

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

САРАНЦЕВА КСЕНИЯ АНДРЕЕВНА

**ИММУНОТЕРАПИЯ ДИССЕМНИРОВАННОГО
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ИНГИБИТОРАМИ PD-1**

14.01.12 онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Лактионов Константин Константинович

Москва, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Обоснование применения иммунотерапии в лечении НМРЛ.....	13
1.2. Потенциальные предикторы эффективности и безопасности иммунотерапии ингибиторами PD-1	25
1.3. Безопасность применения ингибиторов PD-1	29
1.4. Особенности рентгенологической оценки ответа на иммунотерапию.	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Характеристика клинического материала	32
2.2.1. Обоснование выбора дозы и метода введения ниволумаба	38
2.2.2. Обоснование выбора дозы и метода введения пембролизумаба.....	39
2.2.3. Определение экспрессии PD-L1	40
2.2.4. Метод оценки качества жизни	40
2.2.5. Статистический анализ.	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
3.1. Результаты применения препарата ниволумаб у больных с диссеминированным НМРЛ.....	48
3.2. Результаты применения препарата пембролизумаб у больных с диссеминированным НМРЛ.....	55
3.3. Оценка качества жизни пациентов, получавших иммунотерапию.	61
ГЛАВА 4. ИММУНО-ОПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ..	67
4.1. Предпосылки развития побочных эффектов	67
4.2. Слабость.....	73
4.3. Кожная токсичность	74
4.4. Гастроинтестинальная токсичность.....	77
4.5. Гепатотоксичность.....	79
4.6. Легочная токсичность	81
4.7. Эндокринопатии	83
4.8. Неврологические синдромы	85

4.9. Офтальмологическая токсичность.....	85
4.10. Нефротоксичность.....	86
4.11. Токсическое поражение поджелудочной железы.....	87
4.12. Ревматологические реакции.....	87
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	89
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак легкого остается одной из основных причин смертности в мире и находится на лидирующих позициях по количеству ежегодно выявляемых новых случаев, как у мужчин, так и у женщин. Ежегодно от этого заболевания в мире умирает 1,59 миллиона человек, что соответствует более 4350 смертей каждый день. При этом, количество умерших от рака легкого соответствует суммарному количеству умерших от колоректального рака, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы и рака молочной железы. [53,118]

В США в 2015 году было выявлено 224 тыс. новых случаев заболевания раком легкого и было зарегистрировано 159 тыс. летальных исходов. Национальный центр статистики здравоохранения США прогнозирует 222 500 новых случаев выявления рака легкого и 155 870 случаев смерти в 2017 году. [118] В Европе ожидается более 187 тыс. новых случаев (25% всех случаев) и 84 тыс. смертей. В РФ в 2016 г выявлено 51 768 новых случаев, заболеваемость раком легкого, бронхов и трахеи выросла за период с 2006 по 2016 г с 79,8 до 93,8 случаев на 100 тыс. населения. [7]

Рак легкого в основном возникает у пожилых людей. Приблизительно 2 из 3 больных старше 65 лет; менее 2% всех случаев встречается у людей моложе 45 лет. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет около 70 лет. [118]

Существенной проблемой является бессимптомное течение болезни на ранних стадиях. Большинство случаев раннего выявления является случайной находкой при обследовании. По данным статистики, в США 56% пациентов на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы [42], в 22 % отмечается регионарное распространение болезни и только в 15 % это локализованный процесс, позволяющий провести оперативное вмешательство. В РФ, по данным 2016 г, рак легкого выявляется на III-IV стадиях в 69,1% случаев.

Для отдельных регионов этот показатель достигает 76% (например, Республика Хакасия) [7]

По данным литературы, больше половины пациентов умирает в первый год после постановки диагноза. В РФ в 2016 г, летальность от рака легкого в течение первого года составила 50,6%. [7] При этом 5-летняя выживаемость является одной из самых низких, среди онкологических заболеваний, и варьируется на уровне 5%-15% для разных стран. [42]

Рак лёгкого можно разделить на два основных гистологических типа – немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) и мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ). НМРЛ более распространен, на него приходится около 85% всех выявленных случаев заболевания.

НМРЛ представляет собой морфологически неоднородную группу, включающую в основном плоскоклеточный рак (70-75%), аденокарциному (20-25%) различной степени дифференцировки и другие, редкие формы рака легкого. Они объединяются в одну группу НМРЛ по органному принципу и близким, а также отдаленным результатам наблюдения. Вместе с тем, каждая морфологическая форма имеет свои особенности клинического течения, лечения и прогноза. [1]

До настоящего времени существовало 3 основных подхода к терапии НМРЛ: хирургическое вмешательство, лучевая терапия и использование цитостатических/таргетных препаратов.

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения больных НМРЛ при I-II стадиях заболевания [45;103;122]. Радикальную операцию удастся выполнить только у 10–20% всех заболевших. Отсутствие метастазов в медиастинальных лимфоузлах (N0-N1) у этих пациентов дает возможность полностью удалить опухоль с достижением хороших отдаленных результатов, а современный уровень развития малоинвазивных технологий позволяет производить подобные операции из торакоскопического доступа [1,12; 45;80].

Однако хирургическое лечение не показано подавляющему большинству больных с N3, N2 при массивном поражении лимфоузлов средостения, T4,

особенно при сочетании с N2, при наличии цитологически доказанного плеврита или перикардита. Этим больным изначально следует планировать проведение консервативных методов лечения. Оперативное вмешательство также не может быть выполнено больным при неудовлетворительном общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, даже если стадия болезни теоретически позволяет ее выполнение. Операции может быть противопоказана потенциально операбельным больным при наличии сопутствующих заболеваний, которые могут осложнить выполнение самой операции, течение послеоперационного периода и стать причиной смерти пациента [11].

При IIIВ-N3 стадии НМРЛ, когда в опухолевый процесс вовлечены как ипси- так и контралатеральные лимфоузлы средостения, хирургическое лечение не является радикальным и не оказывает адекватного лечебного эффекта, вследствие чего данной группе пациентов рекомендуется проводить химиотерапию, лучевую терапию или комбинацию данных методов лечения [4, 17; 128]. Это подтверждается результатами исследования SWOG 8805, в котором 3-летняя выживаемость больных с N3 после проведения индукционной химиолучевой терапии с последующим оперативным вмешательством составила 26% по сравнению с больными с поражением N2 [40].

Лучевую терапию обычно проводят больным без отдаленных метастазов, которым не показано хирургическое лечение. При этом, 5-летняя выживаемость больных, не превышает 15% [11; 96].

До внедрения в клиническую практику производных платины, проводившиеся исследования не выявляли преимуществ химиотерапии по сравнению с симптоматической терапией. [5] Зачастую проведение химиотерапии приводило к ухудшению показателей выживаемости и качества жизни больных с метастатическим или распространенным раком легкого. Это служило основанием для отказа от проведения агрессивной противоопухолевой терапии в пользу активной симптоматической терапии. [5]

В последние годы основным методом лечения диссеминированного НМРЛ является химиотерапия на основании платиновых дулетов. Однако на распространенной стадии заболевания классическая цитотоксическая химиотерапия не способна обеспечить долгосрочный контроль заболевания у большинства пациентов (медиана общей выживаемости варьирует от 8 до 10 месяцев, однолетняя выживаемость не превышает 40%) [17;41]. Одновременно с ожидаемым терапевтическим эффектом при проведении химиотерапии практически всегда развиваются побочные реакции со стороны различных органов и систем организма. Побочные эффекты химиопрепаратов нередко не позволяют продолжать лекарственное лечение [2,5] При этом от 30% до 50% пациентов не доживают до начала следующей линии терапии. [3]

Цисплатин является основой противоопухолевого лечения немелкоклеточного рака легкого, но его применение часто ограничивается развитием тяжелых побочных реакций, в частности, нефротоксичности [8,40,187] Было показано, что у трети пациентов, получающих цисплатин, развивается токсическое поражение почек [16]. В течение длительного времени исследователями предлагались различные варианты решения данной проблемы в частности, синтез менее нефротоксичного карбоплатина, аналога цисплатина [96]. Тем не менее, у трети больных, получающих цисплатин-содержащие схемы, несмотря на профилактические меры, развиваются необратимые повреждения почек. Таким образом, у пациентов, имеющих нарушение функции почек в результате назначения препаратов платины, возможности проведения химиотерапии во второй линии существенно ограничены.

Выраженная токсичность химиотерапии и высокие требования к соматическому состоянию пациента, заставляют искать другие методы лечения, менее токсичные по отношению к организму больного и более агрессивные по отношению к опухоли.

Таргетная терапия позволила улучшить прогноз заболевания и повысить эффективность лечения для пациентов с драйверными мутациями (EGFR, ALK). При этом она демонстрирует более благоприятный профиль токсичности, что

позволяет с успехом применять ее у пожилых и ослабленных больных, а также при выраженной сопутствующей патологии. Однако группа больных с драйверными мутациями сравнительно малочисленна и составляет всего 15%-20% от всего числа заболевших. [20] При этом стоит отметить, что в РФ в 2016 г, доля морфологически верифицированного рака легкого и бронхов составляла всего 76,2 %, в отдельных регионах (Приморский край, республика Удмуртия и др.) достигая лишь 48,4% [7] Эти данные свидетельствуют о недостаточно высоком качестве специализированной помощи в ряде регионов. В таких условиях, возможность дополнительного проведения молекулярно-генетического исследования представляется сомнительной. Вопросы так же вызывает доступность таргетных препаратов населению: высокая стоимость препаратов, не позволяет назначать их всем нуждающимся больным. Заставляя проводить дополнительную селекцию среди пациентов.

Таким образом, в истории клинической онкологии существует несколько революционных терапевтических достижений, которые значительно изменили подходы к лечению немелкоклеточного рака легкого. Первым прорывом стало введение двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины в 1996–1999 гг., что позволило значительно увеличить ОВ у пациентов с распространенным НМРЛ. Внедрение препаратов второй линии терапии (доцетаксел, пеметрексед) в 2000-е годы привело к дополнительному увеличению ОВ. А применение таргетных препаратов для пациентов с мутациями EGFR и транслокацией ALK позволило увеличить ОВ до более чем 20 месяцев. Тем не менее сегодня мы находимся в начале новой эры в лечении рака – эры иммуноонкологии [18].

Цели и задачи исследования

Целью исследования является улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения у пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого, путем назначения ингибиторов PD-1.

Для реализации указанной цели поставлены следующие задачи:

1. Оценить непосредственную и отдаленную эффективность применения ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) у больных с диссеминированным НМРЛ
2. Разработать показания к применению ингибиторов PD-1 и определить потенциальные предикторы эффективности на различных этапах лечения у пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого.
3. Оценить безопасность и переносимость лечения ниволумабом и пембролизумабом на основе измерения частоты и степени тяжести нежелательных явлений.
5. Оценить качество жизни пациентов на фоне проводимой иммунотерапии.

Научная новизна

На основе проведенного научного исследования впервые в России оценена эффективность и безопасность применения иммунотерапии ингибиторами PD-1 в лечении диссеминированного НМРЛ. Показана эффективность использования новых препаратов у наиболее прогностически неблагоприятных групп пациентов.

Определен ряд независимых прогностических факторов, достоверно влияющих на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) больных диссеминированным НМРЛ: пол, возраст, статус курения, количество предшествующих линий химиотерапии. Изучено влияние проводимой иммунотерапии на качество жизни больных.

Подробно проанализирован специфический профиль токсичности, описаны наиболее характерные виды иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) и рассмотрены возможности снижения рисков развития иоНЯ. Так же подробно изучены и проанализированы принципы управления токсичностью.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Данные полученные в результате анализа применения ниволумаба и пембролизумаба у пациентов с НМРЛ на базе отделения хирургического № 13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России позволят определить оптимальную группу больных для назначения иммунотерапии, а также определить показания для назначения пембролизумаба или ниволумаба в различные линии лечения. Анализ качества жизни больных позволит оценить не только терапевтическую, но и социально-экономическую эффективность использования иммунотерапии.

Полученные данные позволят в дальнейшем оптимизировать тактику лечения больных с НМРЛ и улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Методы и методология диссертационного исследования

Работа основана на результатах проспективного исследования 90 больных с НМРЛ, получавших иммунотерапию ингибиторами PD-1 на различных этапах лечения в отделении хирургическом №13 (клинических биотехнологий) НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2015 по 2017 гг. В зависимости от используемого препарата, больные разделились на 2 группы: 76 больных в возрасте от 34 до 86 лет (средний возраст $59,7 \pm 9,5$ года) получали терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели; 14 больных в возрасте от 50 до 74 лет (средний возраст $63 \pm 7,4$ года) получали терапию пембролизумабом в дозе 200 мг либо 10 мг/кг каждые 3 недели

Оценка эффективности терапии производилась каждые 9-12 недель согласно «Критериями оценки ответа при солидных опухолях» (RECIST v.1.1; E.A. Eisenhauer et al., 2009). Для исключения возможности ложного прогрессирования заболевания проводилась повторная КТ-оценка через 4 недели. Анализ безопасности включал регистрацию всех нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных. Оценка НЯ проводилась согласно Основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.03 (NCI CTCAE v. 4.03). В рамках данного исследования будет оцениваться частота и тяжесть любых НЯ/СНЯ. Обо всех случаях развития СНЯ отправлялись формы извещения в локальный этический комитет. Для комплексной оценки переносимости лечения, нами было проведено дополнительное исследование качества жизни пациентов и

симптомов на фоне лечения Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 23.0, на основе собранной базы данных. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана–Мейера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. При применении стандартной химиотерапии не удается достигнуть долгосрочного контроля над заболеванием (медиана общей выживаемости варьируется от 8 до 10 мес; однолетняя выживаемость составляет 40%) При наличии драйверных мутаций назначение таргетной терапии позволяет значительно улучшить этот показатель. Иммунотерапия показала достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартной терапией у большой группы больных, вне зависимости от гистологического подтипа опухоли, линии терапии, пола, возраста и наличия драйверных мутаций.

2. Иммунотерапия обладает значительно более благоприятный профилем токсичности, что позволяет проводить лечение в том числе пациентам пожилого и старческого возраста, соматически отягощенным.

3. Экспрессия белка PD-L1 опухолевыми клетками является неблагоприятным прогностическим фактором при немелкоклеточном раке легкого. В то же время, этот показатель может служить предиктором эффективности иммунотерапии ингибиторами PD-1.

4. По данным Национального института рака США (NCI) и Американского общества клинической онкологии (ASCO), было определено, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный ответ опухоли на проводимое лечение. В связи с достаточно агрессивным течением рака легкого, большим количеством побочных эффектов от проводимого лечения, изучение качества жизни именно этой группы больных представляется наиболее важным.

Апробации работы

Настоящее исследование выполнено на базе отделения хирургического № 13 (клинических биотехнологий) торако- абдоминального отдела НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Длительный период наблюдения за больными, применение современных методов исследования и статистической обработки позволяют судить о достоверности полученных результатов.

Результаты работы были представлены на Ученом Совете ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 12.12.2016, неоднократно докладывались в ходе научно-практических школ на базе отделения хирургического № 13 в течение 2016-2017 гг., на Межрегиональной научно-практической конференции «Вопросы диагностики и лечения рака легкого» (Воронеж, 21.10.2017), конференции «Региональные особенности применения иммуноонкологии в реальной клинической практике» (Москва, 28.10.2017). Работа была использована в наблюдательном исследовании « Качество жизни, симптомы и клиническая эффективность Ниволумаба (Опдиво®) в качестве второй и последующей линий терапии у больных с распространенным рефрактерным немелкоклеточным раком легкого: проспективное наблюдательное исследование».

