и BIN1, для piR-48966 – LYN+	[30]
	piR-651	Аденокарцинома и неопухолевая ткань желудка	↑ в аденокарциноме	Д	piR-651 – потенциальный онкомаркер (может быть вовлечена в развитие рака желудка и других)	[23]
		ОКК MGC-803 и SGC-7901. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ в ОКК	Д	ТФи: дозозависимо ↓ рост ОКК	
			ТФи: ↓ в ОКК	Т		
	piR-823	Рак и неопухолевая ткань желудка	↓ при раке	НД	–	[37]
		ОКК MGC-803 и SGC-7901. ИКК эпителия желудка GES-1	↓ в ОКК	НД	ТФм: дозозависимо ↓ рост ОКК	
			ТФм: ↑ в ОКК	Т		
		Ксенотрансплантат ТФм ОКК MGC-803	↑	Т	ТФм дозозависимо ↓ объем и вес ксенотрансплантатов. Активация piR-823 подавляла рост рака желудка и трансплантированных опухолей	

1	2	3	4	5	6	7
КРР	piR-5937 piR-28876 piR-23210 piR-32159	Образцы сыворотки крови от пациентов с КРР и здоровых доноров	↓ в сыворотке от пациентов с КРР. При прогрессирующей клинической стадии КРР ↓ для piR-5937 и piR-28876	НД. ВД – для piR-5937 и piR-28876 с CEA и CA19-9	Нет корреляции между экспрессией piРНК и степенью, расположением и размером опухоли. Уровни piРНК ↑ в сыворотке через месяц после операции	[42]
	piR-651	КРР и неопухолевая ткань	↑ в КРР	Д	–	[23]
	piR-823	КРР и прилегающие ткани	↑ в КРР	Д	↑ колоректального онкогенеза	[19]
		ОКК DLD1, HCT116, HCT15, SW480, HT29 и Caco2. ПКК эпителия толстой кишки эмбриона FHC	↑ в ОКК DLD1 и HCT116	Д	ТФи: ↓ пролиферацию ОКК, ↑ апоптоз, ↓ уровни HSP27, HSP60, HSP70, HTRA и IGFBP5 в клетках HCT116. ТФм: ↑ пролиферацию клеток FHC. piR-823 ↓ апоптоз и ↑ пролиферацию клеток с помощью HSP через HSF1	
		ТФи ОКК HCT116, DLD1. ТФм ПКК FHC	Соответственно ↓ и ↑	Т		
	piR-54265	КРР и прилегающие ткани, сыворотка крови	↑, особенно при распространенном и метастатическом КРР	Д, П	Высокие уровни в КРР или сыворотке крови достоверно ассоциировались с худшей выживаемостью пациентов	[20]
		ТДм или ТДи ОКК HCT116 и LoVo	Соответственно ↑ или ↓	Т	ТДм: ↑ пролиферацию, ↓ апоптоз, ↑ миграцию и инвазию. ТДи: ↓ пролиферацию, ↑ апоптоз, ↓ миграцию и инвазию	
		Ксенотрансплантаты ТДм или ТДи ОКК HCT116 и LoVo	Соответственно ↑ или ↓	Т	Подкожный ксенотрансплантат: ТДм ↑ рост; ТДи ↓ рост. При сверхэкспрессии ↑ устойчивость к химиотерапии. Инъекции ингибитором в ксенотрансплантат ↓ метастазирование и ↑ продолжительность жизни. Внутривенное введение ТДм ОКК ↑ метастазирование, а ТДи ОКК – ↓	
		Образцы крови пациентов с КРР, доброкачественными колоректальными опухолями, здоровых добровольцев	↑ в сыворотке, но не в цельной крови больных КРР	Д, П	piR-54265 в сыворотке (среди прочих злокачественных опухолей ЖКТ) – специфичный биомаркер КРР и индикатор его рецидива. С прогрессированием КРР была тенденция к ↑ уровня в сыворотке. После удаления КРР уровень в сыворотке ↓	[21]
		ОКК HCT116, LoVo, SW480, SW620, HT29 и DLD1. ИКК эпителия толстой кишки NCM460. ОКК прочих ЗНО ЖКТ	↑ в ОКК КРР, чем в ОКК прочих ЗНО ЖКТ, в последних ↑, чем в нормальных клетках эпителия толстой кишки	Д, П	piR-54265 – КРР-специфический маркер	
	piR-18849 piR-19521 piR-17724	КРР и прилегающие ткани	↑ в КРР	Д	↑ piR-18849 в КРР ↓ дифференцировку и ↑ метастазирование в ЛУ. Уровень piR-19521 отрицательно коррелировал с дифференцировкой КРР	[29]

1	2	3	4	5	6	7
РПЖ	piR-31470	РПЖ и прилегающие ткани	↑ в РПЖ	Д	↑ piR-31470 ↑ метилирование промотора гена глутатион-Sтрансферазы Pi1 (GSTP1)	[27]
		ТФм или ТФи ОКК PC-3 и DU145	Соответственно ↑ или ↓	–	ТФм: ↑ метилирование и ↓ уровень GSTP1 в ОКК и ИКК, ↑ пролиферацию, уязвимость к окислительному стрессу и повреждение ДНК в клетках ИКК. piR-31470 связывалась с PIWIL4 и рекрутировала её в свою мишень GSTP1. ТФи: ↓ метилирование и ↑ уровень GSTP1 в ОКК	
		ТФм ИКК эпителиальных клеток простаты RWPE-1. ТФи ОКК LNCaP	Соответственно ↑ и ↓	Т		
	piR-001773 piR-017184	РПЖ и прилегающие ткани	↑ в РПЖ	Д	Уровни piR-001773 и piR-017184 положительно связаны с оценкой по шкале Глисона	[22]
		ТФм или ТФи ОКК PC-3 и DU145	Соответственно ↑ или ↓	Т	ТФм: ↑ скорость пролиферации, способность клеток к миграции и инвазии, ↓ ингибирующее действия PCDH9 на белок pAKT, ↑ уровни белков pHDM2, pGSK3β и циклина D1. ТФи: ↓ пролиферацию, способность клеток к миграции и инвазии, ↑ уровни мРНК и белка PCDH9, ↓ уровни белков pAKT, pHDM2, pGSK3β и циклина D1. PCDH9 – генмишень piR-001773/piR-017184	
		Ксенотрансплантаты ТДи ОКК PC3	↓	Т	ТДи: ↓ вес и объем опухоли, а также долю Ki67-позитивных клеток в опухоли	
Опухоли яичка	DQ598918 DQ589977 DQ601609	ОКК 833K, SuSa и GCT27. Первичные семиномы и несеминомы (эмбриональные и хориокарциномы, опухоли желточного мешка)	↓ в первичных семиномах и несеминомах по сравнению с нормальным яичком	НД	Сайленсинг PIWIL1, PIWIL2, PIWIL4 и TDRD1 вследствие гиперметилирования CpG-островков их промоторов и потери метилирования ДНК целевого геномного локуса комплекса PIWI/piРНК – транспозона LINE-1	[41]
РШМ	piR-651	ОКК HeLa. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ в ОКК	Д	–	[23]
Мезо-телиома	piR-651	ОКК MSTO-211H. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ в ОКК	Д	–	[23]
Рак легкого	piR-651	Рак легкого и неопухолевая ткань. ОКК NCI-H446. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ при раке легкого и ОКК	Д	–	[23]
РМЖ	piR-021285 (дикого типа и rs1326306)	Участники Коннектикутского исследования случайконтроль с РМЖ. ОКК MCF-7 и MDA-MB-231	Подтверждение эндогенной экспрессии piR021285 в ядре MCF7	Д	ТФм дикого типа ОКК: отсутствие изменения миграции клеток. ТФм rs1326306 ОКК: тенденция ↑ миграции, ↑ экспрессии мРНК генов AATF, ARHGAP11A и DLC1, связанное с изменением уровня их метилирования	[35]

