

ЖЕРГІЛІКТІ ТАРАЛҒАН ЖӘНЕ МЕТАСТАЗДЫҚ АСҚАЗАН ОБЫРЫН ЕМДЕУДЕ БАҚЫЛАУ НҮКТЕСІ ИНГИБИТОРЛАРЫН ҚОЛДАНУ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

М.С. ДМИТРЕНКО¹, К.К. СМАГУЛОВА^{1,2}, Р.З. АБДРАХМАНОВ^{1,2}, Р.К. РАСКАЛИЕВ¹, И.Т. ТУРКПЕНОВА¹, Э.П. МЕДЕТБЕКОВА¹, С.Н. КАЛДАРБЕКОВ¹, А.О. ҚУАНЫШҒ, Ж.С. КЕНЖЕБАЕВА¹, Д.У. ШАЯХМЕТОВА², А.Ж. ЖИЕНБАЕВА¹, А.К. ДЖАКИПБАЕВА²

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²«С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

ТҰЖЫРЫМ

Өзектілігі: Асқазанның қатерлі ісігі (ГК) ең көп таралған қатерлі ісіктердің бірі болып табылады және әлемде қатерлі ісік ауруларының арасында бесінші орында. Асқазанның оқишауланған қатерлі ісігін емдеудің жалғыз әдісі – алдын ала химиотерапиямен немесе радикалды хирургия. Бірақ, метастаздық немесе жергілікті дамыған асқазан обырында химиотерапия негізгі ем болып табылады. Асқазан қатерлі ісігінің соңғы сатыларында химиотерапияға төзімділігі жоғары, сондықтан заманауи емдеу тәсілдерін іздеу қажет. Асқазанның метастаздық/жергілікті асқынған обырын емдеуге ерекше көңіл бөлінеді.

Зерттеудің мақсаты метастаздық немесе жергілікті асқынған асқазан обырын емдеу үшін иммундық бақылау нүктелерінің ингибиторларын (БНИ) пайдалану мүмкіндіктерін сипаттау болып табылады.

Әдіс-тәсілдері: арнайы ғылыми іздеу жүйелері арқылы, соңғы жылдардағы заманауи әдебиет дереккөздері бойынша зерттелді: Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of science, метастаздық немесе жергілікті асқынған асқазан обырын емдеуде иммунотерапияның әртүрлі тәсілдерін ұтымды қолдану мүмкіндігі үшін.

Нәтижелер: Мақалада метастаздық немесе жергілікті асқынған асқазан обырын АКТ көмегімен емдеудің заманауи әдістері сипатталған, соның ішінде PD-1, PD-L1, CTLA-4, иммунологиялық қадағалау механизмдері, PD-1, PD-L1, CTLA-4 сипаттамалары көрсетілген және олардың Т-жасушасының супрессиясына жауабының маңыздылығы. БНИ-ды қолданудың тиімділігі, атап айтқанда, PD-1, PD-L1, CTLA-4, терапияның бірінші және кейінгі бағыттарында да белгіленді.

Қорытынды: БНИ ісікке қарсы терапиядағы соңғы жылдары ашылған жаңалық. Асқазан қатерлі ісігінің химиотерапияға жәмі төзімділігі нәтижесінде, БНИ-ды асқазанның кеш сатысындағы қатерлі ісігін емдеуде қолданған жөн.

Түйінді сөздер: Метастатикалық немесе жергілікті асқынған асқазан қатерлі ісігінің иммунотерапиясы, бақылау нүктесі ингибиторлары (CPT), PD-1, PD-L1, CTLA-4, иммундық жауап механизмдері.

Кіріспе: Асқазан қатерлі ісігі (АҚІ) – ең көп асқынған қатерлі ісіктердің бірі және әлемдегі онкологиялық аурулардың құрылымында бесінші орында тұр [1]. Локализацияланған АҚІ-ның жалғыз емдік тәсілі – алдымен жүргізілген химиотерапиямен немесе онсыз радикалды операция жасау. Алайда, метастаздық немесе жергілікті асқынған АҚІ кезінде химиотерапия негізгі емдеу әдісі болып табылады [2]. Қазіргі заманғы дереккөздер мен клиникалық ұсыныстарға сәйкес, химиотерапияның аралас сұлбаларын қолдану монотерапиямен салыстырғанда объективті жауап жиілігін (ОЖЖ) және жалпы өміршеңдік (ЖӨ) көрсеткіштерін арттырады. Сонымен қатар, химиотерапияның аралас режимдерін қолдану олардың жоғары уыттылығына байланысты айтарлықтай тәжірибелік нәтиже бермейді. АҚІ-ның соңғы кезеңдерінде химиотерапияға жоғары төзімділік байқалады, осыған байланысты емдеудің заманауи тәсілдерін іздеу қажеттілігі туындайды. Бұл мақала терапияда иммунитеттің бақылау нүктелерінің ингибиторларын (БНИ), атап айтқанда PD-1 (programmed cell death 1), PD-L1 (programmed death-ligand 1), CTLA-4 (Cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4) қолдануға арналған. PD-1, PD-L1, CTLA-4 бұғаттайтын моноклональды

