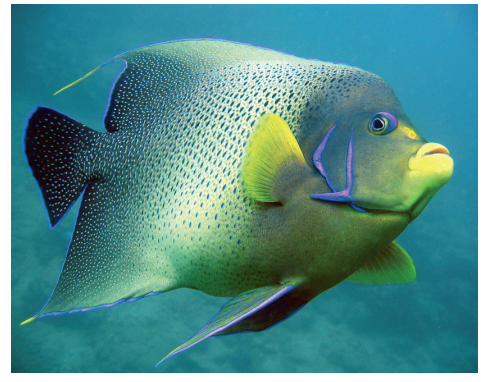
ISSN 1726-9814

Отечественная Школа Онкологов

Практическая ОНКОЛОГИЯ

Ежеквартальный тематический журнал

ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ: ЧТО МОЖЕТ? ЧТО ОЖИДАТЬ? ЧЕГО ОСТЕРЕГАТЬСЯ?



Т. 23, №2, 2022

® ТОМ 23, №2, 2022

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*
Издается по материалам «Отечественной школы онкологов»

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
№ П 4235 от 28 января 2000 г.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-55020 от 14.08.2013 г.

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

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

Отпечатано в типографии
ООО «Туруселл».
Номер подписан в печать 23.06.2022.
Тираж 1000 экз. Объем 8 п.л.
Распространяется по подписке.
Каталог «Пресса России».
Подписной индекс **91871**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. (по состоянию на 07.06.2017 г.)

СОДЕРЖАНИЕ

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИИ ОПУХОЛЕЙ
Н.М. Волков 63

ЧТО ВАЖНО КРОМЕ САМОЙ ИММУНОТЕРАПИИ: МЕТАБОЛИЗМ, МИКРОБИОТА?
Ф.В. Моисеенко 72

БИОМАРКЕРЫ, ПРОГНОЗИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТ ИММУНОТЕРАПИИ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ?
А.М. Константинова 81

ЧЕГО ОСТЕРЕГАТЬСЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОТЕРАПИИ?
В.А. Чубенко 93

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР)
А.Э. Аккалаева, В.В. Клименко, А.А. Аванесян, В.В. Егоренков, А.А. Богданов, В.М. Моисеенко 100

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ НАЗНАЧАЕМЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТ-СИСТЕМ И ЗАКУПАЕМЫХ ТАРГЕТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ НА ТЕРРИТОРИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
Д.Д. Зеликова, Д.С. Юрочкин, С.Э. Эрдни-Гаряев, А.А. Лешкевич, З.М. Голант, Д.А. Чагин, Н.М. Волков, Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко 109

© Н.М. Волков, 2022
УДК 616-006:616-097
ББК 55.6-20 + 53.1
DOI: 10.31917/2302063

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

Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (Санкт-Петербург, Россия)

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИИ ОПУХОЛЕЙ

Н.М. Волков

IMMUNOLOGIC ASPECTS OF TUMOR BIOLOGY

Н.М. Волков
Кандидат медицинских наук, врач первой квалификационной категории, начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ «Спб КНпЦСВМП(о)»;
ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.
SPIN-code: 1605-0256

N.M. Volkov
Candidate of Medicine, St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of medical care (Oncology); Saint-Petersburg Medico-Social Institute.
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit. A.
SPIN-code: 1605-0256

Лекция посвящена обзору современных представлений о биологических механизмах развития различных опухолей в разрезе их взаимодействия с иммунной системой организма. Обсуждаются различные иммунные факторы, задействованные в патогенезе опухолей, обладающие как противоопухолевым, так и проопухолевым действием. Описана эволюция представлений о взаимодействии опухоли иммунитета от теории иммунного надзора к теории иммунного редактирования и их принципы. Также рассматриваются фенотипические особенности опухолей, определяющие различные потенциальные подходы к воздействию на иммунные механизмы, используемые для противоопухолевой иммунотерапии.

Ключевые слова: *злокачественные опухоли, теория иммунного надзора, иммунное редактирование, иммунотерапия.*

This paper represents the review of current perceptions on the biologic mechanisms of tumor development in the context of interplay with host immune system. Various immune factors which impact carcinogenic process in either anti-oncogenic or pro-oncogenic way are discussed. Also the evolution of the perceptions on the interactions between tumors and immune system from the immune surveillance to immunoediting theory and their principles is described. Additionally insight into phenotypic features of cancers, which determine the choice of various potential immunotherapeutic approaches for tumor treatment is provided.

Key words: *malignant tumors, immune surveillance theory, immunoediting, immunotherapy.*

«Роль иммунной системы не ограничивается только распознаванием и уничтожением трансформированных клеток на начальном этапе канцерогенеза, а распространяется и на весь процесс развития опухолей»

Представление о том, что иммунная система способна распознавать и элиминировать опухоли на раннем этапе их развития, существует уже более 100 лет. Первым выдвинул это предположение еще Пауль Эрлих. Долгое время ввиду тогда еще недостаточного знания физиологии иммунитета это представление не получало экспериментального подтверждения [1].

На сегодняшний день уже доказано и клинически, что иммунная система способна распознавать и уничтожать клетки злокачественных опухолей и, в некоторых случаях, даже элиминировать клинически определяемые диссе-

минированные опухоли полностью, приводя к излечению. Подтверждением тому являются как описанные в литературе случаи спонтанных регрессов опухолей [2], так и наблюдающиеся отдельные эффекты иммунотерапии, в том числе и достаточно устаревших ее вариантов, таких как токсин Коли [3]. Случаи излечения от меланомы и рака почки наблюдались и при терапии инерлейкином-2 в высоких дозах [4]. Ну и наконец, в настоящее время кардинальная смена взгляда на возможности иммунотерапии в лечении злокачественных опухолей произошла с появлением принципиально нового класса иммунопрепаратов – ингибиторов иммунных контрольных точек, а также разработкой адоптивной терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором. Благодаря этим разработкам, начиная с 2013 года, когда журнал «Science» назвал прорывом года достижения в области иммунотерапии опухолей [5], в течение уже 10-ти лет новые данные, полученные в этой области онкологической науки, неизменно позиционируются как важнейшие события в продвижении к победе над злокачественными новообразованиями [6].

Все эти достижения были бы невозможны без понимания механизмов и принципов взаимодействия иммунной системы и опухоли. Развитие представлений об иммунологических аспектах генеза и развития злокачественных процессов началось лишь во второй половине двадцатого века, когда были выяснены биологические основы иммунитета. До 60-х годов прошлого века все исследования в иммунологии касались только гуморального иммунитета. В 1942 году было показано, что реакции гиперчувствительности замедленного типа могут передаваться от одного лабораторного животного другому путем переноса клеток крови, что показало значимость клеточного звена иммунной системы [7]. Годом позже обнаружено, что животные, иммунизированные клетками опухоли, возникшей у инбредных сородичей, отторгают опухоль при повторном введении [8]. В 60-е годы множество работ подтвердили значимость клеточного звена иммунной системы, как в отторжении трансплантата, так и в защите от перевиваемых опухолей у животных [9]. Однако до выявления в 1976 году интерлейкина-2 фактора роста Т-лимфоцитов, манипуляции с лимфоцитами в лаборатории были невозможны. С появлением рекомбинантного интерлейкина-2 в 80-е годы двадцатого века начались не только активные исследования клеточного иммунитета ex vivo, но и попытки применения цитокина в терапевтических целях, как мощного стимулятора противоопухолевых иммунных реакций. В 1985 году впервые показана возможность, воздействуя на иммунную систему при помощи интерлейкина-2, добиться регресса опухолей у человека [10].

В шестидесятые годы прошлого века на основе расширяющихся знаний о функционирование иммунной системы сложилась теория противоопухолевого иммунного надзора [11], которая предполагала, что трансформированные опухолевые клетки имеют специфические антигены, отличающие их от нормальных, иммунная система способна распознавать и уничтожать их, а развитие клинически значимых опухолей происходит на фоне угнетения иммунитета. Однако длительное время эта теория также не могла быть подтверждена экспериментально ввиду несовершенства лабораторных моделей. И лишь с появлением технологий манипуляции с генетическим аппаратом лабораторных животных и целенаправленного подавления функции отдельных биомолекул при помощи антител удалось достоверно показать роль иммунной системы и отдельных ее звеньев в элиминации опухолей на раннем этапе канцерогенеза и контроле опухолевого роста. Так, было показано увеличение числа спонтанных или канцероген-индуцированных опухолей у лабораторных животных, у которых были подавлены отдельные механизмы как врожденного, так и приобретенного (адаптивного) иммунитета [1].

В последующем с накоплением данных появилось осознание того, что роль иммунной системы не ограничивается только распознаванием и уничтожением трансформированных клеток на начальном этапе канцерогенеза, а распространяется и на весь процесс развития опухолей. В начале текущего столетия была предложена теория иммунного редактирования опухолей. В рамках этой теории рассматриваются три фазы развития взаимодействия между опухолью и иммунной системой хозяина: элиминация (elimination), равновесие (equilibrium) и прорыв (escape) [1]. Фаза Элиминация представляет собой процессы, включенные в цикл противоопухолевого иммунного ответа, описанный D. Chen и I. Mellman [12], который на сегодняшний день стал общепринятой основой для понимания принципов иммунного надзора (рис. 1). В том случае, если эта фаза заканчивается элиминацией опухолевых клеток, на этом процесс иммунного редактирования и прерывается. Считается, что большинство трансформированных клеточных клонов, которые в большом количестве возникают в различных тканях в течение жизни, уничтожаются иммунной системой за счет этих процессов.

В первую очередь, для описания иммунитета, направленного против опухолей, необходимо разобраться, чем же обусловлена иммуногенность последних. Первый ген, кодирующий опухоль-ассоциированный антиген, распознаваемый Т-лимфоцитами, был выявлен в 1991 году [13]. В течение последующих десятилетий обнаружены и охарактеризованы сотни опухоль-ассоциированных антигенов и антигенных эпитопов. Согласно современным представлениям, основные классы антигенов, отличающих злокачественные клетки от нормальных и позволяющих иммунной системе распознавать опухоль, это (в порядке убывания специфичности для опухолей) [14]:

– мутированные белки

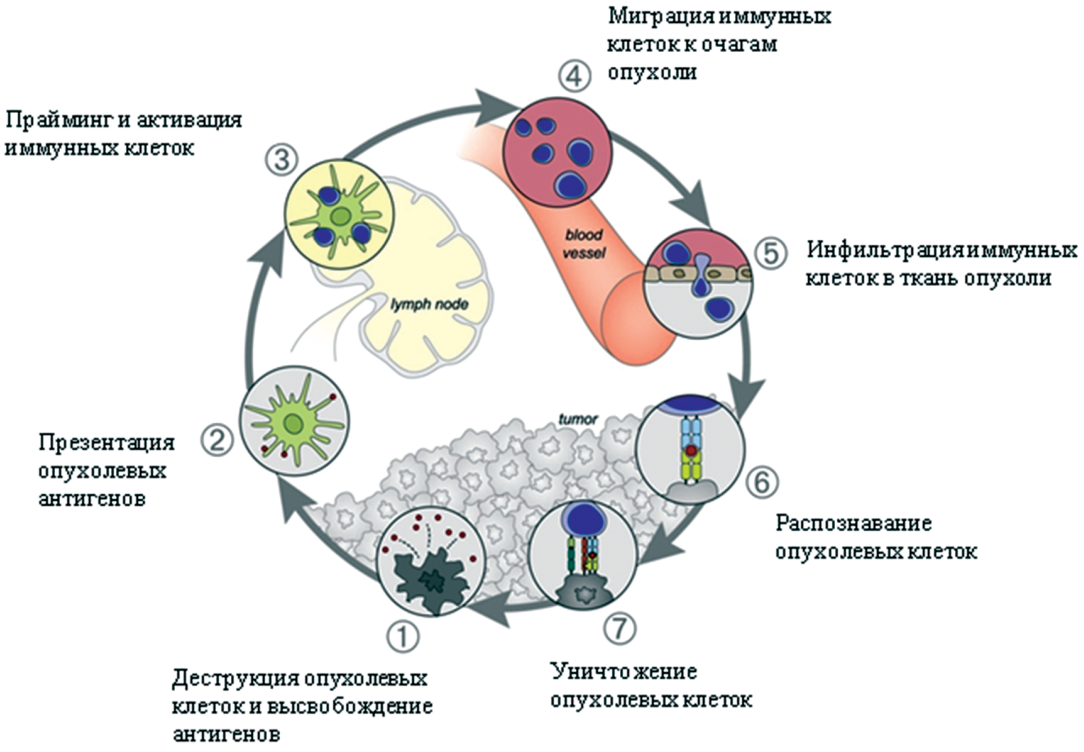


Рис. 1. Цикл противоопухолевого иммунного ответа (адаптировано из [12])

– вирусные белки (при вирус-ассоциированных опухолях)

– нормальные белки, экспрессируемые исключительно в опухоли, но не в нормальных тканях взрослого организма, в том числе так называемые раково-тестикулярные антигены, экспрессируемые в период эмбриогенеза, а во взрослом организме в норме присутствующие только на половых клетках. Последние не экспрессируют молекулы MHC (главного комплекса гистосовместимости), необходимые для представления антигенного эпитопа Т-клетчному рецептору, поэтому Т-лимфоциты не способны распознавать антигены на их поверхности [15].

– белки, экспрессируемые тканеспецифично (например, меланоцитарные антигены для меланомы)

– белки, гиперэкспрессированные в опухолях.

Основную роль в иммуногенности опухоли играют нео-антигены, возникающие в результате мутаций, так как к ним по определению не может быть сформированной толерантности иммунной системы и они всегда являются «чужеродными» для организма. В предклинических работах на моделях опухолей у мышей получено подтверждение значимости нео-антигенов. В этих экспериментах также проводилось полноэкзомное секвенирование опухолей и компьютерный анализ потенциальных мутантных нео-антигенов, представляемых в комплексе с MHC-I. Иммунизация животных смоделированными таким путем пептидами приводила к развитию противоопухолевого иммунного ответа [16, 17]. Более того, оказалось, что при введении животным антител против CTLA-4 или PD-1 происходит активация клонов Т-лимфоцитов, изначально существовавших в опухоли, специфически распознающих эти нео-антигены, что и обусловливает противоопухолевый ответ [16].

Утверждение о том, что наличие нео-антигенов является определяющим фактором для эффективности иммунотерапии подтверждается и клиническими данными. Например, Snyder A. и соавторы провели полноэкзомное секвенирование образцов опухолей больных меланомой, получавших терапию анти-CTLA-4 антителами ипилимумабом или тремелимумабом. Оказалось, что клиническая эффективность лечения коррелировала с мутационной нагрузкой в опухоли (большее число мутаций было связано с наличием эффекта терапии). Однако этот показатель не позволял сам по себе предсказать результат лечения. Исследователи пошли дальше: на основании данных мутационного анализа были смоделированы нео-антигенные эпитопы, презентируемые в комплексе с MHC-I. Анализ набора нео-антигенов в опухолях позволил определить сигнатуры, характерные для опухолей пациентов, ответивших на лечение [18].

Кроме того, наибольшие успехи иммунотерапии на сегодняшний день достигнуты при опухолях, характеризующихся высокой мутационной нагрузкой, таких как меланома, рак легких, индуцируемых мутагенными внешними факторами [19]. Также высочайшая эффективность ИИКТ отмечена при опухолях различных локализаций, имеющих дефекты репарации неспаренных оснований, приводящие к накоплению огромного числа мутаций [20].

Инициация иммунного ответа, направленного на элиминацию опухоли, начинается с активации механизмов врожденного иммунитета. Так, в результате ремоделирования стромы за счет активации ангиогенеза и инвазивного роста клона опухолевых клеток и выделения как стромальными, так и опухолевыми клетками провоспалительных цитокинов и хемокинов, формируется «сигнал опасности», привлекающий клетки врожденного иммунитета, такие как макрофаги, натуральные киллеры, γδТ-лимфоциты, Т-натуральные киллеры. Эти клетки способны распознавать на поверхности клеток-мишеней специфические молекулы, экспрессия которых индуцируется воспалительными сигналами или собственно злокачественной трансформацией (например, MICA/B, «протеины, подобные цепи MHC-I). В результате клетки иммунной системы секретируют интерферон-гамма и интерлейкин-12, что стимулирует их еще больше. Как интерферон-гамма может оказывать прямой антипролиферативный и проапоптотический эффект, так и клетки врожденного иммунитета уничтожают частично опухолевые клетки. В результате в межклеточной среде оказываются остатки уничтоженных клеток, содержащие опухолевые антигены, которые поглощаются дендритными клетками. Последние мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, где представляют антигены опухоли в комплексе с MHC-I и MHC-II и активируют CD4+ Т-лимфоциты (хелперы) и CD8+ Т-лимфоциты (киллеры), являющиеся уже частью адаптивного звена иммунной системы и способные распознавать специфичные для опухоли антигены. Т-лимфоциты мигрируют обратно в опухолевый очаг, где Т-хелперы секретируют интерлейкин-2, стимулирующий Т-киллеры,

Таблица 1.

Цикл противоопухолевого иммунного ответа, механизмы резистентности опухоли и иммунотерапевтические подходы (адаптировано из [21])

Этапы цикла противоопухолевого иммунного ответа	Механизмы ускользания опухоли от иммунного ответа
Деструкция опухолевых клеток и высвобождение антигенов	• Угнетение апоптоза • Дефекты эффекторных Т-клеток • Экспрессия ко-ингибирующих сигналов • Иммуносупрессивное микроокружение в опухоли • Низкая иммуногенность антигенов опухоли • Потеря антигенов или их презентации
Презентация опухолевых антигенов	• Дефект созревания макрофагов • Высокий уровень АМФ и аденозина • Высокий уровень секретируемых опухолью растворимых ингибирующих факторов (TGF-β, VEGF и др.) • Подавляющее микроокружение в опухоли • Супрессивные иммунные клетки (Treg и MDSC)
Прайминг и активация иммунных клеток	• Субоптимальная ко-стимуляция (OX40, 4-1BB и др.) • Низкая продукция стимулирующих цитокинов • Гиперактивность негативных регуляторов (CTLA-4 и др.) • Дефект созревания макрофагов
Миграция иммунных клеток к очагам опухоли	• Дизрегуляция хемокинов и рецепторов хемокинов • Дисфункция сигнального каскада IFN/JAK/STAT
Инфильтрация иммуных клеток в ткань опухоли	• Дефект васкуляризации опухоли • Дефект адгезии и экстравазации иммунных клеток • Индукция апоптоза иммунных клеток • Строма опухоли, препятствующая инфильтрации иммунными клетками
Распознавание и уничтожение опухолевых клеток	• Избегание опухолью распознавания Т-клетками и цитолиза, опосредованного натуральными киллерами • Экспрессия ко-ингибирующих сигналов (PD-1/PD-L1, LAG-3, TIM-3 и др.) • Иммуносупрессивные клетки (Treg, M2 макрофаги, MDSC и др.) • Иммуносупрессивное микроокружение и цитокины (IDO, TGF-β, аденозин и др.)

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

а последние распознают опухолевые клетки по антигенам, экспрессируемым на поверхности в комплексе с MHC-I, и уничтожают их за счет секреции перфоринов, нарушающих целостность клеточной мембраны, и гранзимов, а также секреции интерферона-гамма. Данный цикл повторяется каждый раз, когда появляются трансформированные клетки с новым антигенным репертуаром [1, 12].

Однако не всегда цикл иммунного ответа заканчивается успешным уничтожением всех трансформированных клеток. Благодаря способности опухолей активировать разнообразнейшие механизмы подавления иммунного ответа, нарушающие любой из этапов цикла (табл. 1), часть опухолевых клеток может выжить, и тогда процесс переходит в следующую фазу иммунного редактирования – равновесие.

Причем, равновесие это динамическое. В этой фазе давления иммунных механизмов достаточно, чтобы сдерживать экспансию опухоли, но не полностью ее уничтожить и, благодаря внутренней генетической изменчивости, формируются все новые клоны злокачественных клеток, обладающих повышенной устойчивостью к атакам иммунной системы [1]. Таким образом, в данной фазе иммунного редактирования происходит эволюция популяции опухолевых клеток под селективным давлением иммунных механизмов, направленных на ее уничтожение. Причем, свойства опухоли определяются характеристиками этого давления. Последнее иллюстрируется многими лабораторными экспериментами. В частности, в эксперименте на мышах показано, что канцерогениндуцированные опухоли, развившиеся у интактных животных и у животных с подавленным адаптивным иммунитетом за счет нокаута RAG-2 (белка, ответственного за рекомбинацию вариабельного фрагмента антигенных рецепторов лимфоцитов), при перевивании RAG-2-нокаутным мышам растут одинаково. А при перевивании иммунокомпетентным мышам часть опухолей от нокаутных животных регрессируют [22]. Этот факт указывает на то, что в условиях иммунодефицита при отсутствии давления адоптивного клеточного иммунитета в процессе эволюции опухоли не возникло механизмов ее устойчивости к атакам интактной иммунной системы. То есть условия, в которых развивалась опухоль, определили ее биологические свойства.

Считается, что фаза равновесия – самая длительная и может продолжаться для солидных опухолей много лет. Так, наблюдения интервалов до 20 лет между воздействием канцерогенных факторов и развитием клинически определяемых опухолей, иллюстрируют это предположение [23]. Таким образом, в организме на микроскопическом уровне опухолевый очаг может существовать длительное время, никак не проявляя себя. Примером наблюдений, подтверждающих этот постулат, можно считать сообщения о развитии у реципиентов трансплантатов органов на фоне иммуносупрессивной терапии опухолей, происходящих из клеток донора, при том что у доноров доказательств наличия клинического злокачественного процесса не было [24].

Последней фазой иммунного редактирования является прорыв. Этой фазы достигают лишь единичные опухоли. В результате эволюции в фазе равновесия, если клоны злокачественных клеток сумели приобрести ряд свойств (очевидно, не одно), защищающих их от воздействия иммунных механизмов, опухоль получает способность развиваться в условиях иммунокомпетентного организма и дает начало клинически значимому заболеванию. В онкологической практике мы имеем дело именно с этой фазой развития злокачественных процессов.

Для того, чтобы успешно бороться со злокачественными опухолями путем различных иммунотерапевтических подходов, в первую очередь необходимы знания об индивидуальных иммунных свойствах каждой опухоли, которые определяются процессами, происходившими в ней еще на доклиническом этапе. Уже сегодня развитие иммунотерапии опухолей сместилось от концепции амплификации иммунного ответа выше физиологического уровня к концепции исправления иммунного микроокружения опухоли и восстановления разомкнутого цикла противоопухолевого иммунитета [25].

Однако на сегодняшний день технологии еще далеки от возможности глубокой оценки всех особенностей иммунного ответа в каждой опухоли, и мы вынуждены руководствоваться лишь отдельными предиктивными маркерами, такими как экспрессия PD-L1 или мутационная нагрузка в опухоли, характер инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами.

Анализ иммунологических фенотипов показал, что тип инфильтрации опухолей иммунными клетками можно подразделить на 3 основных профиля, а также предположить механизмы иммунной толерантности опухоли [26]:

1. Опухоль инфильтрирована иммунными клетками (CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, часто вместе с миелоидными клетками и моноцитами) – «иммунно-инфильтрированный» или «воспалительный» фенотип,

2. Иммунные клетки присутствуют в окружении, но не пенетрируют в саму паренхиму опухоли – «иммуно-вытесняющий» фенотип,

3. Отсутствует инфильтрация иммунными клетками – «иммунно-пустынный» фенотип.

Первый и второй фенотипы свидетельствуют о наличии адаптивного иммунного ответа на опухоль, однако функция эффекторных Т-клеток либо блокируется иммуносупрессивными факторами (в частности, PD-L1) непосредственно в опухолевом микроокружении, либо существует препятствие проникновению этих клеток к мишени, соответственно (рис. 2). Логично, что эффекты ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) наиболее вероятны

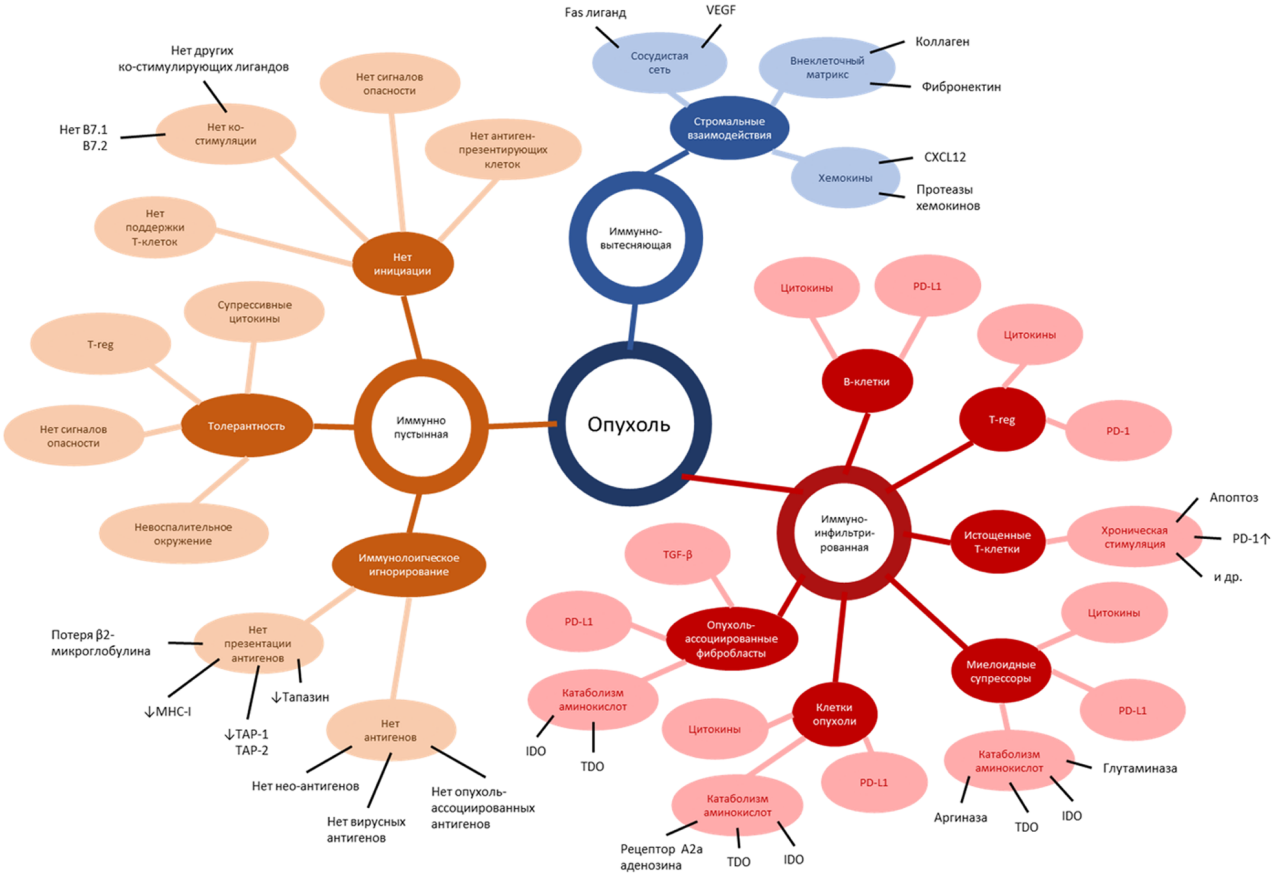


Рис. 2. Иммунные фенотипы опухолей и механизмы иммуносупрессии, препятствующие эрадикации злокачественных клеток (адаптировано из [27])

при иммунно-инфильтрированном фенотипе, менее часты при иммунно-вытесняющем. В то же время опухоли, характеризующиеся отсутствием иммунных клеток в окружении крайне редко отвечают на иммунотерапию, что связано с отсутствием собственно иммунного ответа, который могли бы разблокировать ИИКТ [26].

Анализ фенотипов инфильтрации опухолей иммунными клетками в совокупности с экспрессией PD-L1 уже позволяет классифицировать опухоли на несколько патогенетических типов иммунного ответа в микроокружении опухоли (TIME – Tumor Immunity in the MicroEnvironment) [28]. По наличию или отсутствию инфильтрации опухоли лимфоцитами (ИОЛ) и экспрессии PD-L1 опухоли подразделяются на 4 типа: Тип 1 – ИОЛ«-», PD-L1«-»; Тип 2 – ИОЛ«+», PD-L1«+»; Тип 3 – ИОЛ«+», PD-L1«-»; Тип 4 – ИОЛ«-», PD-L1«+».

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

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

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

Список литературы

1. *Dunn G.P., Old L. J., Schreiber R.D.* The three Es of cancer immunoediting // Annu Rev Immunol. – 2004. – Т. 22. – С. 329–60.
2. *Papac R.J.* Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms // In Vivo. – 1998. – Т. 12, № 6. – С. 571–8.
3. *McCarthy E.F.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas // Iowa Orthop J. – 2006. – Т. 26. – С. 154–8.
4. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2 // JAMA. – 1994. – Т. 271, № 12. – С. 907–13.
5. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // Science. – 2013. – Т. 342, № 6165. – С. 1432–3.
6. *Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A., De Groot J F., Devine S.M., DuBois S.G., El-Deiry W.S., Epstein A.S., Heymach J., Jones J.A., Mayer D.K., Miksad R.A., Pennell N.A., Sabel M.S., Schilsky R.L., Schuchter L.M., Tung N., Winkfield K.M., Wirth L.J., Dizon D.S.* Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. – 2017. – Т. 35, № 12. – С. 1341–1367.
7. *Landsteiner K.C.M.* Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1942. № 49. – С. 688–690.
8. *L.G.* Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line // Cancer Research. – 1943. № 3. – С. 326–333.
9. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer–what clinicians need to know // Nat Rev Clin Oncol. – 2011. – Т. 8, № 10. – С. 577–85.
10. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E., Matory Y.L., Skibber J.M., Shiloni E., Vetto J.T., et al.* Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer // N Engl J Med. – 1985. – Т. 313, № 23. – С. 1485–92.
11. *Burnet F.M.* The concept of immunological surveillance // Prog Exp Tumor Res. – 1970. – Т. 13. – С. 1–27.
12. *Chen D.S., Mellman I.* Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle // Immunity. – 2013. – Т. 39, № 1. – С. 1–10.
13. *Van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma // Science. – 1991. – Т. 254, № 5038. – С. 1643–7.
14. *Coulie P.G., Van den Eynde B.J., van der Bruggen P., Boon T.* Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy // Nat Rev Cancer. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 135–46.
15. *Scanlan M J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T.* Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy // Immunol Rev. – 2002. – Т. 188. – С. 22–32.
16. *Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noguchi T., Ivanova Y., Hundal J., Arthur C.D., Krebber W.J., Mulder G.E., Toebes M., Vesely M.D., Lam S.S., Korman A.J., Allison J.P., Freeman G.J., Sharpe A.H., Pearce E.L., Schumacher T.N., Aebersold R., Rammensee H.G., Melief C.J., Mardis E.R., Gillanders W.E., Artyomov M.N., Schreiber R.D.* Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens // Nature. – 2014. – Т. 515, № 7528. – С. 577–81.
17. *Yadav M., Jhunjhunwala S., Phung Q. T., Lupardus P., Tanguay J., Bumbaca S., Franci C., Cheung T.K., Fritsche J., Weinschenk T., Modrusan Z., Mellman I., Lill J.R., Delamarre L.* Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing // Nature. – 2014. – Т. 515, № 7528. – С. 572–6.
18. *Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A., Walsh L.A., Postow M.A., Wong P., Ho T.S., Hollmann T.J., Bruggeman C., Kannan K., Li Y., Elipenahli C., Liu C., Harbison C.T., Wang L., Ribas A., Wolchok J.D., Chan T.A.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma // N Engl J Med. – 2014. – Т. 371, № 23. – С. 2189–2199.
19. *Zou W., Wolchok J.D., Chen L.* PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations // Sci Transl Med. – 2016. – Т. 8, № 328. – С. 328rv4.
20. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laheru D., Donehower R., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A., Jr.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. – 2017. – Т. 357, № 6349. – С. 409–413.
21. *Pan C., Liu H., Robins E., Song W., Liu D., Li Z., Zheng L.* Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy // J Hematol Oncol. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 29.
22. *Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., Schreiber R.D.* IFNgamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity // Nature. – 2001. – Т. 410, № 6832. – С. 1107–11.
23. *Loeb L.A., Loeb K.R., Anderson J.P.* Multiple mutations and cancer // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2003. – Т. 100, № 3. – С. 776–81.

24. *Penn I.* Malignant melanoma in organ allograft recipients // Transplantation. – 1996. – Т. 61, № 2. – С. 274–8.
25. *Sanmamed M.F., Chen L.* A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization // Cell. – 2018. – Т. 175, № 2. – С. 313–326.
26. *Herbst R.S., Soria J. C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kohrt H.E., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Mokatrin A., Koeppen H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients // Nature. – 2014. – Т. 515, № 7528. – С. 563–7.
27. *Chen D.S., Mellman I.* Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point // Nature. – 2017. – Т. 541, № 7637. – С. 321–330.
28. *Zhang Y., Chen L.* Classification of Advanced Human Cancers Based on Tumor Immunity in the MicroEnvironment (TIME) for Cancer Immunotherapy // JAMA Oncol. – 2016. – Т. 2, № 11. – С. 1403–1404.

References

1. *Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D.* The three Es of cancer immunoediting. Annual review of immunology. 2004; 22: 329-60. Doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803.
2. *Papac R.J.* Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. In vivo. 1998; 12(6): 571-8. U.
3. *McCarthy E.F.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. The Iowa orthopaedic journal. 2006;26:154-8. U.
4. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., et al.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. Jama. 1994; 271(12): 907-13. U.
5. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science. 2013; 342(6165): 1432-3. Doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
6. *Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A., et al.* Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017; 35(12): 1341-67. Doi: 10.1200/JCO.2016.71.5292.
7. *Landsteiner K.C.M.* Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds. ProcSocExpBiolMed. 1942(49): 688-90. U.
8. *L.G.* Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line. Cancer Research. 1943(3): 326-33. U.
9. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know. Nature reviews Clinical oncology. 2011; 8(10): 577-85. Doi: 10.1038/nrclinonc.2011.116.
10. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E., et al.* Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. The New England journal of medicine. 1985; 313(23): 1485-92. Doi: 10.1056/NEJM198512053132327.
11. *Burnet F.M.* The concept of immunological surveillance. Progress in experimental tumor research. 1970; 13: 1-27. Doi: 10.1159/000386035.
12. *Chen D.S., Mellman I.* Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013; 39(1): 1-10. Doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
13. *Van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., et al.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. Science. 1991; 254(5038): 1643-7. Doi: 10.1126/science.1840703.
14. *Coulie P.G., Van den Eynde B.J., van der Bruggen P., Boon T.* Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. Nature reviews Cancer. 2014; 14(2): 135-46. Doi: 10.1038/nrc3670.
15. *Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T.* Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. Immunological reviews. 2002; 188: 22-32. U.
16. *Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noguchi T., et al.* Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. Nature. 2014; 515(7528): 577-81. Doi: 10.1038/nature13988.
17. *Yadav M., Jhunjhunwala S., Phung Q.T., Lupardus P., Tanguay J., Bumbaca S., et al.* Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. Nature. 2014; 515(7528): 572-6. Doi: 10.1038/nature14001.
18. *Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A., et al.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. The New England journal of medicine. 2014; 371(23): 2189-99. Doi: 10.1056/NEJMoa1406498.
19. *Zou W., Wolchok J.D., Chen L.* PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. Science translational medicine. 2016; 8(328): 328rv4. Doi: 10.1126/scitranslmed.aad7118.
20. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017; 357(6349): 409-13. Doi: 10.1126/science.aan6733.
21. *Pan C., Liu H., Robins E., Song W., Liu D., Li Z., et al.* Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy. Journal of hematology & oncology. 2020; 13(1): 29. Doi: 10.1186/s13045-020-00862-w.