По материалам диссертации опубликовано 8 статей, из них 7 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Результаты были представлены в виде тезисов на Всемирной конференции по раку легкого в Йокогаме в 2017 г, ESMO 2017 г, ASCO 2017 г.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Обоснование применения иммунотерапии в лечении НМРЛ

В течение последнего столетия неоднократно предпринимались попытки использования собственной иммунной системы пациента для обнаружения и уничтожения опухолевых клеток. Иммунотерапия прошла за это время долгий путь, полный взлетов и падений. В течение многих десятилетий, она использовалась для борьбы с видами рака, которые, как правило, считаются иммуногенными, такие как меланома и почечно-клеточная карцинома, с использованием цитокинов интерлейкин-2 (IL-2) и интерферона-альфа (IFN- α) [9]

Настоящей революцией, стало открытие ингибиторов точек иммунного контроля (Check- point inhibitors), местом приложения которых является один из ключевых путей взаимодействия опухолевой клетки и иммунной системы - взаимодействие рецептора программируемой клеточной гибели PD-1 на активированных Т-лимфоцитах и лиганда программируемой клеточной гибели PD-L1 на опухолевой клетке

Первый опыт применения иммунотерапии для лечения различных злокачественных заболеваний был описан более ста лет назад доктором Уильямом Б. Коли. Он использовал то, что позже стало известно, как «токсин Коли» - вакцина, которая включала в себя *Streptococcus Pyogenes* и *Serratia marcescens*. Позже он заметил, что лучший ответ был достигнут у пациентов с неоперабельной саркомой мягких тканей, где долгосрочные (более 5 лет) ремиссии без признаков заболевания были достигнуты примерно у 50% пациентов [24].

В 1960-70 гг. Ллойд Олд обнаружил, что экспрессируемые на поверхности злокачественных клеток антигены отличаются от поверхностных антигенов здоровых клеток. Эти, так называемые опухоль-ассоциированные антигены, используются при разработке противоопухолевых вакцин. Создание вакцины Sipuleucel-T на основе дендритных клеток для лечения метастатического рака

предстательной железы (одобрена FDA в 2010г) вызвало подъем интереса к иммунотерапии солидных опухолей [54].

Позднее Дж. Эллисон предложил новый подход к ингибированию регуляторных молекул на лимфоцитах, открывающий иммунной системе доступ к опухоли. В основе этого подхода лежит возможность поддерживать активность иммунитета путем блокирования точек иммунного контроля с помощью антител, связывающихся с поверхностными рецепторами Т-лимфоцитов, такими как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4), а также рецептор запрограммированной клеточной гибели -1 (PD-1), которые экспрессируются на поверхности Т-клеток и угнетают активность иммунного ответа [54].

Таким образом, понимание взаимодействия опухоли и иммунной системы позволило совершить прорыв в разработке новых иммунотерапевтических препаратов – блокаторов точек иммунного контроля. В последние годы накоплен богатый опыт применения этих препаратов при различных видах опухолей, в частности при НМРЛ (рисунок 1).

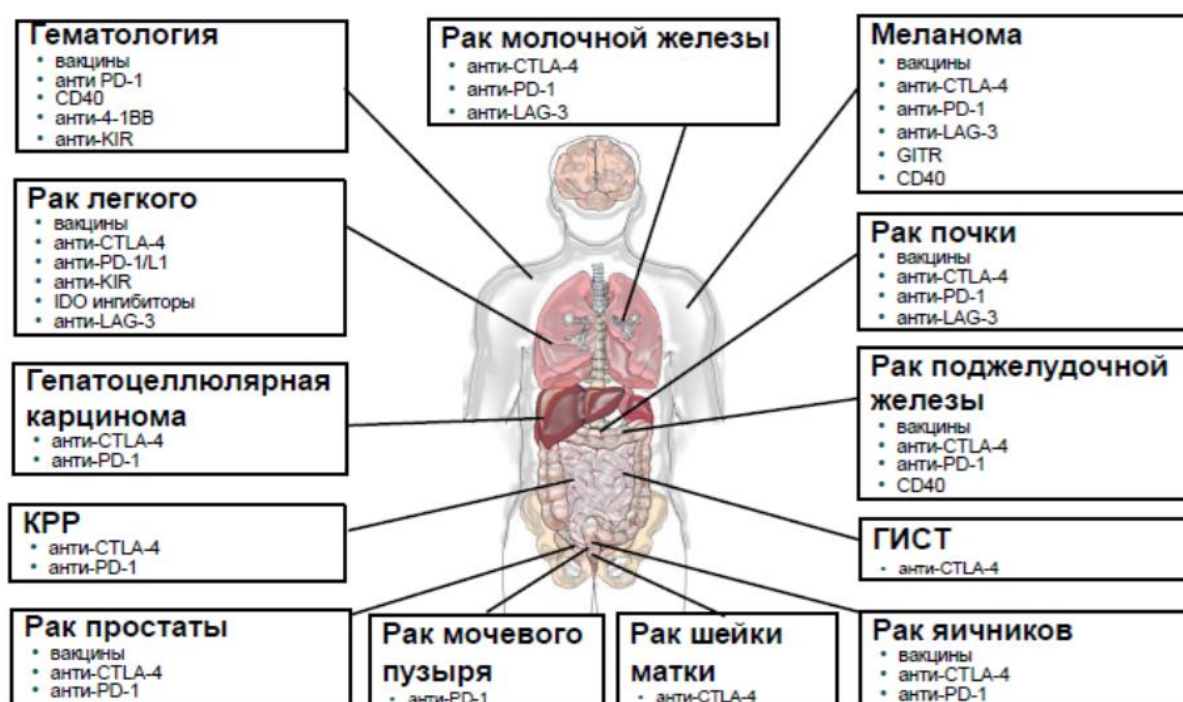


Рисунок 1 — Имуно-онкологические препараты в клинических исследованиях при различных видах опухолей [18].

Хотя рак легкого ранее не рассматривался как иммуногенная опухоль, появляется все больше и больше доказательств того, что иммунные реакции при этой патологии могут играть важную роль в ответе на проводимую терапию. Ретроспективный анализ показал, что иммунные ответы против опухоли коррелируют с более благоприятным прогнозом. Инфильтрация стромы опухоли CD4 + / CD8 + Т-клетками оказалась независимым фактором благоприятного прогноза ранних стадиях НМРЛ [13;66].

У пациентов с НМРЛ IV стадии, наличие большего числа макрофагов и CD8 + Т-клеток в опухолевых очагах, по сравнению с окружающими тканями, коррелировало с благоприятным прогнозом [74]. Наличие опухолеинфильтрирующих регуляторных Т-клеток, с другой стороны, ослабляет противоопухолевый иммунитет и связано с рецидивом заболевания [100,117]. Все эти факты подтверждают гипотезу, что, использование иммунной системы может быть важным терапевтическим подходом при раке легкого.

В настоящее время разрабатываются различные стратегии для активации иммунного ответа против опухолевых клеток. При НМРЛ можно выделить следующие подходы: применение моноклональных антител, адоптивная клеточная терапия, использование противоопухолевых вакцин, применение токсиннейтрализующих антител, блокирование точек иммунного контроля [84]. Однако наибольший интерес для клиницистов представляет последнее направление – применение препаратов, блокирующих точки иммунного контроля, т.к. именно этот подход позволил достигнуть серьезных успехов в клинической практике.

Точки иммунного контроля – это ингибиторные механизмы, предотвращающие чрезмерную стимуляцию иммунной системы. Метод блокады точек иммунного контроля («check point blockade») состоит в предотвращении подавления иммунного ответа.

PD-1 (Рецептор запрограммированной клеточной гибели-1) - это трансмембранный белок из семейства B7-CD28, который представляет собой рецептор на поверхности Т-клеток, отвечающий за отрицательную регуляцию

сигнала от Т-клеточного рецептора. PD-1 экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, активированных моноцитах и дендритных клетках [69].

PD-1 имеет два лиганда PD-L1 и PD-L2, входящие в семейство белков B7. Было показано, что PD-L1, действует как ингибитор Т-клеток. Далее, было установлено, что мыши с дефицитом PD-L1 были склонны к аутоиммунным заболеваниям. Позже выяснилось, что взаимодействия PD-L1/ PD-1 играет доминирующую роль в подавлении реакций Т - клеток в микроокружении опухоли. Другой PD-1 лиганд B7-DC (PD-L2) селективно экспрессируется на клетках - контроллерах Th2 и несет ингибирующий сигнал путем связывания с PD-1 [36;43].

Роль PD-1 и его лигандов - ограничить активность Т-клеток в периферических тканях в момент воспалительной атаки, с тем, чтобы избежать аутоиммунных реакций. Это очень важный механизм в защите человеческого организма от повреждения тканей при активации иммунной системы. PD-L1 и PD-L2 экспрессируются на поверхности антиген-презентирующих клеток (APC), которые оказывают ингибирующее воздействие через рецепторы PD-1 Т-клеток. Связывание PD-L1 или PD-L2 приводит к блокированию сигнала по пути PI3K/Akt, что приводит к остановке клеточного цикла и подавлению активации Т-клеток. Известно, что PD-L1 экспрессируется опухолевыми клетками, и это, вероятно, помогает им уходить от противоопухолевого иммунного ответа. Когда опухолевые клетки подвергаются нападению иммунной системы, они начинают экспрессировать PD-L1 и PD-L2, которые связываются с PD-1 рецепторами на Т-клетках, что приводит к их инактивации, и, следовательно, блокированию противоопухолевого иммунного ответа [91;106;120].

Экспрессия белка PD-L1 опухолевыми клетками является неблагоприятным прогностическим биомаркером при НМРЛ. Исследования показали, что больные раком легкого с EGFR мутаций имеют более высокие уровни экспрессии PD-L1, чем больные с диким типом. Кроме того, недавнее исследование показало прямую связь между опухоль-ассоциированными мутациями и дисбалансом иммунной регуляции. Авторы показали, что наличие перестройки в гене EML4-ALK или

активирующих мутаций гена EGFR повышают экспрессию PD-L1 в клеточных линиях НМРЛ через активацию PI3K-AKT и MEK-ERK сигнальных путей [92; 94].

В настоящее время разработано несколько иммуноонкологических препаратов, направленных на ингибирование PD-1 пути. В 2015 году в США для клинического применения при НМРЛ во второй линии терапии были одобрены два препарата анти-PD-1: ниволумаб (Bristol-Myers Squibb, США) и пембролизумаб (Merck Sharp & Dohme Limited, США). В 2017 году пембролизумаб был одобрен для применения в первой линии терапии у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (более 50%). Другие ингибиторы точек иммунного контроля активно изучаются в клинических исследованиях (таблица 1). Так же в настоящий момент широко исследуется возможность использования комбинаций иммунотерапевтических препаратов, иммунотерапии с химиотерапией и лучевой терапией. Внедрение в клиническую практику иммунотерапии позволило значительно улучшить показатели выживаемости при диссеминированном НМРЛ, после прогрессирования по сравнению со стандартной терапией

Таблица 1 — Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в лечении НМРЛ [99].

Ингибитор	Название	Фаза	Популяция пациентов
Анти-PD1	Ниволумаб	Одобен FDA* и EMEA** Зарегистрирован в России	2-я линия терапии распространенного НМРЛ
	Пембролизумаб	Одобен FDA* и EMEA** Зарегистрирован в России	1-я и 2-я линия терапии PD-L+ распространенного НМРЛ
Анти-PD-L1	Дурвалумаб	III	Рецидив НМРЛ после терапии EGFR ингибиторами Ранее нелеченый НМРЛ неоперабельный НМРЛ III стадии; Полностью резецированный НМРЛ
	Атезолизумаб	III	Нелеченный ХТ НМРЛ VI стадии (PD-L+ или неселектированный)
	Авелумаб	III	Рецидив НМРЛ
Анти-CTLA4	Ипилимумаб	III Зарегистрирован в России	Рецидив/IV стадия плоскоклеточного НМРЛ
	Тремелимумаб	III	Ранее нелеченный распространенный НМРЛ НМРЛ III/IV стадии после ≥ 2 линий терапии

*- Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США)

**.- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Европейское агентство по оценке лекарственных средств)

Ниволумаб (BMS- 936558; Опдиво)-полностью человеческое моноклональное антитело к PD-1, было одобрено к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

(FDA) в марте 2015 г. и в Европейском союзе в июле 2015 г для лечения больных метастатическим плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших ранее химиотерапию на основе препаратов платины. На территории РФ препарат был зарегистрирован для применения во второй линии терапии распространенного НМРЛ в декабре 2016 г. Основанием для регистрации послужили на два международных исследований III фазы [9, 25; 27].

В международное рандомизированное исследование CheckMate-017 включались пациенты с плоскоклеточным НМРЛ, прогрессирующие после платиносодержащей химиотерапии. Сравнивалась эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 недели и доцетакселом в дозе 75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели. Медиана выживаемости при применении ниволумаба была значительно выше по сравнению со стандартной терапией, и составила 9,2 месяца и 6,0 месяцев, соответственно. При применении ниволумаба риск смерти был на 41% ниже, чем при применении доцетаксела ($p < 0,001$). Показатель 1-летней выживаемости на терапии ниволумабом составил 42%, а при назначении доцетаксела - 24%. При применении ниволумаба показатель частоты ответов составил 20%, а доцетаксела – 9% ($p=0,008$). Экспрессия лиганда PD-1 (PD-L1) не имела прогностического значения и не являлась предиктивной в отношении положительного эффекта. Нежелательные явления (НЯ) 3 или 4 степени тяжести, связанные с проводимой терапией, наблюдались у 7% пациентов в группе ниволумаба и у 55% пациентов в группе доцетаксела [27].

В другое международное рандомизированное исследование CheckMate-057 включались пациенты с неплоскоклеточным НМРЛ, прогрессирующие после платиносодержащей химиотерапии. Сравнивалась эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 недели и доцетакселом в дозе 75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели. При применении ниволумаба общая выживаемость была более продолжительной, чем при применении доцетаксела - медиана общей выживаемости составила 12,2 месяца и 9,4 месяца, соответственно. 1-летний показатель общей выживаемости составил

51% при применении ниволумаба и 39% (95% ДИ, от 33 до 45) при применении доцетаксела. Частота ответов при применении ниволумаба составила 19%, а при применении доцетаксела 12% ($p=0,02$). Ниволумаб ассоциировался с большей эффективностью в сравнении с доцетакселом по всем конечным показателям в подгруппах, выделенных согласно заданным уровням экспрессии PD-L1 на мембранах опухолевых клеток ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$). НЯ 3 или 4 степени тяжести, связанные с проводимой терапией, наблюдались у 10% пациентов в группе ниволумаба и у 54% пациентов в группе доцетаксела – показатели аналогичные данным вышеприведенного исследования CheckMate-017 [28].

В 2017 году на конгрессе Американской ассоциации по изучению рака (AACR) были представлены данные пятилетней общей выживаемости исследования I фазы по применению препарата ниволумаб в монотерапии у предлеченных пациентов с НМРЛ. В исследование было включено 129 пациентов с НМРЛ, которые получали терапию ниволумабом в дозах 0,1-10 мг/кг внутривенно каждые 2 недели. У сильно предлеченных пациентов с НМРЛ, получавших три и более линий химиотерапии, терапия ниволумабом позволила достичь частоты ответа 17,6%, 1-летней общей выживаемости - 42%, и пятилетней - 16% [31,34].

Нежелательные явления при терапии ниволумабом отмечены у 58% пациентов, при этом 3-4 степени - у 6,9%, 5 степени – не зафиксировано. При терапии доцетакселом нежелательные явления были у 86% пациентов, 3-4 степени в 55% случаев, 5 степени – 2,3%, включая гематологическую и негематологическую токсичность.

Таким образом, было показано что применение препарата ниволумаб во второй линии терапии НМРЛ значительно улучшает выживаемость, и обладает улучшенным профилем безопасности, по сравнению со стандартной терапией [27;28;31; 34].

Пембролизумаб (МК 3475, Кейтруда)- моноклональное антитело, блокирующее PD-1, – для лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с экспрессией лиганда PD-L1. Ускоренно одобрено 2 октября 2015 года

FDA. В конце 2016 года пембролизумаб был зарегистрирован на территории России в качестве иммунотерапии первой линии, при наличии высокого уровня экспрессии PD-L1 (более 50%), а также второй линии для пациентов с диссеминированным НМРЛ, прогрессирующих на предшествующей платиносодержащей химиотерапии. Основанием для регистрации послужили результаты ряда международных клинических исследований.

Принципиальное значение в 50% окрашенных опухолевых клеток при определении высокого статуса PD-L1 было выбрано по результатам исследования I фазы KEYNOTE-001, где именно у данной категории пациентов было зафиксировано достоверное увеличение эффективности пембролизумаба [64;79].