антиденелер қазіргі уақытта ең көп зерттелген болып саналады [3]. Айта кету керек, БНИ-ды монотерапия ретінде де, сондай-ақ аралас терапия ретінде де қолдануға болады. Дәрі-дәрмекпен емдеудің бұл түрі қомақты ісіктерді, оның ішінде АҚІ мен колоректальды қатерлі ісіктерді емдеудегі серпіліс жасады [4]. Осы шолу барысында АҚІ-ны, әсіресе метастаздық/жергілікті асқынған АҚІ-ны емдеуде иммунотерапияның қолданудың болашағы мен тәсілдерінің қалыптасуы зерттелді.

Зерттеудің мақсаты – метастаздық немесе жергілікті асқынған АҚІ-ны емдеу үшін БНИ-ды қолдану мүмкіндіктерін сипаттау.

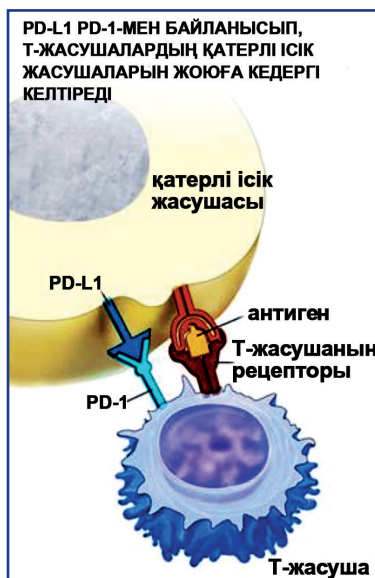
Материалдар мен әдістер: соңғы 10 жылда жарияланған және Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science ғылыми іздеу жүйелерінде индекстелген рецензияланған дереккөздердің деректері зерттелді. Зерттеудің негізгі сөздері бойынша барлығы 89 дереккөзі, соның ішінде NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) зерттеу мақалалары мен нұсқаулықтары талданды. Олардың ішінде 18 дереккөз талдауға енгізілді, онда қорғаныстық иммундық реакциялардың ықпалынан ісік жасушасының қашу механизмдері және метастаздық

немесе жергілікті асқынған АҚІ-ны емдеуде иммунотерапияны қолдану қарастырылды.

Нәтижелер:

Иммундық қадағалау: Күн сайын адам ағзасында ісік белгілері бар жасушалар түзіледі, олар ағзаның ісік жасушаларын иммундық қадағалауы салдарынан адамның өзінің иммундық жүйесі бұзылады [5]. Ісік жасушаларының барлығы дерлік ықтимал иммунгенді және қатерлі ісік жасушаларын тану және жою үшін иммундық жүйе тетіктерін іске қосады [6]. Осындай белгілі субпопуляциялардың бірі - ағзаның жетілмеген жасушаларын жою қабілеті бар Т-өлтірушілер. Олар басқаша цитотоксикалық лимфоциттер (CD8+Т-лимфоциттер) деп те аталады.

Иммуноскейп: Алайда иммундық жүйе әрқашан жеткілікті түрде ықпал етпейді, өйткені қатерлі ісіктің иммундық жүйенің қатерлі ісік жасушаларын тануына және өлтіруіне кедергі келтіретін қасиеттері бар. Иммундық қадағалауды болдырмау тетігіне қатерлі ісік жасушасының бірнеше ко-ингибиторлық рецепторларды өндіруі жатады [4, 7]. Мысалы, PD-1 және CTLA-4 рецепторлары қатерлі ісік жасушаларының лигандтарымен б (PD-L1 лиганд) байланысады және Т-жасушаларының белсендірілуін тежейді. 1-суретте Т-лимфоциттердің бетінде PD-1 ақуызының бар болуы көрсетілген.