22. *Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., et al.* IFNgamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. Nature. 2001; 410(6832): 1107-11. Doi: 10.1038/35074122.

23. *Loeb L.A., Loeb K.R., Anderson J.P.* Multiple mutations and cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2003; 100(3): 776-81. Doi: 10.1073/pnas.0334858100.

24. *Penn I.* Malignant melanoma in organ allograft recipients. Transplantation. 1996; 61(2): 274-8. Doi: 10.1097/00007890-199601270-00019.

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

26. *Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., et al.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature. 2014; 515(7528): 563-7. Doi: 10.1038/nature14011.

27. *Chen D.S., Mellman I.* Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature. 2017; 541(7637): 321-30. Doi: 10.1038/nature21349.

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

© Ф.В. Моисеенко, 2022
УДК 615.37:616-006.6
ББК 55.6-5
DOI: 10.31917/2302072

ЧТО ВАЖНО КРОМЕ САМОЙ ИММУНОТЕРАПИИ: МЕТАБОЛИЗМ, МИКРОБИОТА?

Ф.В. Моисеенко

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

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

WHAT SHOULD WE CONSIDER BESIDES IMMUNE CHECKPOINT DRUGS ON THE WAY TO IMPROVEMENT OF THE EFFICACY?

Ф.В. Моисеенко
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

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

В данной обзорной статье проводится обсуждение системных факторов, связанных с функционированием иммунной системы и, в том числе, проявлением ее противоопухолевой активности. Статус питания, системное воспаление, микробиом находятся в близком взаимодействии с метаболизмом всего организма, а также с микроокружением опухоли.

Ключевые слова: *рак, солидные опухоли, иммунотерапия, метаболизм, микробиом.*

This review article is dedicated to discussion of systemic factors, related to immune system functioning, including antitumor activity. Diet, systemic inflammation, microbiome are the elements of systemic homeostasis that closely interact with tumor microenvironment and thus influence the activity of immunocompetent cells.

Key words: *cancer, malignant tumors, immunotherapy, metabolism, microbiom.*

Введение

Появление и внедрение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек – в частности, ингибиторов PD-1, PD-L1 и, в меньшей степени, ингибиторов CTLA-4, вызвало сильнейшую волну оптимизма в отношении излечения неоперабельных солидных опухолей. Многочисленные исследования вселили надежду как у пациентов, так и у многих специалистов. Тем не менее, последующее развитие этого направления выявило некоторые поводы для сомнений в «панацейном» характере иммунотерапии. Выраженная эффективность, как с точки зрения глубины и частоты уменьше-

ния, так и с точки зрения продолжительности ответа наблюдалась далеко ни при всех видах солидных опухолей [1].

Все сказанное выше подтверждает предположение о том, что реализация противоопухолевого эффекта иммунной системы является сложнейшим, многостадийным процессом, на который влияет множество факторов.

Авторам представляется интересным рассмотреть некоторые общие вопросы системного воздействия на организм человека, позволяющие модулировать иммунную систему, изменять опухолевое микроокружение и эффективность иммунотерапии.

Вопрос оценки активности иммунной системы в отношении подавления роста опухолевых клеток является одной из самых актуальных и непростых клинических и лабораторных проблем. Несмотря на отсутствие однозначных маркеров адекватности и готовности иммунной системы реализовывать противоопухолевое действие против клеток, имеющих и представляющих неоантигены, существует довольно много работ, которые позволяют судить о влиянии различных элементов питательного поведения на косвенные признаки активности иммунной системы [2].

Наиболее очевидная связь установлена между энергетическим обменом, активностью иммунной системы и наличием неспецифического системного воспаления [3-5]. Кроме опосредованного воздействия ожирения и нарушения метаболизма глюкозы на наличие системного воспаления, также показана роль и отдельных элементов питания. Например, повышенное потребление маннозы повышает долю регуляторных Т-лимфоцитов, а кетогенная диета в свою очередь снижает уровень лептина, как в мышиных моделях, так и *in vivo* [6-8]. В свою очередь, лептин известен как сильнейший модулятор как врожденного, так и адаптивного иммунитета [9]. Важно, что показана роль лептина и в реализации противоопухолевого иммунитета. Так, предклинические данные показали, что высокий уровень лептин может стимулировать «T-cell exhaustion», а также снижать эффекторную функцию CD8+ Т-лимфоцитов [6]. Отдельные примеры модуляции энергетического обмена однозначно свидетельствуют, что значение длительного системного воздействия на энергетический обмен организма для активности иммунной системы недооценено. К сожалению, несмотря на очевидность этих взаимодействий, возможности его активного изучения появились лишь относительно недавно. Так, исследование циклического голодания, снижения калоража, диет с низким содержанием углеводов или протеина, объединяемые под понятием диет «мимикрирующих голодание», в экспериментальных моделях опухолевого процесса у мышей позволило достоверно продемонстрировать аддитивный или синергистический эффект с противоопухолевым лечением [10–14]. В основе противоопухолевого эффекта различных форм голодания лежит изменение уровня глюкозы, инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, которое реализуется в подавлении анаболических процессов, поддерживающих рост и пролиферацию в ответ на индуцированные различными препаратами токсические эффекты. Кроме того, несколько позднее было продемонстрировано влияние «голодания» на выраженность инфильтрации опухоли эффекторными клетками и снижение концентрации иммуносупрессорных Т-регуляторных клеток в ткани опухоли.

Кроме энергетической составляющей, питание направлено на обеспечение адекватного снабжения микро- и макроэлементами, необходимыми для жизнедеятельности организма. При этом в связи с несбалансированностью процессов, одной из характеристик опухолевого микроокружения является сниженная концентрация многих аминокислот, например, аргинина, триптофана и цистеина, необходимых для полноценного функционирования иммунокомпетентных клеток [15, 16]. Данные наблюдения позволяют предположить, что дальнейшее снижение потребления этих аминокислот будет иметь негативный эффект на реализацию противоопухолевого иммунного ответа. В качестве примера можно привести применение биодобавок, содержащих аргинин, способный усиливать подавление туморогенеза за счет усиления врожденного и адаптивного иммунитета [17, 18]. Сходные данные получены и для других аминокислот: аргинина и серина [19].

Параллельно с моделированием взаимодействия системных мер и активности иммунной системы, а также изучения потенциальных механизмов этого взаимодействия, есть и другое направление, с помощью которого проводятся попытки предсказать, а возможно и повысить эффективность системной иммунотерапии. Этим направлением является сравнительное изучение клинических характеристик пациентов, получающих различные препараты с иммуноопосредованным механизмом действия. Например, давно известный прогностический фактор – системное неспецифическое воспаление, косвенным маркером которого является соотношение нейтрофилов и лимфоцитов или моноцитов и лимфоцитов, имеет, как было показано недавно, существенное влияние на показатели выживаемости на фоне иммунотерапии. Так, больные с повышенным соотношение имеют значительно более плохие результаты, чем больные с нормальным или низким соотношением [20]. При этом, если к этим показателям добавить оцениваемый в рутинной практике уровень экспрессии PD-L1, то есть возможность разделить всех пациентов, получающих иммунотерапию, на группы с показателем медианы времени без прогрессирования от 12.4 месяца до 1.7, что может иметь существенное значение для определения тактики лечения [21]. Одним из возможных объяснений подобной связи

между уровнем гранулоцитов и эффективностью ингибиторов контрольных точек может быть экспансия потомков миелоидного ростка после начала терапии ингибиторами контрольных точек [21].

Биохимический профиль опухоли также может быть связан с эффективностью современных поколений препаратов с иммуноопосредованным механизмом действия. Так, в рамках одной из работ вероятность достижения объективного ответа у пациентов с большим объемом ткани с высоким уровнем гликолитической активности был значительно ниже, чем ответ среди больных с небольшим объемом. Уровень гликолитической активности был разделен на основания анализа ROC и AUC. Крайне любопытно, что в другой работе, учитывавшей время введения PD-L1 ингибитора атезолизумаба, отдаленные показатели эффективности лечения были существенно выше у больных, которым лечение проводилось в утренние часы. Одним из очевидных объяснений подобных различий является существование циркадных различий уровня энергетического обмена. Поверхностным критерием для оценки последнего может стать уровень глюкозы натощак, повышенные значения которого также позволяли выделить среди пациентов с высокой ожидаемой эффективностью иммунотерапии группу больных с невысокими показателями продолжительности жизни без прогрессирования и общей выживаемостью [22].

Опухоли являются сложнейшей системой, состоящей, но не ограничивающейся опухолевыми и стромальными клетками. Последние включают фибробласты, адипоциты, иммунокомпетентные клетки и многие другие. Все эти клеточные элементы находятся в сложном взаимодействии между собой. Так, опухолевые клетки могут влиять на иммунный ответ, а также формировать нутритивное микроокружение за счет взаимодействия с фибробластами. В свою очередь, циркулирующие метаболиты, воздействуя на каждый из элементов клеточного состава, могут модулировать их взаимодействия. Изменения характера и режима питания, вне всякого сомнения, определяют качественный и количественный состав циркулирующих метаболитов и таким образом могут приводить к реактивации иммунного ответа. Тем не менее, манипуляции с диетой могут также ограничивать жизненно важные питательные вещества для элементов иммунной системы, снижая их способность к противоопухолевой активности. Поэтому продолжение изучения следствий системного питания, а также поиск возможностей и методов для мониторирования системного иммунитета и его текущего статуса является ключевым для создания методик направленной иммуностимулирующей модификации питания.

При коррекции диетических подходов с целью изменения эффективности лекарственной терапии необходимо учитывать и потенциальное влияние разнообразия микробиома толстого кишечника, влияние которого на канцерогенез и прогрессию опухолевого процесса доказано [23]. Известно, что средний человек имеет от 500 до 1000 видов бактерий в просвете желудочно-кишечного тракта [24]. Кроме бактерий в нормальных условиях там присутствуют и грибы, простейшие и вирусы, при этом число и видовое разнообразие микроорганизмов повышается от желудка с бактерицидным содержимым к дистальным отделам толстого кишечника. Любопытно, что несмотря на большое видовое разнообразие, все микроорганизмы относятся всего лишь к нескольким «отделам» [25]. Важно отметить, что в то время как определение «здорового» состава микробиома представляется затруднительным в связи с большой вариабельностью как в количественном, так и в таксономическом составе между отдельными индивидуумами, метаболические пути, представляющие «функциональное ядро» микробиома относительно стабильны [26]. Одной из важнейших функций микробиома, является модуляция иммунной системы. Бактерии желудочно-кишечного тракта могут влиять на активность как врожденного, так и приобретенного иммунитета. В качестве подтверждения можно привести данные, полученные в экспериментах на «germ-free» животных, лишенных всех симбиотических микроорганизмов, выявлено повышение числа Т-регуляторных клеток в стенке толстого кишечника вскоре после колонизации в ней восьми бактериальных видов.

Совокупный геном микроорганизмов ЖКТ составляется из более пяти миллионов генов, что определяет крайне широкий спектр возможных метаболических активностей, некоторые из которых являются ключевыми для функционирования человека. Например, выделение витаминов и ферментация отдельных полисахаридов [27]. Кроме непосредственного функционирования в просвете органа и взаимодействия с лимфоидными элементами, продукты функционирования и разрушения микроорганизмов попадают в системный кровоток и, в частности, в печень через систему портальной вены. Многие из них обладают сигнальной ролью и влияют на метаболические процессы в печени и всем организме [28]. Среди метаболитов, выделяемых микроорганизмами с точки зрения выраженности влияния на системный организм, выделяют коротко-цепочечные жирные кислоты и вторичные желчные кислоты, которые отвечают за модуляции иммунной системы, гомеостаз эпителия стенки желудочно-кишечного тракта и активацию различных сигнальных систем организма. Коротко-цепочечные жирные кислоты включают в себя бутират, пропионат и ацетат, который в основном получается при расщеплении питательных волокон, например, растительных полисахаридов [29]. Роль каждого из этих продуктов метаболизма микробиоты очень сложна. Так, бутират производится бактериями вида *Firmicutes* и является основным источником энергии для эпителиальных клеток, выстилающих

просвет кишечника [30]. Кроме того, бутират может подавлять деацетилазы гистонов в клетках эпителия, что приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов, например, IL-6, и, соответственно, противоканцерогенному действию.

Изменение питательных привычек и состава потребляемых продуктов может влиять на состав и разнообразие микробиома, что потенциально может отражаться на эффективности противоопухолевого лечения. Любопытно, что в нескольких наблюдательных работах показано, что среди экзогенных факторов наибольшим влиянием на состав микробиома имеет длительная диета. Как уже отмечалось выше, существенные изменения диеты могут привести к быстрым изменениям микробиома, в том числе в сторону дисбактериоза [31]

Подтверждением этому могут быть ставшие теперь уже многочисленными исследования, в которых манипуляции с микробиомом приводили к существенным изменениям эффективности иммунотерапии [32, 33]. Несмотря на относительную стабильность микробиома у конкретно взятого индивида, диета очень сильно влияет на его состав [34]. Так, даже короткий двух-недельных переход на диету с высоким содержанием углеводов и низким содержанием клетчатки приводит к изменениям, связанным с повышенным риском развития опухолей [35]. Любопытно, что состав микробиома претерпевает изменения и на фоне изменения состава потребляемых аминокислот. Например, снижение метионина и цистеина в рационе приводит к усилению противоопухолевого иммунитета [36]. Другим примером направленной модификации микробиома при изменении питания может быть повышение концентрации *Akkermansia muciniphila*, бактерии, связанной с эффективностью терапии ингибиторами контрольных точек, на фоне кетогенной диеты [37, 38]. Таким образом, изучение неспецифических воздействий, направленных на модуляцию активности иммунной системы находится в настоящее время на этапе накопления данных, которые, вполне возможно, помогут сформировать более четкие основания для направленного изменения образца жизни и профилактики возникновения опухолей.

Кроме непосредственного взаимодействия между опухолевыми клетками и активированными лимфоцитами, которое может помимо прочего модулироваться активацией тормозящих сигнальных каскадов, например PD-1/PD-L1, реализация противоопухолевого эффекта активированных против конкретных эпитопов эффекторных лимфоцитов зависит от множества условий в микроокружении опухоли [39]. Микроокружение опухоли является крайне сложной экосистемой, в которой опухолевые клетки сосуществуют с иммунокомпетентными клетками, а также неиммунокомпетентными клетками. И первые, и вторые крайне разнообразны. Имеющиеся на настоящий момент представления говорят о том, что характер иммунокомпетентных клеток непосредственно в ткани опухоли напрямую влияет на эффективность существующих лекарственных подходов.

Количественный и качественный состав иммунокомпетентных клеток в микроокружении опухоли, а главное, методы его направленной модификации, является важнейшим вопросом в современной онкологии. С учетом большого числа работ, посвященных детальному анализу особенностей иммунокомпетентных клеток в окружении опухоли, в данной обзорной статье будут лишь обобщены основные направления развития этой области.

Поскольку реализация функции активированных Т-лимфоцитов происходит непосредственно в микроокружении опухолевых клеток, принципиальное значение приобретают биохимические особенности этой микросреды, в которых Т-лимфоциты должны в течение определенного времени сохранять активность и жизнеспособность. Классифицировать эти вещества можно, исходя из их роли в функционировании лимфоцитов. Так, часть веществ является ключевыми для метаболизма иммунокомпетентных клеток, а недостаточная их концентрация формирует неблагоприятные условия для последних. Среди субстанций с подобной ролью можно выделить соотношение АМФ и АТФ, глюкоза, триптофан, глютамин, аргинин и кислород [40]. Например, снижение уровня глюкозы в микроокружении может значимо влиять на активность Т клеточного звена иммунокомпетентных клеток. В экспериментах показано, что концентрация глюкозы менее 0,1 мМоль подавляет формирование промежуточных продуктов гликолиза, приводит к снижению потребления кислорода, подавляет активность сигнального каскада mTOR, что в совокупности приводит к снижению эффекторной функции CD4+ и CD8+ [41].

Вторым видом веществ, присутствующих в микроокружении, являются метаболиты, подавляющие активность лимфоцитов [40]. К ним относятся лактат, аденозин, полиамины, аммоний и некоторые другие. Эти вещества блокируют активацию иммунокомпетентных клеток за счет подавления сигнальной активности Т-клеточного рецептора, а также через влияние на уровень интерферона, интерлейкин-2, опухоле-некротизирующего фактора альфа.

В качестве примера непростого взаимодействия между биохимическими особенностями опухолевых клеток, их метаболическими последствиями в виде изменения состава микроокружения и реализацией противоопухолевого эффекта иммунной системы, можно привести взаимосвязанные CD73 и аденозин [42]. Биохимический путь, включающий аденозин, является сложной системой, включающей ферменты и рецепторы, результатом работы которой является конверсия провоспалительного и иммуностимулирующего внеклеточного АТФ в иммуносуппрес-

сивный аденозин [43]. При этом эктонуклеозидаза CD73 расщепляет АМФ в аденозин. В свою очередь аденозин реализует свою биологическую функцию через связывание с одним из четырех рецепторов (A1, A2a, A2b и A3). Повышение уровня A2a и A2b рецепторов, экспрессированных на лимфоцитах и миелоидных клетках, приводит к их дезактивации, что является необходимым элементом поддержания иммунного гомеостаза тканей. Важно отметить, что повышение уровня рецептора A2a происходит вслед за активацией лимфоцита [44]. В зонах воспаления и гипоксии активация пути, связанного с CD73, обеспечивает негативную обратную связь с целью снижения повреждения тканей, вызванных поддержанием воспаления. Любопытно, что впервые связь уровня аденозина и рака была показана в 1997 году Джонатаном Блау, который в своих экспериментах выявил 10–20 кратное увеличение концентрации аденозина в микроокружении опухоли относительно прилежащей нормальной ткани [45]. Следующим шагом стало выявление активирующего действия на лимфоциты антиCD73 моноклонального антитела, что было объяснено в 2006 году Ситковским и коллегами, продемонстрировавшими супрессивную роль локального накопления аденозина через активацию A2a рецептора аденозина [46]. Вскоре после этого на моделях мышей было показано, что блокирование CD73 и, соответственно, снижение уровня аденозина в близком микроокружении опухолевых клеток позволяет замедлить рост некоторых модельных опухолей [47].

Приведенный выше пример с одной стороны, интересен ясностью причин и следствий изменения микроокружения, с другой же стороны, позволяет с очевидностью понять, что видимая логика является лишь верхней частью айсберга, поскольку до настоящего момента применение антиCD73 моноклональных антител позволило лишь незначительно повлиять на эффективность существующих ингибиторов контрольных точек. Подобно аденозину, причинно-следственные связи и роль в формировании подавляющего микроокружения показаны для многих биологически активных веществ. К сожалению, на настоящий момент их проспективная оценка возможна лишь в условиях модельных экспериментов, что не позволяет применять их как предиктивные маркеры для выбора лечения. Кроме того, общая система их взаимодействия остается на сегодня не только за гранью понимания, но и даже вне вразумительного описания всех имеющихся связей.

Заключение

Основным направлением развития методов противоопухолевого воздействия по целому ряду причин является разработка новых лекарственных препаратов. В сравнении с усилиями, направленными на выявление новых уязвимых механизмов опухолевого патогенеза, совокупность исследований системных взаимодействий и возможных воздействий представляется недостаточной. Наиболее очевидным объяснением такого положения дел в современной науке является сложность в монетизации длительных системных изменений образа жизни, которые при взаимодействии с иммунной системой могли бы усиливать ее противоопухолевые свойства. Второй же очевидной проблемой данного направления является крайне высокий уровень сложности и многогранности большинства из взаимодействий, не позволяющий на современном уровне развития экспериментальной и клинической медицины однозначно трактовать причины и следствия многих изменений.

Список литературы

1. *Jacob J.B., Jacob M.K., Parajuli P.* Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology // Adv Pharmacol. – 2021. – T. 91. – C. 111–139.

2. *Tajan M., Vousden K.H.* Dietary Approaches to Cancer Therapy // Cancer Cell. – 2020. – T. 37, № 6. – C. 767–785.

3. *Jordan S., Tung N., Casanova-Acebes M., Chang C., Cantoni C., Zhang D., Wirtz T.H., Naik S., Rose S.A., Brocker C.N., Gainullina A., Hornburg D., Horng S., Maier B.B., Cravedi P., LeRoith D., Gonzalez F.J., Meissner F., Ochando J., Rahman A., Chipuk J.E., Artyomov M.N., Frenette P.S., Piccio L., Berres M.L., Gallagher E.J., Merad M.* Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool // Cell. – 2019. – T. 178, № 5. – C. 1102–1114 e17.

4. *Nagai M., Noguchi R., Takahashi D., Morikawa T., Koshida K., Komiyama S., Ishihara N., Yamada T., Kawamura Y.I., Muroi K., Hattori K., Kobayashi N., Fujimura Y., Hirota M., Matsumoto R., Aoki R., Tamura-Nakano M., Sugiyama M., Katakai T., Sato S., Takubo K., Dohi T., Hase K.* Fasting-Refeeding Impacts Immune Cell Dynamics and Mucosal Immune Responses // Cell. – 2019. – T. 178, № 5. – C. 1072–1087 e14.

5. *Collins N., Han S.J., Enamorado M., Link V.M., Huang B., Moseman E.A., Kishton R.J., Shannon J.P., Dixit D., Schwab S.R., Hickman H.D., Restifo N.P., McGavern D.B., Schwartzberg P.L., Belkaid Y.* The Bone Marrow Protects and Optimizes Immunological Memory during Dietary Restriction // Cell. – 2019. – T. 178, № 5. – C. 1088–1101 e15.

6. *Zhang C., Yue C., Herrmann A., Song J., Egelston C., Wang T., Zhang Z., Li W., Lee H., Aftabizadeh M., Li Y.J., Lee P.P., Forman S., Somlo G., Chu P., Kruper L., Mortimer J., Hoon D.S.B., Huang W., Priceman S., Yu H.* STAT3 Activation-Induced Fatty Acid Oxidation in CD8(+) T Effector Cells Is Critical for Obesity-Promoted Breast Tumor Growth // Cell Metab. – 2020. – T. 31, № 1. – C. 148–161 e5.

7. *Zhang D., Chia C., Jiao X., Jin W., Kasagi S., Wu R., Konkel J.E., Nakatsukasa H., Zanvit P., Goldberg N., Chen Q., Sun L., Chen Z.J., Chen W.* D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology // Nat Med. – 2017. – Т. 23, № 9. – С. 1036–1045.

8. *Brenton J.N., Banwell B., Bergqvist A.G.C., Lehner-Gulotta D., Gampper L., Leytham E., Coleman R., Goldman M.D.* Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. e565.

9. *Naylor C., Petri W.A., Jr.* Leptin Regulation of Immune Responses // Trends Mol Med. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 88–98.

10. *Lee C., Raffaghello L., Brandhorst S., Safdie F.M., Bianchi G., Martin-Montalvo A., Pistoia V., Wei M., Hwang S., Merlino A., Emionite L., de Cabo R., Longo V.D.* Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy // Sci Transl Med. – 2012. – Т. 4, № 124. – С. 124ra27.

11. *Lee C., Safdie F.M., Raffaghello L., Wei M., Madia F., Parrella E., Hwang D., Cohen P., Bianchi G., Longo V.D.* Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index // Cancer Res. – 2010. – Т. 70, № 4. – С. 1564–72.

12. *Di Biase S., Lee C., Brandhorst S., Manes B., Buono R., Cheng C.W., Cacciottolo M., Martin-Montalvo A., de Cabo R., Wei M., Morgan T.E., Longo V.D.* Fasting-Mimicking Diet Reduces HO-1 to Promote T Cell-Mediated Tumor Cytotoxicity // Cancer Cell. – 2016. – Т. 30, № 1. – С. 136–146.

13. *Di Tano M., Raucci F., Vernieri C., Caffa I., Buono R., Fanti M., Brandhorst S., Curigliano G., Nencioni A., de Braud F., Longo V.D.* Synergistic effect of fasting-mimicking diet and vitamin C against KRAS mutated cancers // Nat Commun. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 2332.

14. *Ajona D., Ortiz-Espinosa S., Lozano T., Exposito F., Calvo A., Valencia K., Redrado M., Remirez A., Lecanda F., Alignani D., Lasarte J.J., Macaya I., Senent Y., Bertolo C., Sainz C., Gil-Bazo I., Eguren-Santamaria I., Lopez-Picazo J.M., Gonzalez A., Perez-Gracia J.L., de Andrea C.E., Vicent S., Sanmamed M.F., Montuenga L.M., Pio R.* Short-term starvation reduces IGF-1 levels to sensitize lung tumors to PD-1 immune checkpoint blockade // Nat Cancer. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 75–85.

15. *Yin J., Ren W., Huang X., Li T., Yin Y.* Protein restriction and cancer // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. – 2018. – Т. 1869, № 2. – С. 256–262.

16. *Sullivan M.R., Danai L.V., Lewis C.A., Chan S.H., Gui D.Y., Kunchok T., Dennstedt E.A., Vander Heiden M.G., Muir A.* Quantification of microenvironmental metabolites in murine cancers reveals determinants of tumor nutrient availability // Elife. – 2019. – Т. 8.

17. *Cao Y., Feng Y., Zhang Y., Zhu X., Jin F.* L-Arginine supplementation inhibits the growth of breast cancer by enhancing innate and adaptive immune responses mediated by suppression of MDSCs in vivo // BMC Cancer. – 2016. – Т. 16. – С. 343.

18. *Geiger R., Rieckmann J.C., Wolf T., Basso C., Feng Y., Fuhrer T., Kogadeeva M., Picotti P., Meissner F., Mann M., Zamboni N., Sallusto F., Lanzavecchia A.* L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity // Cell. – 2016. – Т. 167, № 3. – С. 829–842 e13.

19. *Ma E.H., Bantug G., Griss T., Condotta S., Johnson R.M., Samborska B., Mainolfi N., Suri V., Guak H., Balmer M.L., Verway M.J., Raissi T.C., Tsui H., Boukhaled G., Henriques da Costa S., Frezza C., Krawczyk C.M., Friedman A., Manfredi M., Richer M.J., Hess C., Jones R.G.* Serine Is an Essential Metabolite for Effector T Cell Expansion // Cell Metab. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 482.

20. *Chen X., Meng F., Jiang R.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis // Front Oncol. – 2021. – Т. 11. – С. 746976.

21. *Guida M., Bartolomeo N., Quaresmini D., Quaglino P., Madonna G., Pigozzo J., Di Giacomo A.M., Minisini A.M., Tucci M., Spagnolo F., Occelli M., Ridolfi L., Queirolo P., De Risi I., Valente M., Sciacovelli A.M., Chiarion Sileni V., Ascierto P.A., Stigliano L., Strippoli S.* Basal and one-month differed neutrophil, lymphocyte and platelet values and their ratios strongly predict the efficacy of checkpoint inhibitors immunotherapy in patients with advanced BRAF wild-type melanoma // J Transl Med. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 159.

22. *Yang J.R., Chen G.C., Xu J.Y., Ling C.J., Yu N., Yang J., Zeng D.X., Gu M.J., Li D.P., Zhang Y.S., Qin L.Q.* Fasting blood glucose levels and prognosis in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective cohort study in China // Onco Targets Ther. – 2019. – Т. 12. – С. 5947–5953.

23. *Whisner C.M., Athena Aktipis C.* The Role of the Microbiome in Cancer Initiation and Progression: How Microbes and Cancer Cells Utilize Excess Energy and Promote One Another's Growth // Curr Nutr Rep. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 42–51.

24. *Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C.* The healthy human microbiome // Genome Med. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 51.

25. *Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H.* Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract // Microbes Environ. – 2017. – Т. 32, № 4. – С. 300–313.

26. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. – 2012. – Т. 486, № 7402. – С. 207–14.

27. *Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., Tuohy K.* Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components // Eur J Nutr. – 2018. – Т. 57, № 1. – С. 1–24.

28. *Levy J., Cacheux W., Bara M.A., L'Hermitte A., Lepage P., Fraudeau M., Trentesaux C., Lemarchand J., Durand A., Crain A.M., Marchiol C., Renault G., Dumont F., Letourneur F., Delacre M., Schmitt A., Terris B., Perret C., Chamaillard M., Couty J.P., Romagnolo B.* Intestinal inhibition of Atg7 prevents tumour initiation through a microbiome-influenced immune response and suppresses tumour growth // Nat Cell Biol. – 2015. – T. 17, № 8. – C. 1062–73.

29. *Gill C.I., Rowland I.R.* Diet and cancer: assessing the risk // Br J Nutr. – 2002. – T. 88 Suppl 1. – C. S73–87.

30. *Peng L., Li Z.R., Green R.S., Holzman I.R., Lin J.* Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers // J Nutr. – 2009. – T. 139, № 9. – C. 1619–25.

31. *Bhat M. I., Kapila R.* Dietary metabolites derived from gut microbiota: critical modulators of epigenetic changes in mammals // Nutr Rev. – 2017. – T. 75, № 5. – C. 374-389.

32. *Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A., Smith L., Bouladoux N., Weingarten R.A., Molina D.A., Salcedo R., Back T., Cramer S., Dai R.M., Kiu H., Cardone M., Naik S., Patri A.K., Wang E., Marincola F.M., Frank K.M., Belkaid Y., Trinchieri G., Goldszmid R.S.* Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment // Science. – 2013. – T. 342, № 6161. – C. 967–70.

33. *Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., Benyamin F.W., Lei Y.M., Jabri B., Alegre M.L., Chang E.B., Gajewski T.F.* Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy // Science. – 2015. – T. 350, № 6264. – C. 1084–9.

34. *David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R.J., Turnbaugh P.J.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // Nature. – 2014. – T. 505, № 7484. – C. 559–63.

35. *O'Keefe S.J., Li J.V., Lahti L., Ou J., Carbonero F., Mohammed K., Posma J.M., Kinross J., Wahl E., Ruder E., Vipperla K., Naidoo V., Mtshali L., Tims S., Puylaert P.G., DeLany J., Krasinskas A., Benefiel A. C., Kaseb H.O., Newton K., Nicholson J.K., de Vos W.M., Gaskins H.R., Zoetendal E.G.* Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans // Nat Commun. – 2015. – T. 6. – C. 6342.

36. *Orillion A., Damayanti N.P., Shen L., Adelaiye-Ogala R., Affronti H., Elbanna M., Chintala S., Ciesielski M., Fontana L., Kao C., Elzey B.D., Ratliff T.L., Nelson D.E., Smiraglia D., Abrams S.I., Pili R.* Dietary Protein Restriction Reprograms Tumor-Associated Macrophages and Enhances Immunotherapy // Clin Cancer Res. – 2018. – T. 24, № 24. – C. 6383–6395.

37. *Olson C.A., Vuong H.E., Yano J.M., Liang Q.Y., Nusbaum D.J., Hsiao E.Y.* The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet // Cell. – 2018. – T. 174, № 2. – C. 497.

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

39. *Giraldo N.A., Sanchez-Salas R., Peske J.D., Vano Y., Becht E., Petitprez F., Validire P., Ingels A., Cathelineau X., Fridman W.H., Sautes-Fridman C.* The clinical role of the TME in solid cancer // Br J Cancer. – 2019. – T. 120, № 1. – C. 45–53.

40. *Leone R.D., Powell J.D.* Metabolism of immune cells in cancer // Nat Rev Cancer. – 2020. – T. 20, № 9. – C. 516–531.

41. *Blagih J., Coulombe F., Vincent E.E., Dupuy F., Galicia-Vazquez G., Yurchenko E., Raissi T.C., van der Windt G.J., Viollet B., Pearce E.L., Pelletier J., Piccirillo C.A., Krawczyk C.M., Divangahi M., Jones R.G.* The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo // Immunity. – 2015. – T. 42, № 1. – C. 41–54.

42. *Allard D., Chrobak P., Allard B., Messaoudi N., Stagg J.* Targeting the CD73-adenosine axis in immuno-oncology // Immunol Lett. – 2019. – T. 205. – C. 31–39.

43. *Ohta A., Sitkovsky M.* Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage // Nature. – 2001. – T. 414, № 6866. – C. 916–20.

44. *Zarek P.E., Huang C.T., Lutz E.R., Kowalski J., Horton M.R., Linden J., Drake C.., Powell J.D.* A2A receptor signaling promotes peripheral tolerance by inducing T-cell anergy and the generation of adaptive regulatory T cells // Blood. – 2008. – T. 111, № 1. – C. 251–9.

45. *Blay J., White T.D., Hoskin D.W.* The extracellular fluid of solid carcinomas contains immunosuppressive concentrations of adenosine // Cancer Res. – 1997. – T. 57, № 13. – C. 2602–5.

46. *Ohta A., Gorelik E., Prasad S.J., Ronchese F., Lukashev D., Wong M.K., Huang X., Caldwell S., Liu K., Smith P., Chen J.F., Jackson E.K., Apasov S., Abrams S., Sitkovsky M.* A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2006. – T. 103, № 35. – C. 13132-7.

47. *Stagg J., Divisekera U., McLaughlin N., Sharkey J., Pommey S., Denoyer D., Dwyer K.M., Smyth M.J.* Anti-CD73 antibody therapy inhibits breast tumor growth and metastasis // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2010. – T. 107, № 4. – C. 1547–52.

References

1. *Jacob J.B., Jacob M.K., Parajuli P.* Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. Adv Pharmacol. 2021; 91: 111-39.