Одобрение FDA было основано на результатах международного многоцентрового исследования KEYNOTE-001, в которое был включен 61 пациент с НМРЛ и экспрессией PD-L1 на более чем 50% клетках опухоли. Ранее больные получали стандартную химиотерапию.

Частота объективных ответов составила 41% (95 ДИ 28,6-54,3). Убедительным доводом эффективности препарата для FDA стала длительность ответов на лечение пембролизумабом: медиана длительности ответа не была достигнута. 84% пациентов остаются без признаков прогрессирования болезни.

В исследовании KEYNOTE-010 II/III фазы проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности применения пембролизумаба в дозе 2 мг/кг, в дозе 10 мг/кг и доцетаксела. В испытаниях приняли участие 1034 пациента с положительной экспрессией лиганда PD-L1. Согласно предварительным данным, на фоне применения пембролизумаба (в обеих дозировках) средняя продолжительность жизни была выше, чем при использовании доцетаксела (ОВ в группе 2 мг/кг составила 10,4 мес, в группе 10 мг/кг 12,7 мес, в группе доцетаксела 8,5 мес). При этом эффективность пембролизумаба была выше у пациентов с большей экспрессией лиганда PD-L1: 14,9 мес vs 8, 2 мес при сравнении группы 2 мг/кг и доцетаксела (HR 0,54 95% CI 0,44-0,78; p=0,0001) и 5,2 мес vs 4,1 мес при сравнении группы 10 мг/кг и доцетаксела (HR 0,59 95% CI 0,45-0,78; p<0,0001).[65] Нежелательные явления 3-

5 степени чаще отмечались в группе доцетаксела: 109 (35%) из 309, против 43(13%) из 339 пациентов группы пембролизумаб 2 мг/кг, 55 (16%) из 343 пациентов группы пембролизумаб 10 мг/кг.

На ежегодном конгрессе ESMO 2016 были представлены результаты исследования KEYNOTE 024. Это открытое рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивались эффективность и профиль безопасности пембролизумаба с платиносодержащей схемой химиотерапии в качестве первой линии лечения НМРЛ на поздних стадиях. В исследовании приняли участие 305 пациентов с высоким уровнем экспрессии PD L1 (≥ 50 по TPS (tumor proportion score)), которые ранее не получали лечения по поводу НМРЛ.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы: пациенты 1 й группы (n=154) получали пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 недели до 35 циклов; участникам 2 й группы (n=151) назначали, исходя из решения исследователя, 4–6 циклов платиносодержащей химиотерапии (карбоплатин или цисплатин в сочетании с пеметрекседом, карбоплатин или цисплатин в сочетании с гемцитабином либо карбоплатин плюс паклитаксел, поддерживающая терапия пеметрекседом была доступна для пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ). Пациенты, получавшие платиносодержащую химиотерапию, у которых отмечено прогрессирование заболевания, могли быть переведены в группу пембролизумаба. Ответ на лечение оценивали каждые 9 недель.[104]

В качестве первичной конечной точки была выбрана выживаемость без прогрессирования заболевания. Как вторичные конечные точки были определены общая выживаемость, частота объективного ответа на лечение и показатели профиля безопасности.

Медиана наблюдения составила 11,2 мес (в диапазоне 6,3–19,7 мес). По истечении данного периода 10% продолжали получать химиотерапию, а 44% были переведены с химиотерапии на пембролизумаб в связи с прогрессированием заболевания.

Согласно полученным результатам применение пембролизумаба позволило статистически достоверно увеличить продолжительность выживаемости без

прогрессирования заболевания по сравнению с химиотерапией, снижая риск прогрессирования или смерти на 50% (относительный риск (ОР) 0,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,68; $p < 0,001$). При этом медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в группе пациентов, которым назначали пембролизумаб, составила 10,3 мес (95% ДИ 6,7–не достигнут) по сравнению с 6 мес в группе пациентов, получавших химиотерапию (95% ДИ 4,2–6,2). Через 6 мес 62,1% пациентов в группе пембролизумаба были живы, и у них не отмечено прогрессирования заболевания (95% ДИ 53,8–69,4) по сравнению с 50,3% больных, получавших химиотерапию (95% ДИ 41,9–58,2). Преимущество пембролизумаба по сравнению с химиотерапией относительно выживаемости без прогрессирования выявлено у пациентов всех исследуемых подгрупп.

Общая выживаемость была статистически достоверно выше в группе пациентов, получавших пембролизумаб, по сравнению с группой химиотерапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,41–0,89; $p=0,005$). Так, применение пембролизумаба позволило сократить риск смерти на 40% по сравнению с химиотерапией (ОР 0,6; 95% ДИ 0,41–0,89; $p=0,005$). При этом общая выживаемость по истечении 6 мес наблюдения в группе пациентов, получавших пембролизумаб, составила 80,2% (95% ДИ 72,9–85,7) по сравнению с 72,4% (95% ДИ 64,5–78,9) в группе пациентов, которым назначалась химиотерапия. Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. [104]

Частота объективного ответа у пациентов, получавших пембролизумаб, составила 44,8% (95% ДИ 36,8–53) по сравнению с 27,8% в группе химиотерапии (95% ДИ 20,8–35,7). Медиана времени до наступления ответа составила 2,2 мес в обеих группах. Средняя продолжительность ответа не была достигнута в группе пембролизумаба (диапазон от 1,9+ до 14,5+ мес). Средняя продолжительность ответа в группе химиотерапии составила 6,3 мес (диапазон от 2,1+ до 12,6+ мес) (знак плюс в указанных диапазонах означает, что ответ продолжался на момент оценки).

Профиль безопасности пембролизумаба согласуется с таковым в предыдущих исследованиях, когда этот препарат применяли при метастатическом

НМРЛ. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были диарея (n=22), утомляемость (n=16) и лихорадка (n=16). Нежелательные явления 3–5 й степени, связанные с пембролизумабом, включали диарею (n=6) и пневмонит (n=4). Зафиксирован один случай смерти, связанной с лечением, у пациента, получавшего пембролизумаб (причина неизвестна).

В исследовании KEYNOTE-021 пембролизумаб применяли для лечения пациентов с диссеминированным раком легкого ранее не получавших лекарственного лечения [81]. В исследование было включено 123 пациента с

аденокарциномой легкого, статус по мутации EGFR и транслокации ALK должен был быть отрицательным; 60 больных попали в группу пембролизумаб плюс химиотерапия и 63 - в группу только химиотерапии. 33 (55%, 95% ДИ 42-68) из 60 пациентов в группе пембролизумаб плюс химиотерапия достигли объективного ответа по сравнению с 18 (29%; 18-41) из 63 пациентов только в группе, получавшей химиотерапию (оценочная разница 26% [95% ДИ 9-42%]; $p=0,0016$). Частота развития нежелательных явлений 3-4 степени, связанных с лечением, была сходна между группами (23 (39%)) из 59 пациентов в группе пембролизумаба плюс химиотерапия и 16 (26%) из 62 в группе только химиотерапии). Выживаемость без прогрессирования оказалась значительно дольше у пациентов, получавших пембролизумаб и химиотерапию по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию пеметрекседом и карбоплатином (отношение рисков 0,53 [95% ДИ 0,31-0,91], $p=0,01$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13 месяцев (95% ДИ 8,3 - не достигнутого) для группы пембролизумаба плюс химиотерапия и 8,9 месяцев (4,4-10,3) для группы, получавших только химиотерапию [81]. В данном промежуточном анализе авторы делают обнадеживающий вывод, что присоединение иммунотерапии пембролизумабом к стандартной химиотерапии пеметрекседом с карбоплатином увеличивает пропорцию пациентов с объективным ответом, увеличивает выживаемость без прогрессирования при неплоскоклеточном диссеминированном раке легкого. Очень интересны будут

последующие результаты данного исследования по мере увеличения времени наблюдения.

1.2. Потенциальные предикторы эффективности и безопасности иммунотерапии ингибиторами PD-1

Одним из важнейших направлений в иммунотерапии является поиск предикторов эффективности, которые могли бы определить группу пациентов, способную получить максимальную выгоду от проводимого лечения, а также определить группы потенциальных маркеров развития побочных эффектов.

Поскольку взаимодействие рецептора PD-1 и лиганда PD-L1 предположительно является ключевым механизмом иммунного ускользания в подгруппе пациентов с НМРЛ, определение уровня экспрессии PD-L1, на опухолевых клетках или на иммунных клетках инфильтрирующих опухоль, измеренных с помощью иммуногистохимического метода (ИНС) было постулировано как потенциальный предиктивный биомаркер [55] Между тем, существует целый ряд важных ограничений, которые должны быть решены перед использованием экспрессии PD-L1 в качестве биомаркера. Одним из наиболее важных является возможность динамического изменения уровня экспрессии PD-L1 в процессе эволюции опухоли, вероятно, в ответ на лечение или даже в качестве одного из механизмов ускользания опухоли от иммунного ответа [55] Даже в пределах одной опухоли, степень экспрессии PD-L1 может быть различной, еще больше степень различий может быть в первичной опухоли и метастатических очагах. Интерпретация полученных значений уровня экспрессии затруднена из – за наличия нескольких систем анализа, которые используют различные моноклональные антитела, а также из-за различных точек отсчета и использования архивных образцов ткани против «свежих» биопсий

В свете вышеупомянутых ограничений, не удивительно, что до сих пор не существует единого взгляда на данные, касающиеся использования PD-L1 в качестве биомаркера [28;100;64;52;55] Кроме того, хотя более высокий процент

ОО был отмечен для PD-L1-положительных опухолей во многих исследованиях. ОО также были отмечены и у PD-L1-отрицательных пациентов. [25;27;55],

В исследовании III фазы Check Mate- 012 по сравнению использования ниволумаба против доцетаксела в лечении распространенного плоскоклеточного НМРЛ, экспрессию белка PD-L1 оценивали ретроспективно в опухолевых образцах после предварительной обработки. Образцы были классифицированы как положительное, если окрашивание мембраны опухолевых клеток наблюдалась при заранее определенных уровнях экспрессии 1%, 5% или 10%. В общей сложности 83% пациентов имели опухоли с показателями экспрессии около 5%. PD-L1 экспрессия не являлась ни прогностическим, ни предиктивным факторами эффективности конечных точек [126]. Таким образом, ниволумаб показал свою эффективность вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1.

В тоже время, в клиническом исследовании 3 фазы KEYNOTE-024 приняли участие 305 больных НМРЛ, ранее не получавших лечение по поводу метастатического процесса и имевших высокую ($\geq 50\%$) экспрессию PD-L1. Медиана ВВП в группе пациентов, получавших пембролизумаб (200 мг каждые 3 недели), была значительно выше, чем в группе, находившейся на химиотерапии с включением препаратов платины (10,3 vs 6,0 мес. соответственно; $OR=0,5$; 95% ДИ 0,37-0,68; $p < 0,001$). Результаты промежуточного анализа по ОВ также продемонстрировали явное преимущество пембролизумаба ($OR=0,6$; 95% ДИ 0,41-0,89; $p < 0,005$). Полученные данные, а также данные проведенного ранее исследования KEYNOTE-001 позволили авторам сделать вывод о высокой эффективности назначения пембролизумаба пациентам с высоким уровнем экспрессии PD-L1 [105]

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы продемонстрировать, корреляцию уровня PD-L1 определяемого с помощью ИГХ и повышения частоты ОО. Средняя частота ответа колеблется от 38% для PD-L1-положительных пациентов (в пределах от 23% до 83%) до 7% (в диапазоне от 0% до 15%) для PD-L1 отрицательных пациентов в зависимости от исследования.

Также стоит учитывать, что недоступность опухолевого материала для анализа, качество его подготовки и недоступность лабораторных реактивов, часто не позволяют выполнить этот анализ. В то же время, ожидание больными результатов исследования может негативно сказаться на течение заболевания.

Принимая во внимание всю неоднозначность определения уровня экспрессии PD-L1 в качестве потенциального предиктора эффективности, наблюдается значительный интерес к выявлению других прогностических биомаркеров. Например, было высказано предположение что клинические реакции на ингибиторы контрольных точек встречаются у больных с существовавшим ранее интерферон-опосредованным адаптивным иммунным ответом на их опухоль. Ретроспективный анализ образцов опухоли из испытаний пембролизумаба при раке головы и шеи, а также меланомы, недавно был использован для получения содержащихся в РНК сигнальных генов, для предварительного измерения уровня иммунного ответа опухоли. [52,55] Хотя эти сигнальные гены тесно связаны с уровнем ответа на терапию, они требуют проверки на больших группах данных.

Статус курения также стал интересным клиническим биомаркером ответа на терапию ингибиторами PD-1 в лечении НМРЛ. Злокачественные новообразования, развитие которых связано с курением, имеют более высокий уровень мутационной нагрузки, это доказанный биомаркер частоты развития ответа на иммунотерапию при других видах опухолей [110] В опубликованных исследованиях с ниволумабом и пембролизумабом, у пациентов со значительным стажем курения, было отмечено более быстрое развитие ответа на проводимое лечение. [59;110] Помимо этого, пациенты, не курившие ранее или при наличии мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), не получали никакой пользы от использования PD-1-блокаторов. [109] Вполне вероятно, что курение представляет собой клинический суррогат истинной биологии, лежащей в основе этих выводов [60,62], следовательно, количественная оценка пачка-лет может оказаться значимым показателем пользы применения ингибиторов PD-1.

Одним из ключевых моментов, как показывает практика использования препаратов этой группы в рамках клинических исследований, проводившихся в нашем отделении, является тщательный отбор пациентов перед началом иммунотерапии. Это позволит минимизировать вероятность побочных эффектов на фоне проводимой терапии.

К критериям потенциальной неэффективности и высокого риска развития побочных эффектов можно отнести:

1) Вовлеченность в опухолевой процесс полых органов, крупных и магистральных сосудов. В случае развития выраженного эффекта, пациент может погибнуть не от основного процесса, а от кровотечения, либо перфорации полого органа и связанных с ними осложнений.

2) Наличие сопутствующего аутоиммунного заболевания, либо подозрение на имеющийся аутоиммунный процесс.

3) Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 недель. Это связано в первую очередь с тем, что по данным литературы, эффект иммунотерапии полностью реализуется лишь через 3,5 месяца после начала терапии. В тоже время, период 4-5 недель от начала терапии является начальной точкой развития возможных побочных эффектов.

4) Плохое соматическое состояние пациента (ECOG-2 и более) и наличие субкомпенсированных состояний и выраженной сопутствующей патологии. Накопленный нами опыт позволяет сделать вывод, что пациенты с исходно имеющимися тяжелыми нарушениями синтетической функции печени, длительно существующей анемией или тяжелой сопутствующей патологией, редко доживают до реализации эффекта. При этом, отмечается хороший эффект при сопутствующих хронических инфекциях и метастатическом поражении почек, надпочечников. [8]

При этом стоит заметить, что пожилой и старческий возраст по градации ВОЗ сам по себе не является противопоказанием для проведения иммунотерапии. А в ряде случаев, именно иммунотерапия будет являться оптимальным решением для таких пациентов.

5) Низкая приверженность к лечению, отсутствие контакта с лечащим врачом. Недооценка пациентом тяжести своего состояния, несвоевременное или искаженное предоставление лечащему врачу информации о своем состоянии может привести к фатальным последствиям.

1.3. Безопасность применения ингибиторов PD-1

Ингибиторы точек иммунного контроля, блокирующие сигнальные пути PD-1, в целом лучше переносятся, чем пришедшие ранее в практику представители иммунотерапии, такие как CTLA-4 ингибиторы. Но в тоже время, они ассоциируются с уникальным спектром побочных эффектов. Большинство данных о иммуноопосредованных побочных эффектах (irAEs) получено в ходе клинических исследований с ниволумабом и пембролизумабом у пациентов с меланомой. Иммуно-опосредованные побочные эффекты включают дерматологические явления, поражения желудочно-кишечного тракта, печени, эндокринных желез и другие, менее распространенные явления.

Разработаны общие рекомендации по управлению побочными эффектами на фоне иммунотерапии ингибиторов.