1	2	3	4	5	6	7
РМЖ	piR-651	РМЖ и неопухолевая ткань МЖ	↑ в РМЖ	Д	–	[23]
	piR-651	ОКК Bcap-37. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ в ОКК	Д	–	[23]
		РМЖ и прилегающие ткани	↑ в РМЖ	Д	–	[24]
		ОКК MDA-MB-231, MCF-7, AU565 и HCC38. ИКК эпителия МЖ Hs-578Bst	↑ в ОКК, особенно MDA-MB-231	Д	–	
		ТФм или ТФи в разных дозах ОКК MDA-MB-231 и MCF-7	Соответственно дозозависимо ↑ или ↓	Т	ТФм: дозозависимо ↓ апоптоз, ↑ пролиферацию и инвазию, экспрессию онкогенов, ↑ метилирование промотора и ↓ экспрессию PTEN в ОКК. ТФи дозозависимо ↑ апоптоз, ↓ пролиферацию и инвазию, экспрессию онкогенов, ↓ метилирование промотора и ↑ экспрессию PTEN в ОКК	
	piR-36712	РМЖ и неопухолевая ткань МЖ	↓ в РМЖ	НД, П	У пациентов с более ↑ уровнем ↑ общая выживаемость У лиц с высоким уровнем piR-36712 более длительная выживаемость без прогрессирования (независимый прогностический фактор). Подавление piR-36712 при РМЖ с метастазами в ЛУ по сравнению с раком без метастазов в ЛУ	[40]
		ТФм или ТФи ОКК: с диким типом P53 - MCF-7, ZR75-1, HCC1428, с мутантным P53 - T47D, BT-474 и MDA-MB-231	Подтверждение эндогенной экспрессии в ОКК MCF-7 и ZR-751 в цитоплазме	Т	ТФм ОКК с диким типом P53, но не с мутантным P53, ↓ их пролиферацию, миграцию и инвазию. ТФи ОКК с диким типом P53 ↑ их пролиферацию, миграцию и инвазию. piR-36712 действует как супрессор опухоли за счет активации P53. piR-36712 взаимодействует с РНК, продуцируемой SEPW1P, и подавляет экспрессию SEPW1. Повышение экспрессии SEPW1 при снижении уровня piR-36712 при РМЖ может подавлять P53, приводя к повышению уровня SLUG и снижению уровней P21 и E-кадгерина, способствуя пролиферации, инвазии и миграции опухолевых клеток	
		Ксенотрансплантаты ТДм или ТДи ОКК MCF-7 и ZR75-1	Соответственно ↑ или ↓	Т	Подкожная ксенотрансплантация: ТДм ↓ объем ксенотрансплантата; ТДи – ↑. При сверхэкспресии ↓ устойчивость к химиотерапии; при нокдауне – ↑. Внутривенное введение ОКК: ТДи ↑ метастазирование. Инъекции миметика в ксенотрансплантат ↓ его объем. piR-36712 обладает синергическим противоопухолевым действием с паклитакселом и доксорубицином	

1	2	3	4	5	6	7
НМРЛ	piR-651	ТФи ОКК A549 и HCC827	↓	П, Т	ТФи: ↓ скорость пролиферации, способность клеток к миграции и инвазии, индуцировала и ↑ апоптоз. piR-651 влияет на онкогенез: ↑ пролиферацию и ↓ апоптоз НМРЛ. Снижение эндогенной экспрессии piR-651 подавляет миграцию и инвазию клеток НМРЛ	[38]
ГЦК	piR-651	ОКК HepG2. ИКК эпителия желудка GES-1	↑ в ОКК	Д	–	[23]
	hsa_piR-001170, hsa_piR-016975, hsa_piR-017724, hsa_piR-019951, hsa_piR-020828, hsa_piR-020829, hsa_piR-020498, hsa_piR-013306, piR_LLi-7, piR_LLi-54, piR_LLi-1977, piR_LLi-13491, piR_LLi-24259, piR_LLi-28197, piR_LLi-30517, piR_LLi-30581, piR_LLi-24894, piR_LLi-30552	Прогрессирующая и ранняя ГЦК, диспластические узлы (ДУ) высокой и низкой степени, циррозные узлы (ЦУ)	↑ на разных стадиях	Д	hsa_piR-017724, hsa_piR-020829 и hsa_piR-004309 дифференциально экспрессируются между ЦУ и ГЦК, а hsa_piR-017724 и hsa_piR-020829 не регулируются уже в ДУ – возможно участвуют в пролиферации гепатоцитов. piR_LLi-30552 и hsa_piR-020498 ↑ от ДУ высокой степени выраженности до прогрессивной ГЦК, но hsa_piR-013306 – только в ГЦК	[32]
	hsa_piR-001078, hsa_piR-001207, hsa_piR-001346, hsa_piR-017061, hsa_piR-017295, hsa_piR-019420, hsa_piR-020450	Прогрессирующая и ранняя ГЦК, ДУ высокой и низкой степени, ЦУ	↓ на разных стадиях	НД	↑ уровень на разных стадиях – от ДУ низкой степени выраженности до прогрессивной ГЦК	

1	2	3	4	5	6	7
РМП	piR-52681	РМП и прилегающие ткани	↑ в РМП	Д	–	[31]
	piR-ABC (DQ594040)	РМП и прилегающие ткани	↓ в РМП	НД	–	
		ОКК EJ	ТФм: сверхэкспрессия	Т	ТФм: ↓ пролиферацию, ↑ апоптоз	
ДВКЛ	piR-30473	ДВКЛ	↑ у пациентов с плохим прогнозом по сравнению с благоприятным прогнозом	Д, П	–	[25]
		ТФи ОКК SU-DHL-8	↓	Т	ТФи: ↓ пролиферацию, экспрессию WTAP на уровне мРНК и белка. Сверхэкспрессия WTAP устраняет эффекты ингибирования piR-30473. WTAP – функционально важная мишень piR-30473 и играет онкогенную роль в ДВКЛ	
		Ксенотрансплантат ТФи ОКК SU-DHL-8	↓	Т	ТФи: ↓ объем ксенотрансплантата, уровень WTAP в ксенотрансплантате ДВКЛ. Сайленсинг piR-30473 ингибирует активность клеток ДВКЛ in vitro и in vivo	
СККП	piR-31115 (NCBI: DQ571003)	СККП и прилегающие ткани	↑ в СККП	Д	–	[26]
		ОКК CAKi-1, CAKi-2, 786-O, ACHN, 769-P; ИКК почечных эпителиальных клеток HK-2	↑ в ОКК	Д	–	
		ТФи ОКК CAKi-1 и 786-O	↓	Т	ТФи: ↓ пролиферацию, миграцию и инвазию ОКК. Фосфорилирование экспрессии AKT и PI3K ↓ после ТФи. piR-31115 может активировать процесс эпителиально-мезенхимального перехода и сигнальный путь PI3K/AKT при СККП	
	piR-57125	СККП и прилегающие ткани	↓ в СККП	НД	–	[39]
		ТФм или ТФи ОКК 786-O и OSRC-2	Соответственно ↑ или ↓	Т	ТФм: ↓ миграцию и инвазию ОКК. ТФи: ↑ миграцию и инвазию ОКК	
		Ксенотрансплантат ТФи ОКК OSRC-2	↓	Т	ТФи: ↑ метастазирование СККП. piR-57125 играет роль опухолевого супрессора при метастазировании СККП и может быть биомаркером, связанным с метастазами. piR-57125 подавляет метастазирование СККП, ингибируя ось CCL3/AKT/ERK. Уровень CCL3 повышается при СККП, способствуя метастазированию	