2. *Tajan M., Vousden K.H.* Dietary Approaches to Cancer Therapy. Cancer Cell. 2020; 37(6): 767-85.
3. *Jordan S., Tung N., Casanova-Acebes M., Chang C., Cantoni C., Zhang D., et al.* Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. Cell. 2019; 178(5): 1102-14 e17.
4. *Nagai M., Noguchi R., Takahashi D., Morikawa T., Koshida K., Komiyama S., et al.* Fasting-Refeeding Impacts Immune Cell Dynamics and Mucosal Immune Responses. Cell. 2019; 178(5): 1072-87 e14.
5. *Collins N., Han S.J., Enamorado M., Link V.M., Huang B., Moseman E.A., et al.* The Bone Marrow Protects and Optimizes Immunological Memory during Dietary Restriction. Cell. 2019; 178(5): 1088-101 e15.
6. *Zhang C., Yue C., Herrmann A., Song J., Egelston C., Wang T., et al.* STAT3 Activation-Induced Fatty Acid Oxidation in CD8(+) T Effector Cells Is Critical for Obesity-Promoted Breast Tumor Growth. Cell Metab. 2020; 31(1): 148-61 e5.
7. *Zhang D., Chia C., Jiao X., Jin W., Kasagi S., Wu R., et al.* D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. Nat Med. 2017;23(9):1036-45.
8. *Brenton J.N., Banwell B., Bergqvist A.G.C., Lehner-Gulotta D., Gampper L., Leytham E., et al.* Pilot study of a ketogenic diet in relapsing-remitting MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019; 6(4): e565.
9. *Naylor C., Petri W.A., Jr.* Leptin Regulation of Immune Responses. Trends Mol Med. 2016; 22(2): 88-98.
10. *Lee C., Raffaghello L., Brandhorst S., Safdie F.M., Bianchi G., Martin-Montalvo A., et al.* Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. Sci Transl Med. 2012; 4(124): 124ra27.
11. *Lee C., Safdie F.M., Raffaghello L., Wei M., Madia F., Parrella E., et al.* Reduced levels of IGF-I mediate differential protection of normal and cancer cells in response to fasting and improve chemotherapeutic index. Cancer Res. 2010; 70(4): 1564-72.
12. *Di Biase S., Lee C., Brandhorst S., Manes B., Buono R., Cheng C.W., et al.* Fasting-Mimicking Diet Reduces HO-1 to Promote T Cell-Mediated Tumor Cytotoxicity. Cancer Cell. 2016; 30(1): 136-46.
13. *Di Tano M., Raucci F., Vernieri C., Caffa I., Buono R., Fanti M., et al.* Synergistic effect of fasting-mimicking diet and vitamin C against KRAS mutated cancers. Nat Commun. 2020; 11(1): 2332.
14. *Ajona D., Ortiz-Espinosa S., Lozano T., Exposito F., Calvo A., Valencia K., et al.* Short-term starvation reduces IGF-1 levels to sensitize lung tumors to PD-1 immune checkpoint blockade. Nat Cancer. 2020; 1(1): 75-85.
15. *Yin J., Ren W., Huang X., Li T., Yin Y.* Protein restriction and cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2018; 1869(2): 256-62.
16. *Sullivan M.R., Danai L.V., Lewis C.A., Chan S.H., Gui D.Y., Kunchok T., et al.* Quantification of microenvironmental metabolites in murine cancers reveals determinants of tumor nutrient availability. Elife. 2019; 8.
17. *Cao Y., Feng Y., Zhang Y., Zhu X., Jin F.* L-Arginine supplementation inhibits the growth of breast cancer by enhancing innate and adaptive immune responses mediated by suppression of MDSCs in vivo. BMC Cancer. 2016; 16: 343.
18. *Geiger R., Rieckmann J.C., Wolf T., Basso C., Feng Y., Fuhrer T., et al.* L-Arginine Modulates T Cell Metabolism and Enhances Survival and Anti-tumor Activity. Cell. 2016; 167(3): 829-42 e13.
19. *Ma E.H., Bantug G., Griss T., Condotta S., Johnson R.M., Samborska B., et al.* Serine Is an Essential Metabolite for Effector T Cell Expansion. Cell Metab. 2017; 25(2): 482.
20. *Chen X., Meng F., Jiang R.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Biomarker for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021; 11: 746976.
21. *Guida M., Bartolomeo N., Quaresmini D., Quaglino P., Madonna G., Pigozzo J., et al.* Basal and one-month differed neutrophil, lymphocyte and platelet values and their ratios strongly predict the efficacy of checkpoint inhibitors immunotherapy in patients with advanced BRAF wild-type melanoma. J Transl Med. 2022; 20(1): 159.
22. *Yang J.R., Chen G.C., Xu J.Y., Ling C.J., Yu N., Yang J., et al.* Fasting blood glucose levels and prognosis in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective cohort study in China. Onco Targets Ther. 2019; 12: 5947-53.
23. *Whisner C.M., Athena Aktipis C.* The Role of the Microbiome in Cancer Initiation and Progression: How Microbes and Cancer Cells Utilize Excess Energy and Promote One Another's Growth. Curr Nutr Rep. 2019; 8(1): 42-51.
24. *Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C.* The healthy human microbiome. Genome Med. 2016; 8(1): 51.
25. *Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H.* Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. Microbes Environ. 2017; 32(4): 300-13.
26. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486(7402): 207-14.
27. *Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., et al.* Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. Eur J Nutr. 2018; 57(1): 1-24.
28. *Levy J., Cacheux W., Bara M.A., L'Hermitte A., Lepage P., Fraudeau M., et al.* Intestinal inhibition of Atg7 prevents tumour initiation through a microbiome-influenced immune response and suppresses tumour growth. Nat Cell Biol. 2015; 17(8): 1062-73.
29. *Gill C.I., Rowland I.R.* Diet and cancer: assessing the risk. Br J Nutr. 2002;88 Suppl 1: S73-87.
30. *Peng L., Li Z.R., Green R.S., Holzman I.R., Lin J.* Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. J Nutr. 2009; 139(9): 1619-25.
31. *Bhat M.I., Kapila R.* Dietary metabolites derived from gut microbiota: critical modulators of epigenetic changes in mammals. Nutr Rev. 2017; 75(5): 374-89.

32. *Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A., Smith L., Bouladoux N., Weingarten R.A., et al.* Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. Science. 2013; 342(6161): 967-70.
33. *Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J.B., Aquino-Michaels K., Earley Z.M., et al.* Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science. 2015; 350(6264): 1084-9.
34. *David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014; 505(7484): 559-63.
35. *O'Keefe S.J., Li J.V., Lahti L., Ou J., Carbonero F., Mohammed K., et al.* Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. Nat Commun. 2015; 6: 6342.
36. *Orillion A., Damayanti N.P., Shen L., Adelaiye-Ogala R., Affronti H., Elbanna M., et al.* Dietary Protein Restriction Reprograms Tumor-Associated Macrophages and Enhances Immunotherapy. Clin Cancer Res. 2018;24(24):6383-95.
37. *Olson C.A., Vuong H.E., Yano J.M., Liang Q.Y., Nusbaum D.J., Hsiao E.Y.* The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. Cell. 2018; 174(2): 497.
38. *Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillere R., et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 2018;359(6371):91-7.
39. *Giraldo N.A., Sanchez-Salas R., Peske J.D., Vano Y., Becht E., Petitprez F., et al.* The clinical role of the TME in solid cancer. Br J Cancer. 2019; 120(1): 45-53.
40. *Leone R.D., Powell J.D.* Metabolism of immune cells in cancer. Nat Rev Cancer. 2020; 20(9): 516-31.
41. *Blagih J., Coulombe F., Vincent E.E., Dupuy F., Galicia-Vazquez G., Yurchenko E., et al.* The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo. Immunity. 2015; 42(1): 41-54.
42. *Allard D., Chrobak P., Allard B., Messaoudi N., Stagg J.* Targeting the CD73-adenosine axis in immuno-oncology. Immunol Lett. 2019; 205: 31-9.
43. *Ohta A., Sitkovsky M.* Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage. Nature. 2001; 414(6866): 916-20.
44. *Zarek P.E., Huang C.T., Lutz E.R., Kowalski J., Horton M.R., Linden J., et al.* A2A receptor signaling promotes peripheral tolerance by inducing T-cell anergy and the generation of adaptive regulatory T cells. Blood. 2008; 111(1): 251-9.
45. *Blay J., White T.D., Hoskin D.W.* The extracellular fluid of solid carcinomas contains immunosuppressive concentrations of adenosine. Cancer Res. 1997; 57(13): 2602-5.
46. *Ohta A., Gorelik E., Prasad S.J., Ronchese F., Lukashev D., Wong M.K., et al.* A2A adenosine receptor protects tumors from antitumor T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(35):13132-7.
47. *Stagg J., Divisekera U., McLaughlin N., Sharkey J., Pommey S., Denoyer D., et al.* Anti-CD73 antibody therapy inhibits breast tumor growth and metastasis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(4): 1547-52.

© А.М. Константинова, 2022
УДК [616-006-078:577.2]:615.37
ББК 55.6-46
DOI: 10.31917/2302081

БИОМАРКЕРЫ, ПРОГНОЗИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТ ИММУНОТЕРАПИИ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ?

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

Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (Санкт-Петербург, Россия)

А.М. Константинова

BIOMARKERS PREDICTING THE EFFECT OF IMMUNOTHERAPY: WHAT YOU NEED TO KNOW IN PRACTICE?

А.М. Константинова
Доктор медицинских наук, доцент, врач-патологоанатом ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; профессор кафедры патологической анатомии ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, Лит. А.

A.M. Konstantinova
Doctor of Medicine, Associate Professor, Pathologist, «Saint Petersburg clinical research and practical center for specialized types of medical care (oncological)»; Professor of the Department of Pathology, Saint-Petersburg Medico-Social Institute.
197758, Saint Petersburg, p. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

Распространенный сегодня метод иммунотерапии препаратами ингибиторов иммунных контрольных (ИКТ) точек обладает высокой эффективностью и обеспечивает частоту ответа в среднем у 20–40% больных с солидными опухолями. В то же время существует ряд пациентов, не отвечающих на подобную терапию и демонстрирующих нежелательные явления, что делает актуальным вопрос персонификации иммунотерапии и поиска предиктивных маркеров терапии ингибиторами ИКТ. Статья посвящена обзору клинически значимых биомаркеров, прогнозирующих эффективность иммунотерапии. Представлены данные об опухолевой экспрессии PD-L1, микросателлитной нестабильности, мутационной нагрузке опухоли и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах.

Ключевые слова: *иммунотерапия, CTLA-4, PD-1, PD-L1, микростателлитная нестабильность, мутационная нагрузка, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, биомаркеры, эффективность*

Immune checkpoint inhibitors (ICT) therapy is a successful immunotherapy strategy that is quite effective in a 20–40% of patients with solid tumors. Nevertheless, there is a large group of patients, the proportion of which do not have a clinical response to such therapy and demonstrate adverse event. This explains the importance of personification of immunotherapy and the search for predictive markers. The article is devoted to the review of clinically significant biomarkers of the effectiveness of immunotherapy, such as PD-L1 expression in tumor tissue, microsatellite instability, tumor mutation burden and tumor infiltrating lymphocytes.

Key words: *immunotherapy, CTLA-4, PD-1, PD-L1, microsatellite instability, mutation burden, tumor-infiltrating lymphocytes, biomarkers, efficacy.*

В последние годы все больше внимания уделяется иммунотерапии онкологических заболеваний, открывшей новую эру в онкологии. Американским Обществом Клинической Онкологии (ASCO) иммунотерапия признана важнейшим достижением 2015 года [1]. Самыми

распространенными препаратами иммунотерапии являются ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), обладающие высокой эффективностью у ряда пациентов и обеспечивающие частоту ответа в среднем у 20–40% больных с солидными опухолями [2-4]. В то же время существует ряд пациентов, не отвечающих на подобную терапию и демонстрирующих нежелательные явления, что делает актуальным вопрос персонификации иммунотерапии и поиска предиктивных маркеров терапии ингибиторами ИКТ.

Иммунные контрольные точки включают костимулирующие (CD27, CD28 и CD137) и коингибирующие рецепторы (CTLA-4, PD-1, BTLA), регулирующие эффекторные функции Т-клеток [5]. К наиболее изученным из подобных контрольных точек регуляции иммунного ответа относятся белок CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte Associated protein 4, белок 4 цитотоксических Т-лимфоцитов) и сигнальный путь программируемой клеточный гибели PD-1 (Programmed cell Death pathway) [6]. Важная роль в ускользании опухоли от иммунного ответа отводится взаимодействию между рецептором PD-1 цитотоксических Т-лимфоцитов и его лигандом PDL-1 на опухолевой клетке, что снижает активность Т-клеток вследствие ингибирования передачи сигналов Т-клеточных рецепторов при одновременном снижении активности В-клеток и естественных киллеров [7-8]. Рецептор CTLA-4 конкурирует за связывание молекул костимуляции B7 с костимулирующим рецептором CD28, снижая активацию Т-клеток [9]. Наибольшую клиническую эффективность продемонстрировали терапевтические стратегии, направленные на блокирование лиганда PDL-1 рецептора PD-1 [10]; ингибиторы ИКТ продемонстрировали эффективность при многих злокачественных опухолях, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак почки,

Таблица 1.

Предиктивные биомаркеры безрецидивной и общей выживаемости пациентов, получавших лечение ингибиторами ИКТ

Категория биомаркера	Не имеют предиктивного значения	Имеют предиктивное значение
Иммунные клетки	Сниженное число – лимфоцитов (CD4+, CD8+) [12] – В клеток (CD20+) – активированных лимфоцитов (CD134+, CD137+ и FOXP3+) [13] – натуральных киллеров (NKp46+) [13]	Повышение – абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови [12] – абсолютного количества эозинофилов [14] – относительного количества лимфоцитов [14] – лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (CD4+, CD8+) [12, 14] – отношения Teff к Treg [15] – количества активированных Т-клеток (CD134+, CD137+ и FOXP3+) [13] – моноцитов (CD16+ и CD68+) [14] – субпопуляции CD8+PD-1hiCTLA-4hi и CD4+FOXP3-PD-1hi [16] Снижение в периферической крови – абсолютного количества моноцитов [14] – миелоидных супрессорных клеток [14]
Экспрессия белков	– Базальный уровень экспрессии PD-L1 [17] – Потеря IFN-γ CD8+ Т клетками [18]	Повышение – экспрессии PD-L1 [19] – числа копий PD-L1 [20] – экспрессии IFN-γ [18, 21] – экспрессии IDO [18] – Th1-ассоциированных маркеров [18] – путь ICOS [22] Снижение уровня ЛДГ [23, 24]
Мутации и неоантигены	– Элиминация неоантиген-экспрессирующих опухолевых клонов [25] – Снижение неоантигенной нагрузки [18, 26]	– Высокая мутационная нагрузка [27, 28] – Клональные мутации в неоантигенах [18, 25] – Дефицит системы репарации ДНК [29, 30] – Повышение неоантигенной нагрузки [18]
Сигнатура гена		– Сверхэкспрессия IGK, GBP1, STAT1, IGLL5 и OCLN [31] – Сверхэкспрессия пептидов, активирующих Т-клетки [32] – Активация JAK3 [33, 34]
Эпигенетические сигнатуры		– Нарушение метилирования PD-L1 [13, 35] – Высокий сывороточный уровень miRNA [36, 37]

уретры, шейки матки, желудка, лимфому Ходжкина, гепатоцеллюлярную карциному и др.

Многочисленные исследования посвящены поиску прогностических биомаркеров выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов, получавших терапию ингибиторами контрольных точек (табл. 1) [11]. Было показано, что имеют значение как клеточные, так и молекулярно-генетические изменения.

На сегодняшний день биомаркерами для определения показаний к иммунотерапии, одобренными Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), являются уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых и/или иммунных клетках и микросателлитная нестабильность; также перспективными считаются такие характеристики опухоли, как опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и мутационная нагрузка и др.

Опухолевая экспрессия PD–L1

Влияние экспрессии PD-L1 на эффективность применения анти-PD-1 препаратов была оценена в ряде крупных рандомизированных исследований [38]; была показана ценность изучения экспрессии PD-L1 как предиктивного биомаркера [19, 39, 40]. Клинические исследования применения пембролизумаба у пациентов с выраженной экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками (≥ 50%) при немелкоклеточных карциномах легкого продемонстрировали улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемость [40-42]. В то же время у пациентов с PD-L1-негативными опухолями в 11–20% также наблюдаются клинические эффекты [43].

Основными причинами, снижающими надежность уровня экспрессии PD-L1 в качестве биомаркера для иммунотерапии, являются гетерогенность, а также то, что экспрессия PD-L1 регулируется различными механизмами и эпигенетическими факторами. Кроме того, к исследуемым опухолевым тканям предъявляется ряд требований: максимально «свежий» материал; минимальное время холодовой ишемии (оптимально менее 30 мин.); адекватная фиксация материала в забуференном 10% формалине, толщина срезов 3–5 μm; наличие 100 и более опухолевых клеток в исследуемом материале [44, 45].

Экспрессия PD-L1 определяется иммуногистохимическим методом. Для тестирования в клинических исследованиях используются 5 различных анти-PD-L1 иммуноглобулинов класса IgG1: 22C3, 28–8, SP142, SP263 и 73–10 (Табл. 2) [46]. В Российской Федерации зарегистрированы три диагностических набора для определения экспрессии PD-L1: производства Roche Diagnostics – PD-L1 SP142 и SP263 и производства Dako – PD-L1 22C3. Проведен ряд исследований, посвященных сравнению окрашивания опухолевых и иммунных клеток различными клонами антител PD-L1 [47-50].

Микросателлитная нестабильность (MCH)

MCH является геномным биомаркером, указывающим на наличие дефицита репарации ДНК (MMR), что приводит к аномально высокой частоте генетических мутаций. Повышенный уровень MCH коррелирует с высоким уровнем экспрессии неоантигена. В 80% случаев инактивация любого из кодирующих белки репарации ДНК генов происходит в результате соматических мутаций, а в 20% является вторичной по отношению к герминальным мутациям, за которыми следует второе инактивирующее соматическое повреждение в оставшейся аллели дикого типа [51]. В опухолях с высокой нестабильностью микросателлитов обнаруживают повышенную регуляцию контрольных точек в микроокружении, включая PD1, PD-L1, LAG3 и IDO, подавляющих активность CD8+цитотоксических Т-лимфоцитов [52].

Частота MCH существенно различается в зависимости от вида опухоли и стадии; наиболее часто обнаруживается при эндометриоидном раке тела

Таблица 2.

Данные о клонах антител PD-L1, соответствующих им препаратах для иммунотерапии и пороговых значениях окрашенных опухолевых и иммунных клеток

Антитело – клон PD-L1	Платформа для окрашивания	Препарат для иммунотерапии	Пороговые значения
28-8	Daco Link 48	Ниволумаб (Bristol-Myers Squibb)	≥1%; ≥5% опухолевых клеток
23C3	Daco Link 48	Пембролизумаб (Merck)	≥1%; ≥50% опухолевых клеток
SP142	Ventana Benchmark или Ultra	Атезолизумаб (Genentech/Roche)	≥1%; ≥5%; ≥50% опухолевых клеток ≥1%; ≥5%; ≥10% иммунных клеток
SP263	Ventana Benchmark или Ultra	Дурвалумаб (AstraZeneca/MedImmune)	≥25% опухолевых клеток
73-10	Daco Link 48	Авелумаб (Pfizer/Merck Serono)	≥1%; ≥50%; ≥80% опухолевых клеток

матки (28%), раке желудка (18%), толстой кишки (19%), мочевого пузыря (1–2%) и предстательной железы (1–2%). Опухоли с высокой нестабильностью микросателлитов характеризуются благоприятным прогнозом при начальных стадиях, что приводит к значимому снижению частоты идентификации МСН у больных с диссеминацией заболевания и составляет около 6% при раке эндометрия и 3–4% при раке ободочной кишки, тонкой кишки и раке желудка [53, 54].

У пациентов с MMR-дефицитными опухолями выявлено в десятки раз больше соматических мутаций на опухоль, чем у пациентов с MMR-профицитными опухолями; при этом наблюдаемый уровень объективного ответа у пациентов с MMR-дефицитными опухолями составил 39,6% в когорте из 149 пациентов с 15 различными солидными опухолями, из которых 7% имели полный ответ. Четверо из 10 больных с MMR-дефицитным колоректальным раком ответили на иммунотерапию пембролизумабом [29].

Определение высокого статуса МСН является одобренным FDA показанием для назначения иммунотерапевтического препарата пембролизумаба. Таким образом, впервые в истории онкологии препарат был зарегистрирован по типу молекулярного нарушения в опухоли, вне нозологии [55, 56].

Диагностика дефицита системы MMR преимущественно проводится иммуногистохимическим методом (оценивается экспрессия четырех белков репарации ДНК – mutL homolog 1 (MLH1), MutS homolog 2 (MSH2), mutS homolog 6 (MSH6) и PMS1 Homolog 2 (PMS2)) или выполняется полимеразная цепная реакция (ПЦР). Чувствительность обеих методик составляет более 90% при близкой к 100% специфичности [57, 58]. Также возможно определение статуса МСН при помощи мультигенных NGS (next-generation sequencing, секвенирование следующего поколения) панелей (Illumina MiSeq, MSK-IMPACT, Foundation One, MSIsensor и др.), что позволяет получить информацию не только о наличии молекулярных нарушений в сотнях исследованных генов, но и мутационной нагрузке в опухоли (tumor mutational burden, TMB). Конкордантность с ПЦР диагностикой составляет 96–100% [59-61].

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (ОИЛ)

Инфильтрация опухоли лимфоцитами связана с повышением показателей выживаемости у пациентов с различными злокачественными новообразованиями, такими как колоректальный рак [62], меланома [63], рак молочной железы [64] и немелкоклеточный рак легкого [65]. Предиктивное значение ОИЛ при терапии ингибиторами ИКТ подтверждается в исследовании K. Wistuba-Hamprecht и др. где показано, что у пациентов с меланомой, получавших ипилимумаб, было значительно увеличено содержание ОИЛ по сравнению с исходным уровнем в группе больных, реагирующих на терапию [66].

На основании гистологических исследований биоптатов выделено 3 основных иммунных профиля, коррелирующих с эффективностью терапии анти-PD-L1/антиPD-1 препаратами:

(1) иммуновоспалительный фенотип – наличие в опухолевой паренхиме CD4+ и CD8+ Т-клеток, часто окруженных миелоидными клетками и моноцитами; иммунные клетки расположены в непосредственной близости от опухолевых клеток. В этих опухолях PD-L1 экспрессируют как ОИЛ, так и опухолевые клетки; клинические ответы на анти-PD-L1/PD-1-терапию встречаются чаще всего;

(2) «иммунное исключение» – наличие большого количества иммунных клеток, группирующихся вокруг стромальных компонентов, окружающих гнезда опухолевых клеток, но не проникающих в паренхиму опухоли. Терапия ингибиторами ИКТ может приводить к активации ассоциированных со стромой Т-клеток, но, как правило, не вызывает инфильтрацию опухоли лимфоцитами, и клинические эффекты у этой группы пациентов встречаются редко;

(3) «иммунное запустевание» характеризуется незначительным количеством Т-клеток в паренхиме или в строме опухоли. В формировании данного вида инфильтрации участвуют в основном миелоидные клетки при небольшом количестве или полном отсутствии Т-клеток. Опухоли с подобным типом инфильтрации редко реагируют на терапию анти-PD-L1/PD-1 препаратами [6].

Мутационная нагрузка опухоли (МНО)

Мутационная нагрузка опухоли является геномным биомаркером, который определяет совокупность соматических несинонимичных мутаций (инсерций, делеций и замен белок-кодирующих оснований) в кодирующей области опухолевого генома. Выдвинуто предположение, что высокий уровень МНО усиливает иммуногенность за счет увеличения количества неоантигенов, экспрессируемых раковыми клетками, которые распознаются Т-лимфоцитами как чужеродные, вызывая более сильный иммунный ответ в присутствии ингибиторов ИКТ и повышая период выживаемости без прогрессирования заболевания [67–69].

МНО измеряется различными методами, включая полноэкзомное секвенирование (WES – wholeexome sequencing) и таргетные панели NGS [70]. Поскольку МНО является количественным биомаркером, проводимые клинические исследования определяют терапевтический ответ при различных пределах отсечки для различных форм опухолей; на данный момент определяют МНО как «высокую», «умеренную», «низкую» и «не определенную» [69].

Заключение

Стандарт лечения при применении иммунотерапии требует использования данных об экспрессии

PD-L1 и статусе микросателлитной нестабильности опухоли. Однако эти данные не всегда способны обеспечить полный объем информации о потенциальных кандидатах для проведения иммунотерапии [71].

В настоящее время активно ведутся дальнейшие исследования биомаркеров, прогнозирующих эффект терапии ингибиторами ИКТ у онкологических больных, поэтому делать окончательные выводы о целесообразности их применения в клинической практике преждевременно. Перспективной представляется разработка предиктивной модели эффективности иммунотерапии, учитывающей влияние различных факторов, что позволит персонифицировать иммунотерапию.

Список литературы

1. *Dizon D.S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P.A., Hensing T.A., Hunger S., Krishnamurthi S.S., Lassman A.B., Markham M.J., Mayer E., Neuss M., Pal S.K., Richardson L.C., Schilsky R., Schwartz G.K., Spriggs D.R., Villalona-Calero M.A., Villani G., Masters G.* Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34, № 9. – P. 987–1011.

2. *Lipson E.J., Forde P.M., Hammers H.J., Emens L.A., Taube J.M., Topalian S.L.* Antagonists of PD-1 and PD-L1 in Cancer Treatment // Semin Oncol. – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 587–600.

3. *Marquez-Rodas I., Cerezuela P., Soria A., Berrocal A., Riso A., Gonzalez-Cao M., Martin-Algarra S.* Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma // Ann Transl Med. – 2015. – Vol. 3, № 18. – P. 267.

4. *Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokhin A.M., Segal N.H., Ariyan C.E., Gordon R.A., Reed K., Burke M.M., Caldwell A., Kronenberg S.A., Agunwamba B.U., Zhang X., Lowy I., Inzunza H.D., Feely W., Horak C.E., Hong Q., Korman A.J., Wigginton J.M., Gupta A., Sznol M.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // N Engl J Med. – 2013. – Vol. 369, № 2. – P. 122–33.

5. *Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D.* Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape // Nat Immunol. – 2002. – Vol. 3, № 11. – P. 991–8.

6. *Киселевский М.В., Самойленко И.В., Жаркова О.В., Зиганшина Н.В., Петкевич А.А., Ситдикова С.М., Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Ефимова М.М., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р.* Прогностические биомаркеры эффективности иммунотерапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2021. – Т. 8. – С. 73–83.

7. *Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., Allison J.P.* PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2010. – Vol. 107, № 9. – P. 4275–80.

8. *Pardoll D.M.* The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat Rev Cancer. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 252–64.

9. *Shi L.Z., Fu T., Guan B., Chen J., Blando J.M., Allison J.P., Xiong L., Subudhi S.K., Gao J., Sharma P.* Interdependent IL-7 and IFN-gamma signalling in T-cell controls tumour eradication by combined alpha-CTLA-4+alpha-PD-1 therapy // Nat Commun. – 2016. – Vol. 7. – P. 12335.

10. *Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J.* Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // Science. – 2011. – Vol. 331, № 6024. – P. 1565–70.

11. *Darvin P., Toor S.M., Sasidharan Nair V., Elkord E.* Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers // Exp Mol Med. – 2018. – Vol. 50, № 12. – P. 1–11.

12. *De Angulo G., Yuen C., Palla S.L., Anderson P.M., Zweidler-McKay P.A.* Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies // Cancer. – 2008. – Vol. 112, № 2. – P. 407–15.

13. *Balatoni T., Mohos A., Papp E., Sebestyen T., Liszkay G., Olah J., Varga A., Lengyel Z., Emri G., Gaudi I., Ladanyi A.* Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy // Cancer Immunol Immunother. – 2018. – Vol. 67, № 1. – P. 141–51.

14. *Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M.A., Wong P., Romano E., Khammari A., Dreno B., Capone M., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., Maio M., Schilling B., Sucker A., Schadendorf D., Hassel J.C., Eigentler T.K., Martus P., Wolchok J.D., Blank C., Pawelec G., Garbe C., Weide B.* Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab // Clin Cancer Res. – 2016. – Vol. 22, № 12. – P. 2908–18.

15. *Quezada S.A., Peggs K.S., Curran M.A., Allison J.P.* CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells // J Clin Invest. – 2006. – Vol. 116, № 7. – P. 1935–45.

16. *Zappasodi R., Budhu S., Hellmann M.D., Postow M.A., Senbabaoglu Y., Manne S., Gasmi B., Liu C., Zhong H., Li Y., Huang A.C., Hirschhorn-Cymerman D., Panageas K.S., Wherry E.J., Merghoub T., Wolchok J.D.* Non-conventional Inhibitory CD4(+)Foxp3(-)PD-1(hi) T Cells as a Biomarker of Immune Checkpoint Blockade Activity // Cancer Cell. – 2018. – Vol. 34, № 4. – P. 691.

17. *Teng M.W., Ngiow S.F., Ribas A., Smyth M.J.* Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1 // Cancer Res. – 2015. – Vol. 75, № 11. – P. 2139–45.

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

19. *Patel S.P., Kurzrock R.* PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy // Mol Cancer Ther. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 847–56.

20. *Inoue Y., Yoshimura K., Mori K., Kurabe N., Kahyo T., Mori H., Kawase A., Tanahashi M., Ogawa H., Inui N., Funai K., Shinmura K., Niwa H., Suda T., Sugimura H.* Clinical significance of PD-L1 and PD-L2 copy number gains in non-small-cell lung cancer // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 22. – P. 32113-28.

21. *Maleki Vareki S., Garrigos C., Duran I.* Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition // Crit Rev Oncol Hematol. – 2017. – Vol. 116, № – P. 116–24.

22. *Liakou C.I., Kamat A., Tang D.N., Chen H., Sun J., Troncoso P., Logothetis C., Sharma P.* CTLA-4 blockade increases IFNgamma-producing CD4+ICOShi cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2008. – Vol. 105, № 39. – P. 14987–92.

23. *Simeone E., Gentilcore G., Giannarelli D., Grimaldi A.M., Caraco C., Curvietto M., Esposito A., Paone M., Palla M., Cavalcanti E., Sandomenico F., Petrillo A., Botti G., Fulciniti F., Palmieri G., Queirolo P., Marchetti P., Ferraresi V., Rinaldi G., Pistillo M.P., Ciliberto G., Mozzillo N., Ascierto P.A.* Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma // Cancer Immunol Immunother. – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 675–83.

24. *Kelderman S., Heemskerk B., van Tinteren H., van den Brom R.R., Hospers G.A., van den Eertwegh A.J., Kapiteijn E.W., de Groot J.W., Soetekouw P., Jansen R.L., Fiets E., Furness A.J., Renn A., Krzystanek M., Szallasi Z., Lorigan P., Gore M.E., Schumacher T.N., Haanen J.B., Larkin J.M., Blank C.U.* Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma // Cancer Immunol Immunother. – 2014. – Vol. 63, № 5. – P. 449–58.

25. *Anagnostou V., Smith K.N., Forde P.M., Niknafs N., Bhattacharya R., White J., Zhang T., Adleff V., Phallen J., Wali N., Hruban C., Guthrie V.B., Rodgers K., Naidoo J., Kang H., Sharfman W., Georgiades C., Verde F., Illei P., Li Q.K., Gabrielson E., Brock M.V., Zahnow C.A., Baylin S.B., Scharpf R.B., Brahmer J.R., Karchin R., Pardoll D.M., Velculescu V.E.* Evolution of Neoantigen Landscape during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer // Cancer Discov. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 264–76.

26. *Aguiar P.N., Jr., Santoro I.L., Tadokoro H., de Lima Lopes G., Filardi B.A., Oliveira P., Mountzios G., de Mello R.A.* The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis // Immunotherapy. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 479–88.

27. *Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A., Walsh L.A., Postow M.A., Wong P., Ho T.S., Hollmann T.J., Bruggeman C., Kannan K., Li Y., Elipenahli C., Liu C., Harbison C.T., Wang L., Ribas A., Wolchok J.D., Chan T.A.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371, № 23. – P. 2189–99.

28. *Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhtman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmi B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer // Science. – 2015. – Vol. 348, № 6230. – P. 124–8.

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

30. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laheru D., Donehower R., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A., Jr.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. – 2017. – Vol. 357, № 6349. – P. 409–13.

31. *Ascierto M.L., Kmieciak M., Idowu M.O., Manjili R., Zhao Y., Grimes M., Dumur C., Wang E., Ramakrishnan V., Wang X.Y., Bear H.D., Marincola F.M., Manjili M.H.* A signature of immune function genes associated with recurrence-free survival in breast cancer patients // Breast Cancer Res Treat. – 2012. – Vol. 131, № 3. – P. 871–80.

32. *Gnjatic S., Bronte V., Brunet L.R., Butler M.O., Disis M.L., Galon J., Hakansson L.G., Hanks B.A., Karanikas V., Khleif S.N., Kirkwood J.M., Miller L.D., Schendel D.J., Tanneau I., Wigginton J.M., Butterfield L.H.* Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy // J Immunother Cancer. – 2017. – Vol. 5. – P. 44.

33. *Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardoll D.M.* Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy // Nat Rev Cancer. – 2016. – Vol. 16, № 5. – P. 275-87.

34. *Van Allen E.M., Golay H.G., Liu Y., Koyama S., Wong K., Taylor-Weiner A., Giannakis M., Harden M., Rojas-Rudilla V., Chevalier A., Thai T., Lydon C., Mach S., Avila A.G., Wong J.A., Rabin A.R., Helmkamp J., Sholl L., Carter S.L., Oxnard G., Janne P., Getz G., Lindeman N., Hammerman P.S., Garraway L.A., Hodi F.S., Rodig S.J., Dranoff G., Wong K.K., Barbie D.A.* Long-term Benefit of PD-L1 Blockade in Lung Cancer Associated with JAK3 Activation // Cancer Immunol Res. – 2015. – Vol. 3, № 8. – P. 855–63.

35. *Xu-Monette Z.Y., Zhou J., Young K.H.* PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas // Blood. – 2018. – Vol. 131, № 1. – P. 68–83.

36. *Li X., Nie J., Mei Q., Han W.D.* MicroRNAs: Novel immunotherapeutic targets in colorectal carcinoma // World J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 23. – P. 5317–31.

37. *Cortez M.A., Ivan C., Valdecanas D., Wang X., Peltier H.J., Ye Y., Araujo L., Carbone D.P., Shilo K., Giri D.K., Kelnar K., Martin D., Komaki R., Gomez D.R., Krishnan S., Calin G.A., Bader A.G., Welsh J.W.* PDL1 Regulation by p53 via miR-34 // J Natl Cancer Inst. – 2016. – Vol. 108, № 1. – P. 1–9.

38. *Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocha E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbe C., Charles J., Mihalcioiu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372, № 4. – P. 320–30.

39. *Herbst R.S., Garon E.B., Kim D.W., Cho B.C., Gervais R., Perez-Gracia J.L., Han J.Y., Majem M., Forster M.D., Monnet I., Novello S., Gubens M.A., Boyer M., Su W.C., Samkari A., Jensen E.H., Kobie J., Piperdi B., Baas P.* Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC // J Thorac Oncol. – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. 1718–32.

40. *Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csoszi T., Fulop A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Vandormael K., Riccio A., Yang J., Pietanza M.C., Brahmer J.R.* Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37, № 7. – P. 537–46.

41. *Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Cho B.C., Turna H.Z., Castro G., Jr., Srimuninnimit V., Laktionov K.K., Bondarenko I., Kubota K., Lubiniecki G.M., Zhang J., Kush D., Lopes G., Investigators K.-.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial // Lancet. – 2019. – Vol. 393, № 10183. – P. 1819–30.

42. *Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhaufl M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crino L., Blumenschein G.R., Jr., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373, № 17. – P. 1627–39.

43. *Gibney G.T., Weiner L.M., Atkins M.B.* Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. e542-e51.

44. *Naito T., Udagawa H., Sato J., Horinouchi H., Murakami S., Goto Y., Kanda S., Fujiwara Y., Yamamoto N., Zenke Y., Kirita K., Matsumoto S., Yoh K., Niho S., Motoi N., Ohe Y., Ishii G., Goto K.* A Minimum Of 100 Tumor Cells in a Single Biopsy Sample Is Required to Assess Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Predicting Patient Response to Nivolumab Treatment in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Carcinoma // J Thorac Oncol. – 2019. – Vol. 14, № 10. – P. 1818–27.

45. *Tsao M.S., Kerr K.M., Dacic S., Yatabe Y., Hirsch F.R.* Iaslc atlas of pd-l1 immunohistochemistry testing in lung cancer// Aurora, CO, USA: International Association for the Study of Lung Cancer. – 2017. – P. 128.

46. *Schildhaus H.U.* Der prädiktive Wert der PD-L1-Diagnostik // Pathologe. – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 498–519.