Важно определить группы риска развития тяжелых осложнений иммунотерапии. Поиск возможных маркеров развития побочных эффектов и определение наиболее опасных периодов является крайне важным. Тем более что попытки профилактического назначения кортикостероидов не показали какого-либо значимого результата. [129]

1.4. Особенности рентгенологической оценки ответа на иммунотерапию.

У пациентов, получавших лечение ингибиторами точек иммунного контроля, могут реализовываться принципиально новые пути развития объективного ответа. В ранних исследованиях с иммунотерапией был выявлен феномен «псевдо-прогрессии». Этот феномен выражается в росте очагов при повторной рентгенологической оценке, однако в дальнейшем, через 4 и более недель может отмечаться регресс этих очагов. Феномен «псевдо - прогрессии»

побудил исследователей разработать отдельный набор критериев ответа, называемых иммуно - опосредованными критериями ответа (iRECIST). [138]

Принципиальное различие между этими критериями и более традиционными критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST) является то, что, когда у пациента отмечается увеличение размеров опухоли, врач имеет возможность повторить сканирование через 4 недели для подтверждения прогрессии. Тем не менее, следует ли использовать иммуно - опосредованные критерии ответа вместо стандартных критериев RECIST 1.1 остается спорным. Частота псевдо-прогрессии варьируется от 5% до 7% для НМРЛ в различных исследованиях, это значит, что у большинства пациентов с рентгенологической картиной прогрессирования на первом сканировании при следующем сканировании прогрессия будет подтверждена. [38;67] Таким образом, многие пациенты будут дольше получать неэффективную терапию, чем было бы целесообразно.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы помочь лучше идентифицировать пациентов с псевдо-прогрессией. На сегодняшний день большинство клинических исследований продолжают использовать RECIST 1.1 в качестве основного метода определения объективного ответа.

Становится все более очевидным, что выбор тактики лечения больных с диссеминированным НМРЛ является сложной и многогранной проблемой, существенно влияющей на прогноз и требующий индивидуального подхода к каждому больному. К сожалению, несмотря на открывающиеся перспективы, по-прежнему актуальными являются вопросы быстро и качественного обследования больных, возможность получения достаточного количества биопсийного материала высокого качества. Необходимость проведения большого количества морфологических и молекулярно-генетических исследований требуют серьезной и слаженной работы клинициста и морфолога. В тоже время, в литературе пока нет четкого понимания очередности исследований, утвержденной схемы обследования и подбора оптимальной лечебной тактики для иммунотерапии. Зачастую данные разных исследований противоречат друг другу и рассматривают

отдельные показатели, не учитывая их корреляцию с другими факторами. В такой ситуации только использование комплексного подхода, создание индивидуальной карты больного с учетом всех известных данных, может дать клиницисту возможность выбора оптимальной тактики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

Настоящая работа основана на данных собственных наблюдений за 90 больными с НМРЛ, получавших иммунотерапию ингибиторами PD-1 на различных этапах лечения в отделении хирургическом №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2015 по 2017 гг.

Перед проведением каких-либо процедур, предусмотренных исследованием, все пациенты были ознакомлены с формой информированного согласия. Информированное согласие на участие в исследовании с использованием ингибиторов точек иммунного контроля (ИТИК) было подтверждено подписанием и датированием пациентом в присутствии персонала центра.

К участию в исследовании допускались больные, чей возраст на момент включения ≥ 18 лет. Распределение по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 2 — Распределение больных НМРЛ по полу и возрасту (n=90; 34-86 лет)

Пол	До 45 лет		45-60 лет		≥ 60 лет	
	абс	%	абс	%	абс	%
Мужчины (n-63)	2	2,2	24	26,7	37	41,1
Женщины (n-27)	4	4,4	9	10	14	15,6

Подходящими для участия в исследовании считались больные с НМРЛ, у которых был отмечен рецидив заболевания после применения, как минимум, одного курса системного лечения по поводу IIIВ/IV стадии; Распределение по стадиям заболевания представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение больных по стадиям заболевания(n=90)

Стадия	Число больных		TNM	Абс.
	Абс.	%		
IA-IIIА	24	26,7	T1-3N0M0	9
			T2-4N1M0	4
			T1-3N2M0	11
IIIВ	8	8,9	T4N2M0	4
			T3-4N3M0	4
IV	58	64,4	T1Nx-3M1	6
			T2N0-3M1	18
			T3N0-3M1	11
			T4N0-3M1	23
			TxNxM1	1

Морфологический тип опухоли определялся по данным гистологического или цитологического исследования опухолевого материала. Аденокарцинома легкого выявлена в 43 случаях (47,8%), плоскоклеточный рак в 45 случаях (50 %) и в 2 (2,2%) случаях имелись признаки обоих гистологических типов (смешанная форма).

Допускалось включение больных с первично-множественными злокачественными опухолями, при условии, что они достигли полной ремиссии ≥ 1 года до начала исследования и не нуждались в дополнительном лечении во время исследования. Было включено 3 пациента у которых помимо рака легкого в анамнезе было проведено лечение по поводу рака губы, рака щитовидной железы и базальноклеточного рака волосистой части головы, соответственно.

Подходящими для участия считались больные с функциональным статусом (ФС) ≤ 2 по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (Eastern Cooperative Oncology Group- ECOG). К участию в исследовании не допускались больные с ожидаемой продолжительностью жизни < 6 недель.

Для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включающее в себя компьютерную томографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства либо компьютерную томографию органов брюшной полости, МРТ головного мозга, сканирование костей скелета. При необходимости выполнялось ПЭТ исследование.

Перед очередным введением препарата проводилось следующее обследование: физикальный осмотр и измерение основных показателей жизненных функций, лабораторные тесты (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи). Определение уровня гормонов щитовидной железы производилось после каждых трех введений препарата. Дополнительные методы обследования, такие как ЭКГ, ЭХО-КГ, консультация терапевта и другие, выполнялись при наличии или возникновении показаний к проведению.

Лабораторные показатели, оцениваемые при скрининге, перед началом исследуемой терапии должны удовлетворять следующим критериям:

- 1) лейкоциты ≥ 2000 /мкл
- 2) нейтрофилы ≥ 1500 /мкл
- 3) тромбоциты $\geq 100 \times 10^3$ /мкл
- 4) гемоглобин $\geq 9,0$ г/дл
- 5) сывороточный креатинин $\leq 1,5$ x верхней границы нормы (ВГН), или клиренс креатинина (КК) > 40 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта)

(1) Женщины: $КК = [(140 - \text{возраст в годах}) \times \text{массу тела в кг} \times 0,85] \div (72 \times \text{сывороточный креатинин в мг/дл})$

(2) Мужчины: $КК = [(140 - \text{возраст в годах}) \times \text{массу тела в кг} \times 1,00] \div (72 \times \text{сывороточный креатинин в мг/дл})$

- 6) АСТ ≤ 3 x ВГН
- 7) АЛТ ≤ 3 x ВГН
- 8) общий билирубин $\leq 1,5$ x ВГН (кроме пациентов с синдромом Жильбера, у которых уровень общего билирубина должен составлять $< 3,0$ мг/дл)

Больные считались подходящими для участия в данном исследовании либо при отсутствии метастазов в головной мозг, либо при условии, что они ранее получили надлежащее лечение по поводу имеющихся метастазов, и в неврологическом отношении вернулись к исходному уровню не менее чем за 14 дней до начала терапии ингибиторами точек иммунного контроля. Кроме того, пациенты должны либо не получать кортикостероиды, либо получать постоянную или снижающуюся дозу не более 10 мг/день преднизолона (или в эквиваленте такового). В исследование было включено 10 больных с поражением головного мозга, без неврологической симптоматики.

Критерием исключения являлось наличие активных аутоиммунных заболеваний в анамнезе. При неактивных состояниях, таких как подозрение на ревматоидный артрит в анамнезе, склеродермия и т.д., после дополнительной консультации с ревматологом больные могли быть включены в исследование.

Допускалось участие больных с активирующими мутациями, ранее получивших таргетную терапию. У 55 пациентов ранее проводился молекулярно-генетический анализ на выявление генетических нарушений, как дополнительный фактор прогноза. В 15 случаях, тестирование проводилось по широкой панели и включало определение не только наиболее часто встречаемых мутации гена EGFR и реарранжировки гена ALK, но и более редких мутаций в генах KRAS, BRAF, ROS1, C-MET и HER2/new. В 10 (18,1%) случаях отмечалось наличие генетических перестроек, в остальных 45 (81,8%) случаях генетических нарушений выявлено не было. 4 пациента имели положительный статус по мутации в гене KRAS, у 6 пациентов определялась мутация гена EGFR и в одном случае отмечалась амплификация гена HER2/ new. Таргетная терапия ингибиторами EGFR до начала иммунотерапии была проведена 14 больным (15,6 %)

Исследовалось использование ингибиторов PD-1 в монорежиме в качестве различных линий лечения с целью определить оптимальное время назначения иммунотерапии. Каждой последующей линии терапии должно было предшествовать прогрессирование болезни. Предшествующая химиотерапия,

применение ингибитора тирозинкиназы (ИТК) должны были завершиться не менее чем за 2 недели перед началом введения исследуемого препарата, и все нежелательные явления, возникшие на фоне лечения, должны были разрешиться или быть не выше 1 степени.

Предшествующее хирургическое лечение в объеме резекции легкого было выполнено 4 больным, лобэктомия-14 (в 1 случае- билобэктомия), пневмонэктомия- 6 пациентам. В 5 случаях выполнялось оперативное вмешательство в связи с метастатическим поражением: в 2 случаях вертебропластика, а также тиреоидэктомия и ампутация правой руки по поводу метастазов.

Предшествующая лучевая терапия должна была завершиться не менее чем за 14 дней перед началом введения исследуемого препарата. Лучевая терапия на область первичной опухоли и лимфоузлов средостения проводилась 13 больным (7,1 %). Паллиативная лучевая терапия на весь объем головного мозга проведена 5 больным (5,4 %), на область костных метастазов с обезболивающей целью 9 (9.7 %), по 1 случаю на область надпочечника и ложе удаленной почки.

В качестве первой линии лечения иммунотерапию получили 9 пациентов (10%), в качестве 2- 36 (40%), в качестве 3 и последующих линий- 45 пациента (50 %).

В обеих группах лечение проводилось до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности. Однако, у некоторых пациентов, иммунотерапия могла быть продолжена и после прогрессирования заболевания при условии отсутствия признаков клинического прогрессирования и при согласии пациента продолжать участие в исследовании.

Оценка эффективности терапии производилась каждые 9-12 недель согласно «Критериями оценки ответа при солидных опухолях» (RECIST v.1.1; E.A. Eisenhauer et al., 2009) Для исключения возможности ложного прогрессирования заболевания проводилась повторная КТ-оценка через 4 недели

Вспомогательные критерии эффекта – общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП), частота объективного ответа и

длительность ответа. ОВ рассчитывалась от момента начала терапии ИТИК до летального исхода от любой причины. ВВП рассчитывалось от даты начала терапии ИТИК до даты констатации прогрессирования заболевания или летального исхода от любой причины.

Под частотой объективного ответа (ЧОО) подразумевается отношение количества пациентов, лучшим общим ответом которых являлся полный эффект (ПЭ) или частичный эффект (ЧЭ), к общему количеству пациентов, получавших иммунотерапию. Длительность опухолевого ответа определяется как период времени от первого ответа, зарегистрированного у пациента на терапии до подтвержденного прогрессирования заболевания, летального исхода или последней оценки статуса опухоли.

Обязательным являлся сбор анамнез о статусе курения. Только 26 (28,9%) больных никогда не курили, в то время как 64 (71,1%) курили ранее или курят в настоящий момент.

Анализ безопасности включал регистрацию всех нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных. НЯ может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которых не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта, вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи.

Оценка НЯ проводилась согласно Основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.03 (NCI CTCAE v. 4.03). В рамках данного исследования будет оцениваться частота и тяжесть любых НЯ/СНЯ. Обо всех случаях развития СНЯ отправлялись формы извещения в локальный этический комитет.

Для комплексной оценки переносимости лечения, нами было проведено дополнительное исследование качества жизни пациентов и симптомов на фоне лечения. Согласно рекомендациям, FDA и Европейского медицинского агентства, оценку качества жизни больного следует включать во все исследования, связанные

с внедрением новых лекарственных средств в онкологии. Качество жизни больного является основным критерием эффективности при отсутствии различий в выживаемости. В связи с тем, что профиль качества жизни больного и объем нарушений функций в значительной степени, зависят от выраженности симптомов, обусловленных как спецификой заболевания, так и видом проводимой терапии, анализ изменений симптомов на фоне лечения также позволяет охарактеризовать преимущества/риски терапии с точки зрения пациента.

Для оценки психологического статуса пациентов была использована модифицированная шкала самооценки Дембо-Рубинштейн, опросник САН, опросник качества жизни LSCC и опросник качества жизни SF-36, опросник «Эдмондская система оценки симптомов» ESAS-R, цифровая оценочная шкала для оценки кашля. Оценка психологического статуса производилась до начала терапии и затем каждые 4-6 недель до прогрессирования либо непереносимой токсичности. Так же пациенты до начала терапии консультировались штатным психологом центра. Подробнее о процедуре сбора данных о качестве жизни больных см. в разделе «Методы оценки качества жизни пациентов на фоне иммунотерапии»

2.2.1. Обоснование выбора дозы и метода введения ниволумаба

В нашем исследовании ниволумаб вводился в дозе 3 мг/кг в/в каждые 2 недели в виде 60-минутной инфузии. Расчёт дозы производился каждый раз непосредственно перед введением из расчета 3 мг ниволумаба x 1 кг массы тела пациента = доза препарата. Концентрация вещества в растворе NaCl 0,9% во всех случаях была не ниже, чем 0,35 мг/мл. Данная схема основывается на результатах анализа данных по безопасности, эффективности и зависимости ответа от экспозиции, полученных в продолжающемся исследовании 1 фазы SA209003 (данные по состоянию на 24 февраля 2012 г.). Данные результаты указывают на вероятность того, что ответ опухоли приближался к плато при минимальных остаточных концентрациях, обеспечивавшихся введением доз 3 и 10 мг/кг в\в с 2-недельным интервалом.

Ниволумаб обладал хорошей переносимостью при дозах до 10 мг/кг (наибольшей тестируемой дозе), таким образом, максимально переносимая доза установлена не была. Хотя спектр, частота и степень тяжести нежелательных явлений, связанных с терапией ниволумабом, были в целом сходны при всех тестируемых дозах, доза 10 мг/кг характеризовалась большим количеством связанных с терапией НЯ 3-4 степени тяжести и НЯ, приведших к прекращению терапии. Исходя из общей совокупности данных по безопасности, эффективности и зависимости ответа от экспозиции, доза 3 мг/кг каждые 2 недели была выбрана в качестве дозы, которая, как ожидается, должна обеспечить надлежащий баланс эффективности и риска.

2.2.2. Обоснование выбора дозы и метода введения пембролизумаба

В ходе клинических исследований было зафиксировано действие пембролизумаба на его фармакологическую мишень и объективное уменьшение размера опухоли на всех уровнях дозы (1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг в\в каждые 2 недели).

Согласно анализу фармакокинетики пембролизумаба, вводимого каждые 2 и 3 недели, данный препарат характеризуется медленным системным клиренсом, ограниченным объемом распределения и длительным периодом полураспада. Фармакодинамические данные (анализ высвобождения ПЛ-2) свидетельствуют о стойком действии на периферические мишени (>21 дня). Эти предварительные данные по фармакокинетике и фармакодинамике служат в качестве научного обоснования для изучения схемы введения препарата 1 раз в 3 недели.

Обоснование дальнейшего изучения меньших доз пембролизумаба при солидных опухолях основано на следующем: 1) схожей эффективности и безопасности пембролизумаба при введении в дозах 2 мг/кг или 10 мг/кг каждые 3 недели; 2) плоской кривой зависимости ответа от уровня препарата для показателей эффективности и безопасности в диапазоне доз 2-10 мг/кг каждые 3 недели; 3) отсутствии эффекта на опухолевую нагрузку или изменений распределения пембролизумаба (согласно популяционной модели

фармакокинетики); и 4) допущении об отсутствии значимой вариабельности динамики воздействия на мишень PD1 при различных типах опухоли.