1	2	3	4	5	6	7
Нейробластома	piR39980	ОКК IMR-32	Эндогенно аберрантно ↑. ТФм: ↑ в 1300 раз	Д, Т	ТФм: дозозависимо ↑ жизнеспособность, число мигрирующих, инвазивных и долю клеток в фазе G1, слияние монослоя после царапины. ТФи: дозозависимо ↓ жизнеспособность (не путём апоптоза), число мигрирующих, инвазивных и долю клеток в фазе G1, скорость слияния монослоя после царапины	[33]
ММ	piR-823	Биоптаты костного мозга, ткани, инфильтрированные CD138+ клетками ММ ОКК RPMI8226, ARH-77, U266 и KM3. ПКК эндотелиальных клеток пупочной вены	↑ в образцах опухолей (биоптатах) и ОКК ММ	Д, П	↑ у пациентов с ММ II и III стадий по сравнению с пациентами с ММ I стадии и здоровыми лицами	[18]
		ТФи ОКК RPMI8226 и ARH-77	↓	Т	ТФи запускала апоптоз, ↓ пролиферацию, общее и метилирование p16INK4A, проангиогенную активность ОКК	
		Ксенотрансплантат ТФи ОКК RPMI8226 или ARH-77	↓	Т	ТФи: ↓ объема опухоли. Инъекции ингибитора в ксенотрансплантат больше ↓ рост опухоли, чем его предварительные трансфекции. Лечение ингибитором ↓ ангиогенез и экспрессию CD31, CD34, а также Ki67, Bcl2, циклина D1, мРНК DNMT3A и DNMT3B; ↑ экспрессию расщепленной каспазы 3 и p16 INK4A	
	piR-4987 piR-Hep1	Первичные клетки CD138+ ММ	↑ при ММ III стадии по сравнению со здоровыми людьми	Д, П	piPHK гетерогенны у пациентов с ММ и могут играть различную роль в патогенезе ММ	
Глиома	piR-598 (дикого типа и rs149336947)	Данные о генотипе участников когортного исследования GliomaScan. ОКК U87 и A172. ИКК астроцитов NHA	↑ в U87 по сравнению с A172 и NHA	Д, П	Статистически значимая связь между rs149336947 и риском глиомы. ТФм дикого типа ОКК: ↓ пролиферации U87 и A172, колониеобразования U87. ТФм rs149336947 ОКК: ↓ торможение пролиферации, ↑ колониеобразования U87 более чем в 4 раза	[34]

Перечень сокращений: ЗНО – злокачественное новообразование; РПЖЖ – аденокарцинома/протоковая аденокарцинома; КРР – колоректальный рак; РПЖ – рак предстательной железы; РШМ – рак шейки матки; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; РМП – рак мочевого пузыря; СККП – светлоклеточная карцинома почки; РМЖ – рак молочной железы/карцинома протоков молочной железы; ММ – множественная миелома; piR_LLi (piRNA-like RNA) – piPHK-подобная РНК; ОКК – опухолевая клеточная культура; ИКК – иммортализованная клеточная культура; ПКК – первичная клеточная культура; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ТФм/ТДм – трансфекция/трансдукция миметиком; ТФи/ТДи – трансфекция/трансдукция ингибитором; трансф. – трансфицированный; трансд. – трансдуцированный; Д – диагностическое; НД/ВД – низкое/высокое диагностическое; П – прогностическое; Т – терапевтическое; ЛУ – лимфатические узлы.

• увеличению скорости пролиферации, способности клеток к миграции и инвазии (piR-001773 и piR-017184) [22];

• образованию комплекса PIWIL4/piR-31470, который индуцирует гиперметилирование промотора гена GSTP1 и, соответственно, снижение уровня GSTP1 в ОКК и ИКК, что в свою очередь повышает способность клеток ИКК к пролиферации, а также их уязвимость к окислительному стрессу и повреждению ДНК (piR-31470) [27];

• дозозависимому усилению пролиферации и инвазии клеток, ингибированию апоптоза, повышению экспрессии онкогенов, усилению метилирования промотора и ограничению экспрессии PTEN (piR-651) [24];

• дозозависимому увеличению жизнеспособности, числа мигрирующих и инвазивных клеток, а также доли клеток в фазе G1, ускорению слияния монослоя после нанесения царапины (piR-39980) [33];

• тенденции к усилению миграции, повышению экспрессии мРНК генов AATF, ARHGAP11A и DLC1, связанному с изменением уровня их метилирования (piR-021285 (rs1326306)) [35];

• трансфекции миметиком piR-598 (дикого типа), которая резко снижала пролиферацию клеток U87 и A172, колониеобразование клеток U87 в 2 раза, в то время как трансфекция миметиком piR-598 (с rs149336947) ослабляла торможение пролиферации и происходил рост колониеобразования клеток U87 более чем в 4 раза (piR-598 (rs149336947)) [34].

В некоторых исследованиях эндогенный аберрантно пониженный в опухолевых тканях или культурах клеток человека уровень piPHK увеличивали, что сопровождалось следующими противоопухолевыми событиями:

• ингибированием пролиферации (ростом клеток и количества колоний), индукцией апоптоза, уменьшением объема и веса ксенотрансплантатов (piR-017061 [36]);

• дозозависимым подавлением роста клеток ОКК, уменьшением объема и веса ксенотрансплантатов (piR-823) [37];

• увеличением скорости апоптоза, подавлением скорости пролиферации клеток, миграции и закрытия раны (piR-651) [38];

• подавлением миграции и инвазии ОКК, способности к метастазированию (piR-57125) [39];

• подавлением пролиферации, миграции и инвазии ОКК с диким, но не с мутантным типом P53; снижением скорости роста ксенотрансплантатов (piR-36712) [40];

• ингибированием пролиферации, индукцией апоптоза (piRABC (piR_DQ594040)) [31].

В отдельных работах эндогенный аберрантно пониженный уровень piPHK, обнаруженный в опухолевых тканях или культурах опухолевых клеток человека, дополнительно уменьшали, что сопровождалось следующими онкогенными эффектами:

• стимуляцией роста клеток, ингибированием апоптоза, увеличением объема и веса ксенотрансплантатов (piR-017061) [36];

• усилением метастазирования (piR-57125) [39];

• усилением пролиферации, миграции и инвазии ОКК с диким типом P53, увеличением скорости роста ксенотрансплантатов и метастазирования (piR-36712) [40].

Таким образом, представленные данные убедительно доказывают роль многих piPHK в канцерогенезе, а модуляция их уровня экспрессии может представлять эффективную терапевтическую стратегию.

Обсуждение

Анализ проведенных исследований позволяет заключить, что на сегодняшний день при изучении роли piPHK в онкогенезе принято придерживаться следующей методологии. Сначала определяется уровень их эндогенной экспрессии в опухолевых тканях или культурах клеток по сравнению с нормальными тканями или культурами клеток, либо при сопоставлении с уровнем экспрессии малой ядрышковой РНК U6 (эндогенный контроль для нормализации). Для дальнейших исследований отбираются те piPHK, у которых в опухолевых тканях или культурах клеток наблюдается аберрантный уровень эндогенной экспрессии. Одним из основных общепринятых методических приемов, используемых при установлении функциональной роли молекулы piPHK, является искусственное (экзогенное) изменение их уровня в клетках. Если для оценки эффектов молекулы piPHK достаточно кратковременного изменения ее уровня, то применяется транзиентная трансфекция (введение в клетку нуклеиновой кислоты без ее включения в геном), то для обеспечения воздействий долговременного характера используется трансдукция (введение в клетку нуклеиновой кислоты и ее включение в геном посредством вектора вирусного происхождения). При этом в ряде работ изучение piPHK проведено только на клеточных культурах без оценки на клиническом материале. К таким относятся следующие: piR-021285 (дикого типа и rs1326306) [35], piR-598 (дикого типа и rs149336947) [34], piR-39980 [33].

Следует отметить, что в двух работах изучалось функциональное влияние однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) piPHK на вероятность возникновения опухоли, при этом сравнивались эффекты их мутантного вариантного и дикого типов. Показано, что существуют SNP в последовательностях, ассоциированных с piPHK, которые имеют функциональную роль в онкогенезе [34, 35].