47. *Eckstein M., Erben P., Kriegmair M.C., Worst T.S., Weiss C.A., Wirtz R.M., Wach S., Stoehr R., Sikic D., Geppert C.I., Weyerer V., Bertz S., Breyer J., Otto W., Keck B., Burger M., Taubert H., Weichert W., Wullich B., Bolenz C., Hartmann A., Erlmeier F.* Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab // Eur J Cancer. – 2019. – Vol. 106, № – P. 234–43.

48. *Koppel C., Schwellenbach H., Zielinski D., Eckstein S., Martin-Ortega M., D'Arrigo C., Schildhaus H.U., Ruschoff J., Jasani B.* Optimization and validation of PD-L1 immunohistochemistry staining protocols using the antibody clone 28-8 on different staining platforms // Mod Pathol. – 2018. – Vol. 31, № 11. – P. 1630–44.

49. *Scheel A.H., Schafer S.C.* Current PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung cancer // J Thorac Dis. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 1217–9.

50. *Scheel A.H., Baenfer G., Baretton G., Dietel M., Diezko R., Henkel T., Heukamp L.C., Jasani B., Johrens K., Kirchner T., Lasitschka F., Petersen I., Reu S., Schildhaus H.U., Schirmacher P., Schwamborn K., Sommer U., Stoss O., Tiemann M., Warth A., Weichert W., Wolf J., Buttner R., Ruschoff J.* Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer // Histopathology. – 2018. – Vol. 72, № 3. – P. 449–59.

51. *Subbiah V., Kurzrock R.* The Marriage Between Genomics and Immunotherapy: Mismatch Meets Its Match // Oncologist. – 2019. – Vol. 24, № 1. – P. 1–3.

52. *Llosa N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Luber B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F.* The vigorous

immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints // Cancer Discov. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 43–51.

53. *Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J.* Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types // Nat Med. – 2016. – Vol. 22, № 11. – P. 1342–50.

54. *Latham A., Srinivasan P., Kemel Y., Shia J., Bandlamudi C., Mandelker D., Middha S., Hechtman J., Zehir A., Dubard-Gault M., Tran C., Stewart C., Sheehan M., Penson A., DeLair D., Yaeger R., Vijai J., Mukherjee S., Galle J., Dickson M.A., Janjigian Y., O'Reilly E.M., Segal N., Saltz L.B., Reidy-Lagunes D., Varghese A.M., Bajorin D., Carlo M.I., Cadoo K., Walsh M.F., Weiser M., Aguilar J.G., Klimstra D.S., Diaz L.A., Jr., Baselga J., Zhang L., Ladanyi M., Hyman D.M., Solit D.B., Robson M.E., Taylor B.S., Offit K., Berger M.F., Stadler Z.K.* Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer // J Clin Oncol. – 2019. – Vol. 37, № 4. – P. 286–95.

55. *Marcus L., Lemery S.J., Keegan P., Pazdur R.* FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors // Clin Cancer Res. – 2019. – Vol. 25, № 13. – P. 3753–8.

56. *Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Покатаев И.А., Игнатова Е.О., Хакимова Г.Г., Фролова М.А., Тюляндин С.А.* Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – С. 59–69.

57. *Mills A.M., Longacre T.A.* Lynch Syndrome Screening in the Gynecologic Tract: Current State of the Art // Am J Surg Pathol. – 2016. – Vol. 40, № 4. – P. e35–44.

58. *Shia J.* Evolving approach and clinical significance of detecting DNA mismatch repair deficiency in colorectal carcinoma // Semin Diagn Pathol. – 2015. – Vol. 32, № 5. – P. 352–61.

59. *Gan C., Love C., Beshay V., Macrae F., Fox S., Waring P., Taylor G.* Applicability of next generation sequencing technology in microsatellite instability testing // Genes (Basel). – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 46–59.

60. *Vanderwalde A., Spetzler D., Xiao N., Gatalica Z., Marshall J.* Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients // Cancer Med. – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 746–56.

61. *Li K., Luo H., Huang L., Luo H., Zhu X.* Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know // Cancer Cell Int. – 2020. – Vol. 20, № – P. 16.

62. *Nosho K., Baba Y., Tanaka N., Shima K., Hayashi M., Meyerhardt J.A., Giovannucci E., Dranoff G., Fuchs C.S., Ogino S.* Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review // J Pathol. – 2010. – Vol. 222, № 4. – P. 350–66.

63. *Maibach F., Sadozai H., Seyed Jafari S.M., Hunger R.E., Schenk M.* Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11, № – P. 2105.

64. *Nelson M.A., Ngamcherdtrakul W., Luoh S.W., Yantasee W.* Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer // Cancer Metastasis Rev. – 2021. – Vol. 40, № 2. – P. 519–36.

65. *Geng Y., Shao Y., He W., Hu W., Xu Y., Chen J., Wu C., Jiang J.* Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-Analysis // Cell Physiol Biochem. – 2015. – Vol. 37, № 4. – P. 1560–71.

66. *Wistuba-Hamprecht K., Martens A., Heubach F., Romano E., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M., Wong P., Mallardo D., Schilling B., Di Giacomo A.M., Khammari A., Dreno B., Maio M., Schadendorf D., Ascierto P.A., Wolchok J.D., Blank C.U., Garbe C., Pawelec G., Weide B.* Peripheral CD8 effector-memory type 1 T-cells correlate with outcome in ipilimumab-treated stage IV melanoma patients // Eur J Cancer. – 2017. – Vol. 73, № – P. 61–70.

67. *Melendez B., Van Campenhout C., Rorive S., Remmelink M., Salmon I., D'Haene N.* Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue // Transl Lung Cancer Res. – 2018. – Vol. 7, № 6. – P. 661–7.

68. *Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L., Creelan B., Horn L., Steins M., Felip E., van den Heuvel M.M., Ciuleanu T.E., Badin F., Ready N., Hiltermann T.J.N., Nair S., Juergens R., Peters S., Minenza E., Wrangle J.M., Rodriguez-Abreu D., Borghaei H., Blumenschein G.R., Jr., Villaruz L.C., Havel L., Krejci J., Corral Jaime J., Chang H., Geese W.J., Bhagavatheeswaran P., Chen A.C., Socinski M.A., CheckMate I.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, № 25. – P. 2415–26.

69. *Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., Stephens P.J., Daniels G.A., Kurzrock R.* Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers // Mol Cancer Ther. – 2017. – Vol. 16, № 11. – P. 2598–608.

70. *Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D., Gay L., Ali S.M., Ennis R., Schrock A., Campbell B., Shlien A., Chmielecki J., Huang F., He Y., Sun J., Tabori U., Kennedy M., Lieber D.S., Roels S., White J., Otto G.A., Ross J.S., Garraway L., Miller V.A., Stephens P.J., Frampton G.M.* Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden // Genome Med. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 34.

71. *Kerr K.M., Hirsch F.R.* Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe? // Arch Pathol Lab Med. – 2016. – Vol. 140, № 4. – P. 326–31.

References

1. *Dizon D.S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P.A., Hensing T.A., Hunger S., Krishnamurthi S.S., Lassman A.B., Markham M.J., Mayer E., Neuss M., Pal S.K., Richardson L.C., Schilsky R., Schwartz G.K., Spriggs D.R., Villalona-Calero M.A., Villani G., Masters G.* Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2016 Mar 20; 34(9): 987-1011. Doi: 10.1200/JCO.2015.65.8427.

2. *Lipson E.J., Forde P.M., Hammers H.J., Emens L.A., Taube J.M., Topalian S.L.* Antagonists of PD-1 and PD-L1 in Cancer Treatment. Semin Oncol. 2015 Aug; 42(4): 587-600. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.013.

3. *Marquez-Rodas I., Cerezuela P., Soria A., Berrocal A., Riso A., Gonzalez-Cao M., Martin-Algarra S.* Immune checkpoint inhibitors: therapeutic advances in melanoma. Ann Transl Med. 2015 Oct; 3(18): 267. Doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.27.

4. *Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokhin A.M., Segal N.H., Ariyan C.E., Gordon R.A., Reed K., Burke M.M., Caldwell A., Kronenberg S.A., Agunwamba B.U., Zhang X., Lowy I., Inzunza H.D., Feely W., Horak C.E., Hong Q., Korman A.J., Wigginton J.M., Gupta A., Sznol M.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013 Jul 11; 369(2): 122-33. Doi: 10.1056/NEJMoa1302369.

5. *Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D.* Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. 2002 Nov; 3(11): 991-8. Doi: 10.1038/ni1102-991.

6. [*Kiselevsky M.V., Samoylenko I.V., Zharkova O.V., Ziganshina N.V., Petkevich A.A., Sitdikova S.M., Suleymanova A.M., Sagoyan G.B., Efimova M.M., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R.* Predictive biomarkers of inhibitors immune checkpoints therapy in malignant tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021; 8(2): 73-83. (In Russ)].

7. *Curran M.A., Montalvo W., Yagita H., Allison J.P.* PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Mar 2; 107(9): 4275-80. Doi: 10.1073/pnas.0915174107.

8. *Pardoll D.M.* The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 22; 12(4): 252-64. Doi: 10.1038/nrc3239.

9. *Shi L.Z., Fu T., Guan B., Chen J., Blando J.M., Allison J.P., Xiong L., Subudhi S.K., Gao J., Sharma P.* Interdependent IL-7 and IFN-gamma signalling in T-cell controls tumour eradication by combined alpha-CTLA-4+alpha-PD-1 therapy. Nat Commun. 2016 Aug 8; 7: 12335. Doi: 10.1038/ncomms12335.

10. *Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J.* Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011 Mar 25; 331(6024): 1565-70. Doi: 10.1126/science.1203486.

11. *Darvin P., Toor S.M., Sasidharan Nair V., Elkord E.* Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. Exp Mol Med. 2018 Dec 13; 50(12): 1-11. Doi: 10.1038/s12276-018-0191-1.

12. *De Angulo G., Yuen C., Palla S.L., Anderson P.M., Zweidler-McKay P.A.* Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies. Cancer. 2008 Jan 15; 112(2): 407-15. Doi: 10.1002/cncr.23168.

13. *Balatoni T., Mohos A., Papp E., Sebestyen T., Liszkay G., Olah J., Varga A., Lengyel Z., Emri G., Gaudi I., Ladanyi A.* Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy. Cancer Immunol Immunother. 2018 Jan; 67(1): 141-51. Doi: 10.1007/s00262-017-2072-1.

14. *Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M.A., Wong P., Romano E., Khammari A., Dreno B., Capone M., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., Maio M., Schilling B., Sucker A., Schadendorf D., Hassel J.C., Eigentler T.K., Martus P., Wolchok J.D., Blank C., Pawelec G., Garbe C., Weide B.* Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. Clin Cancer Res. 2016 Jun 15; 22(12): 2908-18. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2412.

15. *Quezada S.A., Peggs K.S., Curran M.A., Allison J.P.* CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells. J Clin Invest. 2006 Jul; 116(7): 1935-45. Doi: 10.1172/JCI27745.

16. *Zappasodi R., Budhu S., Hellmann M.D., Postow M.A., Senbabaoglu Y., Manne S., Gasmi B., Liu C., Zhong H., Li Y., Huang A.C., Hirschhorn-Cymerman D., Panageas K.S., Wherry E.J., Merghoub T., Wolchok J.D.* Non-conventional Inhibitory CD4(+)Foxp3(-)PD-1(hi) T Cells as a Biomarker of Immune Checkpoint Blockade Activity. Cancer Cell. 2018 Oct 8; 34(4): 691. Doi: 10.1016/j.ccell.2018.09.007.

17. *Teng M.W., Ngiow S.F., Ribas A., Smyth M.J.* Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. Cancer Res. 2015 Jun 1; 75(11): 2139-45. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255.

18. *McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R., Ramskov S., Lyngaa R., Saini S.K., Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., Birkbak N.J., Hiley C.T., Watkins T.B., Shafi S., Murugaesu N., Mitter R., Akarca A.U., Linares J., Marafioti T., Henry J.Y., Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Schadendorf D., Garraway L.A., Makarov V., Rizvi N.A., Snyder A., Hellmann M.D., Merghoub T., Wolchok J.D., Shukla S.A., Wu C.J., Peggs K.S., Chan T.A., Hadrup S.R., Quezada S.A., Swanton C.* Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. Science. 2016 Mar 25; 351(6280): 1463-9. Doi: 10.1126/science.aaf1490.

19. *Patel S.P., Kurzrock R.* PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. Mol Cancer Ther. 2015 Apr; 14(4): 847-56. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.

20. *Inoue Y., Yoshimura K., Mori K., Kurabe N., Kahyo T., Mori H., Kawase A., Tanahashi M., Ogawa H., Inui N., Funai K., Shinmura K., Niwa H., Suda T., Sugimura H.* Clinical significance of PD-L1 and PD-L2 copy number gains in non-small-cell lung cancer. Oncotarget. 2016 May 31; 7(22): 32113-28. Doi: 10.18632/oncotarget.8528.

21. *Maleki Vareki S., Garrigos C., Duran I.* Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Aug; 116: 116-24. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.001.

22. *Liakou C.I., Kamat A., Tang D.N., Chen H., Sun J., Troncoso P., Logothetis C., Sharma P.* CTLA-4 blockade increases IFNgamma-producing CD4+ICOShi cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Sep 30; 105(39): 14987-92. Doi: 10.1073/pnas.0806075105.

23. *Simeone E., Gentilcore G., Giannarelli D., Grimaldi A.M., Caraco C., Curvietto M., Esposito A., Paone M., Palla M., Cavalcanti E., Sandomenico F., Petrillo A., Botti G., Fulciniti F., Palmieri G., Queirolo P., Marchetti P., Ferraresi V., Rinaldi G., Pistillo M.P., Ciliberto G., Mozzillo N., Ascierto P.A.* Immunological and biological changes during ipilimumab treatment and their potential correlation with clinical response and survival in patients with advanced melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2014 Jul; 63(7): 675-83. Doi: 10.1007/s00262-014-1545-8.

24. *Kelderman S., Heemskerk B., van Tinteren H., van den Brom R.R., Hospers G.A., van den Eertwegh A.J., Kapiteijn E.W., de Groot J.W., Soetekouw P., Jansen R.L., Fiets E., Furness A.J., Renn A., Krzystanek M., Szallasi Z., Lorigan P., Gore M.E., Schumacher T.N., Haanen J.B., Larkin J.M., Blank C.U.* Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2014 May; 63(5): 449-58. Doi: 10.1007/s00262-014-1528-9.

25. *Anagnostou V., Smith K.N., Forde P.M., Niknafs N., Bhattacharya R., White J., Zhang T., Adleff V., Phallen J., Wali N., Hruban C., Guthrie V.B., Rodgers K., Naidoo J., Kang H., Sharfman W., Georgiades C., Verde F., Illei P., Li Q.K., Gabrielson E., Brock M.V., Zahnow C.A., Baylin S.B., Scharpf R.B., Brahmer J.R., Karchin R., Pardoll D.M., Velculescu V.E.* Evolution of Neoantigen Landscape during Immune Checkpoint Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Discov. 2017 Mar; 7(3): 264-76. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0828.

26. *Aguiar P.N., Jr., Santoro I.L., Tadokoro H., de Lima Lopes G., Filardi B.A., Oliveira P., Mountzios G., de Mello R.A.* The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. Immunotherapy. 2016; 8(4): 479-88. Doi: 10.2217/imt-2015-0002.

27. *Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A., Walsh L.A., Postow M.A., Wong P., Ho T.S., Hollmann T.J., Bruggeman C., Kannan K., Li Y., Elipenahli C., Liu C., Harbison C.T., Wang L., Ribas A., Wolchok J.D., Chan T.A.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. N Engl J Med. 2014 Dec 4; 371(23): 2189-99. Doi: 10.1056/NEJMoa1406498.

28. *Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhtman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmi B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science. 2015 Apr 3; 348(6230): 124-8. Doi: 10.1126/science.aaa1348.

29. *Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Huebner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A., Jr.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015 Jun 25; 372(26): 2509-20. Doi: 10.1056/NEJMoa1500596.

30. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laheru D., Donehower R., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A., Jr.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017 Jul 28; 357(6349): 409-13. Doi: 10.1126/science.aan6733.

31. *Ascierto M.L., Kmieciak M., Idowu M.O., Manjili R., Zhao Y., Grimes M., Dumur C., Wang E., Ramakrishnan V., Wang X.Y., Bear H.D., Marincola F.M., Manjili M.H.* A signature of immune function genes associated with recurrence-free survival in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2012 Feb; 131(3): 871-80. Doi: 10.1007/s10549-011-1470-x.

32. *Gnjatic S., Bronte V., Brunet L.R., Butler M.O., Disis M.L., Galon J., Hakansson L.G., Hanks B.A., Karanikas V., Khleif S.N., Kirkwood J.M., Miller L.D., Schendel D.J., Tanneau I., Wigginton J.M., Butterfield L.H.* Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy. J Immunother Cancer. 2017; 5: 44. Doi: 10.1186/s40425-017-0243-4.

33. *Topalian S.L., Taube J.M., Anders R.A., Pardoll D.M.* Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2016 May; 16(5): 275-87. Doi: 10.1038/nrc.2016.36.

34. *Van Allen E.M., Golay H.G., Liu Y., Koyama S., Wong K., Taylor-Weiner A., Giannakis M., Harden M., Rojas-Rudilla V., Chevalier A., Thai T., Lydon C., Mach S., Avila A.G., Wong J.A., Rabin A.R., Helmkamp J., Sholl L., Carter S.L., Oxnard G., Janne P., Getz G., Lindeman N., Hammerman P.S., Garraway L.A., Hodi F.S., Rodig S.J., Dranoff G., Wong K.K., Barbie D.A.* Long-term Benefit of PD-L1 Blockade in Lung Cancer Associated with JAK3 Activation. Cancer Immunol Res. 2015 Aug; 3(8): 855-63. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0024.

35. *Xu-Monette Z.Y., Zhou J., Young K.H.* PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas. Blood. 2018 Jan 4; 131(1): 68-83. Doi: 10.1182/blood-2017-07-740993.

36. *Li X., Nie J., Mei Q., Han W.D.* MicroRNAs: Novel immunotherapeutic targets in colorectal carcinoma. World J Gastroenterol. 2016 Jun 21; 22(23): 5317-31. Doi: 10.3748/wjg.v22.i23.5317.

37. *Cortez M.A., Ivan C., Valdecanas D., Wang X., Peltier H.J., Ye Y., Araujo L., Carbone D.P., Shilo K., Giri D.K., Kelnar K., Martin D., Komaki R., Gomez D.R., Krishnan S., Calin G.A., Bader A.G., Welsh J.W.* PDL1 Regulation by p53 via miR-34. J Natl Cancer Inst. 2016 Jan; 108(1). Doi: 10.1093/jnci/djv303.

38. *Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocha E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbe C., Charles J., Mihalcioiu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V.,*

Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22; 372(4): 320-30. Doi: 10.1056/NEJMoa1412082.

39. *Herbst R.S., Garon E.B., Kim D.W., Cho B.C., Gervais R., Perez-Gracia J.L., Han J.Y., Majem M., Forster M.D., Monnet I., Novello S., Gubens M.A., Boyer M., Su W.C., Samkari A., Jensen E.H., Kobie J., Piperdi B., Baas P.* Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2021 Oct; 16(10): 1718-32. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.001.

40. *Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csoszi T., Fulop A., Gottfried M., Peled N., Tafreshi A., Cuffe S., O'Brien M., Rao S., Hotta K., Vandormael K., Riccio A., Yang J., Pietanza M.C., Brahmer J.R.* Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol. 2019 Mar 1; 37(7): 537-46. Doi: 10.1200/JCO.18.00149.

41. *Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Cho B.C., Turna H.Z., Castro G., Jr., Srimuninnimit V., Laktionov K.K., Bondarenko I., Kubota K., Lubiniecki G.M., Zhang J., Kush D., Lopes G., Investigators K.-.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019 May 4; 393(10183): 1819-30. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.

42. *Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhaufl M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crino L., Blumenschein G.R., Jr., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22; 373(17): 1627-39. Doi: 10.1056/NEJMoa1507643.

43. *Gibney G.T., Weiner L.M., Atkins M.B.* Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. Lancet Oncol. 2016 Dec; 17(12): e542-e51. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30406-5.

44. *Naito T., Udagawa H., Sato J., Horinouchi H., Murakami S., Goto Y., Kanda S., Fujiwara Y., Yamamoto N., Zenke Y., Kirita K., Matsumoto S., Yoh K., Niho S., Motoi N., Ohe Y., Ishii G., Goto K.* A Minimum Of 100 Tumor Cells in a Single Biopsy Sample Is Required to Assess Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Predicting Patient Response to Nivolumab Treatment in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Carcinoma. J Thorac Oncol. 2019 Oct; 14(10): 1818-27. Doi: 10.1016/j.jtho.2019.06.019.

45. Tsao M.S., Kerr K.M., Dacic S., Yatabe Y., Hirsch F.R. Iaslc atlas of pd-l1 immunohistochemistry testing in lung cancer. Aurora, CO, USA: International Association for the Study of Lung Cancer; 2017: 128.

46. [*Schildhaus H.U.* Predictive value of PD-L1 diagnostics. Pathologe. 2018 Nov; 39(6): 498-519. (In Germ)] Doi: 10.1007/s00292-018-0507-x.

47. *Eckstein M., Erben P., Kriegmair M.C., Worst T.S., Weiss C.A., Wirtz R.M., Wach S., Stoehr R., Sikic D., Geppert C.I., Weyerer V., Bertz S., Breyer J., Otto W., Keck B., Burger M., Taubert H., Weichert W., Wullich B., Bolenz C., Hartmann A., Erlmeier F.* Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab. Eur J Cancer. 2019 Jan; 106: 234-43. Doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.007.

48. *Koppel C., Schwellenbach H., Zielinski D., Eckstein S., Martin-Ortega M., D'Arrigo C., Schildhaus H.U., Ruschoff J., Jasani B.* Optimization and validation of PD-L1 immunohistochemistry staining protocols using the antibody clone 28-8 on different staining platforms. Mod Pathol. 2018 Nov; 31(11): 1630-44. Doi: 10.1038/s41379-018-0071-1.

49. *Scheel A.H., Schafer S.C.* Current PD-L1 immunohistochemistry for non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2018 Mar; 10(3): 1217-9. Doi: 10.21037/jtd.2018.02.38.

50. *Scheel A.H., Baenfer G., Baretton G., Dietel M., Diezko R., Henkel T., Heukamp L.C., Jasani B., Johrens K., Kirchner T., Lasitschka F., Petersen I., Reu S., Schildhaus H.U., Schirmacher P., Schwamborn K., Sommer U., Stoss O., Tiemann M., Warth A., Weichert W., Wolf J., Buttner R., Ruschoff J.* Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer. Histopathology. 2018 Feb; 72(3): 449-59. Doi: 10.1111/his.13375.

51. *Subbiah V., Kurzrock R.* The Marriage Between Genomics and Immunotherapy: Mismatch Meets Its Match. Oncologist. 2019 Jan; 24(1): 1-3. Doi: 10.1634/theoncologist.2017-0519.

52. *Llosa N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Luber B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F.* The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. Cancer Discov. 2015 Jan; 5(1): 43-51. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0863.

53. *Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J.* Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. Nat Med. 2016 Nov; 22(11): 1342-50. Doi: 10.1038/nm.4191.

54. *Latham A., Srinivasan P., Kemel Y., Shia J., Bandlamudi C., Mandelker D., Middha S., Hechtman J., Zehir A., Dubard-Gault M., Tran C., Stewart C., Sheehan M., Penson A., DeLair D., Yaeger R., Vijai J., Mukherjee S., Galle J., Dickson M.A., Janjigian Y., O'Reilly E.M., Segal N., Saltz L.B., Reidy-Lagunes D., Varghese A.M., Bajorin D., Carlo M.I., Cadoo K., Walsh M.F., Weiser M., Aguilar J.G., Klimstra D.S., Diaz L.A., Jr., Baselga J., Zhang L., Ladanyi M., Hyman D.M., Solit D.B., Robson M.E., Taylor B.S., Offit K., Berger M.F., Stadler Z.K.* Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. J Clin Oncol. 2019 Feb 1; 37(4): 286-95. Doi: 10.1200/JCO.18.00283.

55. *Marcus L., Lemery S.J., Keegan P., Pazdur R.* FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2019 Jul 1; 25(13): 3753-8. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4070.

56. [*Tryakin A.A., Fedyanin M.Y., Tsukanov A.S., Shelygin Y.A., Pokataev I.A., Ignatova E.O., Khakimova G.G., Frolova M.A., Tjulandin S.A.* Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. Malignant tumours Russian Society of Clinical Oncology. 2019; 9(4): 59-69.(In Russ)].

57. *Mills A.M., Longacre T.A.* Lynch Syndrome Screening in the Gynecologic Tract: Current State of the Art. Am J Surg Pathol. 2016 Apr; 40(4): e35-44. Doi: 10.1097/PAS.0000000000000608.

58. *Shia J.* Evolving approach and clinical significance of detecting DNA mismatch repair deficiency in colorectal carcinoma. Semin Diagn Pathol. 2015 Sep; 32(5): 352-61. Doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.018.

59. *Gan C., Love C., Beshay V., Macrae F., Fox S., Waring P., Taylor G.* Applicability of next generation sequencing technology in microsatellite instability testing. Genes (Basel). 2015 Feb 12; 6(1): 46-59. Doi: 10.3390/genes6010046.

60. *Vanderwalde A., Spetzler D., Xiao N., Gatalica Z., Marshall J.* Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. Cancer Med. 2018 Mar; 7(3): 746-56. Doi: 10.1002/cam4.1372.

61. *Li K., Luo H., Huang L., Luo H., Zhu X.* Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. Cancer Cell Int. 2020; 20: 16. Doi: 10.1186/s12935-019-1091-8.

62. *Nosho K., Baba Y., Tanaka N., Shima K., Hayashi M., Meyerhardt J.A., Giovannucci E., Dranoff G., Fuchs C.S., Ogino S.* Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. J Pathol. 2010 Dec; 222(4): 350-66. Doi: 10.1002/path.2774.

63. *Maibach F., Sadozai H., Seyed Jafari S.M., Hunger R.E., Schenk M.* Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. Front Immunol. 2020; 11: 2105. Doi: 10.3389/fimmu.2020.02105.

64. *Nelson M.A., Ngamcherdtrakul W., Luoh S.W., Yantasee W.* Prognostic and therapeutic role of tumor-infiltrating lymphocyte subtypes in breast cancer. Cancer Metastasis Rev. 2021 Jun; 40(2): 519-36. Doi: 10.1007/s10555-021-09968-0.

65. *Geng Y., Shao Y., He W., Hu W., Xu Y., Chen J., Wu C., Jiang J.* Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-Analysis. Cell Physiol Biochem. 2015; 37(4): 1560-71. Doi: 10.1159/000438523.

66. *Wistuba-Hamprecht K., Martens A., Heubach F., Romano E., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M., Wong P., Mallardo D., Schilling B., Di Giacomo A.M., Khammari A., Dreno B., Maio M., Schadendorf D., Ascierto P.A., Wolchok J.D., Blank C.U., Garbe C., Pawelec G., Weide B.* Peripheral CD8 effector-memory type 1 T-cells correlate with outcome in ipilimumab-treated stage IV melanoma patients. Eur J Cancer. 2017 Mar; 73: 61-70. Doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.011.

67. *Melendez B., Van Campenhout C., Rorive S., Remmelink M., Salmon I., D'Haene N.* Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. Transl Lung Cancer Res. 2018 Dec; 7(6): 661-7. Doi: 10.21037/tlcr.2018.08.02.

68. *Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L., Creelan B., Horn L., Steins M., Felip E., van den Heuvel M.M., Ciuleanu T.E., Badin F., Ready N., Hiltermann T.J.N., Nair S., Juergens R., Peters S., Minenza E., Wrangle J.M., Rodriguez-Abreu D., Borghaei H., Blumenschein G.R., Jr., Villaruz L.C., Havel L., Krejci J., Corral Jaime J., Chang H., Geese W.J., Bhagavatheeswaran P., Chen A.C., Socinski M.A., CheckMate I.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Jun 22; 376(25): 2415-26. Doi: 10.1056/NEJMoa1613493.

69. *Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., Stephens P.J., Daniels G.A., Kurzrock R.* Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. Mol Cancer Ther. 2017 Nov; 16(11): 2598-608. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.

70. *Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D., Gay L., Ali S.M., Ennis R., Schrock A., Campbell B., Shlien A., Chmielecki J., Huang F., He Y., Sun J., Tabori U., Kennedy M., Lieber D.S., Roels S., White J., Otto G.A., Ross J.S., Garraway L., Miller V.A., Stephens P.J., Frampton G.M.* Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. Genome Med. 2017 Apr 19; 9(1): 34. Doi: 10.1186/s13073-017-0424-2.

71. *Kerr K.M., Hirsch F.R.* Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe? Arch Pathol Lab Med. 2016 Apr; 140(4): 326-31. Doi: 10.5858/arpa.2015-0522-SA.

© В.А. Чубенко, 2022
УДК 616-006.6-085:616-06
ББК 55.621-5 + 55.621-7
DOI: 10.31917/2302093

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

ЧЕГО ОСТЕРЕГАТЬСЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОТЕРАПИИ?

В.А. Чубенко

THE EMERGING FIELD OF CHECKPOINT INHIBITORS

В.А. Чубенко
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии солидных опухолей ГБУЗ «Спб КНпЦСВМП(о)».
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

V.A. Chubenko
Candidate of Medicine, head of chemotherapy department Saint-Petersburg Research and Clinical Center of specialized types of medical care (oncological).
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str., 68a Lit A.

Иммунотерапия, как новый метод лечения злокачественных опухолей, позволяет эффективно контролировать опухолевый рост. При этом длительность терапии, новый механизм действия препаратов и системный характер лечения приводят к возможному появлению специфических иммуноопосредованных осложнений, некоторые из которых могут быть фатальны. Тщательный мониторинг функциональных показателей, анализ факторов риска развития ИОНЯ, поиск предиктивных маркеров развития побочных эффектов позволят повысить эффективность иммунотерапевтического лечения онкологических больных. Перспективой является разработка методов профилактики на основе углубленного понимания механизмов нарушения толерантности иммунной системы.
Ключевые слова: *иммунотерапия, побочные эффекты, предиктивные маркеры.*

Immunotherapy as a new method allows effective control of the tumor growth. At the same time, the continuous treatment and the novel mechanism of action leads to the possible appearance of the specific immune-mediated adverse events, some of which can be fatal. Functional tests, analysis of the risk factors for the development of the complications, the search for the predictive markers will improve the effectiveness of immunotherapy. The perspective is the development of the prophylaxis based on in-depth understanding of the immune tolerance disorders.
Key words: *immunotherapy, adverse events, predictive markers.*

За последнее десятилетие иммунотерапевтический метод лечения занял лидирующую позицию в практике онколога. В клинических рекомендациях лавинообразно нарастает число показаний к применению ингибиторов контрольных точек (ИКТ) [1]. На сегодняшний день научные исследования данного подхода не обходят без внимания практически все солидные и гематологические новообразования. Почему это происходит? Безусловно, это связано с возможностью излечения ряда диссеминированных опухолей, либо достижением длительного контроля над злокачественным ростом, что прежде редко наблюдалось на фоне традиционной химио- или таргетной терапии [1]. Идея назначения ИКТ заключается в возможной активации иммунной системы, которая позволит распознать, а затем и уничтожить чужеродные опухолевые клетки. Подобный механизм действия реализуется в «иммунологическом синапсе», либо на этапе обучения Т-клеток иммунной системы, либо уже непосредственно при взаимо-

действии цитотоксических лимфоцитов с опухолью. Основной мишенью первого этапа является белок/рецептор – Т-лимфоцит связанный антиген 4 (CTLA-4), ингибиторами которого являются ипилимумаб и тремелимумаб. Целью же эффекторного этапа является система лиганда клеточной гибели (PD-1/PD-L1). К ингибиторам PD-1 относятся пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб, семиплимаб. Блокаторами PD-L1 являются атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб. Таким образом, снятие негативного регуляторного блока приводит к реализации эффекта иммунотерапии.

Особенностью является тот факт, что система негативной регуляции CTLA-4 и PD-1/PD-L1 работает не только в случае развития опухолевого процесса, но и в физиологических условиях для самозащиты организма от ауто-реактивных Т-клеток иммунной системы, предотвращая развитие аутоиммунных заболеваний [2]. Кроме того, описана роль указанных сигнальных путей в онтогенезе организма. Для иллюстрации, впервые Tivol E. и соавт., продемонстрировали, что у мышей с потерей гена CTLA-4 отмечена гиперпролиферация лимфоцитов, диффузная лимфаденопатия и смерть через 3–4 недели после рождения из-за миокардита и панкреатита [3]. Nishimura H. и соавт., провели серию экспериментов, в которых показали, что у мышей с дефектом гена PD-1 отмечается пролиферация клеток как лимфоидного, так и миелоидного ряда, спленомегалия и кардиомиопатия [4]. Полиморфизм CTLA-4 и PD-1/PD-L1 при аутоиммунных заболеваниях представлен в таблице 1 [5]. В этой связи становится понятным возможный универсальный механизм развития и спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ).

Интересно отметить, что ряд ИОНЯ имеют схожую клиническую картину с аутоиммунными болезнями.

В чем особенности ИОНЯ? Результаты проведенных клинических исследований указывают, что ИКТ имеют более благоприятный профиль безопасности, с точки зрения степени тяжести (1–5), по сравнению с традиционной химио- или таргетной терапией [6, 7]. Однако клиническая картина, время начала осложнений, скорость развития, вовлеченность различных органов и исход ИОНЯ могут быть весьма вариабельными. Механизм развития подобных побочных эффектов связан с неспецифической активацией иммунной системы. Анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1 ингибиторы подавляют активность CD4+CD25+ регуляторных клеток, повышают число CD17+ лимфоцитов и продукцию цитокинов (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ12/23) [1, 8]. Происходит индукция перекрестной активности противоопухолевых цитотоксических Т-клеток и антигенов нормальных тканей, что приводит к выработке аутоантител, повреждению здоровых органов и развитию аутоиммунных заболеваний [9, 10].

Таким образом, подавление универсальной защиты нормальных тканей от собственного воздействия иммунной системы организма на фоне применения ИКТ приводит к возможным ИОНЯ, которые носят системный характер и затрагивают практически все системы организма [2]:

– Кожа, мягкие ткани, кости
– Желудочно-кишечный тракт
– Печень
– Эндокринная система
– Центральная и периферическая нервная система
– Органы зрения
– Поджелудочная железа
– Костный мозг
– Мочевыделительная система
– Сердечно-сосудистая система
– Дыхательная система

К особенностям ИОНЯ, которые важны для клинической практики, относятся: 1) новый по сравнению с традиционной химиотерапией механизм развития; 2) системный характер побочных эффектов; 3) раннее распознавание и начало терапии снижает риск жизнеугрожающей токсичности; 4) необходим поиск альтернативных причин токсичности (например, гепатотоксичность или неврологическая токсичность вследствие препаратов, прогрессирования опухоли или инфекции!); 5) при клинически значимой токсичности (3 степень и более) треть больных нуждается в ОРИТ; 6) при клинически значимой токсичности возрастает риск фатальных осложнений [11].

Таблица 1.