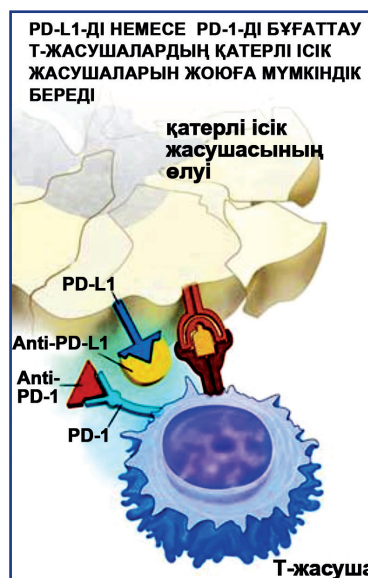


1-Сурет. Қатерлі ісік жасушаларында трансмембрандық ақуыздың, PD-L1 лигандтың экспрессиясы [8]

Қомақты қатерлі ісіктерді, соның ішінде АҚІ-ны емдеуде иммунитеттің БНИ-ның қатерлі ісікке қарсы әсері

Бұл құбылысты жеңу үшін лигандтарды немесе иммунитетті бақылау нүктесі ингибиторларының рецепторларын бұғаттайтын моноклоналды антиденелер жасалды. БНИ теріс Т-жасушалық ко-стимуляцияны тежейді, нәтижесінде Т-жасушалық жауап дамиды. Осылайша, ісікке қарсы әсерге қатерлі ісік жасушасына әсер ету арқылы емес, өзінің иммундық жүйесін активациялау арқылы қол жеткізіледі (2-сурет).

Қазіргі уақытта метастаздық немесе жергілікті асқынған АҚІ-ны емдеуде БНИ-ды қолданудың сенімді клиникалық нәтижелері бар [10].



2-Сурет. БНИ-дың ықпал ету тетіктері [9]

Анти-PD-1/PD-L монорежиміндегі иммунотерапия

БНИ анти-PD-1 (ниволумаб) ATTRACTION-2 III фазасын зерттеуде екі немесе одан да көп химиотерапия желілерінен кейін жергілікті асқынған немесе метастаздық АҚІ бар емделушілерде монотерапия ретінде пайдаланылды. Плацебомен (ЖӨ медианасы 4,14 айға қарсы 5,26 айды құрады) салыстырғанда ЖӨ жақсарды. Өршімеу уақыты (ӨУ) – медианасы 1,45 айға қарсы 1,61 айды құрады. Объективті жауап жиілігі (ОЖЖ) 0%-ға қарсы 11,2% құрады; $p < 0,0001$. Бұл нәтижелер Азия елдерінде ниволумабты қолдануды мақұлдауға әкелді. Талдау көрсеткендей, қатерлі ісік жасушаларындағы PD-L1 экспрессиясының мәртебесі ATTRACTION-2 III фазасын зерттеуде жергілікті асқынған немесе метастаздық АҚІ бар емделушілердің жалпы өміршеңдігіне әсер етпеді. Жағымсыз әсерлердің нәтижесінде тәбеттің төмендеуі, іш өту, жалпы шаршау байқалды [11].

KEYNOTE-059 зерттеуінің II фазасында үш немесе одан да көп химиотерапия жолымен емделген кеш сатыдағы АҚІ/КЭҚІ емделушілердің 3 когортасы анықталды. 3-ші және одан кейінгі терапия желілері ретінде моно режимде (пембролизумаб препараты қолданылған) анти-PD-1 БНИ терапиясын қабылдаған емделушілердің (259 емделуші) ең көп асқынған 1-ші когортасына назар аударғым келеді. ОЖЖ PD-L1-оң ісіктері (CPS \geq 1) бар емделушілер үшін 15,5%-ды және CPS<1 бар емделушілер үшін 6,4%-ды құрады. ЖӨ медианасы 5,6 айға сәйкес келді [12].

JAVELIN 300 PD-L1-ға қарсы антидене (авелумаб) III фазаны зерттеуде жергілікті таралған немесе метастаздық АҚІ бар емделушілерде үшінші желідегі химиотерапиямен салыстырғанда ЖӨ-ның жақсарғанын көрсетпеді [13].

KEYNOTE-061 III фазасының рандомизацияланған зерттеуінде химиотерапияның 1-ші желісінен кейін жергілікті асқынған немесе метастаздық АҚІ бар метастаздық PD-L1 CPS \geq 1 бар емделушілерде химиотерапиямен салыстырғанда БНИ препаратының (пембролизумаб) тиімділігін зерттеді. ЖӨ медианасы химиотерапия кезіндегі 8,3 айға қарсы БНИ-ды қолданған кезде 9,1 айды құрады [14].