В качестве одного из параметров для определения роли piPHK в канцерогенезе оценивается их влияние на метилирование промоторов онкогенов и онкосупрессоров. Это связано с тем, что активные гены обычно идентифицируют по отсутствию метилирования промоторной ДНК при наличии

метилирования тела гена по CpG-сайтам. При злокачественной трансформации статус метилирования меняется на противоположный с гиперметилированием промотора или гипометилированием генома. Предполагается, что piРНК обладают способностью как инактивировать гены-супрессоры опухолей посредством гиперметилирования аберрантного промотора, так и активировать онкогены посредством гипометилирования тела гена [14]. Можно отметить, что для тех piРНК, у которых в опухолевых тканях или культурах клеток наблюдается аберрантно высокий уровень эндогенной экспрессии, характерно гиперметилирование промоторов генов-онкосупрессоров (piR-31470 [27], piR-651 [24]) или генов, блокирующих инвазию опухолевых клеток (piR-021285 (дикого типа и rs1326306) [35]). В то же время для piРНК, у которых в опухолевых тканях или культурах клеток наблюдается аберрантно низкий уровень эндогенной экспрессии, характерно онкоспецифическое гиперметилирование CpG-островков промоторов генов (*PIWIL1, PIWIL2, PIWIL4, TDRD1*), ассоциированных с piРНК (DQ598918, DQ589977 и DQ601609) [41].

В обобщениях работ по ассоциации piРНК и онкогенеза, выполнявшихся другими исследователями ранее, отмечались различия в направленности изменений и степени аберрантности уровня их эндогенной экспрессии в зависимости от молекулы piРНК и конкретного злокачественного новообразования. В метаанализе, охватывающем исследования с 2010 по 2020 годы, выделяются две группы piРНК – с онкогенным и опухолесупрессорным эффектами [14].

При обобщении piРНК по эффектам, представленным в табл. 1, можно выделить две группы:

1) piРНК с онкогенным эффектом. В опухолевых тканях или культурах опухолевых клеток человека данные piРНК характеризуются эндогенным аберрантно повышенным уровнем. При его дополнительном увеличении наблюдается прогрессирование опухолевого роста за счет усиления пролиферации, миграции и инвазии, ингибирования апоптоза, увеличения экспрессии онкогенов; при понижении в клетке уровня таких piРНК, напротив, усиливается апоптоз, подавляются пролиферация, миграция и инвазия, а также экспрессия онкогенов;

2) piРНК с опухолесупрессорным эффектом, которые характеризуются аберрантно пониженным в опухолевых тканях или культурах опухолевых клеток человека эндогенным уровнем. При его повышении наблюдаются ингибирование пролиферации, миграции и инвазии, а также индукция апоптоза; при его дополнительном понижении стимулируются пролиферация и метастазирование, ингибируется апоптоз.

В большинстве исследований показано, что аномальная экспрессия piРНК может приводить к неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток вследствие хронической дерегуляции пролиферативных сигналов (с последующей активацией классических сигнальных путей, таких как PI3K/AKT/mTOR), ведущей к неограниченной репликации и пролиферации клеток.

Не все piРНК, несмотря на наличие ассоциации с онкогенезом, удобно применять в качестве диагностического биомаркера. Это обусловлено тем, что в клинической практике биомаркер проще использовать, если он основан на повышенном, а не на пониженном уровне экспрессии [28]. Среди рассмотренных нами piРНК к таким маркерам с низкой диагностической ценностью можно отнести: piR-017061 [36]; piR-823 [37]; piR-651 [38]; piR-57125 [39]; piR-36712 [40]; piRABC (piR_DQ594040) [31]; piR-366845 [28], piРНК: DQ598918, DQ589977 и DQ601609 [41]; hsa_piR_: 001078, 001207, 001346, 017061, 017295, 019420, 020450 [32]; piR-5937, piR-28876, piR-23210 и piR-32159 [42].

Некоторые piРНК, в частности piR-823 и piR-651, при опухолях разного гистологического типа имеют разнонаправленные изменения экспрессии. Это не позволяет рассматривать их в качестве высокоспецифических маркеров, но, несмотря на подобный недостаток, данные piРНК обладают определенной терапевтической значимостью в отношении конкретных видов опухолей.

Заключение

Некодирующие piРНК играют важную роль в канцерогенезе. Определение их уровня в опухолях может иметь диагностическое или прогностическое значение, а модуляция уровня их экспрессии может представлять эффективную противоопухолевую лечебную стратегию. Проанализированные в обзоре 57 piРНК по клинической значимости могут быть выделены в следующие группы:

1) 41 piРНК только с диагностической значимостью: piR-366845, piR-162725, piR-5937, piR-28876, piR-23210, piR-32159, piR-18849, piR-19521, piR-17724, DQ598918, DQ589977, DQ601609, piR-31335, piR-48966, hsa_piR: 001170, 016975, 017724, 019951, 020828, 020829, 020498, 013306, hsa_piR: 001078, 001207, 001346, 017061, 017295, 019420, 020450, piR_LLi: 7, 54, 1977, 13491, 24259, 28197, 30517, 30581, 24894, 30552, piR-021285, piR-52681;

2) 7 piРНК с диагностической и терапевтической значимостью: piR-31470, piR-001773, piR-017184, piR-31115, piR-57125, piR-39980, piRABC (piR_DQ594040);

3) 3 piРНК с диагностическим и прогностическим значением: piR-4987, piR-Hep1, piR-598);

4) 6 piРНК, обладающих диагностическим, прогностическим значением и терапевтическим потенциалом: piR-017061, piR-54265, piR-30473, piR-36712, piR-823, piR-651.

В качестве малоинвазивной диагностики возможно определение в крови (плазме/сыворотке) следующих piРНК: при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы – piR-162725, при

колоректальном раке – piR-5937, piR-28876, piR-23210, piR-32159 и piR-54265. Для повышения диагностической эффективности при определении piR-162725, piR-5937 и piR-28876 целесообразно их сочетать с другими онкомаркерами.

Можно ожидать, что определение уровня экспрессии piРНК или их терапевтическое применение найдут свое место в клинической онкологии, но это зависит от объема будущих клинических исследований в этой области.

Конфликт интересов
Отсутствует.
Финансирование
Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

Список литературы

1. *Belikov A.V.* The number of key carcinogenic events can be predicted from cancer incidence // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – 12170.

2. *Belikov A.V., Vyatkin A., Leonov S.V.* The Erlang distribution approximates the age distribution of incidence of childhood and young adulthood cancers // PeerJ. – 2021. – Vol. 9. – e11976.

3. *Croce C.M.* Oncogenes and Cancer // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358, № 5. – P. 502–511.

4. *Fearon E.R., Vogelstein B.* A genetic model for colorectal tumorigenesis // Cell. – 1990. – Vol. 61, № 5. – P. 759–767.

5. *Knudson A.G.* Two genetic hits (more or less) to cancer // Nature Reviews Cancer. – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 157–162.

6. *Wood L.D., Parsons D.W., Jones S., Lin J., Sjöblom T., Leary R.J., Shen D., Boca S.M., Barber T., Ptak J., Silliman N., Szabo S., Dezso Z., Ustyanksky V., Nikolskaya T., Nikolsky Y., Karchin R., Wilson P.A., Kaminker J.S., Zhang Z., Croshaw R., Willis J., Dawson D., Shipitsin M., Willson J. K., Sukumar S., Polyak K., Park B.H, Pethiyagoda C.L., Pant P.V., Ballinger D.G., Sparks A.B., Hartigan J., Smith D.R., Suh E., Papadopoulos N., Buckhaults P., Markowitz S.D., Parmigiani G., Kinzler K.W., Velculescu V.E., Vogelstein B.* The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers // Science. – 2007. – Vol. 318, № 5853. – P. 1108–1113.

7. *Vyatkin A.D., Otnyukov D.V., Leonov S.V., Belikov A.V.* Comprehensive patient-level classification and quantification of driver events in TCGA PanCanAtlas cohorts // PLOS Genetics. – 2022. – Vol. 18, № 1. – e1009996.