Полиморфизм CTLA-4 и PD-1/PD-L1 при аутоиммунных заболеваниях

Аутоиммунные заболевания	Полиморфизм	Этническая группа
Тиреоидит, болезнь Хашимото	CTLA-4	Европейцы
Сахарный диабет	CTLA-4	Европейцы, азиаты
Болезнь Крона	CTLA-4	Европейцы
Миастения	CTLA-4	Латиноамериканцы
Системная красная волчанка	CTLA-4, PD-1	Азиаты, европейцы, мексиканцы
Ревматоидный артрит	CTLA-4, PD-1	Европейцы, азиаты
Болезнь Аддисона	CTLA-4	Европейцы

Как часто развиваются подобные ИОНЯ? В недавно опубликованном мета-анализе, включающем 147 клинических исследований, более 23 000 больных и 11 ИКТ, которые назначались для лечения различных злокачественных опухолей, частота ИОНЯ любой степени тяжести составила 82,7% для анти-CTLA-4, 71,9% для анти-PD-1 и 58,9% для анти-PD-L1 ингибиторов, соответственно [12]. При этом клинически значимая токсичность (3-5 степени) наблюдалась у каждого 5 больного независимо от типа препарата. Частота ИОНЯ на фоне применения различных классов ИКТ представлена в таблице 2.

При этом из 31059 больных у 613 (2%) были зарегистрированы фатальные осложнения [11]. Наиболее частые смертельные осложнения, характерные для ингибиторов CTLA-4 – колит (70%, смертность до 5%); для анти-PD-1/PD-L1 ингибиторов – пульмонит (35%, смертность до 12%), гепатит (22%, смертность до 15%), нейротоксичность (15%, смертность до 10%) [11, 13]. Интересно отметить, что наибольшая смертность (до 39,7%) встречается при развитии миокардита[13].

В одной из недавних работ была опубликована вероятность госпитализации в ОРИТ больных на фоне ИКТ (табл. 3)[13].

Чем определяется профиль токсичности ИКТ? Профиль ИОНЯ у больного зависит от органа, который проявляет *аутоиммуноподобную активность* (например, гипотиреоз возникает вследствие применения анти-PD-1 ингибитора на фоне высокого титра антитиреоидных антител) [9]. Кроме того, еще одной из причин является *антигенная мимикрия* опухолевой клетки и нормальной ткани. Например, при лечении немелколеточного рака легкого анти-PD-1 препаратом проанализировали Т-клеточный рецептор в опухолевой ткани и коже, где зарегистрировали аутоиммунный дерматит. Он оказался идентичен[9]. Важную роль играют и *титр цитокинов* как до начала лечения, так и на фоне терапии. В 1 клиническом исследовании и повторяющихся трансляционных исследованиях упоминается роль ИЛ-17 как основного индуктора иммуноопосредованного колита на фоне анти-CTLA-4 ингибиторов [9, 14]. Интересно отметить, что в качестве механизма развития ИОНЯ могут принимать участие микробиота толстой кишки и вирусы [1, 10]. При этом, безусловно, профиль токсичности варьирует от вида, дозы и последовательности введения применяемого ИКТ. Ингибиторы CTLA-4 чаще вызывают колит, гипофизит, дерматит, реже – пульмонит, гипотиреоз, миалгии и артралгии [10].

Регистрация ИОНЯ, как правило, происходит в течение нескольких недель (кожная токсичность) или месяцев (эндокринопатии) после начала терапии. Побочные эффекты, возникающие во время лечения ИКТ, называются острыми; возникающие после окончания лечения – отсроченными; а сохраняющиеся через 12 недель после прекращения лечения – хроническими [10]. К числу ИОНЯ, которые могут стать хроническими, относятся эндокринопатии, артриты, сухость кожи, нейротоксичность и офтальмогическая патология. Побочные эффекты со стороны висцеральных органов, например, колит, имеют гораздо меньшую вероятность стать хроническими [1, 9].

Очевидно, что профилактика подобных осложнений будет связана с пониманием механизмов возникновения ИОНЯ в каждом конкретном случае.

Таблица 2.

Частота ИОНЯ для различных классов ИКТ

Название	Токсичность, %	3-5 степень, %
Авелумаб	44,5	5,9
Дурвалумаб	66,6	13,4
Атезолизумаб	68,7	14,4
Пембролизумаб	67,2	16,5
Ниволумаб	76,3	15,7
Ипилиммумаб	82,2	28,2
Тремелимумаб	86,8	22

Таблица 3.

Вероятность госпитализации в ОРИТ на фоне ИКТ

Препарат, число больных	Вероятность госпитализации в ОРИТ, %
Всего (98)	25,5
Ниволумаб+ипилимумаб (42)	47,6
Ниволумаб (48)	8,3
Ипилимумаб (8)	12,5

Какие факторы риска развития ИОНЯ? На сегодняшний день, в связи с активным переходом от исследований иммунотерапевтических препаратов в реальную клиническую практику, мы расширяем наши знания об эффективности данного вида терапии, возможных предиктивных маркерах, а также о профилактике и лечении ИОНЯ. Безусловно, клиницисту важно понимать, у кого из больных выше риск развития подобных осложнений. Выделяют 3 группы факторов риска развития ИОНЯ:

1) характеристика больного (демографические данные, анамнез, сопутствующая патология, прием дополнительных препаратов, социальный статус);

2) характеристика опухоли (локализация, гистологическое исследование);

3) характеристика препарата [15].

Основные факторы риска развития ИОНЯ представлены в таблице 4 [15].

Помимо клинических параметров, позволяющих прогнозировать развитие ИОНЯ, на сегодняшний

Таблица 4.

Факторы риска развития ИОНЯ

Фактор		**Описание**
Характеристика больного	Демографические данные и социальный статус	Возраст менее 60 лет
		Мужской пол (PD-1/PD-L1)
		Женский пол (CTLA-4)
		ECOG 2 и более
		Курение 50 лет и более либо курильщик в настоящее время
		ИМТ более 23 кг/м^2
		Саркопения
		Низкая мышечная масса
	Сопутствующая патология	Аутоиммунные заболевания
		Аллергия (пищевая, лекарственная, контраст)
		Заболевания легких (интерстициальная болезнь легких, астма, ХОБЛ, облучение легких)
		Артериальная гипертензия
		ИБС, СН, острый коронарный синдром
		Хроническая болезнь почек (КК менее 30 мл/мин.)
	Сопутствующая терапия	Ингибиторы протонной помпы и НПВС
		Диуретики
		Антрациклины, HER2-ингибиторы, анти-VEGF
		Антибиотики
		Дефицит витамина Д
		Вакцина от гриппа
Характеристика опухоли	Не зависит от локализации или гистологического подтипа	Более 2 метастатических очагов
		Высокая мутационная нагрузка
	Меланома	Диарея, сыпь, зуд, колит
		Низкий риск пульмонита
	Рак молочной железы	3,1% фатальных осложнений
	Гематология	Дерматит и гепатит
Характеристика препарата	Анти-CTLA-4	Высокий риск в комбинации с анти-CTLA-4
		Колит, гипофизит, сыпь
	Анти-PD-1	Пульмонит, артралгии, витилиго, гипотиреоз
	Для всех	Высокий риск в комбинации с хт

день активно изучаются и предиктивные биомаркеры [15]. К ним относятся показатели клинического анализа крови, уровень цитокинов, наличие аутоантител, белковый состав, HLA генотип, характеристика микробиоты, показатели ЭКГ, уровень калпротектина и лактоферрина [15]. К сожалению, представленные данные крайне многообразны, дублируют друг друга, могут быть связаны с различными другими причинами, а не только с применением ИКТ, что, в конечном счете, затрудняет их широкое применение в клинической практике с целью прогнозирования развития ИОНЯ.

Как контролировать побочные эффекты на фоне ИКТ? В арсенале онколога в качестве методов борьбы с возможными ИОНЯ имеются брошюры фармацевтических компаний-производителей ИКТ, а также варианты клинических рекомендаций различных международных онкологических сообществ (ESMO, ASCO, RUSSCO, SITC, MASCC и др.). Особенностями являются следующие данные:

– рекомендации базируются на похожих подходах лечения аутоиммунных болезней и осложнений, возникающих при трансплантации органов;

– эмпирический принцип (нет рандомизированных исследований);

– основаны на предполагаемом механизме действия ингибиторов контрольных точек.

Основные принципы лечения представлены в таблице 5 [9-11].

Безусловно, по мере накопления опыта применения ИКТ в клинической практике, нарастает настороженность онколога к появлению того или иного класса осложнений. Однако в ряде случаев сложно принять самостоятельно решение о выборе правильного метода терапии ИОНЯ. В каких же ситуациях требуется консультация специалистов смежных специальностей? Это регистрация 3–4 степень токсичности:

– кожная – вопрос о необходимости биопсии кожи;

– желудочно-кишечная – если не купируется в течение 5–7 дней;

– гепатотоксичность – если не купируется в течение 5–7 дней;

– эндокринопатия – всегда!

– панкреатит – при симптомах (исключение хирургической патологии);

– легочная – всегда!

– неврологическая – всегда!

– почечная – при рефрактерности в течение 5–7 дней [1].

Оправдано ли повторное назначение ИКТ после возникновения ИОНЯ и к чему это приведет? К сожалению, убедительно ответить на этот вопрос достаточно сложно в связи с отсутствием доказательной базы. Проведенные исследования гетерогенны и малочисленны. Однако некоторые из них демонстрируют тот факт, что в случае отмены ИКТ при развитии ИОНЯ 2 и более степени, при повторном его назначении подобная клинически значимая токсичность возникает у 70% больных. При этом у трети больных может быть зарегистрирован новый вид тяжелых осложнений [7]. Чаще всего это относится к желудочно-кишечной и эндокринной патологии. Интересно отметить, что в такой ситуации кинетика проявления побочных эффектов ускоряется практически в 2 раза (в среднем с 15 до 9 недель) [7].

Оптимальное время возобновления ИКТ после купирования побочных симптомов также неясно. Если мы предполагаем схожесть ИОНЯ с аутоиммунными заболеваниями, то потеря толерантности к собственным тканям организма наблюдается за долгое время (до 2-х лет) до клинической манифестации болезни. В этой связи быстрое развитие (в течение нескольких недель) ИОНЯ на фоне применения ИКТ дает основание полагать наличие аутоиммунного фона в том или

Таблица 5.

Принципы лечения ИОНЯ

Степень токсичности	Принцип лечения
1	Наблюдение
2	Временное прекращение терапии
3–4	Иммуносупрессия: – Системные кортикостероиды (1–2 мг/кг длительно внутрь) – Инфликсимаб (анти-TNF-alfa) – при колитах – лучше раньше – Микофенолат – Такролимус (MTOR-ингибиторы) – Эфферентные методы – плазмаферез, глобулины – Анти-ИЛ-17 АТ (колит) – Анти-ИЛ-6 (пульмонит, колит, панкреатит) – Анти-интегрины (ведолизумаб) – Анти-CD20 (ритуксимаб – неврологические осложнения)

ином органе без внешних признаков. Он проявляется активацией и амплификацией предсуществующих аутоиммунных клеток. Среднее время возобновления применения ИКТ составляет от 14 дней до 60 недель [7]. Возможным драйвером для этого могут быть показатели биомаркеров, например, калпротектина или лактоферрина после перенесенного иммуноопосредованного колита. На сегодняшний день ряд клинических рекомендаций допускают повторное применение ИКТ после перенесенного осложнения в случае его купирования до 1 степени и тщательного мониторинга функциональных показателей.

Таким образом, появление нового класса противоопухолевых препаратов, таких как ИКТ, привело к возможному излечению и длительному контролю опухолевого роста у ряда больных с диссеминированными злокачественными новообразованиями. Однако с другой стороны новый механизм действия, регулирующий функцию иммунной системы организма, системный характер возможных осложнений, а также кинетика их проявлений подразумевают необходимость тщательного мониторинга побочных явлений. При этом ряд ИОНЯ могут быть фатальными. Безусловно, основа терапии клинически значимых осложнений заключается в иммуносупрессии и носит длительный хронический характер. В качестве перспективных направлений контроля ИОНЯ являются поиск предиктивных факторов и разработка методов профилактики на основании тщательного изучения механизмов развития данных осложнений.

Список литературы

1. *Johnson D., Nebhan C., Moslehi J.* Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity // Nat Rev Clin Oncol. – 2022. – V. 19. – P. 254–267.

2. *König D., Läubli H.* Mechanisms of Immune-Related Complications in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors // Pharmacology. – 2021. – V. 106. – P. 123–136.

3. *Tivol E. et al.* Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4 // Immunity. – 1995. – V. 3. – P. 541–547.

4. *Nishimura H., et al.* Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice // Science. – 2001. – V. 291. – P. 319–322.

5. *Michot J., et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review // Eur J Cancer. – 2016. – V. 54. – P. 139–148.

6. *Xu C., et al.* Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis // BMJ. – 2018. – V. 363. – P. k4226.

7. *Allouchery M., et al.* Safety of Immune Checkpoint Inhibitor Resumption after Interruption for Immune-Related Adverse Events, a Narrative Review // Cancers (Basel). – 2022. – V. 14. – P. 955.

8. *Henderson Berg M., Del Rincón S. & Miller, W.H.* Potential therapies for immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibition: from monoclonal antibodies to kinase inhibition // J Immunother Cancer. – 2022. – V. 10. – e003551.

9. *Gumusay O., Callan J. & Rugo H.S.* Immunotherapy toxicity: identification and management // Breast Cancer Res Treat. – 2022. – V. 192. – P. 1–17.

10. *Poto R., et al.* Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events // Front Immunol. – 2022. – V. 13. – P. 804597.

11. *Teimouri A., Minard L., Scott S., Daniels A. & Snow S.* Real-World Adherence to Toxicity Management Guidelines for Immune-Related Adverse Events // Curr Oncol. – 2022. – V. 29. – P. 3104–3117.

12. *Song P., Zhang D., Cui X. & Zhang L.* Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients // Thorac Cance. – V. 2022. – V. 11. – P. 2406–2430.

13. *Wang D.Y., et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Oncol. – 2018. – V. 4. – P. 1721–1728.

14. *Westdorp H., et al.* Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Colitis // Front Immunol. – 2021. – V. 12. – P. 768957.

15. *Chennamadhavuni A., Abushahin, L., Jin, N., Presley, C. J. & Manne, A. Risk* Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors // Front Immunol. – 2022. – V. 13. – P. 779691.

Reference

1. *Johnson D., Nebhan C., Moslehi J.* Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. Nat Rev Clin Oncol. 2022; 19: 254–267.

2. *König D., Läubli H.* Mechanisms of Immune-Related Complications in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Pharmacology. 2021; 106: 123-136.

3. *Tivol E. et al.* Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. Immunity. 1995; 3: 541-547.

4. *Nishimura H., et al.* Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. Science. 2001; 291: 319-322.

5. *Michot J., et al.* Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. Eur J Cancer. 2016; 54: 139-148.

6. *Xu C., et al.* Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2018; 363: k4226.

7. *Allouchery M., et al.* Safety of Immune Checkpoint Inhibitor Resumption after Interruption for Immune-Related Adverse Events, a Narrative Review. Cancers (Basel). 2022; 14: 955.

8. *Henderson Berg M., Del Rincón S. & Miller, W.H.* Potential therapies for immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibition: from monoclonal antibodies to kinase inhibition. J Immunother Cancer. 2022; 10: e003551.

9. *Gumusay O., Callan J. & Rugo H.S.* Immunotherapy toxicity: identification and management. Breast Cancer Res Treat. 2022; 192: 1-17.

10. *Poto R., et al.* Holistic Approach to Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events. Front Immunol. 2022; 13: 804597.

11. *Teimouri A., Minard L., Scott S., Daniels A. & Snow S.* Real-World Adherence to Toxicity Management Guidelines for Immune-Related Adverse Events. Curr Oncol. 2022; 29: 3104-3117.

12. *Song P., Zhang D., Cui X. & Zhang L.* Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. Thorac Cance. 2022; 11: 2406-2430.

13. *Wang D.Y., et al.* Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018; 4: 1721-1728.

14. *Westdorp H., et al.* Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Colitis. Front Immunol. 2021; 12: 768957.

15. *Chennamadhavuni A., Abushahin, L., Jin, N., Presley, C. J. & Manne, A. Risk* Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. Front Immunol. 2022; 13: 779691.

© А.Э. Аккалаева, 2022
УДК [616.34-006.6+616.24-006.6]:616-089
ББК 55.621-5
DOI: 10.31917/2302100

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР)

А.Э. Аккалаева, В.В. Клименко, А.А. Аванесян, В.В. Егоренков, А.А. Богданов, В.М. Моисеенко

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

POSSIBILITIES OF INTRALUMINAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN ONCOLOGY (REVIEW)

А.Э. Аккалаева
Врач отделения эндоскопии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

В.В. Клименко
Младший научный сотрудник. ORCID: 0000-0002-6234-0604

А.А. Аванесян
Кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии.

В.В. Егоренков
Кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части. ORCID: 0000-0002-3473-2053.

А.А. Богданов
Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе. ORCID: 0000-0002-7887-4635.

В.М. Моисеенко
Профессор, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». ORCID: 0000-0003-4807-7915.

A.E. Akkalaeva
Doctor of the endoscopy department, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). Saint-Petersburg, Russia, 197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str. 68a Lit A.

V.V. Klimenko
Junior researcher. ORCID: 0000-0002-6234-0604.

A.A. Avanesyan
PhD, MD, Head of the endoscopy department.

V.V. Egorenkov
PhD, MD, Deputy Director for Medicine. ORCID: 0000-0002-3473-2053

A.A. Bogdanov
PhD, Deputy director for science. ORCID: 0000-0002-7887-4635.

V.M. Moiseyenko
Professor, MD, Director, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological). ORCID: 0000-0003-4807-7915.

В связи с высокой частотой выявления неоперабельных опухолей желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы существует потребность в паллиативных методах восстановления проходимости данных органов. Также такая потребность есть в случаях невозможности эндоскопического удаления при опухолях I стадии. Фотодинамическая терапия является перспективным методом лечения рака пищевода и немелкоклеточного рака легкого; но несмотря на это, она пока не получила широкого распространения во всем мире. В настоящей работе на основе литературных данных рассматривается эффективность, безопасность и возможность применения эндоскопической фотодинамической терапии в качестве вспомогательной или основной терапии при ранних и неоперабельных опухолях органов желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы.

***Ключевые слова**: опухолевый стеноз, фотодинамическая терапия, эндоскопия, ранний рак, фотосенсибилизаторы.*

High incidence of inoperable tumors of the gastrointestinal tract and respiratory system are required the palliative methods to restore the patency of these organs. There is also a need in case of endoscopic treatment for the I stage tumors is not possible. Photodynamic therapy is a promising method for the treatment of esophageal cancer and non-small cell lung cancer; however, despite this fact, it is still not widely used worldwide. In this article based on the literature data we review the effectiveness, safety and possibility of using endoscopic photodynamic therapy as an complementary or primary therapy for early and inoperable tumors of the gastrointestinal tract and respiratory system.

Key words: *tumor stenosis, photodynamic therapy, endoscopy, early cancer, photosensitizers.*

Введение

Ведение больных с неоперабельной опухолью органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и дыхательной системы (ДС) должно максимально улучшать качество жизни, включая применение методик специфического лечения. Одним из самых частых осложнений является опухолевый стеноз, который мешает самостоятельному питанию при поражении ЖКТ и дыханию, если распространяется на крупные бронхи. Современные методы терапии – такие как эндоскопическое стентирование (ЭС) и эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция (ЭАПК), – помогают успешно разрешить данную проблему, но имеют ряд недостатков. Для ЭС характерно развитие осложнений в виде кровотечений (10%), формирования свищей и перфораций (1%), миграции стента (2,7%–35%, в зависимости от локализации опухоли и покрытия стента), прорастания опухоли в стент при локальном прогрессировании (1,5–19%), обструкции стента пищей (1–4%) и др. [1] Также случается, что ЭС применять нельзя: например, если опухоль распространена локально. А ЭАПК применима лишь при наличии экзофитного компонента опухоли. Формирование гастро-, энтеро- и колостом существенно снижает качество жизни. Значительно расширяет возможности современной онкологии метод фотодинамической терапии (ФДТ). Основным механизмом цитотоксического действия ФДТ является прямое воздействие на опухолевые клетки синглетного кислорода, который образуется в результате локального лазерного облучения опухолевой ткани с накопленным фотосенсибилизатором.

Фотосенсибилизаторы

Фотосенсибилизаторы – это природные или синтетические молекулярные соединения, которые способны проникать и накапливаться в биологических тканях (клетках). При воздействии светового (в случае современной ФДТ – лазерного) излучения определенной длины волны на фотосенсибилизатор происходит его переход в возбужденное (триплетное) состояние с последующей передачей энергии молекулам кислорода. При этом молекулы кислорода, находящиеся исходно в триплетном состоянии, переходят при близком контакте с молекулами фотосенсибилизатора в синглетное состояние, обладающее повышенной реакционной способностью, т. е. становятся активными окислителями. Также могут образовываться и другие активные формы кислорода – ионы, свободные радикалы, перекиси. Синглетный кислород окисляет биомолекулы, приводя к их деградации, что в итоге приводит к гибели опухолевых клеток при ФДТ. Эффективность генерации синглетного кислорода зависит от концентрации фотосенсибилизатора, оксигенации ткани и интенсивности лазерного излучения.

В настоящее время в клинической практике применяется целый ряд фотосенсибилизаторов, различающихся физико-химическими, фармакологическими характеристиками и стоимостью [2–4]. Фотосенсибилизаторы первого поколения являются производными гематопорфирина, имеют небольшой коэффициент экстинкции, максимум возбуждения 630 нм и длительный период кожной фототоксичности. Излучение с такой длиной волны обладает малой эффективной глубиной проникновения в биологическую ткань (порядка 3 мм), поэтому для эффективной доставки энергии в более глубокие ткани необходимо применение высоких доз облучения. Фотосенсибилизаторы второго поколения на основе хлоринов, фталоцианинов, 5-аминолевулиновой кислоты, частично компенсируют указанные недостатки предшественников. Например, для фотосенсибилизаторов на основе хлорина е6 значимым преимуществом является увеличенный коэффициент экстинкции и сдвиг максимума возбуждения до 662 нм. Излучение с такой длиной волны уже имеет эффективную глубину проникновения в биологическую ткань 5–7 мм.

В настоящее время в Российской Федерации являются официально разрешенными к клиническому применению следующие фотосенсибилизаторы: Фотодитазин® (действующее вещество: хлорина Е6 димеглюмин), Радахлорин® (действующее вещество: натриевые солей хлорина е6, хлорина р6, пурпурина 5), Фотолон® (действующее вещество: тринатриевая соль Хлорина Е6), Фотосенс® (действующее вещество: гидроксиалюминия трисульфофталоцианин), Аласенс® (действующее вещество: 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорид).

Одним из способов улучшения эффективности ФДТ может являться создание новых фотосенсибилизаторов, имеющих сдвинутый в инфракрасную область максимум спектра поглощения, либо таргетная доставка фотосенсибилизаторов в опухолевые клетки. В частности, возможно создание опухоль-специфичных рецепторных препаратов на основе фотосинтетических платформ наноносителей, которые

способствуют активному поглощению и абсорбции фотосенсибилизаторов в опухолевых клетках, приводя к усилению эффекта терапии [5].

Но более важным параметром, определяющим эффективность ФДТ вне зависимости от типа фотосенсибилизатора, на наш взгляд является контроль концентрации кислорода в опухолевой ткани. Мониторинг оксигенации опухолевой ткани во время сеанса ФДТ, осуществляемый путем измерения парциального давления кислорода или определения уровня маркеров гипоксии, может быть использован, чтобы избежать облучения участков опухоли вхолостую. Кроме того, фракционирование дозы облучения во время сеанса путем управления периодами облучения и теневыми промежутками может способствовать повторной перфузии кислорода в тканях, а это компенсирует кислородное истощение, вызываемое фотохимическими реакциями [6–8].

Клиническое применение эндоскопической внутрипросветной ФДТ у больных неоперабельным раком органов ЖКТ и ДС

На сегодняшний день в литературе представлены результаты исследований эффективности применения эндоскопической ФДТ как для паллиативного, так и для радикального лечения опухолей.

ФДТ в лечении рака пищевода

Yano T. и соавторы оценили результаты фотодинамической терапии у 25 пациентов с опухолью пищевода после химиолучевой и лучевой терапии [9]. В качестве фотосенсибилизатора использовали талапорфин (моно-L-аспартил хлорин e6) в дозе 40 мг/м^2. Облучение проводили диодным лазером с длиной волны 664 нм и дозой облучения 100 Дж/см^2 при плотности мощности 150 мВт/см^2. Частота локального полного ответа составила 88,5% (95% ДИ: 69,8–97,6%). Средний период наблюдения за пациентами составил 8,4 месяца. У 6 пациентов средний безрецидивный период составил до 14 месяцев. Метастазирование в регионарных лимфоузлах, а также отдаленное метастазирование развилось у 4 пациентов в течение 3–4 месяцев. При выполнении теста на светочувствительность у 18 больных (69,2%) фототоксичная реакция кожи прекратилась через неделю после введения талапорфина, у остальных 7 больных (30,8%) – через две недели. Самыми распространенными токсическими эффектами, связанными с ФДТ, были боли в пищеводе в 14 случаях (53,8%), лихорадка – в 8 (30,8%). Летальных исходов, связанных с методикой лечения и прогрессированием заболевания, выявлено не было.

В 2008 г. Е.В. Филоненко и соавторы представили исследование эффективности метода фотодинамической терапии при лечении рака пищевода [10]. В период с 1992 по 2006 г. в Московского НИИ онкологии им. Герцена 48 пациентам с ранним раком пищевода T1N0M0 была проведена эндоскопическая ФДТ. В результате терапии полный регресс наблюдали в 77% случаев, частичный регресс – в 23%. Срок наблюдения составил 3–11 лет. Медиана выживаемости составила 4,59 года. Авторы исследования делают заключение о том, что метод ФДТ может быть успешно применим при лечении рака пищевода на ранних стадиях и может стать альтернативой хирургическому лечению, особенно у пациентов с серьезными сопутствующими патологиями.

В 2012 г. J. Lindenmann и соавт. представили результаты ретроспективного исследования для 248 пациентов с неоперабельной опухолью пищевода, осложненной дисфагией, и сравнили результаты комбинированного паллиативного лечения ФДТ с химиотерапией и химиолучевой терапией. Было показано, что медиана выживаемости у пациентов, получавших сочетанное с ФДТ лечение, составила 50,9 месяцев против 17,3 месяцев для лечения без ФДТ [11].

Тот факт, что на сегодняшний день внутрипросветная ФДТ не является методом выбора при лечении ранних раков органов ЖКТ, обусловлен тем, что существуют более радикальные техники: такие, как эндоскопическая резекция слизистой и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое. Частота отсутствия рецидива в течение пяти лет при эндоскопической резекции слизистой составляет 82,5%, а при при эндоскопической диссекции в подслизистом слое 82–100% (в зависимости от степени инвазии) [12, 13].

В то же время B. Overholt и соавторы в исследовании 2005 г. сравнили эффективность ФДТ при лечении дисплазии слизистой пищевода и внутрислизистой аденокарциноме и показали, что при дисплазии легкой степени полный регресс может быть достигнут в 93%, при тяжелой степени в 78%, а при внутрислизистой аденокарциноме в 44% случаев [14].

В работе А. Туманиной и соавторов было представлено исследование, проведенное в Российском Приморском краевом онкологическом диспансере с 2014 по 2016 г. В него были включены 17 пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком пищевода протяженностью от 2 см до 5 см, осложненным дисфагией III степени [15]. Чтобы устранить дисфагию, больным проводили сеанс эндоскопической ФДТ, используя фотосенсибилизатор Радахлорин в дозе 0,6–0,8 мг/кг и дозу облучения 150–300 Дж/см^2. Лазерное излучение подводили через оптоволокно с цилиндрическим диффузором длиной 1–5 см. Расширение просвета пищевода до диаметра 1 см и более наблюдали у 2 (11,8%) пациентов, дисфагия полностью купировалась клинически. Восстановление просвета до диаметра 0,6–0,8 см отмечалось у 14 (82,4%) пациентов – они смогли питаться кашицеобразной или жидкой пищей. Только в 1 (5,8%) случае диаметр просвета оставался прежним, и характер питания больного не изменился. 7-ми (41,2%) пациентам с частичным эффектом было выполнено дальнейшее

ЭС опухолевого стеноза. У 5 (29,4%) пациентов с изначальной дисфагией III степени и локализацией опухоли в верхней трети пищевода при невозможности ЭС частичный эффект поддерживался повторными курсами ФДТ с периодом наблюдения от 3 месяцев до 2 лет.

В работе D. Kohoutova и соавторов были представлены результаты исследования, проводимого в период с 2006 по 2009 г. в University College London Hospital (UCLH). В нем приняли участие 64 пациента с диагнозом пищевод Барретта [16]. Больные были на разделены 2 группы. В 34 случаях в качестве фотосенсибилизатора использовалась 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) и в 30 – Фотофрин (порфимер натрия). Из исследования по разным причинам были исключены по 3 пациента из каждой группы. С учетом того, что максимальная протяженность облучения составила 6 см, участки метаплазии были стратифицированы по количеству необходимых сегментов. В общей сложности 17 пациентов из группы 5-АЛК имели один сегмент лечения, а 14 пациентов – двойной сегмент (>6 см) лечения. Из группы Фотофрина у 14 пациентов отмечалось по одному сегменту, а у 13 пациентов – по два сегмента. По гистологическим данным у всех пациентов наблюдалась высокая степень дисплазии. Применяли два протокола лечения, ранее представленных в работе Dunn J. и соавторов [17].

Медиана наблюдения после завершения лечения ФДТ составила 67 месяцев (2–111 месяцев). При первом контрольном эндоскопическом исследовании отмечалось статистически значимая разница между группами в отношении полного исчезновения кишечной метаплазии, 5-АЛК: 17 из 31 (55%) в группе 5-АЛК против 6 из 27 (22%) в группе Фотофрина. Однако существенной разницы в полном ответе по поводу лечения дисплазии не было: 20 из 31 (65%) в группе 5-АЛК и 13 из 27 (48%) в группе Фоторфина. У 7 из 20 пациентов (35%) в группе 5-АЛК, у которых первоначально успешно была устранена дисплазия, и у 7 из 13 с первоначальным успехом после Фотофрина (54%) возник рецидив дисплазии. Ранние и поздние рецидивы возникали с одинаковой частотой как после 5-АЛК, так и после Фотофрина – примерно через 4 и 109 месяцев соответственно [16].

В таблице 1. представлены комплексные данные по используемым фотосенсибилизаторам и протоколам лазерного облучения, применяемые в клинических исследованиях при ФДТ рака пищевода.

ФДТ в лечении рака желудка

H. Kato и соавторы описали результаты эндоскопической ФДТ рака желудка у 28 пациентов: 17 пациентов с ранней формой рака и 11 пациентов с инвазивными формами опухолей [18]. Гистологически все опухоли были аденокарциномами. В работе использовали фотосенсибилизатор гематопорфирин и лазер на аргоновом красителе с длиной волны 630 нм. Излучение лазера подводили с помощью оптоволокна с плотностью мощности 100–400 мВт/см^2 в течение 10–30 мин., что позволяло добиваться дозы облучения 34–960 Дж/см^2. После применения ФДТ в 10 случаях из 17 у пациентов с ранним раком был достигнут полный регресс. В 6-ти удаленных опухолях полный регресс

Таблица 1.

Фотосенсибилизаторы и параметры лазерного облучения, применяемые в клинических исследованиях при ФДТ рака пищевода

Фотосенсибилизатор	Доза облучения	Длина волны, нм	Способ подведения излучения	Литературный источник
Талапорфин 40 мг/м^2	100 Дж/см^2; плотность мощности: 150 мВт/см^2	664 нм	Оптоволокно с торцевым наконечником	2017 Yano T. и соавт. [9]
Фотофрин 2 мг/кг	100 Дж/см^2; 100 Дж/см	630 нм	Оптоволокно с диффузором 3–4 см в баллонном катетере	2012 Lindenmann J. и соавт. [11]
Фотофрин 2 мг/кг	130 Дж/см; мощность: 400 мВт/см.	630 нм	Оптоволокно с цилиндрическим диффузором 5, 7, 9 см в баллоне с прозрачной частью 3, 5, 7 см.	2005 Overholt B. и соавт. [14]
Радахлорин 0,6–0,8 мг/кг	150–300 Дж/см^2; время: от 10 до 40 мин.	662 нм	Оптоволокно с цилиндрическим диффузором (1–5 см)	2017 Туманина А. и соавт. [15]
5-АЛК 60 мг/кг	200 Дж/см^2; 1100 Дж/см; время: 2000 с	635 нм	Оптоволокно с цилиндрическим диффузором в баллоне диаметром 18 мм	2018 Kohoutova D. и соавт. [16] 2013 Dunn J. и соавт. [17]
Фотофрин 2 мг/кг	28 Дж/см^2; 130 Дж/см; Время – 520 с	635 нм	Оптоволокно с диффузором в баллоне диаметром 15 мм	2018 Kohoutova D. и др. [16] 2013 Dunn J. и др. [17]

был подтвержден гистологически. После ФДТ у пациентов с инвазивной формой опухоли наблюдали частичный регресс. Было установлено, что полному регрессу опухоли при инвазии в мышечный слой и серозную оболочки препятствует недостаточная глубина проникновения активирующего излучения.

Эндоскопическая ФДТ в лечении колоректального рака (КРР)

В исследовании H. Barrt и соавт. были оценены результаты эндоскопической ФДТ неоперабельного колоректального рака, проводимой 10 пациентам [19]. Применяли фотосенсибилизатор гематопорфирин в дозе 2,5 мг/кг и красный лазер 630 нм с мощностью 50–100 мВт и временем облучения 500–1000 с. Дозу облучения 50 Дж подавали вплотную к поверхности опухоли, используя кварцевое оптоволокно. Всем пациентам проводили эндоскопическую ультрасонографию до начала ФДТ с целью определения степени инвазии опухоли в стенку кишки и после ФДТ для определения глубины некроза для стандартной дозы фотосенсибилизатора, что позволило проводить дозиметрические расчеты. Наилучшие результаты у этой группы больных были получены при опухолях с небольшой глубиной инвазии. У 2-х таких пациентов получилось достигнуть полного регресса опухоли. Осложнение в виде гемодинамически значимого кровотечения наблюдали у 1 пациента через 8 дней после ФДТ. В результате исследования авторы сделали вывод о том, что ФДТ в качестве радикального лечения более эффективна при опухолях с небольшой глубиной инвазии.

В исследовании 1991 г. H. Kashtan и соавторы описали результаты исследования эффективности ФДТ при паллиативном лечении 6 пациентов с первичной и рецидивирующей опухолью прямой кишки [20]. Целью работы также было определение токсичности используемого фотосенсибилизатора – Фоторфина. У 5 из 6 пациентов отмечали клиническое улучшение, регресс опухоли отмечали также по результатам компьютерной томографии. Побочный эффект развился только у 1 пациента – отмечали солнечный ожог после выписки.