Азиялық зерттеудегі ATTRACTION-02 III фазасында PD-L1 мәртебесіне қарамастан 493 емделушіде терапия екі желісінен кейін АҚІ-ның кеш сатыларының терапиясындағы ниволумабтың рөлі бағаланды. Плацебомен са-

лыстырғанда ниволумабты қабылдаған емделушілерде ЖӨ-ның жақсаруымен ОЖЖ 11,4%-ды құрады (ЖӨ медианасы – 4,1 айға қарсы 5,3 айды құрады). Бір жылдан кейін ниволумабты қабылдаған емделушілердің 26,2%-ы плацебо тобындағы 10,9%-бен салыстырғанда тірі болды [11]. Осы нәтижелерге сүйене отырып, ниволумаб 2017 жылы Жапонияда монотерапия ретінде мақұлданды. Еуропада мақұлдау қабылданбады, өйткені популяцияға тек Азия елдерінің емделушілері ғана кірді.

Метастаздық АҚІ-ны емдеу үшін екінші және кейінгі желілерде пембролизумаб қолданылған KEYNOTE-012 (АҚІ-ны емдеу үшін PD-1 антиденесін қолданудың бірінші тәжірибесі) зерттеуінде объективті жауап жиілігі 22% болған кезде, ЖӨ медианасы 11,4 ай болды [15].

PD-1/PD-L1 антиденелері плюс химиотерапия

KEYNOTE-062 зерттеуінде химиотерапия анти-PD-L1 (пембролизумаб) препаратымен бірге қолданылған кезде екі популяцияда да (CPS \geq 1 және CPS \geq 10) ЖӨ және ӨУ қатысты артықшылықтарын көрсетпеді. Бұл ретте, ОЖЖ пембролизумаб плюс химиотерапия тобында жоғары (CPS \geq 1 кезінде 37% қарсы 49%) болды.

ESMO 2020, ASCO 2021 және ASCO-GI 2022-де CHECKMATE-649 зерттеуінің маңызды нәтижелері ұсынылды – яғни бұл III фазаның жаһандық зерттеуінде бірінші желіде PD-1 (ниволумаб) және химиотерапиясыз CTLA-4 (ипилимумаб) және химиотерапиямен үйлестірілген CTLA-4 (ипилимумаб) ко-ингибиторларының аралас иммунотерапиясын жалғыз химиотерапиямен салыстыру жүргізіледі. Жергілікті асқынған АҚІ (гистологиялық түрі – аденокарцинома) бар 1581 емделушінің үлкен популяциясына азиаттардың 24%-ы және азиат еместердің 76%-ы кірді. Химиотерапиямен емделген емделушілердің 60%-ында \geq (n=955) CPS PD-L1 \geq 5 көрсеткіші болды. PD-L1 CPS \geq 5 кезінде химиотерапиямен үйлестірілген CTLA-4 (ипилимумаб) пайдаланумен аралас емдеу ЖӨ медианасының айтарлықтай жақсаруын (тек химиотерапиямен емделген емделушілерде 11,1 айға қарсы 14,4 ай) қамтамасыз етті. ОЖЖ медианасы 6,0 айға қарсы 7,7 айды құрады. PD-L1 CPS \geq 5-пен 12 айдан кейін тірі қалған емделушілердің саны жалғыз химиотерапиямен салыстырғанда «химиотерапиямен үйлестірілген ниволумаб» аралас тобында айтарлықтай жоғары болды (46% қарсы 57%). Барлық CPS \geq 5 кіші топтарында «химиотерапиямен үйлестірілген ниволумаб» комбинациясына жауап ретінде ОЖЖ-ның жақсаруына қол жеткізілді. «Химиотерапиясыз ипилимумабпен үйлестірілген ниволумаб» комбинациясы жалғыз химиотерапиямен салыстырғанда ЖӨ-ге қатысты айтарлықтай артықшылықты көрсетпеді.

Осы нәтижелерге сүйене отырып, Food and Drug Administration (FDA) және Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) сәйкесінше АҚШ пен Тайваньдағы PD-L1 CPS мәртебесіне қарамастан, асқынған/метастаздық АҚІ бар емделушілерде химиотерапиямен бірге ниволумабты қолдануды мақұлдады. Еуропада European Medicines Agency (EMA) PD-L1 CPS \geq 5 бар емделушілерде химиотерапиямен бірге ниволумабты қолдануды мақұлдады. Бұл нәтижелер асқынған немесе метастаздық АҚІ бар емделушілердің бірінші желідегі иммундық жауаптың болашағы зор тиімді БНИ терапиясына қол жеткізуге мүмкіндік береді.