8. *Balaguer F., Link A., Lozano J.J., Cuatrecasas M., Nagasaka T., Boland C.R., Goel A.* Epigenetic Silencing of miR-137 is an Early Event in Colorectal Carcinogenesis // Cancer Research. – 2010. – Vol. 70, № 16. – P. 6609–6618.

9. *Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engele P., Grimson A., Schelter J.M., Castle J., Bartel D.P., Linsley P.S., Johnson J.M.* Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs // Nature. – 2005. – Vol. 433, № 7027. – P. 769–773.

10. *Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К.* Эпигенетика канцерогенеза // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 60–67.

11. *Chen S., Ben S, Xin J, Li S, Zheng R, Wang H, Fan L, Du M, Zhang Z, Wang M.* The biogenesis and biological function of PIWI-interacting RNA in cancer // Journal of Hematology & Oncology. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 93.

12. *Weng W., Li H., Goel A.* Piwi-interacting RNAs (piRNAs) and cancer: Emerging biological concepts and potential clinical implications // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer. – 2019. – Vol. 1871, № 1. – P. 160–169.

13. *Жарикова А.А., Миронов А.А.* piРНК: биология и биоинформатика // Молекулярная биология. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 80–88.

14. *Su J.-F., Concilla A., Zhang D.Z., Zhao F., Shen F.F., Zhang H., Zhou F.Y.* PIWI-interacting RNAs: Mitochondria-based biogenesis and functions in cancer // Genes & Diseases. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 603–622.

15. *Lin Y., Zheng J., Lin D.* PIWI-interacting RNAs in human cancer // Seminars in Cancer Biology. – 2021. – Vol. 75. – P. 15–28.

16. *Krishnan P., Damaraju S.* The Challenges and Opportunities in the Clinical Application of Noncoding RNAs: The Road Map for miRNAs and piRNAs in Cancer Diagnostics and Prognostics // International Journal of Genomics. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–18.

17. *Починкова П.А., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Гржибовский А.М.* Обновленные краткие рекомендации по подготовке и представлению систематических обзоров: что нового в PRISMA-2020? // Морская медицина. – 2022. – Т. 8, № 2. – С. 88–101.

18. *Yan H. , Wu Q.L., Sun C.Y., Ai L.S., Deng J., Zhang L., Chen L., Chu Z.B., Tang B., Wang K., Wu X.F., Xu J., Hu Y.* piRNA-823 contributes to tumorigenesis by regulating de novo DNA methylation and angiogenesis in multiple myeloma // Leukemia. – 2015. – Vol. 29. – № 1. – P. 196–206.

19. *Yin J., Jiang X.Y., Qi W., Ji C.G., Xie X.L., Zhang D.X., Cui Z.J., Wang C.K., Bai Y., Wang J., Jiang H.Q.* piR-823 contributes to colorectal tumorigenesis by enhancing the transcriptional activity of HSF 1 // Cancer Science. – 2017. – Vol. 108, № 9. – P. 1746–1756.

20. *Mai D., Ding P., Tan L., Zhang J., Pan Z., Bai R., Li C., Li M., Zhou Y., Tan W., Zhou Z., Li Y., Zhou A., Ye Y., Pan L., Zheng Y., Su J., Zuo Z., Liu Z., Zhao Q., Li X., Huang X., Li W., Wu S., Jia W., Zou S., Wu C., Xu R.H., Zheng J., Lin D.* PIWI-interacting RNA-54265 is oncogenic and a potential therapeutic target in colorectal adenocarcinoma // Theranostics. – 2018. – Vol. 8, № 19. – P. 5213–5230.

21. *Mai D., Zheng Y., Guo H., Ding P., Bai R., Li M., Ye Y., Zhang J., Huang X., Liu D., Sui Q., Pan L., Su J., Deng J., Wu G., Li R., Deng S., Bai Y., Ligu Y., Tan W., Wu C., Wu T., Zheng J., Lin D.* Serum piRNA-54265 is a New Biomarker for

early detection and clinical surveillance of Human Colorectal Cancer // Theranostics. – 2020. – Vol. 10, № 19. – P. 8468–8478.

22. *Zhang L., Meng X., Li D., Han X.* piR-001773 and piR-017184 promote prostate cancer progression by interacting with PCDH9 // Cellular Signalling. – 2020. – Vol. 76. – 109780.

23. *Cheng J., Guo J.M., Xiao B.X., Miao Y., Jiang Z., Zhou H., Li Q.N.* piRNA, the new non-coding RNA, is aberrantly expressed in human cancer cells // Clinica Chimica Acta. – 2011. – Vol. 412, № 17–18. – P. 1621–1625.

24. *Liu T., Wang J., Sun L., Li M., He X., Jiang J., Zhou Q.* Piwi-interacting RNA-651 promotes cell proliferation and migration and inhibits apoptosis in breast cancer by facilitating DNMT1-mediated PTEN promoter methylation // Cell Cycle. – 2021. – Vol. 20, № 16. – P. 1603–1616.

25. *Han H., Fan G., Song S., Jiang Y., Qian C., Zhang W., Su Q., Xue X., Zhuang W., Li B.* piRNA-30473 contributes to tumorigenesis and poor prognosis by regulating m6A RNA methylation in DLBCL // Blood. – 2021. – Vol. 137, № 12. – P. 1603–1614.

26. *Du X., Li H., Xie X., Shi L., Wu F., Li G., Lai C., Heng B.* piRNA-31115 Promotes Cell Proliferation and Invasion via PI3K/AKT Pathway in Clear Cell Renal Carcinoma // Disease Markers. – 2021. – Vol. 2021. – 6915329.

27. *Zhang L., Meng X., Pan C., Qu F., Gan W., Xiang Z., Han X., Li D.* piR-31470 epigenetically suppresses the expression of glutathione S-transferase pi 1 in prostate cancer via DNA methylation // Cellular Signalling. – 2020. – Vol. 67. – 109501.

28. *Li W., Gonzalez-Gonzalez M., Sanz-Criado L., Garcia-Carbonero N., Celdran A., Villarejo-Campos P., Minguez P., Pazo-Cid R., Garcia-Jimenez C., Orta-Ruiz A., Garcia-Foncillas J., Martinez-Useros J.* A Novel PiRNA Enhances CA19-9 Sensitivity for Pancreatic Cancer Identification by Liquid Biopsy // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 24. – 7310.

29. *Yin J., Qi W., Ji C.G., Zhang D.X., Xie X.L., Ding Q., Jiang X.Y., Han J., Jiang H.Q.* Small RNA sequencing revealed aberrant piRNA expression profiles in colorectal cancer // Oncology Reports. – 2019. – Vol. 42, № 1. – P. 263–272.

30. *Vinasco-Sandoval T., Moreira F.C., F Vidal A., Pinto P., Ribeiro-Dos-Santos A.M., Cruz R.L.S., Fonseca Cabral G., Anaissi A.K.M., Lopes K.P., Ribeiro-Dos-Santos A., Demachki S., de Assumpção P.P., Ribeiro-Dos-Santos Â., Santos S.* Global Analyses of Expressed Piwi-Interacting RNAs in Gastric Cancer // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 20. – 7656.

31. *Chu H., Hui G., Yuan L., Shi D., Wang Y., Du M., Zhong D., Ma L., Tong N., Qin C., Yin C., Zhang Z., Wang M.* Identification of novel piRNAs in bladder cancer // Cancer Letters. – 2015. – Vol. 356, № 2. – P. 561–567.

32. *Rizzo F., Rinaldi A., Marchese G., Coviello E., Sellitto A., Cordella A., Giurato G., Nassa G., Ravo M., Tarallo R., Milanesi L., Destro A., Torzilli G., Roncalli M., Di Tommaso L., Weisz A.* Specific patterns of PIWI-interacting small noncoding RNA expression in dysplastic liver nodules and hepatocellular carcinoma // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 34. – P. 54650–54661.

33. *Roy J., Das B., Jain N., Mallick B.* PIWI-interacting RNA 39980 promotes tumor progression and reduces drug sensitivity in neuroblastoma cells // Journal of Cellular Physiology. – 2020. – Vol. 235, № 3. – P. 2286–2299.