ФДТ в лечении рака ДС

В 2010 г. J. Usuda и соавторы провели анализ четырехлетнего наблюдения за 75 пациентами (91 опухоль) с плоскоклеточным раком бронхов. Им проводили ФДТ с использованием фотосенсибилизатора талапорфин [21]. В данной работе был использован диодный лазер 664 нм с непрерывным режимом облучения и двумя типами оптоволокон, с торцевым излучением и с цилиндрическим диффузором. Применяли дозу облучения 100 Дж/см^2 при плотности мощности 150 мВт/см^2 и временем облучения 10–12 мин. Принимали во внимание макроскопический тип опухоли, основанный на классификации Японского онкологического общества по раку легкого: плоскоинфильтративный, полиповидный и узловой типы. Полный клинический регресс был достигнут в 94% при опухолях размером ≤1,0 см (66 из 70) и в 90,4% при опухолях размером >1,0 см (19 из 21), что свидетельствовало об отсутствии существенной разницы между размером опухоли и клиническим ответом. В то же время при плоско-инфильтративном варианте опухоли размером ≤1,0 см полный регресс был достигнут в 94% (65 из 69), при размере >1,0 см – в 88% случаев (15 из 17). При полиповидном – в 100% (1 из 1) при опухоли размером ≤1,0 см и в 100% (3 из 3) при размерах >1,0 см. При узловом варианте наблюдали только опухоль >1,0 см в диаметре, и опухоль была полностью излечена в 100% (1 из 1) соответственно. В данном исследовании клинический ответ практически не зависел от размера опухоли.

Применение ФДТ как при ранней стадии, так и при прогрессирующем немелкоклеточном раке легких имеет ряд преимуществ: относительно благоприятный прогноз в отношении побочных эффектов, возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях и возможность, при необходимости, сразу начать специфическое лечение. Кроме того, наличие в опухолях мутаций, приводящих к химио- или радиорезистентности, не ограничивают эффективность ФДТ [22].

S. Lam и соавторы еще в 1987 г. провели исследование применения внутрипросветной ФДТ перед лучевой терапии 11 пациентам с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого, осложненным обтурацией дыхательных путей [23]. В работе использовали фотосенсибилизатор Фотофрин II, облучение проводили лазером Coherent 630 нм с цилиндрическими диффузорами 0,5, 1,0, 1,5 см мощностью 400 мВт/см и дозой облучения 300 ж/см длины диффузора. Опухоли малого размера облучали торцевым волокном с микролинзой с дозой облучения 200 Дж/см^2 и плотностью мощности 200 мВт/см^2 (время облучения 12–17 мин.). У всех пациентов клинически и инструментально наблюдалось купирование дыхательной недостаточности через четыре недели после начала терапии, а более длительное наблюдение, основанное на данных спирометрии, вентиляционно-перфузионном сканировании легких, компьютерной томографии, бронхоскопии и показателях качества жизни, показало, что применение ФДТ до начала лучевой терапии обеспечивало улучшение качества жизни и стабилизацию опухолевого процесса.

В исследование, проведенное в 2006 г. в Медицинском центре Университета штата Огайо, был включен 41 пациент с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого [24]. У 32 (78%) больных из данной группы наблюдалась III стадия заболевания. Больные получали внутрипросветную ФДТ в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией. В работе применяли фотосенсибилизатор Фотофрин в дозе 2 мг/кг, облучение проводили лазером 630 нм при плотности мощности 400 мВт/см и дозе облучения

200 Дж/см². В результате терапии 18-ти из 32 пациентов с неоперабельной опухолью стала возможна хирургическая операция, а в 27% случаев лечение ограничилось лобэктомией, вместо планируемой пневмонэктомии. Трехлетней выживаемости достигли 19 (46%) больных (чаще в группе с перенесённой лобэктомией). Для них продолжительность жизни составила в среднем 35,9 месяца. Среди пациентов, которым хирургическое лечение не проводилось, продолжительность жизни составила в среднем 14,7 месяца.

А.Л. Акопов и соавторы в 2016 г. провели исследование, целью которого было создание стратегии индивидуального подхода при эндоскопической ФДТ при центральном немелкоклеточном раке легкого [25]. Методика была основана на расчете степени накопления фотосенсибилизатора в тканях злокачественной опухоли и скорости его фотовыгорания в процессе облучения. Использовали фотосенсибилизатор Радахлорин в дозе 1 мг/кг и проводили облучение лазером с длиной волны 662 нм в импульсном режиме с цилиндрическими диффузорами длиной 0,6 см. Применяли мощность 720 мВт и дозу облучения 150 Дж/см². Были сформированы 2 группы по 45 пациентов неоперабельным немелкоклеточным раком легкого II–IV стадии. Контрольная группа получала стандартную эндоскопическую ФДТ с применением импульсно-периодического режима. В исследуемой группе дополнительно использовали флуоресцентный контроль за счет применения диагностического режима облучения на длине волны 408 нм. Бронхоскопия в исследуемой группе проводилась через 2 часа после введения Радахлорина с целью выявления участков с интенсивным накоплением фотосенсибилизатора. Диагностический свет подводили через световод, прикрепленный к бронхоскопу. Выявленные участки подвергались фотодинамическому облучению. У 43 (96%) из 45 пациентов в исследуемой группе наблюдали интенсивную флуоресценцию в области стеноза опухоли, у 2 (4%) пациентов были ложноотрицательные результаты. Таким образом, чувствительность флуоресцентной диагностики составила 96%. Также у 4-х (9%) пациентов отмечалась флуоресценция участков слизистой оболочки, удаленных от основного опухолевого очага. Этим больным была выполнена биопсия из данных участков слизистой по результатам которой в трех случаях отмечался первичный плоскоклеточный рак, в одном – аденокарцинома.

По данным бронхоскопии, через 3 недели после эндоскопической ФДТ в исследуемой группе полный эндобронхиальный ответ наблюдался у 8 (18%) пациентов, частичный – у 35 (78%), стабилизация – у 1 (2%), прогрессирование заболевания – у 1 (2%). У последних 2-х пациентов не наблюдали флуоресценцию фотосенсибилизатора при облучении в диагностическом режиме. В контрольной группе полный эндобронхиальный ответ наблюдался у 6-ти (13%) пациентов, частичный у 36 (80%) пациентов, стабильное течение заболевания – у 2 (5%) пациентов, прогрессирующее течение заболевания – 1 (2%) пациента. Таким образом было показано, что разница в эффективности эндоскопической ФДТ с применением дополнительной диагностики по сравнению со стандартной ФДТ статистически незначима, но может дать информацию о дополнительных очагах опухолевого распространения, невидимыми визуально.

Иммунный ответ и абскопальный эффект при ФДТ

На сегодняшний день известно, что ФДТ может вызывать иммуногеннную гибель клеток и высвобождать молекулярные структуры, активирующие врожденный и адаптивный иммунный ответ. Тип фотосенсибилизатора, световая доза, гистологический и макроскопический тип опухоли играют решающую роль в формировании эффективного противоопухолевого иммунитета при ФДТ. Таким образом, оптимизация всех этих параметров и индивидуальный подход имеют решающее значение для достижения благоприятных клинических результатов [26].

В работе J.W. Kleinovink и соавторов было проведено экспериментальное исследование комбинированного воздействия ФДТ и иммунотерапии у мышей с двойными опухолями [27]. В работе было показано, что ФДТ приводила к полному регрессу облучаемой опухоли и замедляла рост второй опухоли за счет повышения инфильтрации опухоли CD8+ Т-клетками. Эффект объясняли ФДТ индуцированной презентацией опухолевого антигена в облучаемой опухоли и специфической активацией Т-лимфоцитов. Комбинация ФДТ с анти- CTLA-4 антителами значительно улучшала терапевтическую эффективность и выживаемость мышей с двойными опухолями. Эти результаты показывают, что локальное воздействие и элиминация опухоли с помощью ФДТ может быть дополнительно усилена терапией блокаторами иммунных контрольных точек. Комбинация двух клинически одобренных методов лечения может быть стратегией для лечения метастатического рака.

Ch. He и соавторы сообщили об использовании иммуногенных наночастиц для усиления противоопухолевой эффективности иммунотерапии рака, опосредованного антителами к PD-L1 [28]. Наноразмерные координационные полимеры (НКП) несут оксалиплатин в ядре и фотосенсибилизатор пирофеофорбид-липидный конъюгат (пиролипид) в оболочке. Синергизм между оксалиплатином и пиролипидом, индуцированным при ФДТ, приводит к гибели опухолевых клеток и вызывает иммунный ответ, что способствует воздействию кальретикулина на клеточную поверхность, противоопухолевой вакцинации и абскопальному эффекту. В сочетании с терапией анти-PD-L1 НКП+пиролипид обеспечивает регрессию как первичных опухолей, облученных светом, так и отдаленных опухолей без облучения,

вызывая сильный специфический для опухолей иммунный ответ, подтвержденный лабораторными исследованиями.

Выводы

Внутрипросветная ФДТ является эффективным и относительно безопасным методом лечения опухолевых стенозов в органах ЖКТ и ДС. ФДТ возможна к применению при лечении ранних опухолей органов ЖКТ и ДС при невозможности выполнения эндоскопической резекции или хирургического удаления. Эффективность ФДТ обратно пропорциональна размерам и глубине инвазии опухоли. Также успех при ФДТ зависит не только от распространенности опухоли, но и от правильно подобранного фотосенсибилизатора, дозы облучения, длины волны облучаемого света и времени экспозиции. ФДТ в сочетании с химиотерапией или иммунотерапией способна не только уничтожать первичные опухоли, но и воздействовать на отдаленные метастатические очаги, формируя иммунную память.

В настоящее время продолжается поиск подходов в целях оптимизации лечения с использованием новых режимов воздействия на опухолевую ткань и взаимодействия с методами специфического лечения. Понимание фундаментальных процессов фотодинамического воздействия, происходящих на молекулярном, клеточном уровнях и в системе целого организма, является предметом современных научных исследований.

Список сокращений:
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ДС – дыхательная система;
ЭС – эндоскопическое стентирование;
ЭАПК – эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция;
ФДТ – фотодинамическая терапия;
5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота;
КРР – колоректальный рак;
ЭФДТ – эндоскопическая фотодинамическая терапия.

Список литературы

1. *Вторенко В.И., Чжао А.В., Пикуза В.И., Фомин В.С., Локтев В.В.* Стентирование верхних отделов желудочно-кишечного тракта: Исторические вехи анализ осложнений // Высокотехнологичная медицина. – 2014. – № 2. –С. 50–50.

2. *Furuse K., Fukuoka M., Kato H., Horai T., Kubota K., Kodama N., Kusunoki Y., Takifuji N., Okunaka T., Konaka C.* A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer // Journal of Clinical Oncology. – 1993. – Vol. 11, № 10. – P. 1852–1857.

3. *Kato H., Konaka C., Kawete N., Kato H., Konaka C., Kawate N., Shinohara H., Kinoshita K., Noguchi M., Ootomo S., Hayataet Y.* Five year diseasefree survival survival of lung cancer patients treated only by photodynamic therapy // Chest. – 1986. – Vol. 90. – P. 768–770.

4. *Sokolov V.V., Chissov V.I., Trakhtenberg A.K., Mamontov A.S., Frank G.A., Filonenko E.V., Telegina L.V., Gladunov V.K., Belous T.A., Aristarkhova E.I., Zharkova N.N., Smirnov V.V., Kozlovet D.N.* Endoscopic fluorescent diagnostics and PDT of early malignancies of lung and esophagus // SPIE. – 1996. – Vol. 2728. – P. 39–47.

5. *Hodgkinson N., Kruger C.A., Abrahamse H.* Targeted photodynamic therapy as potential treatment modality for the eradication of colon cancer and colon cancer stem cells // Tumour Biol. 2017. Vol. 39. № 10.

6. *Curnow A., Haller J.C., Bown S.G.* Oxygen monitoring during 5-aminolaevulinic acid induced photodynamic therapy in normal rat colon. Comparison of continuous and fractionated light regimes // J Photochem Photobiol B. 2000. Vol. 58. P. 149-155.

7. *Henderson B.W., Busch T.M., Vaughan L.A., Frawley N.P., Babich D., Sosa T.A., Zollo J.D., Dee A.S., Cooper M.T., Bellnier D.A., Greco W.R., Oseroff A.R.* Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 525-529.

8. *Klimenko V.V., Knyazev N.A., Moiseenko F.V., Rusanov A.A., Bogdanov, A.A., Dubina M.V.* Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2016. – Vol. 13. – P. 101–107.

9. *Yano T., Kasai H., Horimatsu T., Yoshimura K., Teramukai S., Morita S., Tada H., Yamamoto Y., Kataoka H., Kakushima N., Ishihara R., Isomoto H., Muto M.* A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 13. – P. 22135–22144.

10. *Filonenko E.V., Sokolov V.V., Chissov V.I., Lukyanets E.A., Vorozhtsov G.N.* Photodynamic therapy of early esophageal cancer // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2008. – Vol. 5, № 3. – P. 187–190.

11. *Lindenmann J., Matzi V., Neuboeck N., Anegg U., Baumgartner E., Maier A., Smolle J., Smolle-Juettner F.M.* Individualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival // Lasers Surg Med. – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 189–98.

12. *Li H., Lu P., Lu Y., Liu C., Xu H., Wang S., Chen J.* Predictive factors of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection // Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 19. – P. 221–226.

13. *Nishide N., Ono H., Kakushima N., Takizawa K., Tanaka M., Matsubayashi H., Yamaguchi Y.* Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in remnant stomach or gastric tube // Endoscopy. – 2012. – Vol. 44. – P. 577–583.

14. *Overholt B.F., Lightdale C.J., Wang K.K., Canto M.I., Burdick S., Haggitt R.C., Bronner M.P., Taylor Sh.L., Grace M. G.A., Depot M.* Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial // Gastrointest Endosc. – 2005. – Vol. 62. – P. 488–498.

15. *Туманина А.Н., Полежаев А.А.* Опыт применения фотодинамической терапии в лечении местно-распространенного рака пищевода // Pacific Medical Journal. – 2017. – № 3. – С. 75–77.

16. *Kohoutova D., Haidry R., Banks M., Butt M.A., Dunn J., Thorpe S., Lovat L.* Long-term outcomes of the randomized controlled trial comparing 5-aminolaevulinic acid and Photofrin photodynamic therapy for Barrett's oesophagus related neoplasia // Scand J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 53, № 5. – P. 527–532.

17. *Dunn J.M., Mackenzie G.D., Banks M.R., Mosse C.A, Haidry R., Green S., Thorpe S., Rodriguez-Justo M., Winstanley A., Novelli M.R., Bown S.G., Lovat L.B.* A randomised controlled trial of ALA vs. Photofrin photodynamic therapy for high-grade dysplasia arising in Barrett's oesophagus // Lasers Med Sci. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 707–715.

18. *Kato H., Kawaguchi M., Konaka Ch., Nishimiya K., Kawate N., Yoneyama K., Kinoshita K., Noguchi M., Ishii M., Shirai M., Hirano T., Aizawa K., Hayata Y.* Evaluation of photodynamic therapy in gastric cancer // Lasers in Medical Science. – 1986. – Vol. 1. – P. 67–74.

19. *Barrt H., Krasnert N., Boulos P.B., Chatlanit P., Bown S.G.* Photodynamic therapy for colorectal cancer: a quantitative pilot study // Br.J. Surg. – 1990. – Vol. 77. – P. 93–96.

20. *Kashtan H., Papa M.Z., Wilson B.C., Deutch A.A., Stern H.S.* Use of photodynamic therapy in the palliation of massive advanced rectal cancer. Phase I/II study // Dis Colon Rectum. – 1991. – Vol. 34. – P. 600–605.

21. *Usuda J., Ichinose Sh., Ishizumi T., Hayashi H., Ohtani K., Maehara S., Ono Sh., Honda H., Kajiwara N., Uchida O., Tsutsui H., Ohira T., Kato H., Ikeda N.* Outcome of Photodynamic Therapy Using NPe6 for Bronchogenic Carcinomas in Central Airways >1.0 cm in Diameter // Clinical Cancer Research. – 2010. – Vol. 16. – P. 2198–2204.

22. *Simone Ch.B., Friedberg J.S., Glatstein E., Stevenson J.P., Sterman D.H., Hahn S.M., Cengel K.A.* Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer // Journal of thoracic disease. – 2012. – Vol. 4, № 1.

23. *Lam S., Kostashuk E.C., Coy E.P., Laukkanen E., LeRiche J.C., Mueller H.A., Szasz I.J.* A randomized comparative study of the safety and efficacy of photodynamic therapy using Photofrin II combined with palliative radiotherapy versus palliative radiotherapy alone in patients with inoperable obstructive non-small cell bronchogenic carcinoma // Photochem Photobiol. – 1987. – Vol. 46. – P. 893–897.

24. *Ross P. Jr., Grecula J., Bekaii-Saab T., Villalona-Calero M., Otterson G., Magro C.* Incorporation of photodynamic therapy as an induction modality in non-small cell lung cancer // Lasers Surg. Med. – 2006. – Vol. 38. – P. 881–889.

25. *Акопов А.Л., Русанов А.А., Папаян Г.В., Казаков Н.В., Герасин А.В., Уртенова М.А.* Эндобронхиальная фотодинамическая терапия под флюоресцентным контролем: Фотодинамическая тераностика // Вестник хирургии им. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 52. – С. 2–5.

26. *Nath S., Obaid G., Hasan T.* The Course of Immune Stimulation by Photodynamic Therapy: Bridging fundamentals of photochemically-induced Immunogenic Cell Death to the Enrichment of T Cell Repertoire // Photochem Photobiol. – 2019. – Vol. 95, № 6. – P. 1288–1305.

27. *Kleinovink J.W., Fransen M.F., Löwik C.W, Ossendorp F.* Photodynamic-Immune Checkpoint Therapy Eradicates Local and Distant Tumors by CD8+ T Cells // Cancer Immunol Res. – 2017. – Vol. 5, №10. – P. 832–838.

28. *He Ch., Duan X., Guo N., Chan Ch., Poon Ch., Weichselbaum R.R., Lin W.* Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy // Nature Communications. – 2016. – Vol. 17.

References

1. [*Vtorenko V.I., Zhao A.V., Pikuza V.I., Fomin V.S., Loctev V.V.* Stenting in upper gastrointestinal tract: Historical milestones analysis of complications. High-tech medicine. 2014; 1(2): 45-55. (In Russ)]

2. *Hodgkinson N., Kruger C.A., Abrahamse H.* Targeted photodynamic therapy as potential treatment modality for the eradication of colon cancer and colon cancer stem cells. Tumour Biol. 2017 Oct; 39(10): 1010428317734691. Doi: 10.1177/1010428317734691.

3. *Furuse K., Fukuoka M., Kato H., Horai T., Kubota K., Kodama N., Kusunoki Y., Takifuji N., Okunaka T., Konaka C.* A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 1993 Oct; 11(10): 1852-7. Doi: 10.1200/JCO.1993.11.10.1852.

4. *Kato H., Konaka C., Kawete N., Kato H., Konaka C., Kawate N., Shinohara H., Kinoshita K., Noguchi M., Ootomo S., Hayataet Y.* Five year diseasefree survival survival of lung cancer patients treated only by photodynamic therapy. Chest. 1986 Nov; 90(5): 768-70. Doi: 10.1378/chest.90.5.768.

5. *Sokolov V.V., Chissov V.I., Trakhtenberg A.K., Mamontov A.S., Frank G.A., Filonenko E.V., Telegina L.V., Gladunov V.K., Belous T.A., Aristarkhova E.I., Zharkova N.N., Smirnov V.V., Kozlovet D.N.* Endoscopic fluorescent diagnostics and PDT of early malignancies of lung and esophagus. SPIE. 1996; 2728: 39-47. doi.org/10.1117/12.229495.

6. *Curnow A., Haller J.C., Bown S.G.* Oxygen monitoring during 5-aminolaevulinic acid induced photodynamic therapy in normal rat colon. Comparison of continuous and fractionated light regimes. J Photochem Photobiol B. 2000 Nov; 58(2-3): 149-55. Doi: 10.1016/s1011-1344(00)00120-2.

7. *Henderson B.W., Busch T.M., Vaughan L.A., Frawley N.P., Babich D., Sosa T.A., Zollo J.D., Dee A.S., Cooper M.T., Bellnier D.A., Greco W.R., Oseroff A.R.* Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate. Cancer Res. 2000 Feb 1; 60(3): 525-9.

8. *Klimenko V.V., Knyazev N.A., Moiseenko F.V., Rusanov A.A., Bogdanov, A.A., Dubina M.V.* Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2016 Mar; 13: 101-107. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.01.003.

9. *Yano T., Kasai H., Horimatsu T., Yoshimura K., Teramukai S., Morita S., Tada H., Yamamoto Y., Kataoka H., Kakushima N., Ishihara R., Isomoto H., Muto M.* A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer. Oncotarget. 2017 Mar 28; 8(13): 22135-22144. Doi: 10.18632/oncotarget.14029.

10. *Filonenko E.V., Sokolov V.V., Chissov V.I., Lukyanets E.A., Vorozhtsov G.N.* Photodynamic therapy of early esophageal cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2008 Sep; 5(3): 187-90. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2008.06.001.

11. *Lindenmann J., Matzi V., Neuboeck N., Anegg U., Baumgartner E., Maier A., Smolle J., Smolle-Juettner F.M.* ndividualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival. Lasers Surg Med. 2012 Mar; 44(3): 189-98. Doi: 10.1002/lsm.22006.

12. *Li H., Lu P., Lu Y., Liu C., Xu H., Wang S., Chen J.* Predictive factors of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection. Surg. Oncol. 2010 Dec; 19(4): 221-6. Doi: 10.1016/j.suronc.2009.05.006.

13. *Nishide N., Ono H., Kakushima N., Takizawa K., Tanaka M., Matsubayashi H., Yamaguchi Y.* Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in remnant stomach or gastric tube. Endoscopy. 2012 Jun; 44(6): 577-83. Doi: 10.1055/s-0031-1291712.

14. *Overholt B.F., Lightdale C.J., Wang K.K., Canto M.I., Burdick S., Haggitt R.C., Bronner M.P., Taylor Sh.L., Grace M. G.A., Depot M.* Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. Gastrointest Endosc. 2005 Oct; 62(4): 488-98. Doi: 10.1016/j.gie.2005.06.047.

15. [*Tumanina A.N., Polezhaev A.A.* Experience of using photodynamic therapy in the treatment of locally advanced esophageal cancer. Pacific Medical Journal. 2017; 3:75–77. (in Russ)] Doi: 10.17238/Pmj1609-1175.2017.3.75-77.

16. *Kohoutova D., Haidry R., Banks M., Butt M.A., Dunn J., Thorpe S., Lovat L.* Long-term outcomes of the randomized controlled trial comparing 5-aminolaevulinic acid and Photofrin photodynamic therapy for Barrett's oesophagus related neoplasia. Scand J Gastroenterol. 2018 May; 53(5): 527-532. Doi: 10.1080/00365521.2017.1403646.

17. *Dunn J.M., Mackenzie G.D., Banks M.R., Mosse C.A, Haidry R., Green S., Thorpe S., Rodriguez-Justo M., Winstanley A., Novelli M.R., Bown S.G., Lovat L.B.* A randomised controlled trial of ALA vs. Photofrin photodynamic therapy for high-grade dysplasia arising in Barrett's oesophagus. Lasers Med Sci. 2013 May; 28(3): 707-15. Doi: 10.1007/s10103-012-1132-1.

18. *Kato H., Kawaguchi M., Konaka Ch., Nishimiya K., Kawate N., Yoneyama K., Kinoshita K., Noguchi M., Ishii M., Shirai M., Hirano T., Aizawa K., Hayata Y.* Evaluation of photodynamic therapy in gastric cancer. Lasers in Medical Science. 1986; 1: 67–74. Doi: 10.1007/BF02030738.

19. *Barrt H., Krasnert N., Boulos P.B., Chatlanit P., Bown S.G.* Photodynamic therapy forcolorectal cancer: a quantitativepilot study. Br.J. Surg. 1990 Jan; 77(1): 93-6. Doi: 10.1002/bjs.1800770132.

20. *Kashtan H., Papa M.Z., Wilson B.C., Deutch A.A., Stern H.S.* Use of photodynamic therapy in the palliation of massive advanced rectal cancer. Phase I/II study. Dis Colon Rectum. 1991 Jul; 34(7): 600-4; discussion 604-5. Doi: 10.1007/BF02049901.

21. *Usuda J., Ichinose Sh., Ishizumi T., Hayashi H., Ohtani K., Maehara S., Ono Sh., Honda H., Kajiwara N., Uchida O., Tsutsui H., Ohira T., Kato H., Ikeda N.* Outcome of Photodynamic Therapy Using NPe6 for Bronchogenic Carcinomas in Central Airways >1.0 cm in Diameter. Clinical Cancer Research. 2010 Apr 1; 16(7): 2198-204. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2520.

22. *Simone Ch.B., Friedberg J.S., Glatstein E., Stevenson J.P., Sterman D.H., Hahn S.M., Cengel K.A.* Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer. Journal of thoracic disease. 2012 Feb; 4(1): 63-75. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.11.05.

23. *Lam S., Kostashuk E.C., Coy E.P., Laukkanen E., LeRiche J.C., Mueller H.A., Szasz I.J.* A randomized comparative study of the safety and efficacy of photodynamic therapy using Photofrin II combined with palliative radiotherapy versus palliative radiotherapy alone in patients with inoperable obstructive non-small cell bronchogenic carcinoma. Photochem Photobiol. 1987 Nov; 46(5): 893-7. Doi: 10.1111/j.1751-1097.1987.tb04865.x.

24. *Ross P. Jr., Grecula J., Bekaii-Saab T., Villalona-Calero M., Otterson G., Magro C.* Incorporation of photodynamic therapy as an induction modality in non-small cell lung cancer. Lasers Surg. Med. 2006 Dec;38(10):881-9. doi: 10.1002/lsm.20444.

25. [*Akopov A.L., Rusanov A.A., Papayan G.V., Kazakov N.V., Gerasin A.V.* Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: Photodynamic theranostics. Grekov's Bulletin of Surgery. 2016; 175(5): 2-5. (In Russ)] Doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-5-26-31.

26. *Nath S., Obaid G., Hasan T.* The Course of Immune Stimulation by Photodynamic Therapy: Bridging fundamentals of photochemically-induced Immunogenic Cell Death to the Enrichment of T Cell Repertoire. Photochem Photobiol. 2019 Nov; 95(6): 1288-1305. Doi: 10.1111/php.13173.

27. *Kleinovink J.W., Fransen M.F., Löwik C.W, Ossendorp F.* Photodynamic-Immune Checkpoint Therapy Eradicates Local and Distant Tumors by CD8+ T Cells. Cancer Immunol Res. 2017 Oct; 5(10): 832-838. Doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0055.

28. *He Ch., Duan X., Guo N., Chan Ch., Poon Ch., Weichselbaum R.R., Lin W.* Core-shell nanoscale coordination polymers combine chemotherapy and photodynamic therapy to potentiate checkpoint blockade cancer immunotherapy. Nature Communications. 2016 Aug 17; 7: 12499. Doi: 10.1038/ncomms12499.

© Д.Д. Зеликова и др., 2022
УДК 616.24-006.66-085:615.277.3(470.23-25)
ББК 55.694.123-49
DOI: 10.31917/2302109

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ НАЗНАЧАЕМЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТ-СИСТЕМ И ЗАКУПАЕМЫХ ТАРГЕТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ НА ТЕРРИТОРИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Д.Д. Зеликова[1], Д.С. Юрочкин[1], С.Э. Эрдни-Гаряев[1], А.А. Лешкевич[1], З.М. Голант[1], Д.А. Чагин[1], Н.М. Волков[2], Ф.В. Моисеенко[2,3], В.М. Моисеенко[2]

MULTIFACTORIAL ANALYSIS OF THE DEPENDENCE OF PRESCRIBED DIAGNOSTIC TEST SYSTEMS AND PURCHASED TARGETED DRUGS ON THE EXAMPLE OF LUNG ADENOCARCINOMA IN ST. PETERSBURG

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения РФ (Санкт-Петербург, Россия)

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

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Д.Д. Зеликова[1]
Лаборант лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А. ORCID: 0000-0002-2776-3222.

Д.С. Юрочкин[1]
Соискатель ученой степени, научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик. ORCID: 0000-0003-4609-0155.

С.Э. Эрдни-Гаряев[1]
Соискатель ученой степени, ассистент кафедры физической и коллоидной химии. ORCID: 0000-0001-6297-9304.

А.А. Лешкевич[1]
Соискатель ученой степени, младший научный сотрудник лаборатории регуляторных отношений и надлежащих практик. ORCID: 0000-0002-8160-5401.

З.М. Голант[1]
Кандидат экономических наук, заведующий лабораторией регуляторных отношений и надлежащих практик. ORCID: 0000-0003-0256-6692.

Д.А. Чагин[1]
Заместитель заведующего лабораторией регуляторных отношений и надлежащих практик. ORCID: 0000-0002-2805-3089.

Н.М. Волков[2]
Кандидат медицинских наук, врач первой квалификационной категории, начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ «Спб КНпЦСВМП(о)», 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.

Ф.В. Моисеенко[2,3]
Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

В.М. Моисеенко[2]
Доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». ORCID: 0000-0001-9431-5617.

D.D. Zelikova[1]
Laboratory Assistant of the Laboratory of Regulatory Relations and Related Practices, SPCPU, 197022, St. Petersburg, st. Professor Popov, 14, lit. A. ORCID: 0000-0002-2776-3222.

D.S. Yurochkin[1]
Candidate for a scientific degree, Researcher of the Laboratory of Regulatory Relations and Related Practices. ORCID: 0000-0003-4609-0155.

S.E. Erdni-Garyaev[1]
Candidate for a scientific degree, Assistant, Department of Physical and Colloidal Chemistry.
ORCID: 0000-0001-6297-9304.

A.A. Leshkevich[1]
Candidate for a scientific degree, Researcher of the Laboratory of Regulatory Relations and Related Practices.
ORCID: 0000-0002-8160-5401.

Z.M. Golant[1]
Head of the Laboratory of Regulatory Relations and Related Practices.
ORCID: 0000-0003-0256-6692.

D.A. Chagin[1]
Deputy Head of the Laboratory of Regulatory Relations and Related Practices.
ORCID: 0000-0002-2805-3089.

N.M. Volkov[2]
Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of medical care (Oncology), 197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya ul., 68a, Lit. A.

F.V. Moiseenko[2,3]
Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

V.M. Moiseenko[2]
Doctor of Medicine, Professor, Director Budgetary Health Institution «Saint-Petersburg clinical and practical center of specialized types of medical care (oncological)».
ORCID: 0000-0001-9431-5617.

Цель – проведение фармакоэкономического анализа зависимости назначаемых диагностических тест-систем и закупаемых таргетных лекарственных препаратов, применяемых для лечения немелкоклеточного рака легких с мутацией в гене EGFR.

Материалы и методы. Материалами для исследования послужили данные Единой информационной системы в сфере закупок и аналитической базы данных AlphaRM. Статистическая обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2019.

Результаты и обсуждение. В результате исследования проведен сравнительный анализ лекарственной терапии, назначаемой пациентам с немелкоклеточным раком легких с мутацией в гене EGFR. Было выявлено, что на данный момент наиболее эффективным лекарственным препаратом является осимертиниб, но его стоимость очень высока, поэтому назначение препарата должно сопровождаться проведением молекулярно-генетического исследования, чтобы обосновать закупку. В 2020 году для проведения исследований в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи был введен отдельный соответствующий норматив. Однако в ходе проведенного анализа были выявлены различия в объемах закупки таргетных препаратов и количества проводимых диагностических исследований.

Заключение. В ходе проведенного исследования было выявлено, что 44% пациента с положительным диагнозом НМРЛ EGFR+ все еще не обеспечены необходимыми лекарственными препаратами.

По результатам проведенного анализа сделан вывод о том, что существующая на данный момент система лекарственного обеспечения онкологических пациентов требует создания единых механизмов, позволяющих оценивать сопоставимость проводимых диагностических процедур с объемом таргетной лекарственной терапии с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи и рационализации использования средств государственного бюджета. В настоящее время необходимо усовершенствовать порядки и механизмы допуска на рынок лекарственных препаратов и диагностических тест-систем. В частности, в рамках проведения процедуры государственной регистрации и на основании клинико-экономического анализа целесообразно определять виды новых медицинских технологий, предусматривая соответствующие тарифы на диагностические процедуры, конкретизировать объемы бюджетных затрат в рамках территориальных программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и программ льготного лекарственного обеспечения населения, повышая уровень экономического обоснования расчетов соответствующих тарифов и прогнозирования потребности.

Ключевые слова: *Немелкоклеточный рак легких, EGFR мутация, лекарственное обеспечение, таргетная терапия, молекулярно-генетические тест-системы.*

Aim. To conduct a pharmacoeconomic analysis of the correlation between prescribed diagnostic test systems and purchased targeted drugs used for the treatment of non-small cell lung cancer with a mutation in the EGFR gene.

Materials and methods. The materials for this study were the data of the Unified Information System in procurement and the analytical database AlphaRM. Statistical data processing was carried out using MS Excel 2019.

Results and discussion. As a result of the study, a comparative analysis of the prescribed drug therapy was carried out in patients with non-small cell lung cancer with a mutation in the EGFR gene. It was revealed that at the moment the most effective drug is osimertinib, the appointment of which should be prescription by a molecular genetic study to justify the

purchase due to the high cost of the drug. In 2020, a separate standard for the state guarantees program was introduced for conducting research. However, the analysis revealed differences in the purchase of targeted drugs and prescribed diagnostic studies.

Conclusion. Based on the results of the analysis, it was concluded that the currently existing system of drug provision for oncological patients requires the creation of unified mechanisms that allow for the reasonable purchase of targeted drugs by increasing molecular genetic testing in medical institutions, as well as rational use of state budget funds. As part of the state registration procedure and on the basis of clinical and economic analysis, it is necessary to determine the types of necessary new medical technologies, providing appropriate amounts in the budgets of the program of state guarantees and preferential drug provision for the population, with justification for calculating tariffs.

Key words: *Non-small cell lung cancer, EGFR mutation, drug provision, targeted therapy, molecular genetic test systems.*

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с паспортом Национального проекта «Здравоохранение» [1], одной из угроз национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан является высокий уровень распространенности неинфекционных заболеваний, в том числе онкологических. Как показывают статистические данные [2], в настоящее время увеличение заболеваемости злокачественными новообразованиями наблюдается не только в России, но и во всем мире. Часть исследователей связывает это с увеличенным темпом современной жизни, который приводит к стрессу, но большинство ученых склоняется к тому, что столь высокие показатели появились благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения и созданию регистров раковых больных [3].

Наиболее распространенным онкологическим заболеванием в мире является рак легких. Так, в соответствии с данными Всемирной Организации Здравоохранения (далее – ВОЗ), за период 2000–2020 гг. рак трахеи, бронхов и легких показал рост числа умерших с 1,2 млн до 1,8 млн случаев в мире (33%) [2].

По определению ВОЗ, рак легкого – собирательное понятие, объединяющее злокачественные эпителиальные опухоли, различающиеся по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения. По гистологической структуре выделяют 2 типа рака легких (далее – РЛ) – мелкоклеточный и немелкоклеточный, который, в свою очередь, подразделяется на: аденокарциному, плоскоклеточный, недифференцированный и другие. Немелкоклеточный рак легкого (далее – НМРЛ) составляет 85% всех случаев рака легкого; наиболее распространены аденокарцинома (30–45%) и плоскоклеточные варианты (25–40%) [4]. Типы РЛ различаются по патогенезу, клиническому течению и молекулярно-генетическим характеристикам, которые влияют на разнообразие в диагностике того или иного типа рака легких.

Отдельную группу больных НМРЛ составляют пациенты, никогда не курившие. Часть из них имеет генетические изменения, которые происходят вследствие перестройки генов, связанных с мутацией [5]. Одной из них является активирующая мутация в гене, кодирующем рецептор эпидермального фактора роста – EGFR [6]. Также в результате исследований было выявлено, что данной мутации подвержены и курящие люди (18,2%), хотя, безусловно, она выявляется преимущественно у некурящих больных [7].