Асқазанның кең таралған аденокарциномасы бар 650 емделушінің (PD-L1 CPS \geq 5 бар 61%) қатысуымен ORIENT-16 III фазасының азиялық зерттеуінде химиотерапиямен (XELOX) бірге PD-1 плацебо-бақыланатын ин-

гибиторын (синтилимаб) зерттеді. ESMO 2021-де ұсынылғандай, алғашқы нәтижелер химиотерапия плюс плацебомен салыстырғанда барлық рандомизацияланған емделушілердің өміршеңдігіне қатысты аралас терапияның артықшылығын көрсетеді (ЖӨ медианасы 12,3 айға қарсы 15,2 айды құрады). Ұзағырақ ОЖЖ және өте жоғары ORR [16]. Бұл әсер қатерлі ісіктің PD-L1 CPS \geq 5 бар емделушілер тобында одан да айқын болды (ЖӨ медианасы 12,9 айға қарсы 18,4 айды құрады) [16].

JAVELIN Gastric 300 зерттеуінде авелумабты химиотерапиямен бірге енгізуді асқынған АҚІ бар емделушілерде үшінші желідегі ем ретінде салыстырды. Рандомизацияланған 371 емделушіде бастапқы соңғы нүкте (ЖӨ жақсаруы: ЖӨ медианасы 5,0 айға қарсы 4,6 ай) және ЖӨ мен ОЖЖ-ның екінші соңғы нүктелеріне қол жеткізілген жоқ. Дегенмен, авелумабты қолдану химиотерапиямен салыстырғанда қауіпсіз болды [15].

Анти-PD-1 антиденесі плюс анти-CTLA4 антиденесі

CheckMate-032 зерттеуінде 1 мг/кг ниволумабпен бірге 3 мг/кг ипилимумабты қабылдаған емделушілер тобындағы ОЖЖ (ОЖЖ – 24%) 3 мг/кг ипилимумабпен бірге 3 мг/кг ниволумаб қабылдаған емделушілер тобындағы ОЖЖ-мен (ОЖЖ – 12%) салыстырылды [17].

Checkmate-649 зерттеуінің III фазасына химиотерапиямен салыстырғанда, ипилимумабпен (3 мг/кг) бірге ниволумабты (1 мг/кг) қабылдаған когортасы енгізілген. Ниволумабтың ипилимумабпен үйлестірілген комбинациясы PD-L1 CPS \geq 5 бар емделушілерде химиотерапиямен салыстырғанда ЖӨ жақсарған жоқ (медианасы 11,6 аймен салыстырғанда 11,2 айды құрады.). PD-L1 экспрессиясын анықтаусыз химиотерапиямен салыстырғанда ипилимумабпен бірге ниволумаб комбинациясын қолданғанда (ЖӨ медианасы 6,3 аймен салыстырғанда 2,8 айды құрады.). Барлық рандомизацияланған популяцияларда CPS \geq 5 кезінде химиотерапиямен (47%) салыстырғанда ипилимумабпен бірге ниволумаб (27%) қабылдаған емделушілер тобында ОЖЖ төмен болды.

Қазіргі уақытта сынақтардың (ATTRACTION-6) III фазасына зерттеу жүргізілуде. Химиотерапиямен салыстырғанда ипилимумабпен және химиотерапиямен үйлестірілген ниволумаб (1 мг/кг) комбинациясын қолдануды зерттеу. Зерттеу Азия елдерінде жүргізілуде. иммунотерапияның жағымсыз тұсына нефроуыттылық, кардиоуыттылық, гастроуыттылық, өкпе тіндерінің, терінің, эндокриндік бездердің зақымдануын қамтитын иммундық жанама жағымсыз құбылыстар жатады [18].

Талқылау: Асқазан қатерлі ісігін емдеу оңтайлы емдеуге арналған көпсалалы тәсілді талап ететін күрделі міндет болып табылады. Атап айтқанда, метастаздық/жергілікті дамыған асқазан қатерлі ісігі терапиясына айрықша ерекше назар аударылады. Иммунотерапия – бұл ісікке қарсы антиденелерді қолданатын қатерлі ісікке қарсы жаңа ем (біздің мақалада PD-L1, CTLA-4 сияқты ең көп зерттелген БНИ ұсынылған). Иммунотерапия - бұл асқазан қатерлі ісігін емдеуде қарқынды дамып келе жатқан зерттеу саласы. Өршіп бара жатқан АҚІ бар емделушілерде иммундық жауаптың БНИ-ын қолдануды мақұлдау қолданыстағы емдеу мүмкіндіктерін кеңейтеді және дербестендірілген терапияның іске асырылатын нұсқасы болып табылады. Қазіргі уақытта асқазанның жергілікті немесе метастаздық қатерлі ісігін емдеуде БНИ-ды қолдану мүмкіндігін зерттеуге бағытталған көптеген зерттеулер жүргізілуде. II және III фазалардың ағымдағы сынақтары емделушілерге терапияның әр желісінде иммунотерапияға