Выбор фиксированной дозы 200 мг каждые 3 недели основывался на результатах данных популяционной модели фармакокинетики пембролизумаба, согласно которой данный дозовый режим является аналогичным по эффективности, безопасности и переносимости дозовому режиму 2 мг/кг, но при этом более удобен для врачей, помогает избежать ошибок в дозировании и уменьшить количество оставшегося неиспользованным препарата.

2.2.3. Определение экспрессии PD-L1

Одним из важнейших предиктивных факторов эффективности иммунотерапии анти- PD-1 антителами является наличие в опухоли белка PD-L1 и уровень его экспрессии. Высокая экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках (и в меньшей степени PD-L2) коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Положительный статус PD-L1 (более 25 %) экспрессии являлся необходимым условием для группы пембролизумаба, для включения в группу ниволумаба подходили пациенты с любым статусом PD-L1 экспрессии.

Для проведения иммуногистохимического анализа использовались парафиновые блоки, взятые не более чем за 6 мес до проведения исследования. Определение уровня экспрессии PD-L1 было качественным, количественная оценка уровня экспрессии не проводилась. В исследовании были использованы клон антитела 22C3 pharmDx (Dako North America).

2.2.4. Метод оценки качества жизни

С целью оценки качества жизни была набрана группа больных, преимущественно из группы ниволумаба:

Ее составили больные, соответствующие критериям включения в исследование и не начавшие получать иммунотерапию. Пациенты этой группы наблюдались проспективно и включены в исследование после принятия решения о назначении иммунотерапии.

Показатели качества жизни и симптомы оценивались до начала иммунотерапии, через 4, 12, 24 и 48 недель после начала терапии ниволумабом.

Социодемографическая информация регистрировалась до начала иммунотерапии (на скрининговом визите). Клиническая информация регистрировалась до начала терапии ниволумабом (на скрининговом визите), через 4 недели после начала терапии ниволумабом, а затем каждые 12 недель после начала терапии ниволумабом в течение 2-х лет наблюдения или при прекращении терапии

Исследование качества жизни и симптомов, а также регистрация клинической информации не проводилась, если пациент прекращал иммунотерапию в связи с прогрессированием заболевания и исключался из исследования.

Основными критериями эффекта лечения является изменение показателей качества жизни и выраженности симптомов в процессе лечения. Изменение качества жизни оценивалось следующим образом— различия в показателях качества жизни в процессе терапии по сравнению с их исходным значением (до начала терапии) и различия в пропорции больных со значительным снижением интегрального показателя (ИП) качества жизни (ИП качества жизни ниже популяционной нормы по меньшей мере на 50%) в процессе лечения в сравнении с исходным распределением. Изменение выраженности симптомов оценивалось, как различия выраженности каждого из девяти симптомов и общего балла выраженности симптомов по опроснику ESAS-R, а также различия в выраженности кашля по ЦОШ в процессе терапии по сравнению с их исходным значением. Также была оценена доля больных, имеющих уменьшение на ≥ 1 балла выраженности симптомов по ESAS-R и уменьшение выраженности кашля по ЦОШ.

Опросник САН предназначен для оперативной оценки самочувствия, активности и настроения. Разработан сотрудниками 1 Московского медицинского института имени И.М.Сеченова В. А. Доскиным, Н. А. Лаврентьевой, В. Б. Шараем и М. П. Мирошниковым в 1973 г.

Сущность оценивания заключается в том, что больных просят соотнести свое состояние с рядом признаков по многоступенчатой шкале. Шкала эта состоит из индексов (3 2 1 0 1 2 3) и расположена между тридцатью парами слов противоположного значения, отражающих подвижность, скорость и темп протекания функций (активность), силу, здоровье, утомление (самочувствие), а также характеристики эмоционального состояния (настроение). Больной должен выбрать и отметить цифру, наиболее точно отражающую его состояние в момент обследования.

Подсчёт ведётся по всем трём шкалам в отдельности — самочувствие, активность, настроение. Полученная по каждой шкале сумма находится в пределах от 10 до 70 и позволяет выявить функциональное состояние индивида в данный момент времени по принципу.

<30 баллов — низкая оценка;

30 — 50 баллов — средняя оценка;

> 50 баллов — высокая оценка.

Для оценки динамики качества жизни больных использовали модифицированную шкалу Дембо-Рубинштейна. Шкала основана на непосредственной самооценке больными удовлетворенностью их жизнедеятельностью.

Нами выделено 10 шкал, которые были названы больными наиболее значимыми в ходе структурированного интервью:

1. удовлетворенность общением с окружающими
2. удовлетворенность состоянием здоровья
3. удовлетворенность внешним видом
4. удовлетворенность семейными отношениями
5. удовлетворенность материальным положением
6. удовлетворенность сексуальными отношениями
7. удовлетворенность настроением
8. удовлетворенность активностью
9. удовлетворенность работой

10. удовлетворенность возможностями проведения досуга и отдыха

Оценка полученных результатов проводилась с использованием параметрического метода описательной статистики – критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее значение + стандартная ошибка средней ($M+m$).

2.2.5. Статистический анализ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 23.0, на основе собранной базы данных. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана–Мейера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики.

Анализ качества жизни и симптомов был проведен с использованием обобщенных оценочных уравнений (Generalized Estimating Equations, GEE), критерия χ^2 Пирсона и дисперсионного анализа (ANOVA)/теста Фридмана.

Все тесты были двусторонними; уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование было включено 90 больных немелкоклеточным раком легкого, подтвержденным по данным цитологического или гистологического исследования, получавших иммунотерапию на различных этапах лечения в отделении хирургическом №13(клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2015 по 2018 г.

Общая клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице 6.

Таблица 6 — Клиническая характеристика пациентов с НМРЛ (n=90)

	Параметры	Число больных
Препарат, n (%)	Ниволумаб	76 (84,4%)
	Пембролизумаб	14 (15,6%)
Пол, n (%)	Мужской	63 (70%)
	Женский	27(30%)
Возраст, медиана, диапазон		61 (34-86)
Морфологический тип, n (%)	Аденокарцинома	43(47,8%)
	Плоскоклеточный	45(50,0%)
	Смешанный	2(2,2%)
Стадия заболевания, n(%)	I-IIIВ	32(35,6%)
	IV	58(64,4%)
Статус курения, n(%)	Некурящие	26 (28,9%)
	Ранее курили	44 (48,9%)
	Курильщики	20 (22,2%)
Статус PD-L1 экспрессии, n(%)	Положительный	23(25,6%)
	отрицательный	4 (4,4%)
	не определяли	63(70,0%)
Линии предшествующей терапии	1	9 (10%)
	2	36 (40%)
	3+	45 (50%)

Как видно из представленной таблицы, мужчин было в 2 раза больше, чем женщин, что коррелирует со статистикой заболеваемости НМРЛ. В основном это

были люди средней и старшей возрастной группы по классификации ВОЗ. Распределение по гистологическому типу опухоли было однородным. Половина пациентов ранее получила 3 и более линии химиотерапии, в некоторых случаях более 5 линий химиотерапии. Таким образом, среди включенных в анализ пациентов преобладали курящие мужчины среднего возраста, в хорошем соматическом состоянии, ранее получившие как минимум 1 линию системной терапии по поводу НМРЛ и представляющих определенные трудности в определении дальнейшей тактики лечения.

В зависимости от используемого препарата, больные разделились на 2 группы:

2) 76 больных в возрасте от 34 до 86 лет (средний возраст $59,7 \pm 9,5$ года) получавшие терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Клиническая характеристика этой группы представлена в таблице 7.

3) 14 больных в возрасте от 50 до 74 лет (средний возраст $63 \pm 7,4$ года) получавшие терапию пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 недели либо 10 мг/кг. Клиническая характеристика этой группы представлена в таблице 9.

Медиана продолжительности лечения ИТИК составила 8,9 недель (2,2 мес). Оценка эффективности терапии проводилась у 86 пациентов в двух группах и в каждой группе в отдельности (у 4 пациентов оценка эффекта проведена не была)

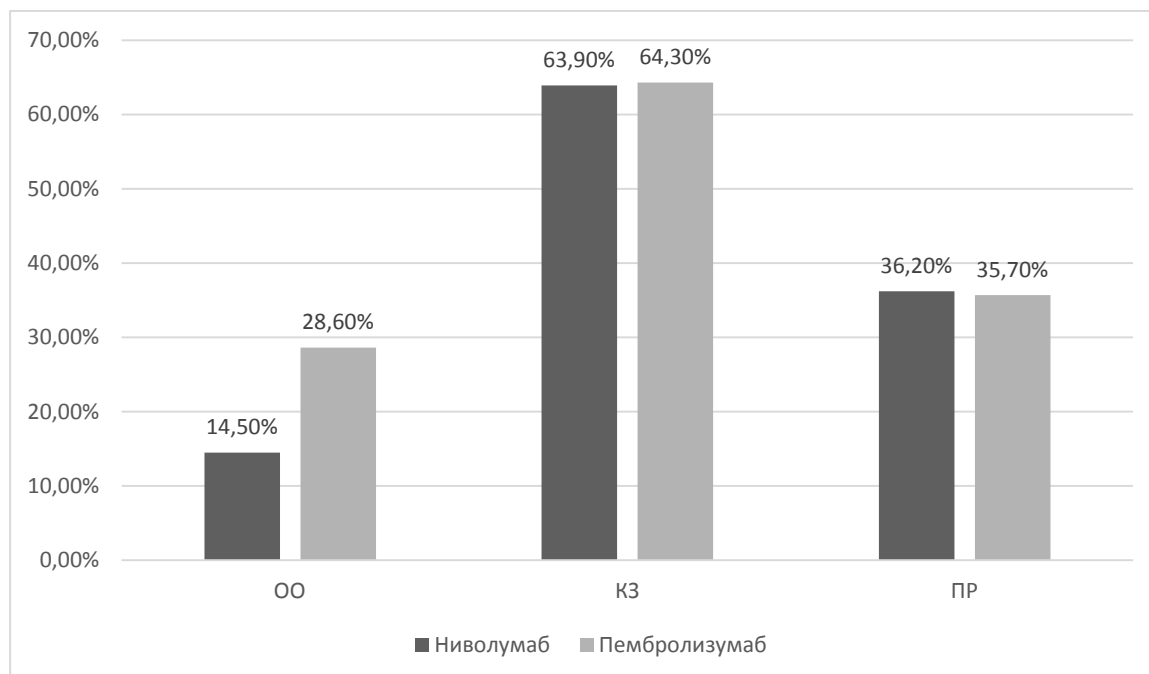
Всего было зарегистрировано 3 полных ответа (3,5%) и 12 частичных ответов (14%). Стабилизация процесса отмечена у 40 больных (46,5 %). Объективный ответ составил 17,4%, контроль над опухолью-64%. У 31 (36%) больных зафиксировано прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения.

Объективный эффект у больных, получавших пембролизумаб, составил 28,6% (4 из 14) по сравнению с 14,5% (11 из 76) в группе с ниволумабом. Различия оказались статистически не значимы ($p=0,454$). Контроль заболевания для больных в группе с пембролизумабом составил 64,3%, для больных в группе с ниволумабом- 63,9%. Различия статистически не значимы ($p=0,989$).

Прогрессирование заболевания в группах пембролизумаба и ниволумаба

отмечалось в 35,7% и 36,1% случаев соответственно. Различия статистически не значимы ($p=0,984$) (Рис. 4)

Рисунок 4 — Эффективность терапии ИТИК. ОО- объективный ответ; КЗ- контроль заболевания; ПБ- прогрессирование болезни



Как видно из графика, в обеих группах были почти идентичные показатели контроля роста опухоли и прогрессирования болезни, однако частота объективного ответа была выше в группе пембролизумаба. Данные статистически не значимы. Таким образом, несмотря на некоторое различие по частоте объективного ответа и прогрессирования болезни, значимых различий между двумя препаратами не наблюдалось. Это позволило нам объединить две группы больных для дальнейших расчетов.

К моменту анализа прогрессирование было зарегистрировано у 68 больных, 42 пациента умерли. Медиана времени до прогрессирования в обеих группах составила –3,8 мес (2,61-4,92; ДИ 95%); медиана общей выживаемости – 8,9 мес (6,48-11,32; ДИ 95%). (Рисунок 5,6).

Рисунок 5 — Выживаемость без прогрессирования в группах ниволумаба и пембролизумаба Log Rank (Mantel-Cox) $p=0,886$

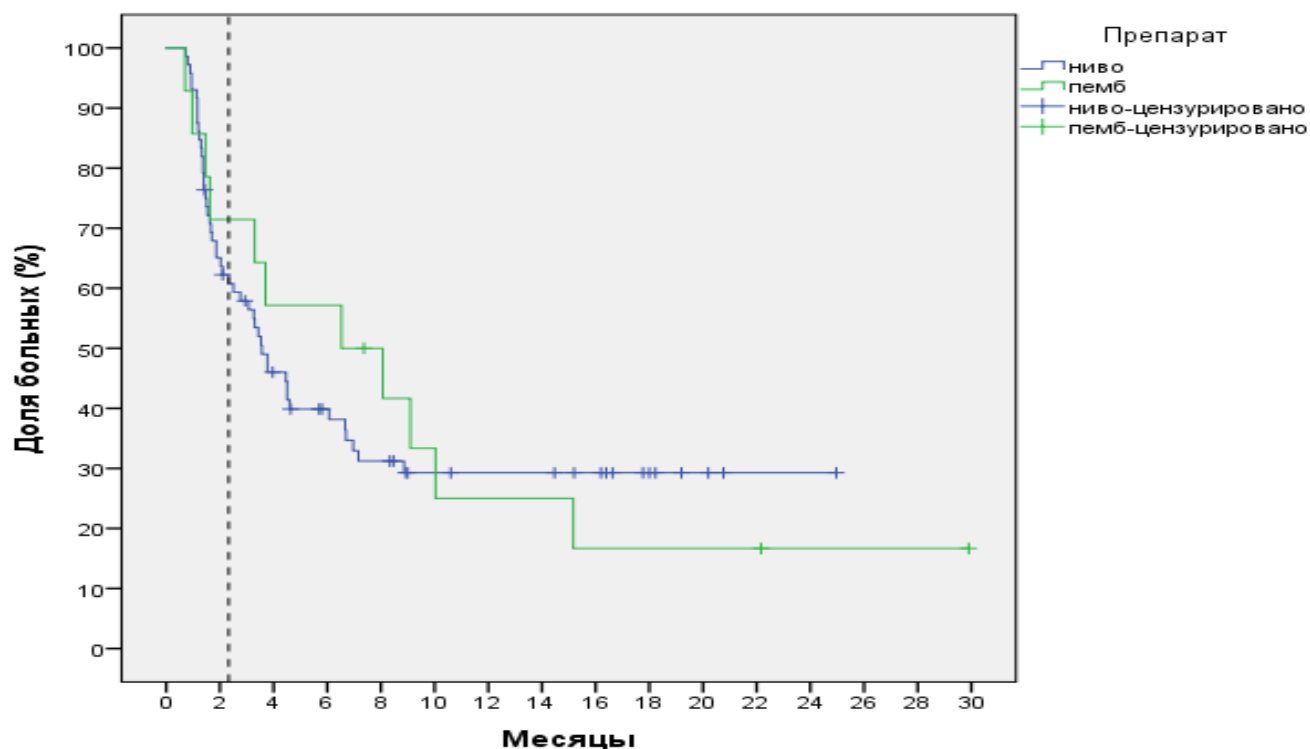
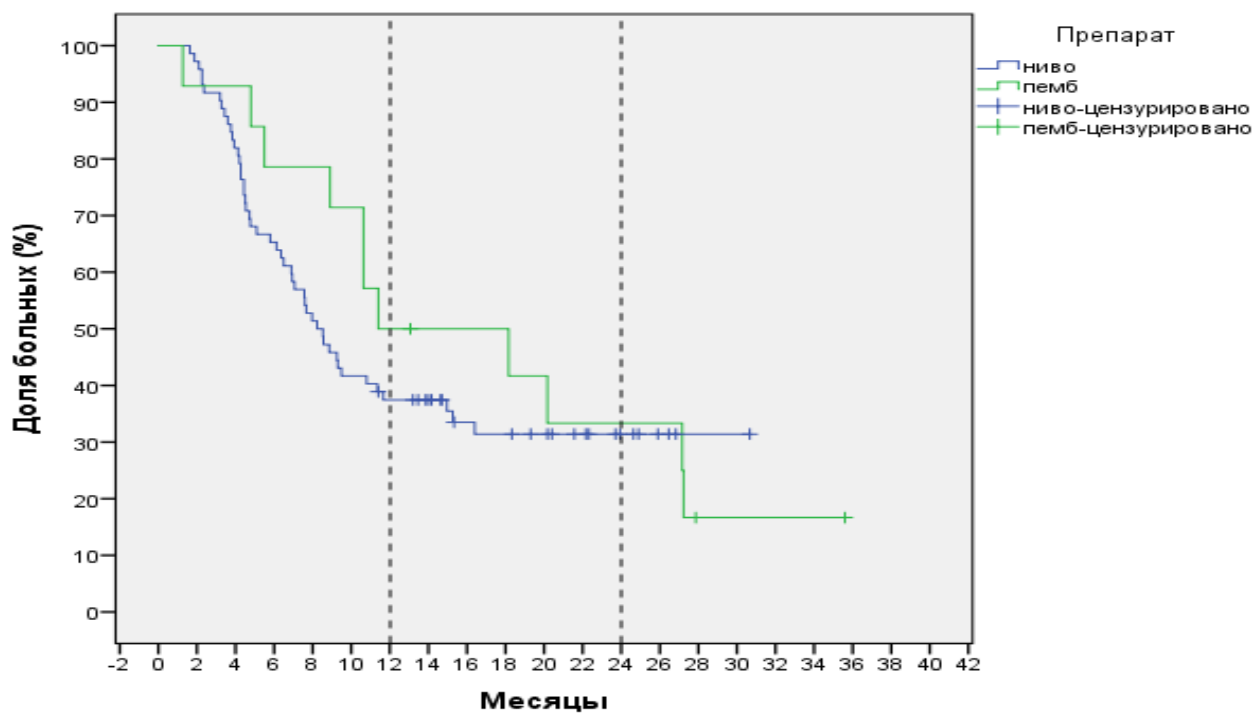