34. *Jacobs D. I., Qin Q., Lerro M.C., Fu A., Dubrow R., Claus E.B., DeWan A.T., Wang G., Lin H., Zhu Y.* PIWI-Interacting RNAs in Gliomagenesis: Evidence from Post-GWAS and Functional Analyses // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2016. – Vol. 25, № 7. – P. 1073–1080.

35. *Fu A., Jacobs D.I., Hoffman A.E., Zheng T., Zhu Y.* PIWI-interacting RNA 021285 is involved in breast tumorigenesis possibly by remodeling the cancer epigenome // Carcinogenesis. – 2015. – Vol. 36, № 10. – P. 1094–1102.

36. *Xie J., Xing S., Shen B.Y., Chen H.T., Sun B., Wang Z.T., Wang J.W., Lu X.X.* PIWIL1 interacting RNA piR-017061 inhibits pancreatic cancer growth via regulating EFNA5 // Human Cell. – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 550–563.

37. *Cheng J., Deng H., Xiao B., Zhou H., Zhou F., Shen Z., Guo J.* piR-823, a novel non-coding small RNA, demonstrates in vitro and in vivo tumor suppressive activity in human gastric cancer cells // Cancer Letters. – 2012. – Vol. 315, № 1. – P. 12–17.

38. *Zhang S.J,. Yao J., Shen B.Z., Li G.B., Kong S.S., Bi D.D., Pan S.H., Cheng B.L.* Role of piwi-interacting RNA-651 in the carcinogenesis of non-small cell lung cancer // Oncology Letters. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 940–946.

39. *Ding L., Wang R., Xu W., Shen D., Cheng S., Wang H., Lu Z., Zheng Q., Wang L., Xia L., Li G.* PIWI-interacting RNA 57125 restrains clear cell renal cell carcinoma metastasis by downregulating CCL3 expression // Cell Death Discovery. – 2021. – Vol. 7, № 1. – 333.

40. *Tan L., Mai D., Zhang B., Jiang X., Zhang J., Bai R., Ye Y., Li M., Pan L., Su J., Zheng Y., Liu Z., Zuo Z., Zhao Q., Li X., Huang X., Yang J., Tan W., Zheng J., Lin D.* PIWI-interacting RNA-36712 restrains breast cancer progression and chemoresistance by interaction with SEPW1 pseudogene SEPW1P RNA // Molecular Cancer. – 2019. – Vol. 18, № 1. – 9.

41. *Ferreira H.J., Heyn H., Garcia del Muro X., Vidal A, Larriba S., Muñoz C., Villanueva A., Esteller M.* Epigenetic loss of the PIWI/piRNA machinery in human testicular tumorigenesis // Epigenetics. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 113–118.

42. *Vychytilova-Faltejskova P., Stitkovcova K., Radova L., Sachlova M., Kosarova Z., Slaba K., Kala Z., Svoboda M., Kiss I., Vyzula R., Cho W.C., Slaby O.* Circulating PIWI-Interacting RNAs piR-5937 and piR-28876 Are Promising Diagnostic Biomarkers of Colon Cancer // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. – 2018. – Vol. 27, № 9. – P. 1019–1028.

References

1. *Belikov A.V.* The number of key carcinogenic events can be predicted from cancer incidence. Sci Rep. 2017 Sep 22; 7(1): 12170. Doi: 10.1038/s41598-017-12448-7. PMID: 28939880; PMCID: PMC5610194.

2. *Belikov A.V., Vyatkin A., Leonov S.V.* The Erlang distribution approximates the age distribution of incidence of

childhood and young adulthood cancers. PeerJ. 2021 Aug 6; 9: e11976. Doi: 10.7717/peerj.11976. PMID: 34434669; PMCID: PMC8351573.

3. *Croce C.M.* Oncogenes and cancer. N Engl J Med. 2008 Jan 31; 358(5): 502-11. Doi: 10.1056/NEJMra072367. PMID: 18234754.

4. *Fearon E.R., Vogelstein B.* A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990 Jun 1; 61(5): 759-67. Doi: 10.1016/0092-8674(90)90186-i. PMID: 2188735.

5. *Knudson A.G.* Two genetic hits (more or less) to cancer. Nat Rev Cancer. 2001 Nov; 1(2): 157-62. Doi: 10.1038/35101031. PMID: 11905807.

6. *Wood L.D., Parsons D.W., Jones S., Lin J., Sjöblom T., Leary R.J., Shen D., Boca S.M., Barber T., Ptak J., Silliman N., Szabo S., Dezso Z., Ustyanksky V., Nikolskaya T., Nikolsky Y., Karchin R., Wilson P.A., Kaminker J.S., Zhang Z., Croshaw R., Willis J., Dawson D., Shipitsin M., Willson J. K., Sukumar S., Polyak K., Park B.H, Pethiyagoda C.L., Pant P.V., Ballinger D.G., Sparks A.B., Hartigan J., Smith D.R., Suh E., Papadopoulos N., Buckhaults P., Markowitz S.D., Parmigiani G., Kinzler K.W., Velculescu V.E., Vogelstein B.* The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. Science. 2007 Nov 16; 318(5853): 1108-13. Doi: 10.1126/science.1145720. Epub 2007 Oct 11. PMID: 17932254.

7. *Vyatkin A.D., Otnyukov D.V., Leonov S.V., Belikov A.V.* Comprehensive patient-level classification and quantification of driver events in TCGA PanCanAtlas cohorts. PLoS Genet. 2022 Jan 14; 18(1): e1009996. Doi: 10.1371/journal.pgen.1009996. PMID: 35030162; PMCID: PMC8759692.

8. *Balaguer F., Link A., Lozano J.J., Cuatrecasas M., Nagasaka T., Boland C.R., Goel A.* Epigenetic silencing of miR-137 is an early event in colorectal carcinogenesis. Cancer Res. 2010 Aug 15; 70(16): 6609-18. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0622. Epub 2010 Aug 3. PMID: 20682795; PMCID: PMC2922409.

9. *Lim L.P., Lau N.C., Garrett-Engele P., Grimson A., Schelter J.M., Castle J., Bartel D.P., Linsley P.S., Johnson J.M.* Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. Nature. 2005 Feb 17; 433(7027): 769-73. Doi: 10.1038/nature03315. Epub 2005 Jan 30. PMID: 15685193.

10. [*Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K.* Epigenetics of carcinogenesis. *Creative surgery and oncology*. 2017; 7(3): 60-67. (In Russ)] Doi:10.24060/2076-3093-2017-7-3-60-67.

11. *Chen S., Ben S, Xin J, Li S, Zheng R, Wang H, Fan L, Du M, Zhang Z, Wang M.* The biogenesis and biological function of PIWI-interacting RNA in cancer. J Hematol Oncol. 2021 Jun 12; 14(1): 93. Doi: 10.1186/s13045-021-01104-3. PMID: 34118972; PMCID: PMC8199808.

12. *Weng W., Li H., Goel A.* Piwi-interacting RNAs (piRNAs) and cancer: Emerging biological concepts and potential clinical implications. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2019 Jan; 1871(1): 160-169. Doi: 10.1016/j.bbcan.2018.12.005. Epub 2018 Dec 30. PMID: 30599187; PMCID: PMC6392428.

13. *Zharikova A.A., Mironov A.A.* piRNAs: Biology and bioinformatics. *Mol Biol* 2016 Mar 30; 50(1): 69-76. Doi: 10.1134/S0026893316010222.

14. *Su J.-F., Concilla A., Zhang D.Z., Zhao F., Shen F.F., Zhang H., Zhou F.Y.* PIWI-interacting RNAs: Mitochondria-based biogenesis and functions in cancer. Genes Dis. 2020 Oct 5; 8(5): 603-622. Doi: 10.1016/j.gendis.2020.09.006. PMID: 34291132; PMCID: PMC8278532.