қол жеткізуге мүмкіндік береді. Химиотерапиямен үйлестірілген ниволумаб терапиясы асқазанның жалпы аденокарциномасы (CPS≥5) бар барлық емделушілерде бірінші желідегі терапия ретінде ЖӨ-ның клиникалық маңызды жақсаруын қамтамасыз етті және Еуропада, АҚШ-та, Тайваньда және басқа елдерде қолдануға рұқсат етілді. Ниволумаб үшінші желідегі препарат ретінде плацебомен салыстырғанда ЖӨ-ны ұзартты және Жапонияда мақұлданды. Сонымен қатар, пембролизумаб жүргізілген химиотерапияның оң жауабының ұзақтығын едәуір ұзартты, бұл АҚШ-тағы PD-L1 CPS≥1 қатерлі ісіктері бар емделушілер үшін оны мақұлдауға әкелді. Сонымен қатар, қазіргі уақытта жергілікті асқынған немесе метастаздық АҚІ-ны емдеуді дербестендіруде әртүрлі биомаркерлерді (мысалы, MSI, TMB) қолдану тиімділігі белсенді түрде зерттелуде.

Қорытынды: БНИ-ды қолдану соңғы уақыттағы қатерлі ісікке қарсы терапиядағы негізгі құнды жетістік болып табылады. Оларды қолдану қатерлі ісік ауруларын емдеуде маңызды нәтижелерге және емделушілер бойынша болжамдардың жақсаруына алып келді. АҚІ терапиясы үшін БНИ-ды қолдану ең тиімді нұсқа болып табылады, өйткені АҚІ химиотерапияға төзімді болып табылады. БНИ қазіргі уақытта көптеген клиникалық зерттеулердің жүргізілуіне себепші болып жатқан АҚІ терапиясының әртүрлі сұлбаларына енгізілген. PD-L1 экспрессиясымен қатар, MSI, ісіктің мутациялық жүктемесі сияқты басқа да перспективті биомаркерлер атап көрсетіледі. Емдеудің жақсы нәтижелеріне қол жеткізу үшін БНИ тиімділігінің әртүрлі биомаркерлерін іздеу өте маңызды және қажет.

Әдебиеттер тізімі:

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.] https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf
2. Charalampakis N., P. Economopoulou, Kotsantis I., Tolia M., Schizas D., Liakakos T., Elimova E., Ajani J.A., Psyrri A. Medical management of gastric cancer: a 2017 update // *Cancer Med.* – 2018. – Vol. 7(1). – P. 123-133. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.1274>
3. Massari F., Santoni M., Ciccarese C. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises // *Cancer Treat Rev.* – 2015. – Vol. 41(2). – P. 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.12.013>
4. Bonotto M., Garattini S.K., Basile D., Ongaro E., Fanotto V., Cattaneo M., Cortiula F., Iacono D., Cardellino G.G., Pella N., Fasola G., Antonuzzo L., Silvestris N., Aprile G. Immunotherapy for gastric cancers: emerging role and future perspectives // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 10(6). – P. 609-619. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1313113>