Рисунок 6 — Общая выживаемость в группах пембролизумаба и ниволумаба Log Rank (Mantel-Cox) $p=0,471$



Несмотря на то, что мы не проводили прямого сравнения между двумя группами, мы проанализировали результаты применения ингибиторов PD-1 в качестве 2 линии лечения. В эту подгруппу вошли 35 больных: 5 больных получали пембролизумаб, 30 больных- ниволумаб.

У 2 (5,7%) больных зафиксирована полная регрессия, у 3 (8,6%) отмечен ЧЭ. Таким образом. Частота объективного ответа составила 14,3%, контроль над болезнью достигнут в 62,9% случаев. Стабилизация опухолевого процесса у 17 больных (48,6%), прогрессирование у 13 (37,1%)

3.1. Результаты применения препарата ниволумаб у больных с диссеминированным НМРЛ

Основные клинические характеристики 76 больных данной группы представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Клиническая характеристика пациентов, получавших терапию препаратом ниволумаб (n=76)

	Параметры	Число больных
Пол, n (%)	Мужской	57 (75%)
	Женский	19 (25%)
Возраст, медиана, диапазон	61 (33-86)	
Морфологический тип, n (%)	Аденокарцинома	37(48,7%)
	Плоскоклеточный	37 (48,7%)
	Смешанный	2(2,6%)
Стадия заболевания, n(%)	I-IIIВ	29 (38,2%)
	IV	47 (61,8%)
Статус PD-L1 экспрессии, n(%)	Положительный	9(11, 8%)
	отрицательный	4 (5,3%)
	не определяли	63 (82,9%)
Линии химиотерапии	2	31 (40,8%)
	3	21 (27,6%)
	4+	24 (31,6%)
Статус курения	Курили/курят	57 (75%)
	Никогда не курили	19 (25%)

Как видно из представленной таблицы, в группе терапии препаратом ниволумаб преобладали мужчины с диссеминированным процессом, ранее получившие по крайней мере 1 линию системной терапии. Распределение по гистологическому типу опухоли оказалось однородным. У подавляющего большинства больных статус экспрессии PD-L1, не определялся, так как для назначения препарата ниволумаб не требуется определение этого биомаркера.

У 55 пациентов (в том числе, у пациентов с плоскоклеточным гистотипом опухоли) в анамнезе проводилось молекулярно-генетическое исследование на выявление генетических нарушений. У 11 (20%) пациентов было выявлено генетические перестройки: 4 пациента - положительный статус по мутации в гене KRAS, у 6 пациентов определялась мутация в гене EGFR и в одном случае отмечалась амплификация гена HER2/new.

Медиана продолжительности лечения ниволумабом составила 2,1 месяца. Двое больных умерли сразу после 1 введения препарата: в одном случае смерть наступила от острого трансмурального инфаркта миокарда, развившегося в течение суток после введения; в другом - от легочного кровотечения, развившегося через 6 дней после введения препарата. В обоих случаях смерть больных была расценена как событие, не связанное с проводимой иммунотерапией. Еще в 2 случаях оценка эффекта не производилась в связи с ухудшением состояния больных. Также, в одном случае у пациента был зафиксирован частичный ответ опухоли в легком, но при ПЭТ-КТ через 10,5 месяцев от начала терапии, были выявлены 2 метастаза рака: рак сигмовидной кишки и рак щитовидной железы. Учитывая, что эффект терапии сохраняется, пациент вошел в анализ как случай частичного ответа опухоли на терапию, однако терапия ниволумабом была прекращена, в связи с потребовавшимся оперативным вмешательством на сигмовидной кишке и щитовидной железе.

Таким образом, оценка эффективности терапии проведена у 72 больных (в 4 случаях оценка эффекта не производилась). Всего было зарегистрировано 1 полная (1,4%) и 10 частичных ремиссий (13,9%). Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 35 больных (48,6 %). Объективный ответ составил 15,3%,

контроль над опухолью - 63,9%. У 26 (36,2%) больных зафиксировано прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения.

Медиана общей выживаемости составила 7,7 месяцев (5,92-9,41. ДИ 95%), однолетняя выживаемость - 35 %, а двухлетняя составила 30% (рисунок 7). При сравнительном анализе группы больных достигших ОО и группы у которых ОО зафиксирован не был, медиана общей выживаемости у пациентов с объективным ответом не была достигнута, а во второй группе составила 7,6 мес (5,71-9,50; ДИ 95%) (рисунок 8). Различия в общей выживаемости так же оказались существенными: однолетняя составила 30 % в группе не достигших ОО против 80% в группе достигших ОО; двухлетняя- 24% и 70% соответственно.

Рисунок 7 — Общая выживаемость у больных с НМРЛ на фоне терапии ниволумабом.

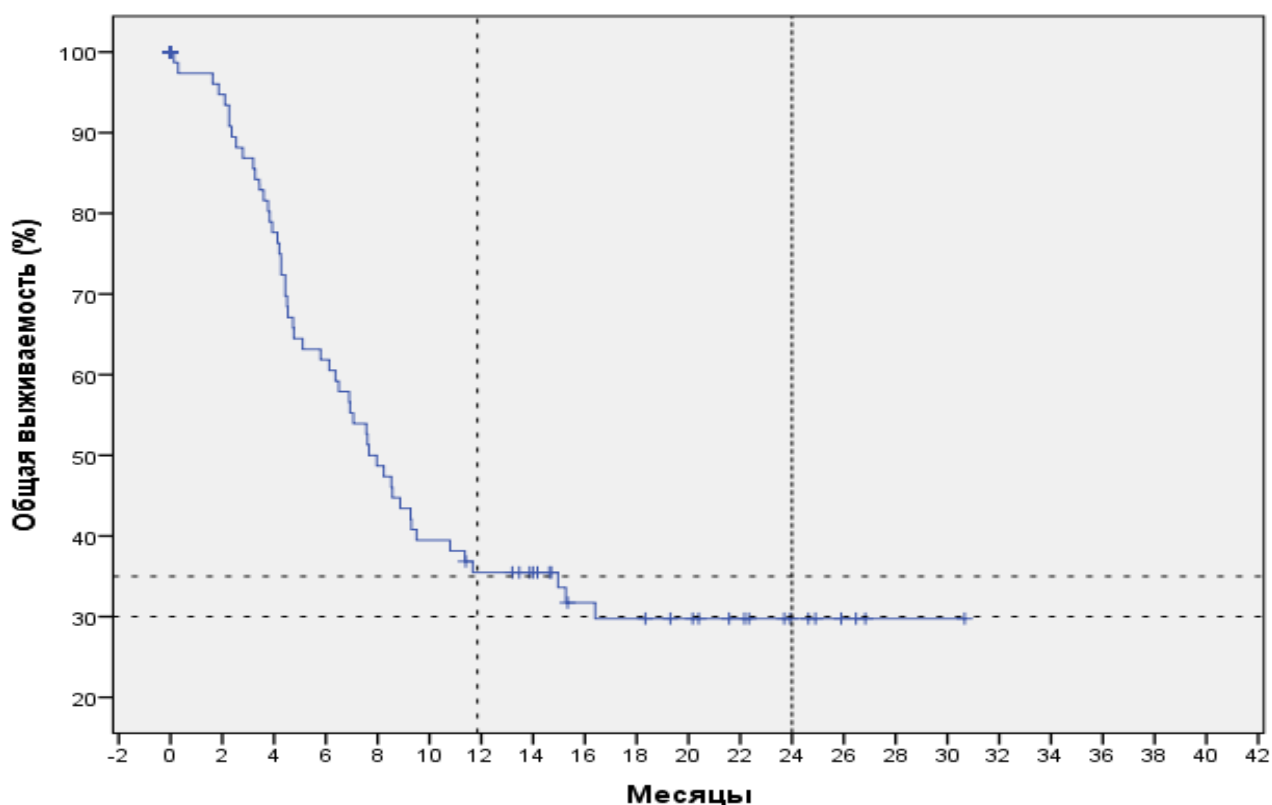
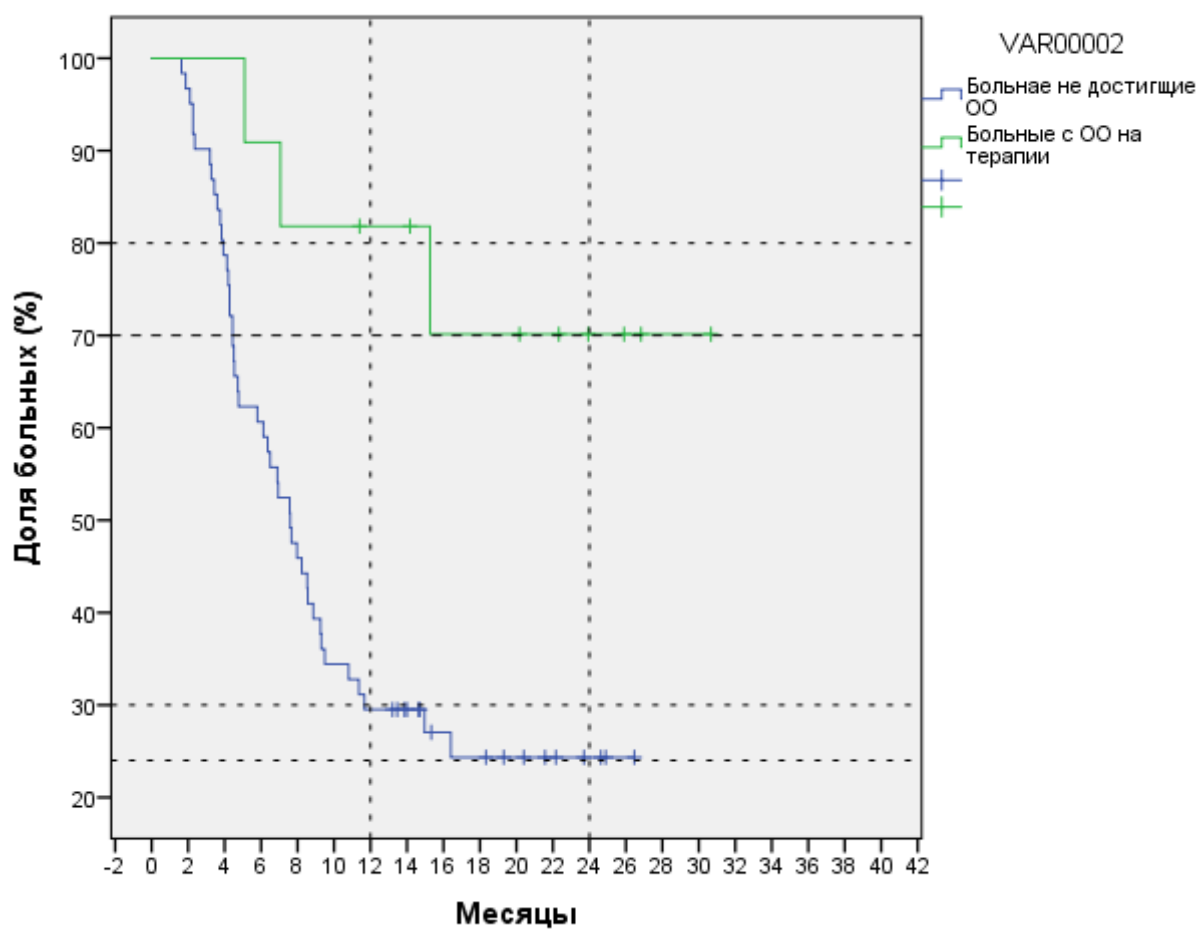
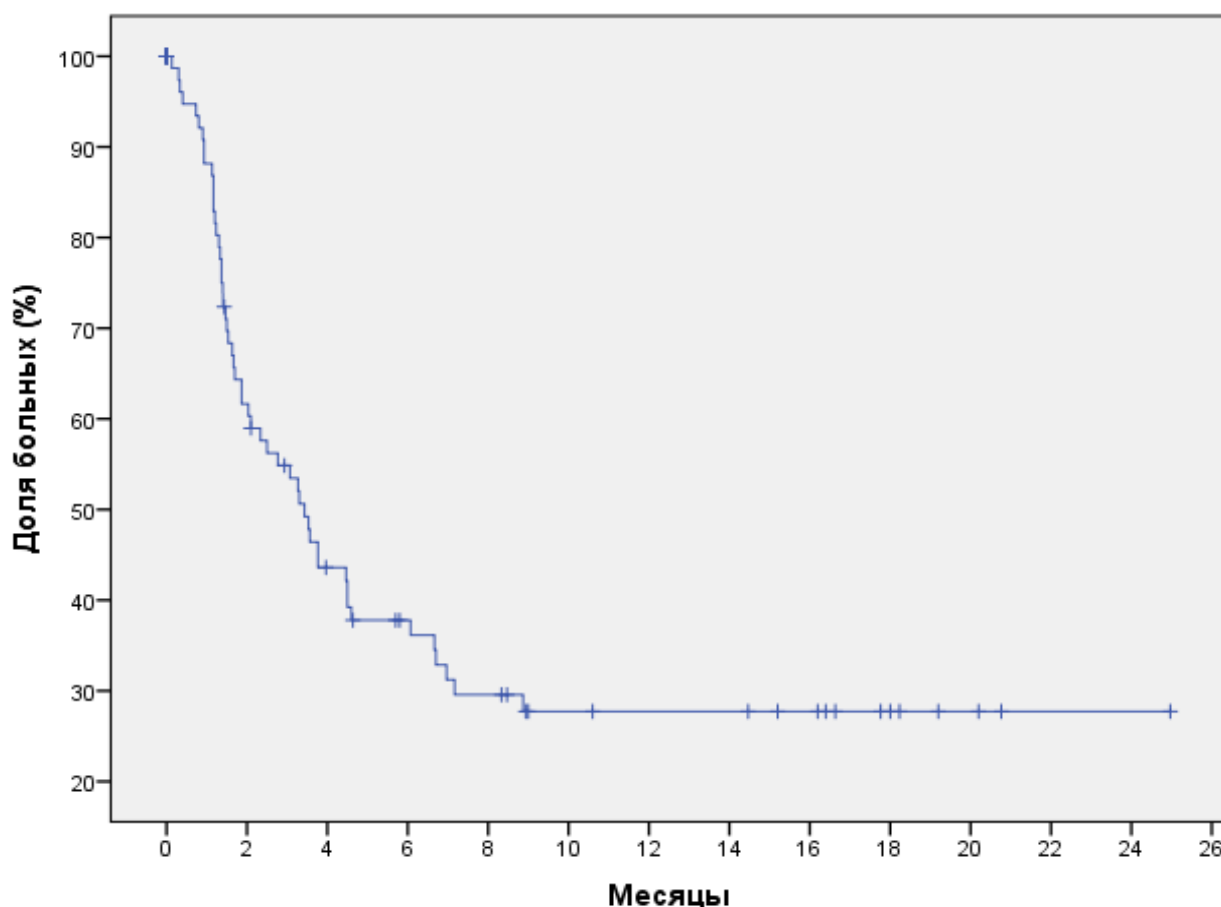


Рисунок 8 — Общая выживаемость у больных с НМРЛ с объективным ответом на терапию ниволумабом.