15. *Lin Y, Zheng J, Lin D.* PIWI-interacting RNAs in human cancer. Semin Cancer Biol. 2021 Oct; 75: 15-28. Doi: 10.1016/j.semcancer.2020.08.012. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32877760.

16. *Krishnan P., Damaraju S.* The Challenges and Opportunities in the Clinical Application of Noncoding RNAs: The Road Map for miRNAs and piRNAs in Cancer Diagnostics and Prognostics. Int J Genomics. 2018 Apr 30; 2018: 5848046. Doi: 10.1155/2018/5848046. PMID: 29854719; PMCID: PMC5952559.

17. [*Pochinkova P.A., Gorbatova M.A., Narkevich A.N., Grjibovski A.M.* Updated brief recommendations onwriting and presenting systematic reviews: what's new in PRISMA-2020 guidelines? Marine Medicine. 2022; 8(2): 88-101. (In Russ)] Doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101.

18. *Yan H., Wu Q.L., Sun C.Y., Ai L.S., Deng J., Zhang L., Chen L., Chu Z.B., Tang B., Wang K., Wu X.F., Xu J., Hu Y.* piRNA-823 contributes to tumorigenesis by regulating de novo DNA methylation and angiogenesis in multiple myeloma. Leukemia. 2015 Jan; 29(1): 196-206. Doi: 10.1038/leu.2014.135. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24732595.

19. *Yin J., Jiang X.Y., Qi W., Ji C.G., Xie X.L., Zhang D.X., Cui Z.J., Wang C.K., Bai Y., Wang J., Jiang H.Q.* piR-823 contributes to colorectal tumorigenesis by enhancing the transcriptional activity of HSF1. Cancer Sci. 2017 Sep; 108(9): 1746-1756. Doi: 10.1111/cas.13300. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28618124; PMCID: PMC5581525.

20. *Mai D., Ding P., Tan L., Zhang J., Pan Z., Bai R., Li C., Li M., Zhou Y., Tan W., Zhou Z., Li Y., Zhou A., Ye Y., Pan L., Zheng Y., Su J., Zuo Z., Liu Z., Zhao Q., Li X., Huang X., Li W., Wu S., Jia W., Zou S., Wu C., Xu R.H., Zheng J., Lin D.* PIWI-interacting RNA-54265 is oncogenic and a potential therapeutic target in colorectal adenocarcinoma. Theranostics. 2018 Oct 6; 8(19): 5213-5230. Doi: 10.7150/thno.28001. PMID: 30555542; PMCID: PMC6276099.

21. *Mai D., Zheng Y., Guo H., Ding P., Bai R., Li M., Ye Y., Zhang J., Huang X., Liu D., Sui Q., Pan L., Su J., Deng J., Wu G., Li R., Deng S., Bai Y., Ligu Y., Tan W., Wu C., Wu T., Zheng J., Lin D.* Serum piRNA-54265 is a New Biomarker for early detection and clinical surveillance of Human Colorectal Cancer. Theranostics. 2020 Jul 9; 10(19): 8468-8478. Doi: 10.7150/thno.46241. PMID: 32754257; PMCID: PMC7392023.

22. *Zhang L., Meng X., Li D., Han X.* piR-001773 and piR-017184 promote prostate cancer progression by interacting with PCDH9. Cell Signal. 2020 Dec; 76: 109780. Doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109780. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32949716.

23. *Cheng J., Guo J.M., Xiao B.X., Miao Y., Jiang Z., Zhou H., Li Q.N.* piRNA, the new non-coding RNA, is aberrantly expressed in human cancer cells. Clin Chim Acta. 2011 Aug 17; 412(17-18): 1621-5. Doi: 10.1016/j.cca.2011.05.015. Epub 2011 May 15. PMID: 21616063.

24. *Liu T., Wang J., Sun L., Li M., He X., Jiang J., Zhou Q.* Piwi-interacting RNA-651 promotes cell proliferation and migration and inhibits apoptosis in breast cancer by facilitating DNMT1-mediated PTEN promoter methylation. Cell Cycle. 2021 Aug; 20(16): 1603-1616. Doi: 10.1080/15384101.2021.1956090. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34313525; PMCID: PMC8409782.

25. *Han H., Fan G., Song S., Jiang Y., Qian C., Zhang W., Su Q., Xue X., Zhuang W., Li B.* piRNA-30473 contributes to tumorigenesis and poor prognosis by regulating m6A RNA methylation in DLBCL. Blood. 2021 Mar 25; 137(12): 1603-1614. Doi: 10.1182/blood.2019003764. PMID: 32967010.

26. *Du X., Li H., Xie X., Shi L., Wu F., Li G., Lai C., Heng B.* piRNA-31115 Promotes Cell Proliferation and Invasion via PI3K/AKT Pathway in Clear Cell Renal Carcinoma. Dis Markers. 2021 Nov 8; 2021: 6915329. Doi: 10.1155/2021/6915329. PMID: 34790278; PMCID: PMC8592738.

27. *Zhang L., Meng X., Pan C., Qu F., Gan W., Xiang Z., Han X., Li D.* piR-31470 epigenetically suppresses the expression of glutathione S-transferase pi 1 in prostate cancer via DNA methylation. Cell Signal. 2020 Mar; 67: 109501. Doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109501. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31837464.

28. *Li W., Gonzalez-Gonzalez M., Sanz-Criado L., Garcia-Carbonero N., Celdran A., Villarejo-Campos P., Minguez P., Pazo-Cid R., Garcia-Jimenez C., Orta-Ruiz A., Garcia-Foncillas J., Martinez-Useros J.* A Novel PiRNA Enhances CA19-9 Sensitivity for Pancreatic Cancer Identification by Liquid Biopsy. J Clin Med. 2022 Dec 9; 11(24): 7310. Doi: 10.3390/jcm11247310. PMID: 36555927; PMCID: PMC9784851.

29. *Yin J., Qi W., Ji C.G., Zhang D.X., Xie X.L., Ding Q., Jiang X.Y., Han J., Jiang H.Q.* Small RNA sequencing revealed aberrant piRNA expression profiles in colorectal cancer. Oncol Rep. 2019 Jul; 42(1): 263-272. Doi: 10.3892/or.2019.7158. Epub 2019 May 13. PMID: 31115555.

30. *Vinasco-Sandoval T., Moreira F.C., F Vidal A., Pinto P., Ribeiro-Dos-Santos A.M., Cruz R.L.S., Fonseca Cabral G., Anaissi A.K.M., Lopes K.P., Ribeiro-Dos-Santos A., Demachki S., de Assumpção P.P., Ribeiro-Dos-Santos Â., Santos S.* Global Analyses of Expressed Piwi-Interacting RNAs in Gastric Cancer. Int J Mol Sci. 2020 Oct 16; 21(20): 7656. Doi: 10.3390/ijms21207656. PMID: 33081152; PMCID: PMC7593925.

31. *Chu H., Hui G., Yuan L., Shi D., Wang Y., Du M., Zhong D., Ma L., Tong N., Qin C., Yin C., Zhang Z., Wang M.* Identification of novel piRNAs in bladder cancer. Cancer Lett. 2015 Jan 28; 356(2 Pt B): 561-7. Doi: 10.1016/j.canlet.2014.10.004. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25305452.

32. *Rizzo F., Rinaldi A., Marchese G., Coviello E., Sellitto A., Cordella A., Giurato G., Nassa G., Ravo M., Tarallo R., Milanesi L., Destro A., Torzilli G., Roncalli M., Di Tommaso L., Weisz A.* Specific patterns of PIWI-interacting small noncoding RNA expression in dysplastic liver nodules and hepatocellular carcinoma. Oncotarget. 2016 Aug 23; 7(34): 54650-54661. Doi: 10.18632/oncotarget.10567. PMID: 27429044; PMCID: PMC5342370.

33. *Roy J., Das B., Jain N., Mallick B.* PIWI-interacting RNA 39980 promotes tumor progression and reduces drug sensitivity in neuroblastoma cells. J Cell Physiol. 2020 Mar; 235(3): 2286-2299. Doi: 10.1002/jcp.29136. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31478570.