Открытия в области молекулярной биологии увеличили возможности выявления молекулярных предиктивных маркеров, имеющих важнейшее значение для отбора пациентов и проведения современной таргетной терапии. В последнее десятилетие был разработан ряд таргетных препаратов, одной из мишеней для которых является EGFR. Уже сейчас онкологические клиники применяют молекулярные тест-системы, предназначенные для персонализации лечения в соответствии с установленными клиническими рекомендациями [8].

В настоящий момент один из ключевых приоритетов развития российской системы здравоохранения заключается в реализации программ борьбы с онкологическими заболеваниями [9]. Целевым индикатором Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» является снижение смертности от новообразований, в том числе от злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс. населения к 2024 году. В рамках данного проекта предусматривается организация мероприятий, направленных на раннее выявление онкологических заболеваний.

Однако, как показывает практика, при лечении онкологических больных все еще доминирует хирургическое вмешательство, а современная терапия применяется лишь в некоторых субъектах Российской Федерации. В настоящий момент при оказании медицинской помощи недостаточно используются современные таргетные лекарственные препараты, а кроме того, в различных регионах России не все подобные препараты одинаково доступны [10].

Диагностические процедуры являются основным элементом при принятии клинического решения в отношении выбора лекарственной терапии, прогнозировании течения заболевания, клинических исходов и оценке соответствующих рисков. Следовательно, раннее выявление онкологических заболеваний у пациентов, входящих в группу высокого риска, в том числе генетически обусловленного развития и/или наличия онкологического заболевания, а также сокра-

щение сроков лечения и внедрение своевременных его методов; повышение эффективности и качества диагностики основных видов злокачественных новообразований являются актуальными задачами, стоящими перед системой здравоохранения в части повышения ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет. Именно это характеризует достижение национальных целей к 2030 г. в соответствии с Указом Президента Российской Федерации *о национальных целях* [11].

Указанные приоритеты определили цель настоящего исследования, которая заключалась в оценке числа проводимых диагностических исследований НМРЛ EGFR+, сопоставлении с объемами применяемых в медицинской практике видов лекарственной терапии для лечения данного типа онкологического заболевания и разработке предложений по совершенствованию порядка оказания онкологической помощи гражданам Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования на примере НМРЛ EGFR+ был проведен анализ влияния закупки препаратов на бюджеты системы здравоохранения, где за исходное состояние была принята текущая практика лечения пациентов с НМРЛ [8], а также анализ клинических исследований соответствующих лекарственных препаратов (афатиниб, гефитиниб, осимертиниб, эрлотиниб). Методической основой при проведении оценки влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи послужили рекомендации ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России [12, 13].

Этапы исследования:

1. Исследование уровня заболеваемости, распространенности и смертности раком легких, включая выявление числа пациентов с мутацией в гене EGFR+, проживающих на территории Санкт-Петербурга, а также изучение структуры оказания онкологической помощи в Российской Федерации.

2. Определение показаний к назначению лекарственных препаратов, применяемых при терапии НМРЛ EGFR+. Описание текущей практики лекарственного лечения целевой популяции пациентов, обоснование выбора препаратов сравнения, проведение сравнительного анализа ЛП с учетом методических рекомендаций по проведению сравнительной клинико-экономической оценки [13].

3. Проведение анализа закупки закупок ЛП и молекулярных тест-систем для проведения диагностических процедур, включая сопоставление объемов назначаемой лекарственной терапии для лечения НМРЛ EGFR+.

4. Формирование предложений по совершенствованию порядка лекарственного обеспечения взрослого населения при онкологических заболеваниях на примере Санкт-Петербурга.

Предметом исследования является текущая ситуация оказания медицинской помощи онкологическим больным, выраженная в затратах на эффективную лекарственную терапию при использовании различных таргетных препаратов.

Объектом исследования является лекарственное и диагностическое обеспечение пациентов с диагнозом НМРЛ EGFR+.

В ходе исследования учитывались только прямые медицинские затраты – в частности, стоимость лечения препаратами гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб.

Для определения объемов закупок молекулярно-генетических тест-систем медицинскими организациями был проведен анализ Единой информационной системы в сфере закупок [14]. Анализ рынка лекарственных препаратов выполнен с использованием аналитических баз данных AlphaRM [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование уровня заболеваемости, распространенности и смертности раком легких и структура оказания онкологической помощи на примере Санкт-Петербурга.

В Российской Федерации в структуре смертности населения на первом месте находятся сердечно-сосудистые заболевания (47% случаев на всё население), злокачественные новообразования занимают второе место (16%) [16]. В общей структуре смертности от злокачественных новообразований в России рак легкого имеет наибольший удельный вес по итогам 2020 г. – 28% (54 365 случаев) (рис. 1).

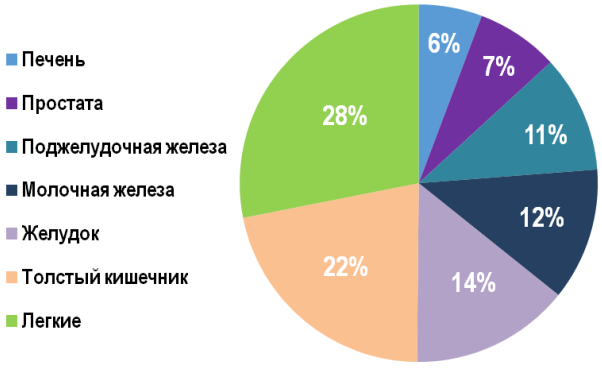


Рис. 1. Структура смертности от злокачественных новообразований различных локализаций в России, 2020 год (по данным International Agency for Research on Cancer – Cancer Today), %

Анализ числа летальных случаев среди пациентов, включенных в региональные регистры в 2020 г. [17], показал, что смертность от онкологических заболеваний на территории Санкт-Петербурга существенно превышает среднероссийский показатель (228,7 случаев на 100 тыс. населения при среднероссийском 198,9) (рис. 2).

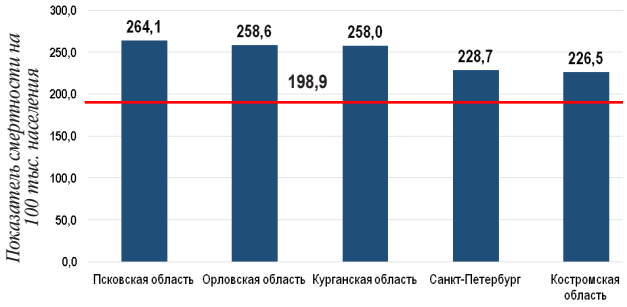


Рис. 2. Динамика показателей смертности от рака в 2020 году в регионах Российской Федерации, количество случаев на 100 тыс. населения

Рак легких занимает четвёртое место в структуре заболеваемости на территории Санкт-Петербурга (8% среди впервые выявленных злокачественных новообразований по состоянию на 2020 г.) [17]. Количественно оценивать текущую ситуацию и прогнозировать возможное её развитие позволяет такой статистический показатель, как распространённость заболевания. Он учитывает число пациентов с определённым заболеванием, уже выявленных на конкретный момент, относительно общей популяции.

Анализ количества заболевших среди пациентов, проживающих на территории Санкт-Петербурга [17], показал, что распространённость заболевания с диагнозом «Злокачественное новообразование бронхов и легкого (МКБ 10:С34)» в 2019 г. увеличилась на 9% (с 4263 до 4683 человек), в 2020 г. увеличилась на 10% (с 4683 до 5232 человек), даже несмотря на то, что пациенты реже обращались за медицинской помощью в связи со сложной эпидемиологической ситуацией, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19 (рис. 3).

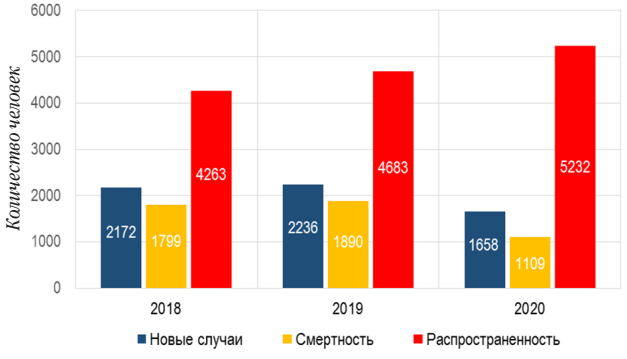


Рис. 3. Динамика смертности, новых выявленных случаев и распространенности рака легких в Санкт-Петербурге 2018–2020 гг., количество человек

Обеспечение граждан, проживающих на территории РФ, льготными ЛП за счет средств бюджетов всех уровней за 2018–2020 гг. увеличилось с 25,0 до 38,5 млрд руб. [18], что заметно повысило доступность лекарственной терапии в Санкт-Петербурге. Благодаря совершенствованию методов диагностики и лечения – применению комплексной терапии (операционное вмешательство, химиолучевое воздействие, таргетная терапия) увеличивается доля онкологических заболеваний, выявленных на начальных стадиях развития. Взаимодействие данных факторов приводит к увеличению роста показателя общей выживаемости у пациентов, которым был диагностирован рак легких (с 51,7% до 55,8% за 2010–2020 гг.) [19].

Согласно исследованию, проведённому в 2018 г. [20], в Санкт-Петербурге 19,8% больных аденокарциномой (одним из гистологических типов немелкоклеточного рака легкого) имеют мутацию в гене EGFR. Таким образом, зная общую распространенность аденокарциномы (40%) [4] и число новых выявленных случаев заболевания, можно определить количество пациентов в Санкт-Петербурге, имеющих мутацию EGFR. Так, расчетное количество новых пациентов, нуждающихся в таргетных препаратах в 2020 г. должно было составить 131 человек (рис. 4).

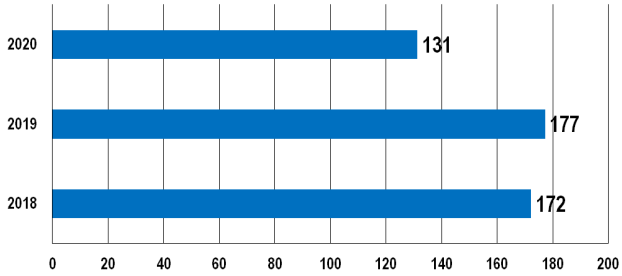


Рис. 4. Расчетная динамика новых выявленных случаев НМРЛ EGFR+ на территории Санкт-Петербурга 2018–2020 гг., количество человек

В соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению, который отражен в распоряжении Комитета по здравоохранению от 30 декабря 2019 г. № 728-р «О маршрутизации пациентов при подозрении или выявлении злокачественного новообразования» [21], начальным звеном в оказании онкологической помощи населению являются районные поликлиники. При подозрении, что у больного онкологическое заболевание, они должны направить его в центры амбулаторной онкологической помощи (рис. 5).

При подтверждении диагноза с помощью диагностических процедур, которые проводятся в ЦАОПах либо в первичном онкологическом кабинете по согласованию с заведующим профильным онкологическим отделением, пациентов направляют в специализированные отделения медицинских организаций для дальнейшего лечения. В 2020 г. на территории Санкт-Петербурга в медицинских организациях первичного звена здравоохранения была выявлена проблема: в условиях эпидемиологических ограничений интенсивность работы по маршрутизации пациентов снизилась. Еще одной проблемой стало отсутствие возможности обеспечения необходимым объемом диагностических процедур для онкобольных. Выполнялись только отдельные этапы диагностики и лечения, но для обоснованных закупок

Рис. 5. Структура онкологической службы на примере Санкт-Петербурга

необходимых таргетных препаратов для пациентов этого недостаточно [17].

Таким образом, социально-экономическая значимость борьбы с раком легких обусловлена показателями заболеваемости, летальности, а также высокой вероятности прогрессирования заболевания, что подчёркивает необходимость своевременной профилактики пациентов и полного взаимодействия всех звеньев онкологической помощи населению. Создание структурной модели онкологической службы Санкт-Петербурга путём оптимизации коечного фонда, маршрутизации и расширения программ диагностики позволит улучшить обеспечение пациентов доступной и своевременной специализированной помощью.

Обзор и сравнительная клиническая эффективность назначаемой лекарственной терапии для лечения рака легкого

Пациенты с выявленной мутацией в гене EGFR, проживающие на территории Санкт-Петербурга, имеют право на бесплатное получение таргетных лекарственных препаратов для лечения согласно постановлению Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [22], за счет которого органам государственной власти субъектов Российской Федерации (далее – РФ) переданы полномочия по организации обеспечения лекарственными препаратами отдельных категорий граждан. Перечни препаратов устанавливаются отдельно в каждом субъекте РФ.

Согласно клиническим рекомендациям «Злокачественное новообразование бронхов и легкого» (далее – КР) [8], утвержденным Минздравом России в 2021 г., у пациентов с раком легких и идентифицированным маркером EGFR лечение осуществляется с применением современных таргетных препаратов – ингибиторов тирозинкиназы гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба и осимертиниба [8]. В стандартах лекарственной помощи также указано, что в комплексе с эрлотинибом могут применяться рамуцирумаб и бевацизумаб. Практически все лекарственные препараты, которые используются в виде таргетной терапии НМРЛ, являются оригинальными препаратами, не имеют воспроизведённых препаратов и не производятся на территории РФ, за исключением гефитиниба и эрлотиниба. Стоит отметить, что все ЛП предназначены для лечения НМРЛ, за исключением эрлотиниба, который применяется как для лечения рака поджелудочной железы, так и при НМРЛ.

Таргетная терапия, вошедшая в медицинскую практику в начале XXI в., предоставляет ряд преимуществ по сравнению с химиотерапией: она является персонализированной, меньше воздействует на здоровые клеточные структуры организма, а препараты имеют меньшую токсичность. В то же время применение таблетированных форм таргетных ЛП влечет за собой возможность снижения расходов на госпитализацию пациентов и перевода на амбулаторное лечение, что позволяет существенно снизить нагрузку на бюджет.

За счет внедрения в КР схем лечения с применением таргетных препаратов в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в 2020 г. был выделен отдельный норматив финансирования на закупку молекулярно-генетических тестов для подбора обоснованной таргетной терапии.

Альтернативным методом лечения является химиотерапия, основанная на применении препаратов платины. Данный тип терапии долгое время был основным методом лечения распространенного НМРЛ EGFR+, поскольку позволял контролировать симптомы и поддерживать качество жизни, что давало преимущество по сравнению с симптоматической терапией. Чаще всего используемые варианты комбинаций ЛП на основе препаратов платины, применяющиеся для химиотерапии, имеют очень сходную эффективность. Частота объективного ответа на терапию находится на уровне 30%, а однолетняя выживаемость составляет примерно 30–45% [26].

Обеспечение граждан Санкт-Петербурга ЛП для терапии НМРЛ EGFR+ за счет средств бюджетов всех уровней резко увеличилось в стоимостном выражении по итогам 2019 г. – в 2,8 раз (рис. 6).

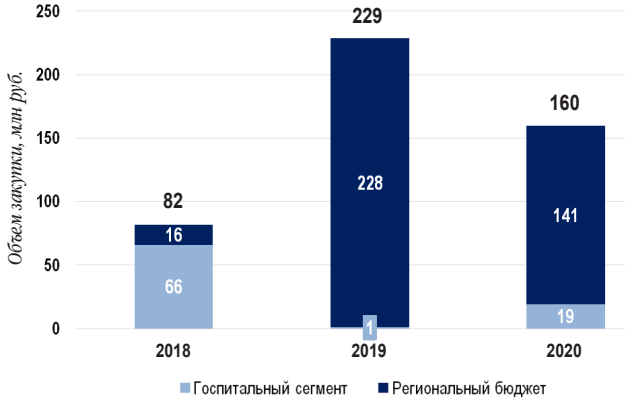


Рис. 6. Динамика обеспечения граждан противоопухолевыми ЛП для лечения НМРЛ EGFR+ за счет бюджетных средств всех уровней в Санкт-Петербурге за 2018–2020 годы, млн руб.

В первую очередь это связано с реализацией программ, нацеленных на улучшение терапии онкологических заболеваний [23]. По итогам 2020 г. было отмечено значительное увеличение расходов на закупку противоопухолевых препаратов за счет регионального бюджета по сравнению с 2018 г. (с 16 млн руб. в 2018 г. до 228 млн руб. в 2019 г.). В госпитальном сегменте закупка была снижена до 1%.

В натуральном выражении количество закупаемых препаратов в 2019 г. увеличилось в 2 раза, что контрастирует с денежными расходами из-за смещения закупки в сторону более дорогостоящего препарата осимертиниба, которое привело к увеличению средневзвешенной цены одной упаковки препарата (с 142 тыс. руб. в 2018 г. до 192 тыс. руб. в 2019 г.) (рис. 7).

В 2020 г. доля закупки ЛП по региональной льготе была снижена на 43% по сравнению с 2019 годом,

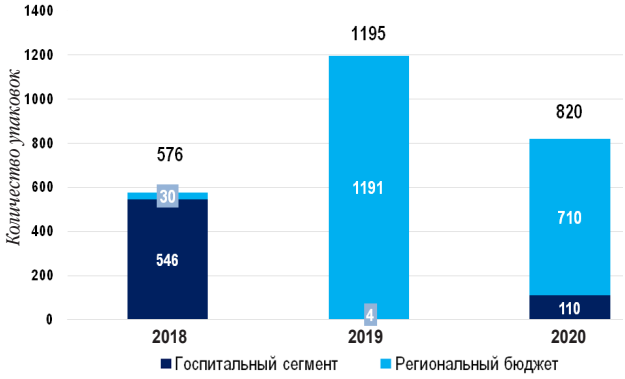


Рис. 7. Динамика обеспечения граждан противоопухолевыми ЛП для лечения НМРЛ EGFR+ за счет бюджетных средств всех уровней в Санкт-Петербурге за 2018–2020 год, количество упаковок

что связано с перераспределением средств бюджета, связанным с пандемией Covid-19.

Согласно мета-анализам [27–30], в которых проводилось сравнение различных линий терапии с использованием ингибиторов тирозинкиназ (далее – ИТК) и препаратов платины, были выявлены клинические преимущества таргетной терапии по таким показателям, как: медиана продолжительности жизни, медиана времени до прогрессирования заболевания и частота объективного эффекта (таблица 1).

При сравнении терапии гефитинибом и афатинибом были выявлены некоторые преимущества афатиниба, однако он является более токсичным, чем гефитиниб, и чаще вызывает серьезные побочные эффекты, связанные с лечением (11% пациентов в группе афатиниба против 4% в группе гефитиниба). Но своевременная сопроводительная терапия позволяет достигнуть контроля над их выраженностью.

У большинства пациентов через 9,7–13 месяцев после начала лечения развивается резистентность к ИТК (афатиниб, гефитиниб, эрлотиниб), которая в основном связана с появлением клона с мутацией T790M, что приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания. В последние годы осимертиниб – ингибитор EGFR третьего поколения, обладающий способностью ингибировать в том числе и мутацию T790M [31], прошел предклинические и клинические испытания. В 2017 г. он был зарегистрирован в России.

При сравнении осимертиниба с другими таргетными препаратами (гефитиниб, эрлотиниб) в отношении показателя времени до прогрессирования заболевания, который позволяет оценить эффективность выбранной терапии, было продемонстрировано достаточно большое преимущество – риск прогрессирования болезни снижался на 54% у больных, которые получали осимертиниб [32, 33]. Также он продемонстрировал значительное преимущество в отношении такого показателя, как общая выживаемость. Частота побочных явлений у препаратов первого, второго и третьего поколения была примерно оди-

Таблица 1.

Клинические исследования по сравнению терапии НМРЛ с мутацией в гене EGFR+

Название исследования	Препараты	Кол-во пациентов	Медиана продолжительности жизни, мес.	Медиана времени до прогрессирования заболевания, мес.	Частота объективного ответа, %
Lux-Lung 3	Пеметрексед+ Цисплатин	335	28,2	6,9	23,0
	Афатиниб		28,2	11,1	11,1
Lux-Lung 6	Гемцитабин+ Цисплатин	364	23,5	5,6	23,0
	Афатиниб		23,1	11,1	67,0
Lux-Lung 7	Афатиниб	319	27,9	11,0	91
	Гефитиниб		24,5	10,9	87
Aura 3	Осимертиниб	419	30,2	10,1	71
	Препараты из платины		13,7	4,4	31
Flaura	Осимертиниб	556	38,6	18,2	80
	Гефитиниб/ Эрлотиниб		31,8	10,2	76

наковой (42% против 47%), однако исследователями было отмечено, что проявление кожной токсичности (сыпь) было ниже в группе осимертиниба. Таким образом, терапия препаратом осимертиниб на данный момент является более эффективной.

В странах Европы осимертиниб, наряду с препаратами первого и второго поколения, является стандартом терапии НМРЛ с EGFR мутацией [27, 34]. Однако затраты на данный препарат в среднем в 3 раза выше, чем на применение стандартной химиотерапии или ингибиторов тирозинкиназы первого и второго поколений, что в целом увеличивает нагрузку на систему здравоохранения России [34]. Это обуславливает необходимость разработки подходов к совершенствованию порядков и механизмов допуска на рынок лекарственных препаратов и диагностических тестов. В рамках проведения процедуры государственной регистрации и на основании клинико-экономического анализа необходимо определять виды необходимых новых медицинских технологий, предусматривая соответствующие объемы в бюджетах программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и льготного лекарственного обеспечения населения с обоснованием расчета тарифов.

За 2018–2020 гг. расходы на обеспечение пациентов противоопухолевыми препаратами в целом возросли. Так, прирост продаж таргетных ЛП, применяющихся при лечении НМРЛ EGFR+ на территории Санкт-Петербурга, по итогам 2019 г. составил 179% и 107% в денежном и натуральном выражении (рис. 8 и рис. 9), что связано со смещением структуры закупок в сторону более дорогостоящих препаратов. Стоит отметить, что ввиду отсутствия информации, в структуру исследования не включены сведения об объемах ЛП, предоставляемых фармацевтическими компаниями в медицинские организации посредством благотворительных мероприятий.

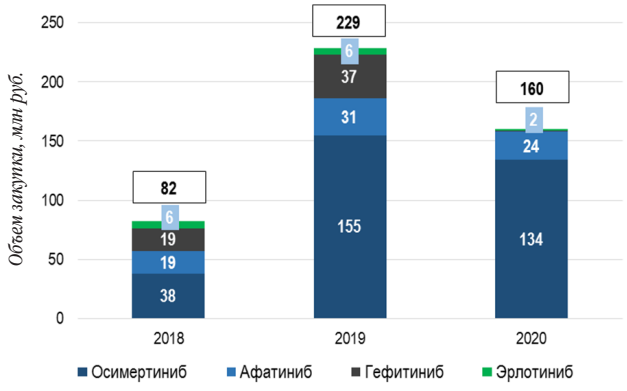


Рис. 8. Динамика обеспечения граждан ЛП, применяющихся в терапии НМРЛ EGFR+, в Санкт-Петербурге за 2018–2020 годы, млн руб.

В 2020 г. объем закупки по госпитальному сегменту и региональной льготе достиг 160 млн руб. и 820 упаковок, снижение – 43% и 46% соответственно. Существенное сокращение и как следствие – снижение доступности обеспечения населения ЛП для терапии НМРЛ, – вероятно, связаны с перераспределением

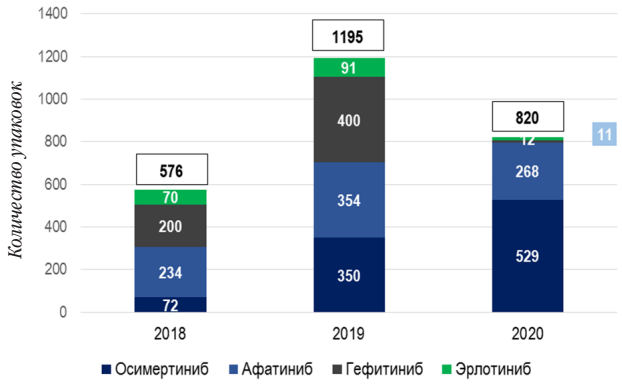


Рис. 9. Динамика обеспечения граждан ЛП, применяющихся в терапии НМРЛ EGFR+, в Санкт-Петербурге за 2018–2020 годы, количество упаковок

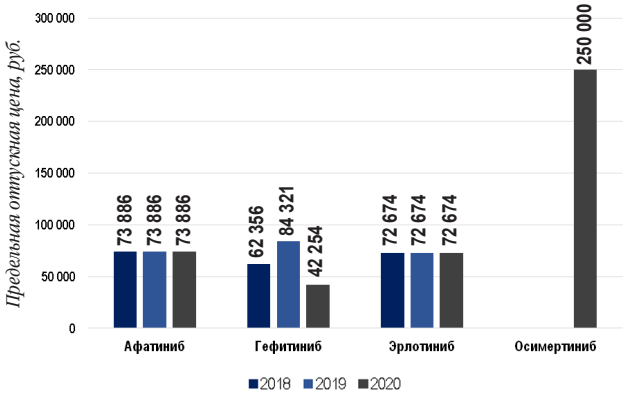


Рис. 11. Динамика предельной отпускной цены препаратов для лечения НМРЛ EGFR+, 2018–2020 гг., руб.

региональных бюджетов и бюджетов медицинских организаций в сторону мер по противодействию распространению новой коронавирусной инфекции.

Общий рынок осимертиниба в 2020 г. составил – 134 млн руб. и 529 упаковок, что эквивалентно 84% в денежном выражении и 64% в натуральном от общего объема продаж противоопухолевых препаратов для лечения НМРЛ EGFR+. Таким образом, несмотря на наличие воспроизведенных препаратов гефитиниба, в Санкт-Петербурге осуществляется закупка более дорогой в стоимостном выражении ЛП – осимертиниба (его цена превышает цену на другие препараты примерно в 3 раза), что также ведет к дефициту использования бюджета. Осимертиниб был включен в перечень жизненно важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП) только в конце 2019 г., что привело к значительному снижению отпускной цены препарата (на 35%) при закупке (рис. 10 и рис. 11).

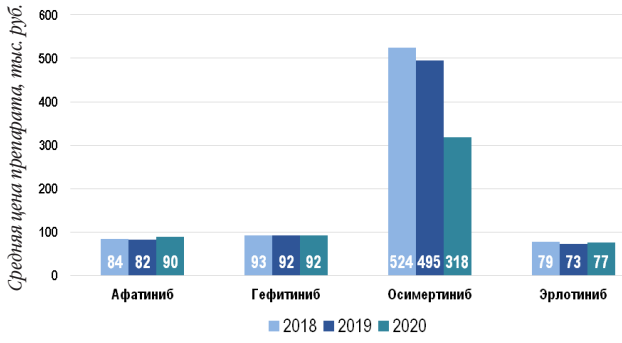


Рис. 10. Динамика средней цены препаратов для лечения НМРЛ EGFR+, 2018–2020 гг., тыс. руб.

В группе ИТК, которые используются при терапии НМРЛ EGFR+, превалируют препараты зарубежного производства. Однако в последнее время за счет реализации государственных программ на рынке появляются и отечественные аналоги – воспроизведенные препараты хорошо известных противоопухолевых лекарственных средств. Согласно исследованиям [35, 36], режим дозирования препаратов подразумевает:

- гефитиниб 250 мг/день;
- эрлотиниб 150 мг/день;
- афатиниб 40 мг/день (стартовая доза);
- осимертиниб 80 мг/день.

В исследованиях было отмечено, что пациенты, у которых были выявлены побочные реакции 3 и 4 степени, прекращали терапию афатинибом на 14 дней, а после уменьшения выраженности реакций до 1–2-й степени возобновляли прием препарата в сниженной на 10 мг суточной дозе (примерно 50% пациентов, полностью прекращали терапию 5% пациентов). Для препарата гефитиниб снижения дозы не подразумевалось в соответствии с инструкцией по применению препарата. Следует отметить, что при хорошей переносимости препарата афатиниб разрешалось повышение суточной дозы до 50 мг/день (3% пациентов).

На стоимость того или иного вида лечения влияет много факторов: условия и сроки оказания медицинской помощи. Но таргетные препараты выпускаются в таблетированной форме, поэтому их применяют дома, в обычных для пациента условиях, что приводит к снижению расходов медицинских организаций в условиях дневного стационара на оплату труда медицинский работников, а также на расходы, связанные с круглосуточным пребыванием пациента. Средневзвешенная стоимость курса терапии с учтённым режимом приема и дозировкой приведена в таблице 2.

В условиях ограниченного финансирования системы здравоохранения стоит вопрос о рациональном использовании финансовых ресурсов, в т. ч. выделяемых на обеспечение пациентов, страдающих раком легких с мутацией в гене EGFR. Одним из возможных решений является внедрение механизмов, позволяющих прогнозировать потребность в таргетных ЛП для лечения данной нозологической формы на территории Санкт-Петербурга.

Для сравнительного анализа теоретической потребности и лекарственного обеспечения пациентов с НМРЛ EGFR+, где за исходное состояние была принята фактическая закупка ЛП, была рассчитана

Таблица 2.

Средневзвешенная стоимость курса терапии с учтенным режимом приема и дозировкой

МНН	Режим приема, мг/день	Длительность курса, дни	Дозировка 1 ед., мг	Количество в упаковке	Стоимость месячного курса, руб.
Афатиниб	30	30	30	30	81 274
Афатиниб	40	30	40	30	90 000
Афатиниб	50	30	50	30	120 394
Гефитиниб	250	30	250	30	92 140
Осимертиниб	80	30	80	30	318 137
Эрлотиниб	150	30	150	30	77 015

Таблица 3.

Исходные данные для расчета теоретической потребности в препарате

Наименование	Название в расчете	Длительность курса приема (*Ti*), мес.	Доля пациентов (*ki*), %
Гефитиниб	ЛП 1	8	13,95%
Осимертиниб	ЛП 2	13 – 1 линия 9 – 2 линия	34% 20,4%
Афатиниб	ЛП 3	11 – 1 линия 5 – 2 линия	38,1% 34,7%
Эрлотиниб	ЛП 4	10	13,95%

ожидаемая (теоретическая) потребность. За основу расчета были приняты клинические рекомендации по лечению НМРЛ [8], клинические исследования [28, 31, 33], доля каждого из рассматриваемых препаратов от общей закупки [15], а также сведения о заболеваемости пациентов, проживающих на территории Санкт-Петербурга, НМРЛ EGFR+. В соответствии с клиническими исследованиями продолжительность приема таргетных препаратов для лечения 1-й и 2-й линии пациентов (препараты 2-й линии – осимертиниб и афатиниб) данной нозологической формы составляет от 8 до 13 месяцев (показатель – медиана времени до прогрессирования заболевания) [27–30]. После приема первой линии терапии часть пациентов, принимающих препараты первого поколения (гефитиниб и эрлотиниб), переходят к приему осимертиниба и афатиниба. Таким образом, были получены исходные данные для вывода формулы (таблица 3).

В расчетах не учитывалась помесячная сезонность заболеваемости пациентов и принято допущение равномерного распределения по месяцам прошлого и настоящего года, что позволило рассчитать количество упаковок каждого препарата с учетом новых выявленных случаев (таблица 4).

Анализ потребности в ЛП позволяет вывести формулы для расчета потребности в i-ом препарате на год (1) при условии, что курс лечения не превышает 13 месяцев. Стоит учитывать, что вторая часть формулы рассчитывается только для осимертиниба и афатиниба, которые относятся к препаратам второй линии.

$$P_i = k_i\left[\frac{(T_i-1)}{12}\frac{T_iS_2+T_iS_3}{2}+\frac{(13-T_i)}{12}S_3 * T_i\right]+$$

$$+\left[\frac{(T_i-1)}{12}\frac{T_ic_1+T_ic_2}{2}+\frac{(13-T_i)}{12}C_2 * T_i\right] \quad (1),$$

S_1 – теоретическая потребность упаковок ЛП для лечения НМРЛ EGFR+;

S_2 – заболеваемость пациентов НМРЛ EGFR+ в прошлом году (количество человек);

S_3 – заболеваемость пациентов НМРЛ EGFR+ в текущем году (количество человек);

T_i – длительность курса приема исследуемого препарата (мес.);

k_i – доля закупки исследуемого препарата (%);

C_1 – расчетное количество пациентов, которые перешли на прием препарата с 1 линии терапии на 2 линию в прошлом году;

C_2 – расчетное количество пациентов, которые перешли на прием препарата с 1 линии терапии на 2 линию в настоящем году.

Пример расчета теоретической потребности для осимертиниба за 2020 год:

$$P_{2020\,(O)} = 34\%\left[\frac{(13-1)}{12}\frac{13*177+13*131}{2}+\frac{(13-13)}{12}131 * 13\right]+$$

$$\left[\frac{(9-1)}{12}\frac{9*23+9*24}{2}+\frac{(13-9)}{12}24 * 9\right]=681+212=893 \text{ упаковки}$$

Исходя из данных о новых случаях заболевания среди пациентов, проживающих на территории Санкт-Петербурга, средней курсовой дозы приема и доли приема каждого лекарственного препарата, была

Таблица 4.

Расчет теоретической потребности пациентов в препаратах

№ п/п	Месяц текущего года	Количество заболевших из прошлого года, нуждающихся в препарате						Количество заболевших в текущем году, нуждающихся в препарате					
		П1	П2	П3	П4	П2 (2 линия)	П3 (2 линия)	П1	П2	П3	П4	П2 (2 линия)	П3 (2 линия)
1	Январь	k1*7* s_2	k2*12 * s_2	k3*10 * s_2	k4*9 * s_2	K5*8 * s_1	K6*5 * s_1	k1*1 * s_3	k2*1 * s_3	k3*1 * s_3	k4*1 * s_3	K5*1 * s_2	K6*1 * s_2
2	Февраль	k1*6 * s_2	k2*11 * s_2	k3*9 * s_2	k4*8 * s_2	K5*7 * s1	K6*4 * s_1	k1*2 * s_3	k2*2 * s_3	k3*2 * s_3	k4*2 * s_3	K5*2 * s_2	K6*2 * s_2
3	Март	k1*5 * s_2	k2*10 * s_2	k3* 8 * s_2	k4*7 * s_2	K5*6 * s_1	K6*3* s_1	k1*3 * s_3	k2*3 * s_3	k3*3 * s_3	k4*3 * s_3	K5*3 * s_2	K6*3 * s_2
4	Апрель	k1*4 * s_2	k2*9 * s_2	k3*7 * s_2	k4*6 * s_2	K5*5 * s_1	K6*2 * s_1	k1*4 * s_3	k2*4 * s_3	k3*4 * s_3	k4*4 * s_3	K5*4 * s_2	K6*4 * s_2
5	Май	k1*3 * s_2	k2*8 * s_2	k3*6 * s_2	k4*5 * s_2	K5*4 * s_1	K6*1 * s_1	k1*5 * s_3	k2*5 * s_3	k3*5 * s_3	k4*5 * s_3	K5*5 * s_2	K6*5 * s_2
6	Июнь	k1*2 * s_2	k2*7 * s_2	k3*5 * s_2	k4*4 * s_2	K5*3 * s_1	-	k1*6 * s_3	k2*6 * s_3	k3*6 * s_3	k4*6 * s_3	K5*6 * s_2	K6*5 * s_2
7	Июль	k1*1 * s_2	k2*6 * s_2	k3*4 * s_2	k4*3 * s_2	K5*2 * s_1	-	k1*7 * s_3	k2*7 * s_3	k3*7 * s_3	k4*7 * s_3	K5*7 * s_2	K6*5 * s_2
8	Август	–	k2*5 * s_2	k3*3 * s_2	k4*2 * s_2	K5*1 * s_1	–	k1*8 * s_3	k2*8 * s_3	k3*8 * s_3	k4*8 * s_3	K5*8 * s_2	K6*5 * s_2
9	Сентябрь	–	k2*4 * s_2	k3*2 * s_2	k4*1 * s_2	–	–	k1*8 * s_3	k2*9 * s_3	k3*9 * s_3	k4*9 * s_3	K5*9 * s_2	K6*5 * s_2
10	Октябрь	–	k2*3 * s_2	k3*1 * s_2	–	–	–	k1*8 * s_3	k2*10 * s_3	k3*10 * s_3	k4*10 * s_3	K5*9 * s_2	K6*5 * s_2
11	Ноябрь	–	k2*2 * s_2	–	–	–	–	k1*8 * s_3	k2*11 * s_3	k3*11 * s_3	k4*10 * s_3	K5*9 * s_2	K6*5 * s_2
12	Декабрь	–	k2*1 * s_2	–	–	–	–	k1*8 * s_3	k2*12 * s_3	k3*11 * s_3	k4*10 * s_3	K5*9 * s_2	K6*5 * s_2
	Итого	**k1*28 * s_2**	**k2*78 * s_2**	**k3*55 * s_2**	**k4*45 * s_2**	**k5*45 * s_1**	**K6*15 * s_1**	**k1*68 * s_3**	**k2*78 * s_3**	**k3*77 * s_3**	**k4*75 * s_3**	**k5*72 * s_2**	**k6*50 * s_2**

получена теоретическая потребность за 2018–2020 гг. (рис. 12 и рис. 13).