Медина времени без прогрессирования составила 3,4 мес (2,29-4,58; ДИ 95%). (рисунок 9)

Рисунок 9 — Выживаемость без прогрессирования больных НМРЛ на терапии ниволумабом



Нами был проведен анализ зависимости эффективности лечения от морфологического варианта опухоли, анамнеза курения, наличия молекулярно-генетических нарушений и количества предшествующих линий терапии.

Как было уже ранее показано в таблице 7, распределение по гистологическим типам оказалось однородным, но при этом в двух случаях имелись признаки обоих гистотипов, что не позволило нам включить эти случаи в дальнейший анализ (n=70). При этом подгруппы оказались неоднородны по полу и статусу курения. В группе плоскоклеточного рака 71,4% были мужчины и 71% пациентов со статусом курильщика. В группе аденокарциномы соотношение мужчин и женщин составило 1:1, 57,1% курильщиков. Объективный ответ чаще наблюдался у пациентов с плоскоклеточным типом опухоли 20% против 11,4% у

пациентов с аденокарциномой. Контроль над опухолью также чаще отмечался при плоскоклеточном варианте: 68,6% против 57,1%.

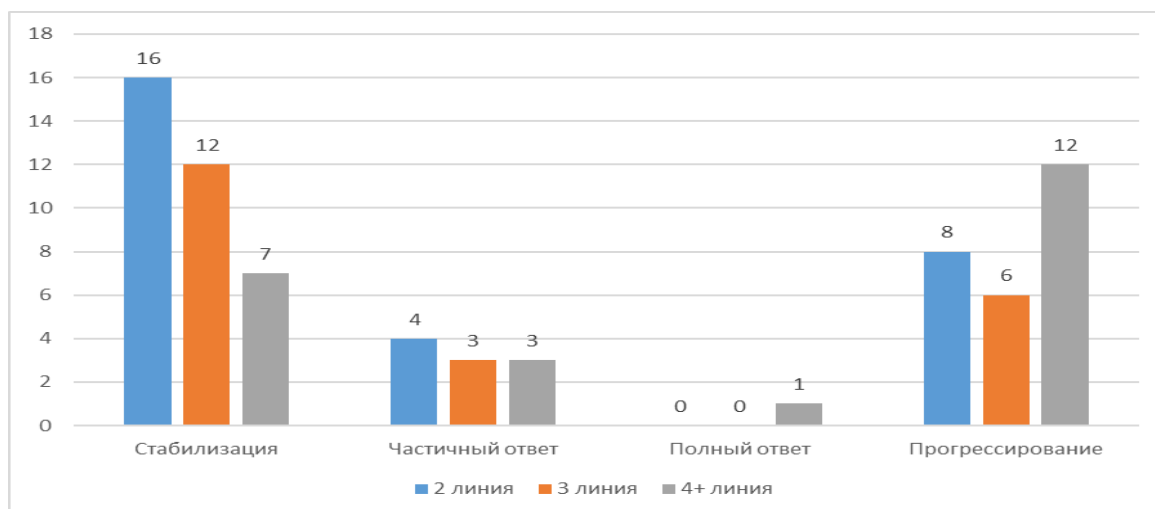
При анализе подгрупп в зависимости от статуса курения, в группе курильщиков частота объективного ответа оказалась выше (18,2%), чем в группе никогда ранее не куривших больных (5,6%). Однако контроль роста опухоли существенно не отличался, 65,3% и 55,6%, соответственно.

Во всех 6 случаях с наличием мутации в гене EGFR было зарегистрировано прогрессирование заболевания уже после первой оценки эффекта через 9 недель от начала лечения. При наличии мутации в гене KRAS в двух случаях был зарегистрирован частичный ответ опухоли на лечение, а еще в двух достигнута длительная стабилизация процесса.

При подгрупповом анализе назначения ниволумаба в качестве различных линий терапии, препарат показал почти равную эффективность в отношении ОО (рисунок 10). Среднее количество проведенных линий предшествующей терапии составило 3,1. Частота объективных ответов составила 13,7% при назначении во 2 линии, 16,7% - в 3 линии и 17,4% в 4 и последующих линиях терапии. Контроль над опухолью достигался в 70% случаев при назначении во 2 и 3 линии, но при назначении в качестве 4+ линии терапии этот показатель составил 45,8%.

В группе плоскоклеточного рака пациентам иммунотерапия чаще всего назначалась во 2 линию лечения (62,2%), в то время как в группе аденокарциномы иммунотерапия чаще назначалась в качестве 4 и последующих линий лечения (54,1%).

Рисунок 10 — Эффективность ниволумаба в зависимости от линии терапии.



Иммуно-опосредованные НЯ развились у 42 % пациентов, но лишь у 6,6% отмечено развитие НЯ 3-4 степени. Наиболее часто выявлялись отклонения лабораторных показателей периферической крови, пневмониты (10,6 %), кожная токсичность (6,6 %) и тиреоидины (10,5%) (таблица 8). К редким НЯ можно отнести нейротоксичность. Стоит отметить, что в 6 случаях развития пневмонита, одновременно было зафиксировано и прогрессирование заболевания. Развитие НЯ наблюдалось как после 1 введения препарата, так и после 13 месяцев терапии. Медиана времени развития побочных эффектов составила 2,3 мес. Прекращение лечения в связи с НЯ потребовалось в 7,9 % случаев.

Таблица 8 — Наиболее часто встречающиеся иммуно-опосредованные НЯ на терапии ниволумабом.

Нежелательное явление	1-2 степень	3-4 степень	Потребовало прекращения терапии
Пневмонит	5 (6,6%)	3 (4%)	5 (6,6%)
Кожная токсичность	4 (5,3%)	1 (1,3%)	0
Диарея	2 (2,65)	0	0
Тромбоцитопения	8 (10,5%)	0	0
Гипертиреоз	5 (6,6%)	0	0
Гипотиреоз	3 (3,9 %)	0	0
Нейротоксичность	0	1 (1,3%)	1 (1,3%)

Подробно иоНЯ и методы их коррекции рассмотрены в соответствующей главе.

3.2. Результаты применения препарата пембролизумаб у больных с диссеминированным НМРЛ

Клиническая характеристика пациентов группы пембролизумаба представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Клиническая характеристика пациентов, получавших терапию препаратом пембролизумаб (n=14)

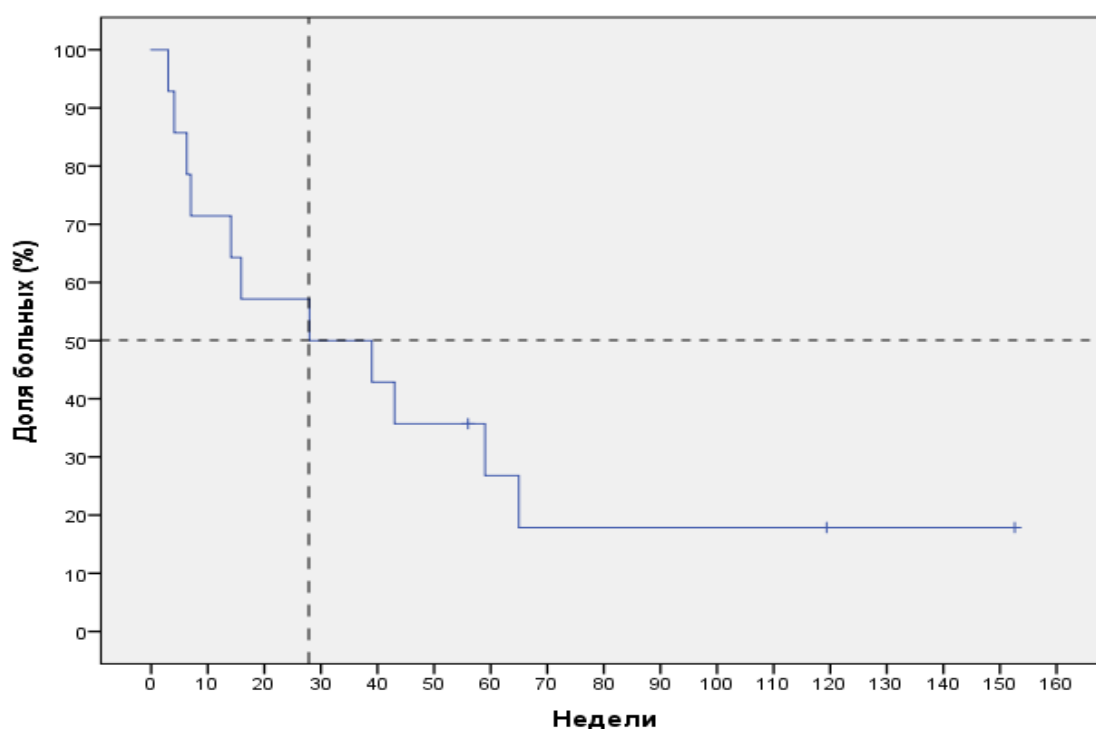
	Параметры	Число больных
Пол, n (%)	Мужской	6 (42,9%)
	Женский	8 (57,1%)
Возраст, медиана, диапазон	64 (50-74)	
Статус PD-L1	Положительный	14 (100 %)
Морфологический тип, n (%)	Аденокарцинома	6 (42,9%)
	Плоскоклеточный	8 (57,1%)
Стадия заболевания, n(%)	II-IIIВ	3 (21,4%)
	IV	11 (78,6%)
Линии химиотерапии	1	9 (64,3%)
	2	5 (35,7%)
Статус курения	Курили/курят	7 (50%)
	Никогда не курили	7 (50%)

В группе пациентов, получавших терапию препаратом пембролизумаб, распределение по полу и гистологическому типу опухоли оказалось однородной. Преобладали ранее не леченные (naïve) пациенты с диссеминированным процессом. Все пациенты имели положительный статус экспрессии PD-L1 (экспрессия белка более чем 25% клеток), т.к. для назначения пембролизумаба это является обязательным условием. Однако количественный уровень экспрессии не определялся, что негативно сказалось на результатах лечения. В настоящий момент совершенно очевидно, что пациенты с уровнем экспрессии менее 50% не получают выгоды от назначения пембролизумаба в первой линии терапии.

Оценка эффективности проведенной иммунотерапии выполнена у всех 14 больных. Всего было зарегистрировано 1 полная (7,1%) и 3 частичные регрессии (21,4%). Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 5 больных (35,7%). Объективный ответ составил 28,5 % (4 пациента), контроль над ростом опухоли- 64,3%. Прогрессирования заболевания отмечено у 35,7% больных.

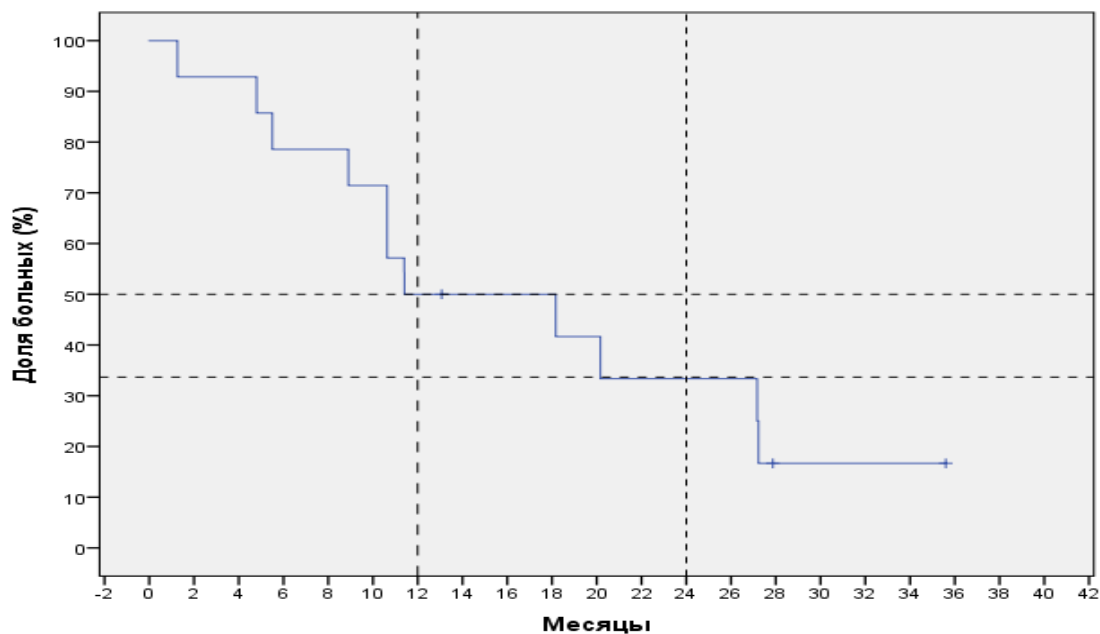
Медиана времени без прогрессирования составила 28 недель (7 мес; 0-70,35; ДИ 95%) (рисунок 12)

Рисунок 12 — Время без прогрессирования пациентов на терапии пембролизумабом.