5. Alsina M., Moehler M., Hierro C., Guardeno R., Tabernero J. Immunotherapy for gastric Cancer: a focus on immune checkpoints // *Target. Oncol.* – 2016. – Vol. 11. – P. 469-477. <https://doi.org/10.1007/s11523-016-0421-1>
6. Yang H., Wang L., Zhang J. Leukocyte modulation by natural products from herbal medicines and potential as cancer immunotherapy // *J. Leukoc. Biol.* – 2022. – Vol. 112. – P. 185-200. <https://doi.org/10.1002/JLB.3RU0222-087>
7. Motallebnezhad M., Younesi V., Aghehbat-Maleki L., Nickho H., Safarzadeh E., Ahmadi M., Movassaghpour A.A., Hosseini A., Yousefi M. Antiproliferative and apoptotic effects of a specific anti-insulin-like growth factor I receptor single chain antibody on breast cancer cells // *Tumour Biol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 14841-14850. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5323-4>
8. Gellrich F.F., Schmitz M., Beissert S., Meier F. Anti-PD-1 and Novel Combinations in the Treatment of Melanoma – An Update // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9(1). – P. 223. <https://doi.org/10.3390/jcm9010223>
9. Ratner D., Lennerz J.K. Implementing Keytruda/Pembrolizumab Testing in Clinical Practice // *Oncologist.* – 2018. – Vol. 23(6). – P. 647-649. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0591>
10. Riley R.S., June C.H., Langer R., Mitchell M.J. Delivery technologies for cancer immunotherapy // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18(3). – P. 175-196. <https://doi.org/10.1038/s41573-018-0006-z>
11. Kang Y.K., Boku N., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K., Chung H.C., Chen J.S., Muro K., Kang W.K. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet* – 2017. – Vol. (390). – P. 2461-2471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)
12. Gellrich F.F., Schmitz M., Beissert S., Meier F. Anti-PD-1 and Novel Combinations in the Treatment of Melanoma – An Update // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9(1). – P. 223. <https://doi.org/10.3390/jcm9010223>
13. Bang Y.J., Ruiz E.Y., Van Cutsem E., Lee K.W., Wyrwicz L., Schenker M., Alsina M., Ryu M. H., Chung H.C., Evesque L. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Primary analysis of JAVELIN gastric 300 // *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29. – P. 2052-2060. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy264>
14. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.J. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392(10142). – P. 123-133. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1)
15. Muro K., Chung H.C., Shankaran V. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17(6). – P. 717-726. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00175-3)
16. Xu J., Jiang H., Pan Y., Gu K., Cang S., Han L., Shu Y., Li J., Zhao J., Pan H.. LBA53 - Sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): First results of a randomized, double-blind, phase III study // *Oncology pro.Educational Portal for Oncologists.* – 2021. – Vol. 32. – P. 1331. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2134>
17. Janjigian Y.Y., Bendell, J.C., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P., Ott P.A., Bono P., Jaeger D., Evans T.J. CheckMate-032: Phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). J. // *Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34 – P. 4010. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6212>
18. Taieb J., Moehler M., Boku N. Evolution of checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic gastric cancers: current status and future perspectives // *Cancer Treat Rev.* – 2018. – Vol. 66. – P. 104-113. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.04.004>

АННОТАЦИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.С. Дмитриенко¹, К.К. Смагулова^{1,2}, Р.З. Абдрахманов^{1,2}, Р.К. Раскалиев¹, И.Т. Туркпенова¹, Э.П. Медетбекова¹, С.Н. Калдарбеков¹, А.О. Қуаныш¹, Ж.С.Кенжебаева¹, Д.У. Шаяхметова², А.Ж. Жиенбаева¹, А.К. Джакипбаева²

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан
²ЧАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

Актуальность: Рак желудка (РЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований и занимает пятое место в структуре онкозаболеваемости в мире. Единственным лечебным подходом к локализованному РЖ является радикальная операция с предшествующей химиотерапией или без нее. Но при метастатическом или местнораспространенном РЖ химиотерапия является основным методом лечения. На поздних стадиях РЖ наблюдается высокая резистентность к химиотерапии, в связи с чем существует необходимость поиска современных подходов лечения. Особое внимание уделяется терапии при метастатическом/местнораспространенном РЖ.

Цель исследования – описать возможности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТ) для лечения метастатического или местнораспространенного РЖ.

Методы: Были изучены данные современных литературных источников последних лет с использованием специализированных научных поисковых систем: Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of science, для возможности перспективного применения различных подходов иммунотерапии в лечении метастатического или местнораспространенного РЖ.

Результаты: В статье описаны современные методы лечения метастатического или местнораспространенного РЖ с использованием ИКТ, включая PD-1, PD-L1, CTLA-4, продемонстрированы механизмы иммунологического надзора, характеристики PD-1, PD-L1, CTLA-4 и их значение в супрессии T-клеточного ответа. Установлена эффективность применения ИКТ, в частности PD-1, PD-L1, CTLA-4, как в первой, так и последующих линиях терапии.

Заключение: ИКТ являются находкой последних лет в противоопухолевой терапии. В результате частой резистентности РЖ к химиотерапии, целесообразно использовать ИКТ в терапии РЖ поздних стадий.

Ключевые слова: Иммунотерапия метастатического или местнораспространенного РЖ, ингибиторы контрольных точек (ИКТ), PD-1, PD-L1, CTLA-4, механизмы иммунного ответа.

ABSTRACT

CHECKPOINT INHIBITORS IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED AND METASTATIC GASTRIC CANCER: A LITERATURE REVIEW

M.S. Dmitrenko¹, K.K. Smagulova^{1,2}, R.Z. Abdrahmanov^{1,2}, R.K. Raskaliev¹, I.T. Turkpenova¹, E.P. Medetbekova¹, S.N. Kaldarbekov¹, A.O. Kuanysh¹, Z.S. Kenzhebayeva¹, D.U. Shayakhmetova², A.Zh. Zhiyenbayeva¹, A.K. Dzhabipbaeva²

¹JSC «Kazakh Institute of Oncology and Radiology,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;
²NAO «Asfendiyarov Kazakh National Medical University,» Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Stomach cancer (SC) is one of the most common malignant neoplasms and ranks fifth in cancer incidence worldwide. The only curative approach to localized SC is radical surgery with or without prior chemotherapy. But chemotherapy is the main treatment method for metastatic or locally advanced SC. In the later stages of SC, there is high resistance to chemotherapy; therefore, there is a need to find modern treatment approaches. Particular attention is paid to therapy for metastatic/locally advanced SC.