Было выявлено, что в 2018 г. отмечался большой разрыв теоретической потребности от действительной закупки – в 4 раза. В 2019 г. ситуация изменилась и достигла показателя 92%, а в 2020 году объем закупки ЛП снизился до 820 упаковок, что отличается от теоретической потребности в 2,5 раза и наглядно демонстрирует влияние пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), на снижение доступности лекарственной терапии и сложность в организации мероприятий, связанных с обеспечением приемлемого уровня функционирования системы здравоохранения как социальной системы.

Однако опыт текущей пандемии выявил необходимость качественно иной степени информированности, интеграции, координации действий между всеми потребителями продукции (система городского управления, промышленные предприятия, экономика, бизнес и сфера услуг, система здравоохранения и образования), направленной на борьбу с инфекционными заболеваниями и обеспечение средствами индивидуальной защиты, с учетом необходимости в повышении доступности продукции, применяемой для лечения и диагностики социально значимых заболеваний за счет взаимодействия между организациями и предприятиями, которые в состоянии обеспечить необходимую потребность во всех значимых средствах диагностики, терапии и профилактики.

Для решения данной задачи на уровне субъектов РФ необходима системная координация заказчиков и потребителей с производителями, дистрибьюторами или импортерами, чтобы нивелировать риски дефицита необходимой продукции и связанных с таким дефицитом ценовых спекуляций и задержках в поставках необходимых товаров.

Более серьезная задача касается создания новых средств диагностики, терапии и профилактики онкологических заболеваний. Регулирование фармацевтического и медицинского рынка предъявляет крайне высокие требования к качеству проведения

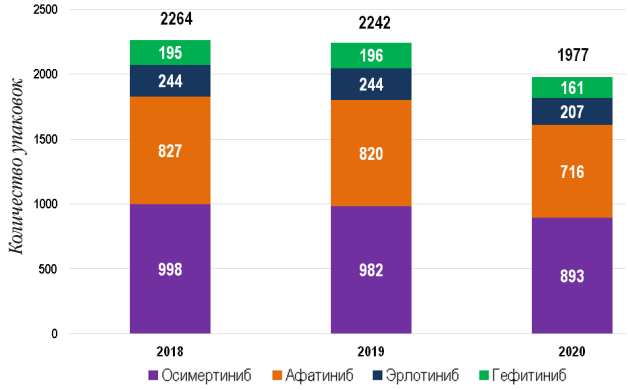


Рис.12 Теоретическая потребность ЛП, применяющихся в терапии НМРЛ EGFR+, в Санкт-Петербурге за 2018–2020 гг., количество упаковок

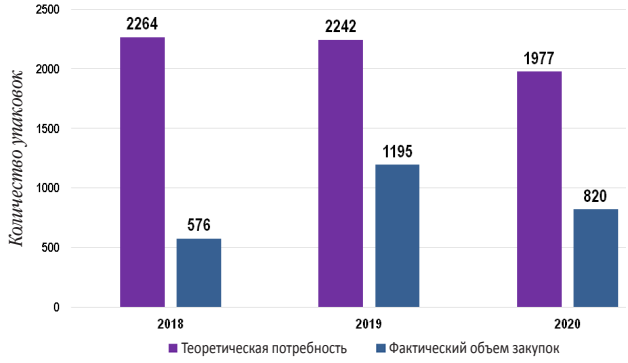


Рис. 13. Динамика теоретической потребности и лекарственного обеспечения таргетными препаратами пациентов с НМРЛ EGFR+ в Санкт-Петербурге за 2018–2020 гг., количество упаковок

доклинических и клинических исследований, к производственной инфраструктуре, к регистрации и обращению продукции из-за высоких рисков для жизни и здоровья населения. Поэтому решение указанной задачи требует серьезного расширения компетенций и инфраструктуры участников системы здравоохранения, наличия научных, образовательных и специализированных организаций и учреждений в своем составе.

Значимым фактором в повышении качества оказания медицинской помощи по профилю «Онкология» является формирование системной государственной политики по развитию технологической инфраструктуры, способной удовлетворять непосредственные индивидуальные потребности пациентов в лекарственных препаратах, где возможным механизмом является развитие процесса изготовления лекарственных препаратов в рамках осуществления фармацевтической деятельности. Это также потребует развития сырьевой инфраструктуры по производству фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, сырья и материалов. Такой подход может выступать в качестве интеграционных и синергетических эффектов между гармонизацией государственной политики в сфере здравоохранения и развития фармацевтической, а также медицинской промышленности.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что количество централизованно закупаемых лекарственных препаратов в натуральном выражении не учитывает уровень заболеваемости НМРЛ EGFR+ на территории Санкт-Петербурга. Для эффективной организации лекарственного обеспечения необходимо использование современных подходов, включающих в себя оценку клинической эффективности, безопасности, экономических и социальных аспектов, которые позволят прогнозировать рациональную закупку лекарственных препаратов.

Исследование потребности в молекулярных тест-системах для проведения диагностических процедур

В связи с необходимостью прогнозирования потребности в ЛП, которые позволяют увеличить срок жизни пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, распоряжением Правительства Санкт-Петербурга от 28.06.2019 №21-рп «Об утверждении Региональной программы Санкт-Петербурга «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2019–2024 годы» [23] утвержден план мероприятий, а также определены приоритетные направления, которые обуславливают необходимость совершенствования подходов в сфере охраны здоровья граждан. Основной задачей программы является снижение показателя одногодичной летальности, совершенствование мероприятий по профилактике и диагностике онкологических заболеваний.

До 2019 г. в регионах не предусматривалось средств на закупку молекулярно-генетических тест-систем для пациентов, страдающих раком легких. Снижение уровня диагностирования НМРЛ EGFR+ потенциально приводит к снижению эффективности назначаемой терапии данного типа РЛ, а также повышает удельный вес таких больных со злокачественными новообразованиями, которые состоят на учете 3 года и более.

Раннее закупкой тест-систем и проведением молекулярно-генетических тестирований занималось Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). В 2011 г. организацией была введена программа «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения», благодаря которой в нескольких регионах были созданы центры молекулярной диагностики для пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями.

В настоящее время реализация программы по обеспечению проведения молекулярно-генетических исследований у пациентов зависит от финансового благополучия региона, в связи с чем наблюдается отток пациентов, страдающих РЛ, в регионы с профицитными бюджетами. Санкт-Петербург относится к субъектам РФ с высоким уровнем лекарственного обеспечения, поэтому происходит отток пациентов

из других регионов федерального округа, которые едут лечиться в Санкт-Петербург, что приводит к дополнительным сложностям при реализации программ по проведению молекулярно-генетических тестирований и дальнейшему назначению таргетных ЛП льготным категориям граждан, проживающих на территории региона.

В соответствии с Федеральным законом от 8 декабря 2020 г. № 430 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» определены статьи расходов, которые могут включаться в тариф [24]. Тарифы на оплату помощи онкологическим пациентам формируются на основе клинических рекомендаций, включающих информацию о длительности лечения и разнообразии терапии при тех или иных заболеваниях. С 2021 г. в норматив финансирования включается обеспечение профилактических медицинских осмотров (в том числе диспансеризация пациентов) с учетом целевых показателей охвата населения профилактическими медицинскими осмотрами, также включены расходы на оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Законом Санкт-Петербурга «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2021 год» [25] в программе нормативов Фонда ОМС обозначен норматив в 0,0007 молекулярно-генетического исследования на одного застрахованного, или 102,4 тысячи в год; в 2021 г. этот показатель вырос до 0,001184 или 173,2 тысячи исследований в год. Стоимость одного молекулярно-генетического исследования в Санкт-Петербурге установлена на уровне 19 тысяч рублей.

Согласно тарифам ОМС, установленным в 2021 г., стоимость проведения молекулярно-генетического исследования на наличие мутации EGFR составляет 5500 рублей. На рисунке 14 показана динамика тестирований на наличие мутации EGFR, проводимых медицинскими организациями г. Санкт-Петербурга в 2018–2020 гг. [14]. Количество проводимых тестирований рассчитывалось в соответствии с отчетами RUSSCO о количестве исследований на мутацию EGFR, проводимых на территории Санкт-Петербурга [37] и данными о количестве закупаемых в регионе тест-систем на 2018–2020 гг. [14].

На основе анализа данных по проведенным молекулярно-генетическим тестированиям у пациентов с НМРЛ EGFR+ установлено, что с 2018 по 2020 годы число тест-систем, закупаемых в регионе, увеличивалось в 2 раза ежегодно за счет внедрения нового норматива в рамках программ ОМС, однако часть тестирований все еще проводится за счет RUSSCO, что говорит о дефиците выделяемого бюджета на закупку тест-систем.

Отмечено, что в 2018–2019 гг. большая часть тестирований (97%) проводилась от ФГБУ «Национальный

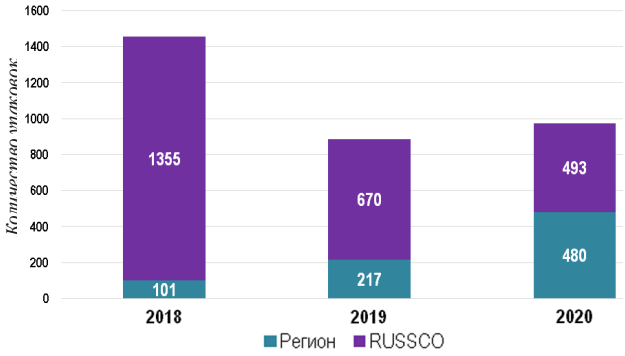


Рис. 14. Количество проводимых тестирований на наличие мутации EGFR в медицинских организациях, осуществляющих помощь по профилю «Онкология»

медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, в котором могут диагностировать рак не только у пациентов, проживающих на территории Санкт-Петербурга, но и у больных из других регионов. Общее количество проведенных тестирований на наличие мутации EGFR на территории Санкт-Петербурга за 2018–2020 гг. составило 3316. С учетом процента положительных тестирований (17%) [37], количество пациентов с диагностированным НМРЛ EGFR+ составит 564 человек, однако стоит учитывать, что часть пациентов с положительным тестом может быть из других регионов. Учитывая общую закупку и медиану выживаемости до прогрессирования, количество больных, обеспеченных препаратами составит 313 человек, что не соответствует количеству положительных тестирований и данным по заболеваемости пациентов в Санкт-Петербурге (рис. 15). Следовательно, 44% пациентов с положительным диагнозом по-прежнему не обеспечены необходимыми лекарственными препаратами.

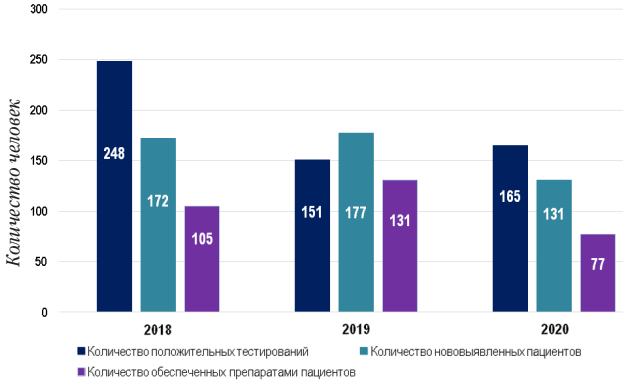


Рис. 15. Соотношение положительных молекулярно-генетических тестирований, заболеваемости и обеспеченных препаратами пациентов в 2018–2020 году на территории Санкт-Петербурга, количество человек

В зарубежных КР [38] уже существуют рекомендации, позволяющие применять панели на основе секвенирования (например, при раке легкого), но это дорого, трудоемко и малодоступно по сравнению

со стандартными методиками полимеразной цепной реакции (ПЦР). В клинических рекомендациях РФ [8] указано лишь несколько мутаций в генах, которые проще и экономически целесообразно определять с помощью секвенирования «Нового поколения» – NGS. Это редкие мутации BRCA1/2. Расширенное исследование на выявление мутаций проводится в Москве за счет ОМС, однако в других регионах оно не включено в программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, что приводит к недостаточному объему проведения диагностики онкологических заболеваний у пациентов и нарастающей нагрузке на региональные бюджеты. Так, при НМРЛ при отсутствии мутации в гене EGFR, осуществляется тестирование других мутаций (ALK, ROS1, PD-L1), что приводит к дополнительной нагрузке на бюджет и несвоевременно оказанной терапии.

Таким образом, путем внедрения инновационных молекулярно-генетических тестирований, позволяющих выявлять пациентов с диагнозом НМРЛ EGFR+, можно достичь значимых результатов по увеличению продолжительности жизни за счет обоснованного и своевременного назначения таргетных ЛП. С точки зрения системы здравоохранения, целесообразным является включение соответствующих тарифов в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и объемов проведения молекулярно-генетических тестирований медицинскими организациями в соответствии с данными о распространенности конкретных мутаций, в т. ч. по случаям необходимости проведения уточняющих методов диагностики, включая иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы.

Предложения по совершенствованию порядка лекарственного обеспечения взрослого населения при онкологических заболеваниях на примере Санкт-Петербурга

В настоящее время на территории Санкт-Петербурга сложилась тяжелая эпидемиологическая обстановка, связанная с распространением новой коронавирусной инфекции. Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, относятся к группе высокого риска, поэтому во избежание снижения доступности необходимого объема противоопухолевых препаратов, с 2020 года закупки осуществляются централизованно.

Начиная с 2021 г. при оплате медицинской помощи по профилю «Онкология» внедряются новые подходы, направленные на сокращение количества медицинских вмешательств и увеличение числа схем лечения с применением лекарств. С учетом возрастающих темпов появления новых тест-систем и таргетных препаратов для терапии рака необходима выработка таких решений для удовлетворения потребностей системы здравоохранения, целью которых будет уменьшение нагрузки на бюджеты всех уровней, а также улучшение здоровья граждан. Для этого нужно выработать комплексный подход, который должен обеспечиваться за счет:

– Создания коэффициента (сложность лечения пациента), который позволит более эффективно расходовать средства ОМС;

– Внедрения ежемесячных отчетов о запасе лекарственных препаратов на территории регионов по различным категориям населения, что позволит прогнозировать потребность для формирования заявки на следующий год;

– Создания механизмов, способствующих повышению эффективности управления региональной системой здравоохранения на основе информационно-технологической поддержки принятия решений в области задач по прогнозированию и планированию расходов на закупку ЛП и молекулярно-генетических тест-систем;

– Повышения эффективности и рационального использования имеющейся ресурсной базы, включая контроль обоснованности назначения и расходования дорогостоящих препаратов;

– Контроля за соблюдением сроков диагностики и лечения злокачественных новообразований;

– Внедрения в схемы лечения современных методов диагностики и лечения рака, а также быстрого распространения передовых технологий в медицинской и фармацевтической отраслях в регионах;

– Проведения профилактических мероприятий для привлечения населения к диспансеризации для увеличения ранней диагностики онкологических заболеваний;

– Оптимизации получения и сбора образцов опухоли для проведения тестирования для сокращения числа неудачных биопсий;

– Создания научно-исследовательских комплексов с целью разработки новых технологий в области онкологии и скорейшего внедрения лабораторных достижений в клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современного состояния лекарственного и диагностического обеспечения пациентов с НМРЛ EGFR+ показал, что существующая система требует совершенствования, в том числе внедрения новых механизмов распределения финансовых ресурсов и разработки показателей, которые позволили бы выявлять объективность количества закупаемых таргетных ЛП и молекулярно-генетических тестирований для рационального применения бюджетов всех уровней. В России первые тест-системы, предназначенные для диагностики EGFR-мутации, были зарегистрированы в 2010 г., однако соответствующие затраты на проведение диагностических процедур не были учтены в программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. После государственной регистрации лекарственного препарата с МНН – осимертиниб (зарегистрирован:

18.10.2017), только в 2019 г. были введены нормативы финансирования диагностики НМРЛ EGFR+ и соответствующие тарифы на оказание медицинской помощи по ОМС. В ходе анализа было установлено, что несмотря на включение в схемы терапии молекулярно-генетических тест-систем, 50% тестирований проводится за счет сторонних организаций, что говорит о дефиците выделяемого бюджета.

Таким образом, необходимо изменить порядок и механизм государственной регистрации таргетных ЛП, чтобы предусматривать прогнозирование потребности системы здравоохранения в диагностических тест-системах и лекарственных препаратах, основанной на комплексном расчете затрат для выявления заболеваний, эффективного оказания медицинской помощи в рамках бюджетов всех уровней, с последующим обоснованием установления тарифов на оплату медицинской помощи по ОМС. Максимальная эффективность лечения онкологических заболеваний всегда достигается именно на ранних этапах оказания помощи. Важным этапом в борьбе с раком является ранняя диагностика. Модернизация первичного звена онкологической помощи для пациентов будет способствовать диагностированию рака на ранних стадиях, а увеличение количества молекулярно-генетических тестирований приведет к улучшению показателей выживаемости пациентов и позволит рационально назначать таргетные лекарственные препараты. В дальнейшем предполагается изучить структуру и механизмы оказания помощи онкологическим больным в странах, имеющих высокий уровень продолжительности жизни у пациентов с установленным диагнозом.

Дальнейшие исследования онкологических заболеваний, требующих применения таргетных ЛП, позволят сформировать параметры для разработки многофакторной модели, способной коррелировать объемы проводимых диагностических исследований с назначаемой терапией при лечении рака, а также прогнозировать потребность пациентов в проведении исследований и обеспечении эффективными ЛП. За счет постепенной реализации модели в отдельных регионах в качестве пилотного проекта, дальнейшее ее внедрение в Единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения будет способствовать реализации программ, являющихся приоритетными в соответствии с Указом Президента РФ от 6 июня 2019 г. №254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года», а также позволит обеспечить внедрение персонализированных схем лечения для онкологических пациентов.

Список литературы

1. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16).

2. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization, 2020. – [Электронный источник] – URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

3. *Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Хряпенков А.В.* Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 95–101.

4. *Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Гагарин И.М., Чуев Ю.В., Мочальникова В.В., Коломейцева А.А., Горбунова В.А.* Мутации EGFR и KRAS, важные для таргетной терапии немелкоклеточного рака легкого // Молекулярная медицина. – 2013. – № 6. – С. 55–59.

5. *Михайлов Э.А., Левшин В.Ф., Горячева А.Н., Цыбулина Л.П.* Исследование анамнеза курения у больных со злокачественными новообразованиями // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – № 1. – С. 36–41.

6. *Govindan R., Ding L., Griffith M., Subramanian J., Dees N., Kanchi K., Maher C., Fulton R., Fulton L., Wallis J., Chen K., Walker Jason R., McDonald S.A., R. Bose, Ornitz D., Xiong D., You M., Dooling D., Watson M., Mardis E., Wilson R.* Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers // Cell. – 2012.

7. *Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Gervas P.A., Kozhemyako V.B., Vodolazhskiy D.I., Sergeyeva L.A., Fattakhova D.U., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Kuligina E.S., Barinov A.A., Mommaeva M.S., Aleksakhina S.N., Tsimafeyeu I.V., Tjulandin S.A.* Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer // Mol. Diagn. Ther. Springer International Publishing. – 2016. – № 4. – P. 401–406.

8. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации // Министерство Здравоохранения РФ. – 2021.

9. Паспорт федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», приложение к протоколу заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14 декабря 2018 г. № 3.

10. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».

11. Указ Президента Российской Федерации от 21.07.2020 № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года».

12. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од.

13. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од.

14. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок. – [Электронный источник]. – URL: https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html. Дата обращения: 04.07.2021.

15. Данные отчетов маркетингового агентства Alpha RM за 2018–2020 гг.

16. Федеральная служба государственной статистики. – [Электронный источник] – URL: https://rosinfostat.ru/smertnost/. Дата обращения: 04.07.2021.

17. Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга. Официальный сайт. – [Электронный источник] – URL: http://zdrav.spb.ru/ru/.

18. Данные отчетов маркетингового агентства DSM Group за 2018–2020 гг.

19. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.* Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 252 с.

20. *Моисеенко В.М.* Новые алгоритмы терапии и передовая практика: лечение пациентов с приобретенной резистентностью к ИТК EGFR // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 5. – С. 46–48.

21. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 30 декабря 2019 года N 728-р «О маршрутизации пациентов при подозрении или выявлении злокачественного новообразования».

22. Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».

23. Распоряжение Правительства Санкт-Петербурга от 28 июня 2019 г. № 21-рп (ред. от 30 октября 2019 г.) «Об утверждении Региональной программы Санкт-Петербурга «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2019–2024 годы».

24. Федеральный закон от 8 декабря 2020 г. №430-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».

25. Закон Санкт-Петербурга от 16 декабря 2020 г. №620-134 «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

26. *Ramalingam S., Belani C.* Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Recent advances and future directions // Oncologist. – 2008. – № 13. – P. 5–13.

27. *Лактионов К.К., Юдин Д.И., Маевская Ю.Н., Владимирова Л.Ю., Маринов Д.Т., Ардзинба М.С., Абдуллаев А.Г., Попова И.И.* Эффективность интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и активирующей мутацией гена EGFR // Вопросы онкологии. – 2021. – № 2. – С. 246–253.

28. *Коломейцева А.А., Феденко А.А.* Оптимальная последовательность применения ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, имеющих в опухоли активирующие мутации гена EGFR // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 119–125.

29. *Реутова Е.В., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Ардзинба М.С.* Рациональный подход к терапии EGFR-позитивного рака легкого // Вопросы онкологии. – 2019. – № 19. – С. 51–56.

30. *Большакова С.А., Бычков Ю.М.* Новое поколение ингибиторов тирозинкиназы: афатиниб // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2018. – С. 29–50.

31 *Нелюбина Л.А. Реутова Е.В., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Маринов Д.Т., Козак Е.Н., Мочальникова В.В.* Фенотипическая трансформация как причина вторичной лекарственной резистентности к осимертинибу. Клиническое наблюдение // Медицинский совет. – 2018. – № 19. – С. 130–135.

32. *Reguart N., Remon J.* Common EGFR-mutated subgroups (Del19/ L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors // Future Oncology. – 2015. – № 11(8).

33. *Tamiya M., Tamiya A., Suzuki H., Nakahama K., Taniguchi Y., Kunimasa K., Kimura M., Inoue T., Nishino K., Hirashima T., Atagi S., Imamura F., Kumagai T.* Which Is Better EGFR-TKI Followed by Osimertinib: Afatinib or Gefitinib/ Erlotinib? // Anticancer Res. – 2019. – P. 3923–3929.

34. *Колбин А.С., Курылев А.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е.* Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата Гиотриф (афатиниб) в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) // Современная онкология. – 2014. – № 2. – С. 66–72.

35. *Park K., Tan E., O'Byrne K., Zhang L., Boyer M., Mok T., Hirsh V., Chih-Hsin Yang J., Lee K.H., Lu S., Shi Y., Kim S-W, Laskin J., Kim D-W, Arvis C.D., Kölbeck K., Laurie S.A., Tsai C-M., Shahidi M., Kim M., Massey D., Zazulina V., Paz-Ares L.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial // Lancet Oncol. – 2016. – № 7. – P. 577–589.

36. *Ohe Y., Ramalingam S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Dechaphunkul A., Lee K.H., Imamura F., Nogami N., Cheng Y., Cho B.C., Cho E.K., Vansteenkiste J., Voon P.J., Zhou C., Gray J., Hodge R., Rukazenkov Y., Soria J-C.* Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA // Annals of Oncology. – 2017.

37. Итоги реализации Национальной Программы RUSSCO в 2020 г. «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». – [Электронный источник]. – URL: http://cancergenome.ru/project/reports/1_2020.pdf. Дата обращения: 04.07.2021.

38. National Comprehensive Cancer Network. – [Электронный источник]. – URL: https://education.nccn.org/

REFERENCES

1. Passport of the national project «Healthcare» (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, Protocol No. 16 of December 24, 2018).

2. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization, 2020. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death. Accessed at: 04.07.2021.

3. [*Odintsovo I.N., Pisareva L.F., Khryapenkov A.V.* Epidemiology of malignant neoplasms in the world. Siberian Oncological Journal. 2015; 4: 95-101 (In Russ)].

4. [*Mazurenko, I.V. Tsyganova, I.M. Gagarin, I.V. Chuev, V.V. Mochalnikova, Kolomeytseva A.A., Gorbunova V.A.* EGFR and KRAS mutations important for targeted therapy of non-small cell lung cancer. Molecular Medicine. 2013; 6: 55-59 (In Russ)].

5. [*Mikhailov E.A., Levshin V.F., Goryacheva A.N., Tsybulina L.P.* Study of smoking history in patients with malignant neoplasms. Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences. 2009; 1: 36-41 (In Russ)].

6. *Govindan R., Ding L., Griffith M., Subramanian J., Dees N., Kanchi K., Maher C., Fulton R., Fulton L., Wallis J., Chen K., Walker Jason R., McDonald S.A., Bose R., Ornitz D., Xiong D., You M., Dooling D., Watson M., Mardis E., Wilson R.* Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. Cell. 2012. Doi: 10.1016/j.cell.2012.08.024.

7. Imyanitov E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G., Filipenko M.L., Kekeyeva T.V., Moliaka Y.K., Gervas P.A., Kozhemyako V.B., Vodolazhskiy D.I., Sergeyeva L.A., Fattakhova D.U., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Kuligina E.S., Barinov A.A., Mommaeva M.S., Aleksakhina S.N., Tsimafeyeu I.V., Tjulandin S.A. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer. Mol. Diagn. Ther. Springer International Publishing, 2016; 4: 401-406. Doi: 10.1007/s40291-016-0213-49.

8. Malignant neoplasm of the bronchi and lung. Clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation. 2021.

9. The passport of the Federal project «Fight against cancer», the Appendix to the minutes of the meeting of the project Committee on the national project «Health» of 14 December 2018. N 3.

10. The presidential decree of 6 June 2019, N 254 «On the development Strategy of health care in the Russian Federation for the period till 2025».

11. Decree of the President of the Russian Federation No. 474 dated 21.07.2020 «On National Development Goals of the Russian Federation for the period up to 2030».

12. Methodological recommendations for assessing the impact on the budget as part of the implementation of the program of state guarantees of free medical care to citizens. Approved by Order No. 242-od of the Federal State Budgetary Institution «TSEKKMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 29, 2018.

13. Methodological recommendations for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product. Approved by Order No. 242-od of the Federal State Budgetary Institution «TSEKKMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 29, 2018.

14. The official website of the unified information system in the field of procurement. Available at: https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html. Accessed at: 07/04/2021.

15. Data from Alpha RM marketing agency reports for 2018-2020 [Reporting data of Alpha RM marketing agency for 2018-2020 (In Russ)].

16. Federal State Statistics Service. Available at: https://rosinfostat.ru/smertnost/. Accessed at: 04.07.2021.

17. Health Committee of St. Petersburg. Official website. Available at: http://zdrav.spb.ru/ru/. Accessed at: 07/04/2021.

18. Data from the DSM Group marketing agency reports for 2018-2020 [Reporting data of DSM Group marketing agency for 2018-2020 (In Russ)].

19. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.* Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research – Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ)]

20. [*Moiseenko V.M.* New therapy algorithms and best practice: treatment of patients with acquired resistance to EGFR TIC. Effective pharmacotherapy. 2018; 5: 46-48 (In Russ)].

21. Order of the Health Committee of St. Petersburg No. 728-r dated December 30, 2019 «On routing patients in case of suspicion or detection of a malignant neoplasm».

22. Decree of the Government of the Russian Federation No. 890 of July 30, 1994 «On state support for the development of the medical industry and improving the provision of medicines and medical products to the population and healthcare institutions».

23. Order of the Government of St. Petersburg dated June 28, 2019 No. 21-rp (ed. dated October 30, 2019) «On approval of the Regional Program of St. Petersburg «Fight against oncological diseases» for 2019-2024».

24. Federal Law No. 430-FZ of December 8, 2020 «On Amendments to the Federal Law «On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation».

25. St. Petersburg Law No. 620-134 of December 16, 2020 «On the Territorial Program of State Guarantees of Free medical care to Citizens in St. Petersburg for 2021 and for the planning Period of 2022 and 2023».

26. *Ramalingam S., Belani C.* Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Recent advances and future directions. Oncologist. 2008; 13: 5-13.

27. [*Laktionov K. K., Yudin D. I., Mayevskaya Y.N., Vladimirova L.Y., Marinov D.T., Ardzinba M.S., Abdullaev A.G., Popova I.I.* Efficacy of integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer and activating EGFR gene mutation. Questions of oncology. 2021; 2: 246-253 (In Russ)].

28. [*Kolomeitseva A.A., Fedenko A.A.* Optimal sequence of application of epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR gene activating mutations in the tumor. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(6): 119-125 (In Russ)].

29. [*Reutova E.V., Laktionov K.K., Yudin D.I., Ardzinba M.S.* Rational approach to therapy of EGFR-positive lung cancer. Questions of oncology. 2019; 19: 51-56 (In Russ)].

30. [*Bolshakova S.A., Bychkov Yu.M.* A new generation of tyrosine kinase inhibitors: afatinib. Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2018: 29-50 (In Russ)].

31. [*Nelyubina L.A., Reutova E.V., Laktionov K.K., Yudin D.I., Marinov D.T., Kozak E.N., Mochalnikova V.V.* Phenotypic transformation as a cause of secondary drug resistance to osimertinib. Clinical observation. Medical Advice. 2018; 19: 130-135 (In Russ)].

32. *Reguart N., Remon J.* Common EGFR-mutated subgroups (Del19/ L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. Future Oncology. 2015; 11(8). Doi: 10.2217/fon.15.15.

33. *Tamiya M., Tamiya A., Suzuki H., Nakahama K., Taniguchi Y., Kunimasa K., Kimura M., Inoue T., Nishino K., Hirashima T., Atagi S., Imamura F., Kumagai T.* Which Is Better EGFR-TKI Followed by Osimertinib: Afatinib or Gefitinib/ Erlotinib? Anticancer Res. 2019: 3923-3929. Doi: 10.2217/fon.15.15.

34. [*Kolbin A.S., Kurylev A.A., Proskurin M.A., Balykina Y.E.* Pharmacoeconomical expediency of the use of the drug Giotrif (afatinib) in the first-line therapy of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with a mutation of the epidermal growth factor receptor (EGFR). Modern oncology. 2014; 2: 66-72 (In Russ)].

35. *Park K., Tan E., O'Byrne K., Zhang L., Boyer M., Mok T., Hirsh V., Chih-Hsin Yang J., Lee K.H., Lu S., Shi Y., Kim S-W, Laskin J., Kim D-W, Arvis C.D., Kölbeck K., Laurie S.A., Tsai C-M., Shahidi M., Kim M., Massey D., Zazulina V., Paz-Ares L.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 7: 577-589. Doi: 10.1016/ S1470-2045(16)30033-X.

36. *Ohe Y., Ramalingam S., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Dechaphunkul A., Lee K.H., Imamura F., Nogami N., Cheng Y., Cho B.C., Cho E.K., Vansteenkiste J., Voon P.J., Zhou C., Gray J., Hodge R., Rukazenkov Y., Soria J-C.* Osimertinib versus standard of care EGFR TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. Annals of Oncology. 2017. Doi: 10.1093/jjco/hyy179.

37. Results of the implementation of the RUSSCO National Program in 2020 «Improvement of molecular genetic diagnostics in the Russian Federation in order to increase the effectiveness of antitumor treatment». Available at: http://cancergenome.ru/project/reports/1_2020.pdf.

38. National Comprehensive Cancer Network. Available at: https://education.nccn.org /.

The journal was included in the list of leading peer-reviewed scientific issues publishing the main scientific results of the dissertations for the degree of candidate of science and for the degree of PhD (on the 7th of June, 2017).

CONTENTS

IMMUNOLOGIC ASPECTS OF TUMOR BIOLOGY
N.M. Volkov.....63

WHAT SHOULD WE CONSIDER BESIDES IMMUNE CHECKPOINT DRUGS ON THE WAY TO IMPROVEMENT OF THE EFFICACY?
F.V. Moiseenko.....72

BIOMARKERS PREDICTING THE EFFECT OF IMMUNOTHERAPY: WHAT YOU NEED TO KNOW IN PRACTICE?
A.M. Konstantinova 81

THE EMERGING FIELD OF CHECKPOINT INHIBITORS
V.A. Chubenko 93

POSSIBILITIES OF INTRALUMINAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN ONCOLOGY (REVIEW)
A.E. Akkalaeva, V.V. Klimenko, A.A. Avanesyan, V.V. Egorenkov, A.A. Bogdanov, V.M. Moiseyenko 100

MULTIFACTORIAL ANALYSIS OF THE DEPENDENCE OF PRESCRIBED DIAGNOSTIC TEST SYSTEMS AND PURCHASED TARGETED DRUGS ON THE EXAMPLE OF LUNG ADENOCARCINOMA IN ST. PETERSBURG
D.D. Zelikova, D.S. Yurochkin, S.E. Erdni-Garyaev, A.A. Leshkevich, Z.M. Golant, D.A. Chagin, N.M. Volkov, F.V. Moiseenko, V.M. Moiseenko 109

® Volume 23, №2, 2022

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
Published with materials of the «Domestic school of oncologists»

The journal is registered by the State Russian Press Committee. No. P 4235 on January 28, 2000.
The journal is registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications of the PI No. FS 77-55020 on 14.08.2013.

The electronic version of the journal is on the website:
http: //www.practical-oncology.ru

Address for correspondence: 198215, St. Petersburg, Bulvar Novatorov, 84/2 – 28. «Center TOMM» Ltd

Printed by OOO «Turusell» Printing House. Issue of the journal was signed in print on 23.06.2022
Circulation is 1000 copies.
Volume is 8 printer's sheets.
Distributed by subscription.
Catalog «Press of Russia». Index **91871**