34. *Jacobs D. I. , Qin Q., Lerro M.C., Fu A., Dubrow R., Claus E.B., DeWan A.T., Wang G., Lin H., Zhu Y.* PIWI-Interacting RNAs in Gliomagenesis: Evidence from Post-GWAS and Functional Analyses. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Jul; 25(7): 1073-80. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0047. Epub 2016 May 13. PMID: 27197292.

35. *Fu A., Jacobs D.I., Hoffman A.E., Zheng T., Zhu Y.* PIWI-interacting RNA 021285 is involved in breast tumorigenesis possibly by remodeling the cancer epigenome. Carcinogenesis. 2015 Oct; 36(10): 1094-102. Doi: 10.1093/carcin/bgv105. Epub 2015 Jul 25. PMID: 26210741; PMCID: PMC5006152.

36. *Xie J., Xing S., Shen B.Y., Chen H.T., Sun B., Wang Z.T., Wang J.W., Lu X.X.* PIWIL1 interacting RNA piR-017061 inhibits pancreatic cancer growth via regulating EFNA5. Hum Cell. 2021 Mar; 34(2): 550-563. Doi: 10.1007/s13577-020-00463-2. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389678.

37. *Cheng J., Deng H., Xiao B., Zhou H., Zhou F., Shen Z., Guo J.* piR-823, a novel non-coding small RNA, demonstrates in vitro and in vivo tumor suppressive activity in human gastric cancer cells. Cancer Lett. 2012 Feb 1; 315(1): 12-7. Doi: 10.1016/j.canlet.2011.10.004. Epub 2011 Oct 10. PMID: 22047710.

38. *Zhang S.J,. Yao J., Shen B.Z., Li G.B., Kong S.S., Bi D.D., Pan S.H., Cheng B.L.* Role of piwi-interacting RNA-651 in the carcinogenesis of non-small cell lung cancer. Oncol Lett. 2018 Jan; 15(1): 940-946. Doi: 10.3892/ol.2017.7406. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29399156; PMCID: PMC5772788.

39. *Ding L., Wang R., Xu W., Shen D., Cheng S., Wang H., Lu Z., Zheng Q., Wang L., Xia L., Li G.* PIWI-interacting RNA 57125 restrains clear cell renal cell carcinoma metastasis by downregulating CCL3 expression. Cell Death Discov. 2021 Nov 3; 7(1): 333. Doi: 10.1038/s41420-021-00725-4. PMID: 34732692; PMCID: PMC8566597.

40. *Tan L., Mai D., Zhang B., Jiang X., Zhang J., Bai R., Ye Y., Li M., Pan L., Su J., Zheng Y., Liu Z., Zuo Z., Zhao Q., Li X., Huang X., Yang J., Tan W., Zheng J., Lin D.* PIWI-interacting RNA-36712 restrains breast cancer progression and chemoresistance by interaction with SEPW1 pseudogene SEPW1P RNA. Mol Cancer. 2019 Jan 12; 18(1): 9. Doi: 10.1186/s12943-019-0940-3. PMID: 30636640; PMCID: PMC6330501.

41. *Ferreira H.J., Heyn H., Garcia del Muro X., Vidal A, Larriba S., Muñoz C., Villanueva A., Esteller M.* Epigenetic loss of the PIWI/piRNA machinery in human testicular tumorigenesis. Epigenetics. 2014 Jan; 9(1): 113-8. Doi: 10.4161/epi.27237. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24247010; PMCID: PMC3928173.

42. *Vychytilova-Faltejskova P., Stitkovcova K., Radova L., Sachlova M., Kosarova Z., Slaba K., Kala Z., Svoboda M., Kiss I., Vyzula R., Cho W.C., Slaby O.* Circulating PIWI-Interacting RNAs piR-5937 and piR-28876 Are Promising Diagnostic Biomarkers of Colon Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018 Sep; 27(9): 1019-1028. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0318. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29976566.

Отечественная Школа Онкологов
16+
Ежеквартальный тематический журнал
Практическая ОНКОЛОГИЯ

® Volume 25, №1, 2024

The journal was included in the list of leading peer-reviewed scientific issues publishing the main scientific results of the dissertations for the degree of candidate of science and for the degree of PhD.

CONTENTS

ADVANCES IN FUNDAMENTAL AND TRANSLATIONAL ONCOLOGY: THE YEAR 2023 UPDATE
E.N. Imyanitov 1

OPTIMAL DOSAGE AND DURATION OF TREATMENT FOR PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS. ARE APPROVED GUIDELINES ALWAYS CORRECT?
M.A. Krasavina, V.M. Moiseenko 8

IS IT POSSIBLE TO GET SURVIVAL BENEFIT IN ADVANCED MALIGNANT TUMORS? (DATA FROM TRIALS, CRITICAL ASPECTS)
A.I. Semenova 17

APPLICATION OF BIOMEDICAL CELL PRODUCTS BASED ON NATURAL KILLER CELLS AND CYTOKINE-INDUCED KILLER CELLS FOR THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES
A.O. Malasheuskaya, N.G. Antonevich, A.Y. Hancharou 25

MSI-H CANCER – WHAT HAS HAPPENED IN THE LAST YEAR?
V.A. Chubenko 34

LONG-TERM OUTCOMES OF NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY VERSUS CHEMOTHERAPY IN LUMINAL HER2-BREAST CANCER
N.K. Abduloeva, V.M. Moiseenko, F.V. Moiseenko. O.A. Skripko, M.V. Scriabin, R.A. Ryanjina 41

COMPARATIVE EVALUATION OF ROBOT-ASSISTED, LAPAROSCOPIC AND OPEN SURGICAL INTERVENTIONS IN THE COMBINED TREATMENT OF STOMACH CANCER
S.A. Kovalenko., I.I. Dzidzava, D.V. Gladyshev, V.Yu. Svitich, M.E. Moiseev, V.A. Vetoshkin, S.S. Gnedash, G.B. Pavlinov, A.S. Skobaro 49

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PRIMARY MULTIPLE UNILATERAL SYNCHRONOUS LUNG TUMORS (LITERATURE REVIEW)
I.V. Mosin, S.M. Nuraliev, A.G. Pavlov, V.M. Moiseenko 63

THE ROLE OF piRNAs IN ONCOGENESIS: A REVIEW OF ASSOCIATIONS
S.M. Shlyapnikov, A.A. Agumava, A.V. Panchenko, S.V. Orlov 74

Editorial Board of the journal:
Editor in Chief – V.M. Moiseyenko, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Science (Saint Petersburg)
Deputy Chief Editor – S.A. Tjulandin, Doctor of Medicine, Professor (Moscow)
Executive Secretary of the journal – N.H. Abduloeva, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

Members of the Editorial Board:
A.A. Bogdanov, PhD (Saint Petersburg)
V.A. Chubenko, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)
Sh.H. Gantsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (Ufa)
N.V. Dengina, Candidate of Medicine (Ulyanovsk)
E.N. Imyanitov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg)
S.Ja. Maksimov, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
F.V. Moiseenko, Doctor of Medicine (Saint Petersburg)
R.V. Orlova, Doctor of Medicine, Professor (Saint Petersburg)
I.V. Reshetov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow)
M.B. Stenina, Doctor of Medicine (Moscow)
N.M. Volkov, Candidate of Medicine (Saint Petersburg)

The journal was established by «Center TOMM» Ltd, Director D.V. Pehovsky
The magazine was founded in 2000.
The journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications of the PI No. FS 77-55020 on 14.08.2013.

The electronic version of the journal is on the website: http: //www.practical-oncology.ru

Address for correspondence: 198215, St. Petersburg, Bulvar Novatorov, 84/2 – 28. «Center TOMM» Ltd

Printed by OOO «Turusell» Printing House. Issue of the journal was signed in print on 15.03.2024
Circulation is 1000 copies.
Volume is 11,25 printer's sheets.
Distributed by subscription.