The study aimed to describe the possibilities of using immune checkpoint inhibitors (CPI) to treat metastatic or locally advanced SC.

Methods: The data from modern literary sources of recent years were studied using specialized scientific search engines: Scopus, PubMed, Google Scholar, and Web of Science for the possibility of promising application of various immunotherapeutic approaches in treating metastatic or locally advanced SC.

Results: The article describes modern methods of treatment of metastatic or locally advanced SC using CPIs, including PD-1, PD-L1, and CTLA-4, demonstrates the mechanisms of immunological surveillance, characteristics of PD-1, PD-L1, CTLA-4 and their significance in suppressing the T-cell response. The effectiveness of using CPIs, particularly PD-1, PD-L1, and CTLA-4, has been established in the first and subsequent lines of therapy.

Conclusion: CPIs are a recent finding in antitumor therapy. Frequent resistance of SC to chemotherapy urges the use of CPIs to treat advanced SC.

Keywords: Immunotherapy of metastatic or locally advanced SC, checkpoint inhibitors (CPI), PD-1, PD-L1, CTLA-4, immune response mechanisms.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование профинансировано в рамках НТП BR11065390 «Разработка и развитие инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики» (Программно-целевое финансирование Министерства Здравоохранения Республики Казахстан).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Дмитренко М.С., Смагулова К.К., Раскалийев Р.К.; научный дизайн – Дмитренко М.С., Смагулова К.К., Абдрахманов Р.З., Туркпенова И.Т., Кенжебаева Ж.С., Куаныш А.О.; исполнение заявленного научного исследования – Дмитренко М.С., Абдрахманов Р.З., Калдарбеков С.Н., Медетбекова Э.П., Туркпенова И.Т., Кенжебаева Ж.С., Куаныш А.О.; интерпретация заявленного научного исследования – Дмитренко М.С., Абдрахманов Р.З., Джакпбаева А.К., Куаныш А.О., Кенжебаева Ж.С., Шаяхметова Д.У., Жиенбаева А.Ж.; создание научной статьи – Дмитренко М.С., Смагулова К.К., Абдрахманов Р.З., Туркпенова И.Т., Кенжебаева Ж.С., Куаныш А.О.

Сведения об авторах:

Дмитренко Мария Сергеевна (корреспондирующий автор) – врач-онколог-химиотерапевт, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, 050000, пр-т Абая 91, тел. +77011009649, e-mail: masha_0206@inbox.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0731-6019>;

Смагулова Калдыгуль Кабаковна – к.м.н., зав. Отделением дневного стационара химиотерапии, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017615973, e-mail: akaldygul@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-8581>;

Абдрахманов Рамиль Зуфарович – к.м.н., руководитель Центра химиотерапии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77023211031, e-mail: ramil_78@inbox.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8870-8091>;

Раскалийев Руслан Кусаинович – врач-онколог-хирург, Центр абдоминальной хирургии, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77015562688, e-mail: RaskalievRK@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7956-640X>;

Туркпенова Иннара Талгатовна – врач-онколог-химиотерапевт, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77023618918, e-mail: innara92@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8603-6674>;

Медетбекова Эльмира Пердалыевна – врач-онколог-химиотерапевт-трансфузиолог, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +770759043412, e-mail: medetbekova.elmi@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7157-1562>;

Калдарбеков Самат Нурланович – врач-онколог-химиотерапевт, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77759043412, e-mail: samat_261294@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4950-9794>;

Куаныш Ақниет Оразымбекқызы – врач-онколог, резидент АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77784781318, e-mail: aknietkuanysh92@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8741-4112>;

Кенжебаева Жанара Сериковна – врач-онколог, резидент АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77072583127, e-mail: ojluminary@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0628-8730>;

Шаяхметова Динара Уркенқызы – врач-онколог, резидент АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77058751990, e-mail: dinara.shkht@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6283-5431>;

Жиенбаева Айгерім Жиенбайқызы – врач-онколог, резидент АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77476301737, e-mail: zaripov.o-a@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5542-1609>;

Джакпбаева Айжан Кумискалиевна – к.м.н., доцент кафедры онкологии имени С.Н. Нугманова, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013672078, e-mail: atkan1@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3221-9758>.