Медиана общей выживаемости составила 11,4 мес (0-24,15; ДИ 95%), однолетняя выживаемость составила-50%. В этой группе оказалось возможным оценить двухлетнюю выживаемость, которая составила 33% (рисунок 13)

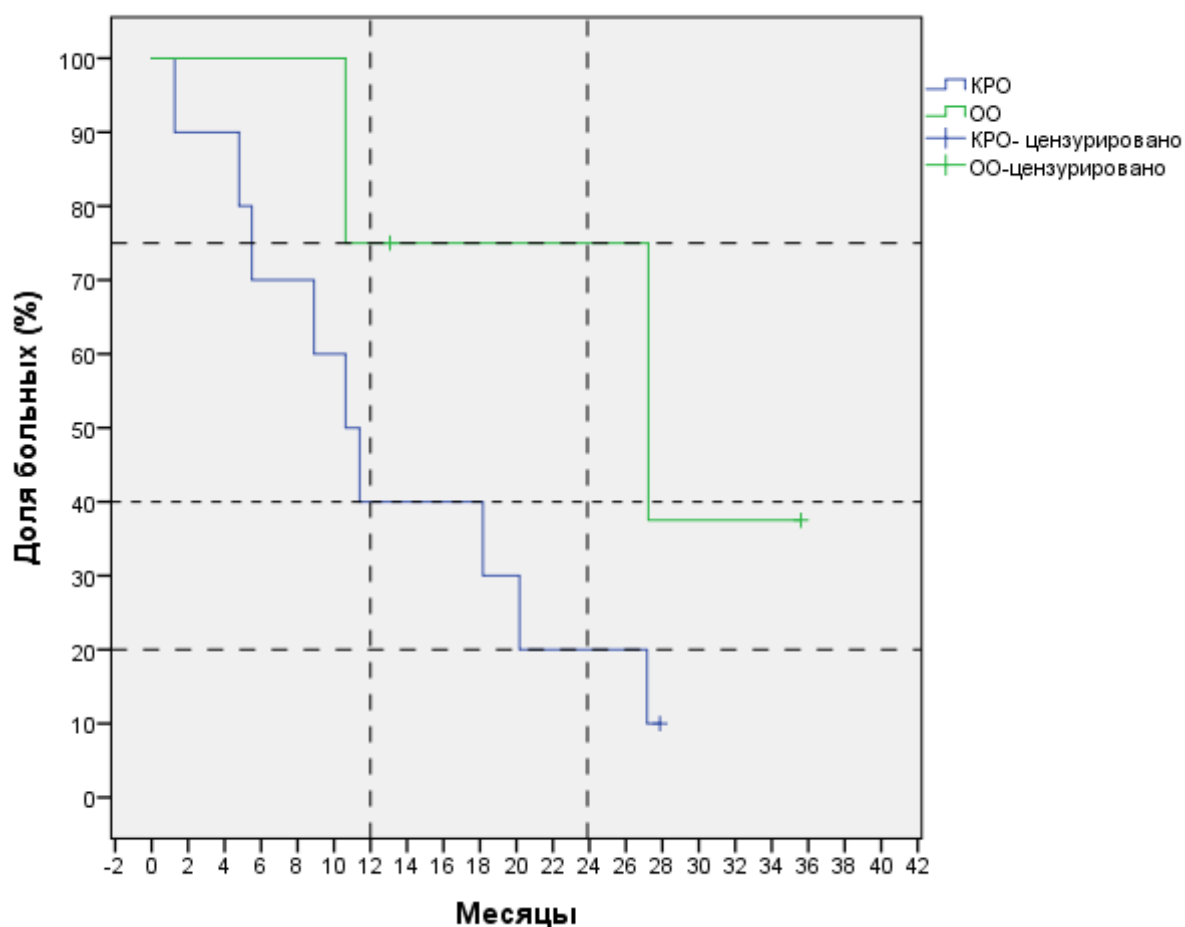
Рисунок 13 — Общая выживаемость в группе пембролизумаба.



Медиана общей выживаемости у пациентов с объективным ответом составила 27 мес (2,38-52,08; ДИ 95%) против 10,6 мес в группе контроля над ростом опухоли (6,76-14,51; ДИ 95%) Однолетняя выживаемость так же оказалась существенно выше и составила 75% , к моменту 2-х лет наблюдения различия между группами оказались еще существеннее и составили 75% и 20% соответственно. (рисунок 14)

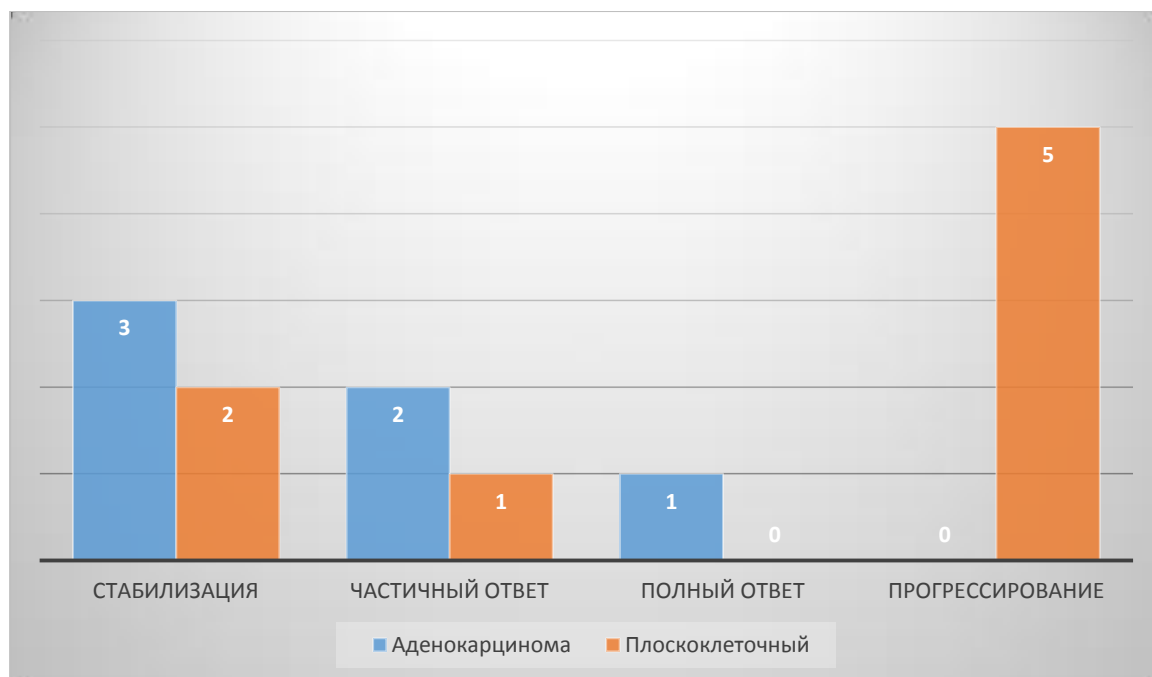
Стоит отметить, что пациенты прекращали получать пембролизумаб после 24 месяцев иммунотерапии и переходили под динамическое наблюдение.

Рисунок 14 — Общая выживаемость у пациентов с объективным ответом на терапии пембролизумабом.



При многофакторном анализе в группе пембролизумаба объективный ответ чаще отмечался у пациентов с аденокарциномой 21,4 % против 14,3 % у пациентов с плоскоклеточным вариантом (рисунок 15). У всех 6 пациентов с аденокарциномой был достигнут контроль над опухолью и только у половины пациентов с плоскоклеточным вариантом. Аденокарцинома чаще выявлялась у некурящих женщин (66,7%), в то время как плоскоклеточный вариант с одинаковой частотой встречался у обоих полов и не зависел от статуса курения.

Рисунок 15 — Эффективность терапии пембролизумабом в зависимости от гистологической формы опухоли.

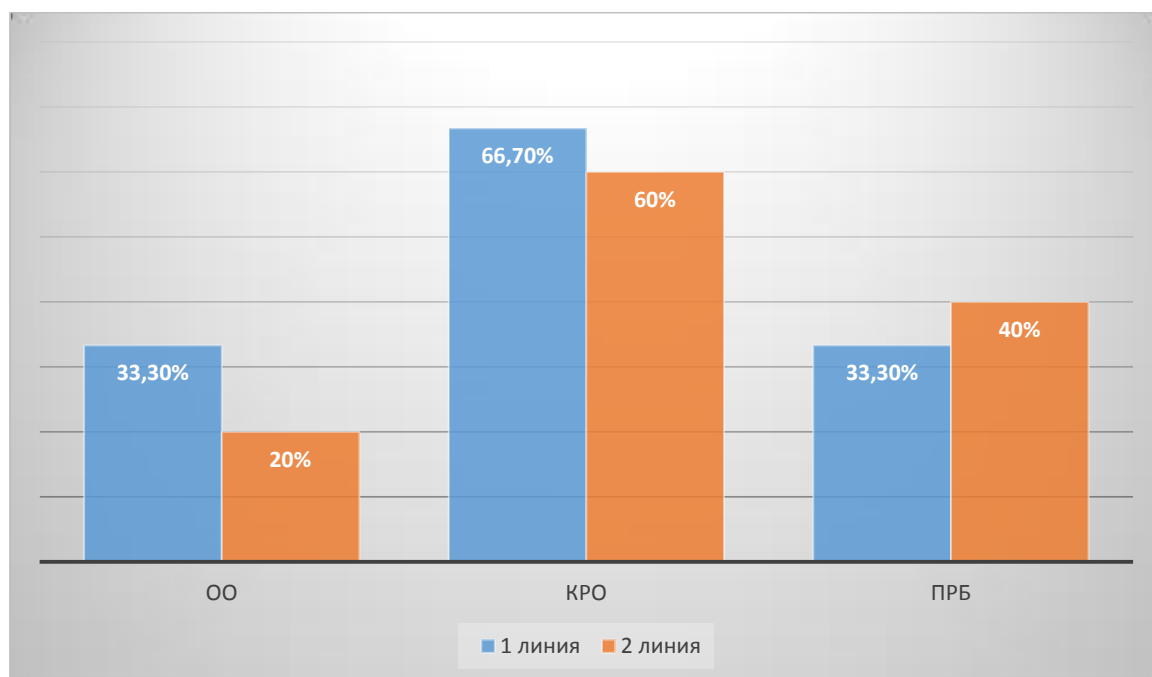


У женщин чаще отмечались объективные ответы 62,5 % против 17% у мужчин. Однако, учитывая малое количество пациентов в данной подгруппе, более благоприятное течение аденокарциномы, выводы о преимуществе в назначении пембролизумаба именно женщинам делать преждевременно. Данные требуют подтверждения на больших группах больных.

Частота объективного ответа и контроль роста опухоли чаще достигались у никогда не куривших пациентов: частота ОО составила 42,9% против 14,3% у курильщиков, КРО 85,7% против 42,8% соответственно.

При подгрупповом анализе назначения пембролизумаба в качестве различных линий терапии, применение пембролизумаба оказалось лишь незначительно эффективнее в качестве терапии 1 линии. Частота ОО при назначении в качестве 1 линии лечения составила 33,3% против 20% при назначении в качестве 2 линии; контроль роста опухоли составил 66,7% против 60% соответственно. (рисунок 16)

Рисунок 16 — Эффективность пембролизумаба в зависимости от линии терапии. ОО- объективный ответ; КРО- контроль роста опухоли; ПРБ- прогрессирование болезни.



Нежелательные явления лишь в 5 случаях (35,7%). Только в 1 случае токсичности достигла 4 степени и стала причиной смерти пациента. Причиной послужил распад опухоли, прораставшей в пищевод с развитием трахеопищеводного свища, осложнившегося медиастинитом. Так же важно отметить, что пациент не сообщил лечащему врачу об ухудшении общего состояния и лечение было начато лишь спустя 2 недели от начала симптоматики (дисфагия, боль при глотании).

Таблица 10 — Наиболее часто встречающиеся иоНЯ препарата пембролизумаб

	1-2 ст	3-4 ст
Трахеопищеводный свищ	0	1(7,1%)
Диарея	1(7,1%)	0
Тромбоцитопения	1(7,1%)	0
Тиреидит	1(7,1%)	0
Сыпь	1(7,1%)	0

3.3. Оценка качества жизни пациентов, получавших иммунотерапию.

Кроме непосредственного ответа на иммунотерапию, нами было оценено качество жизни пациентов. Клинико-психологическое исследование осуществлялось в два этапа. На первом этапе (перед началом иммунотерапии) применяли метод структурированного интервью, позволяющий получить добровольное согласие на участие в исследовании и выше указанные психологические методы.

В исследовании использовались клинический и психологический (психометрический) методы. Диагностическая процедура осуществлялась в рамках клинического метода на основе непосредственного обследования больных и включала анализ психического состояния, субъективных и объективных анамнестических сведений (учитывалась информация, полученная от пациентов, лечащих врачей-онкологов), медицинской документации (истории болезни).

Психологическое обследование предусматривало применение опросника САН [5] и модифицированную шкалу самооценки Дембо-Рубинштейна [4].

Клинико-психологическое исследование осуществлялось в два этапа. На первом этапе (перед началом иммунотерапии) применяли метод структурированного интервью, позволяющий получить добровольное согласие на участие в исследовании и выше указанные психологические методы.

На втором этапе (после 4 курсов иммунотерапии) повторно использовали САН (самочувствие, активность, настроение) и шкалу Дембо-Рубинштейна. В это же время выполнялась первая оценка эффект лечения, что позволило нам отследить корреляцию эффекта терапии и субъективной оценка качества жизни.

Сущность оценивания заключается в том, что больных просят соотнести свое состояние с рядом признаков по многоступенчатой шкале. Шкала эта состоит из индексов (3 2 1 0 1 2 3) и расположена между тридцатью парами слов противоположного значения, отражающих подвижность, скорость и темп протекания функций (активность), силу, здоровье, утомление (самочувствие), а также характеристики эмоционального состояния (настроение). Больной должен выбрать и отметить цифру, наиболее точно отражающую его состояние в момент

обследования.

Оценка физического (самочувствие, активность) и эмоционального состояния пациентов проводилась с помощью тестирования по опроснику САН. До начала лечения пациенты давали субъективно низкую оценку своих самочувствия, активности и настроения (менее 30 баллов). Эти показатели достоверно ($p < 0,05$) улучшились у всех обследуемых в процессе иммунотерапии и достигли высокой оценки, приближаясь к 60 баллам. Усредненные результаты показаны в таблице 10.

Таблица 10 — Усредненные результаты по САН

Этап исследования	Самочувствие	Активность	Настроение
До начала иммунотерапии	27,4±1,2	25,8±1,7	28,4±3,1
После 4 курсов иммунотерапии	57,9±2,3	57,1±2,2	56,4±1,8

Оценка КЖ проводилась самими больными с помощью шкалы Дембо-Рубинштейна. В отличие от опросника SF-36, который наиболее распространен в клинических исследованиях и при индивидуальном мониторинге КЖ больных, но в качестве сравнения использует средние показатели «нормы» КЖ здоровых людей, данная шкала, как нам кажется, является более удобной для оценки динамики качества жизни больных в процессе лечения. Во-первых, больные сами оценивают различные сферы жизнедеятельности, сравнивая их в разные периоды лечения, в том числе и до болезненный период.

Во-вторых, больному предлагается на горизонтальных линиях отметить определенными знаками уровень удовлетворенности в определенных сферах его жизнедеятельности и уровень притязаний, то есть такой уровень, который бы его удовлетворил. Важное значение имеет беседа, в ходе которой выясняется его представления о здоровье - нездоровье, об активности - пассивности и т.д. и

определяется, почему больной сделал отметку именно в этом месте шкалы для обозначения.

Усредненные результаты показаны в табл.11

Таблица 11 — Усредненные результаты оценки самочувствия по шкалам Дембо-Рубинштейн

№ шкалы		Этап исследования		t-критерий	p
		до начала иммунотерапии	после 4 курсов иммунотерапии		
1	удовлетворенность общением с окружающими	61,5±16,9	75,0±22,2*	2,1	≤0,05
2	удовлетворенность состоянием здоровья	31,0±9,9	50,0±18,9*	3,9	≤0,05
3	удовлетворенность внешним видом	45,0±16,4	69,7±15,4*	4,6	≤0,05
4	удовлетворенность семейными отношениями	82,3±17,4	82,5±17,6	0,2	≥0,05
5	удовлетворенность материальным положением	55,7±22,1	56,1±29,5	0	≥0,05
6	удовлетворенность сексуальными отношениями	38,3±20,6	60,8±27,2*	2,9	≤0,05
7	удовлетворенность настроением	41,8±11,0	68,1±18,8*	5,3	≤0,05
8	удовлетворенность активностью	60,0±21,5	73,1±21,5	1,3	≥0,05
9	удовлетворенность работой	53,0±31,1	55,5±23,6	1,4	≥0,05
10	удовлетворенность возможностями проведения досуга и отдыха	54,0±24,6	72,8±22,6*	2,4	≤0,05

При первичной диагностике больные отмечают удовлетворенность общением с окружающими, активностью, работой, возможностями проведения досуга и отдыха, материальным положением выше середины. Самая высокая оценка оказалась по шкале «удовлетворенность семейными отношениями» ($82,3 \pm 17,4$), что, говорит, как нам кажется, о завышенной самооценке, некоторой «идеализации» близких. Однако, при повторной диагностике эти показатели остаются прежними, что свидетельствует о реальной удовлетворенности семьей, что является благоприятным психологическим фактором - поддержки со стороны близких.

В тоже время все больные крайне неудовлетворены состоянием здоровья. Пройдя химиотерапию (некоторые несколько линий), хирургическое лечение, лучевую терапию, больные чувствуют себя истощенными, но главное выражают глубокое сожаление и даже отчаяние по поводу отсутствия результатов лечения, что подрывает надежду на улучшение здоровья. Большинство больных (особенно молодого возраста) испытывают неудовлетворенность своим внешним видом, сексуальными отношениями, настроением.

При повторном исследовании эти показатели достоверно ($p \leq 0,05$) улучшились у всех обследуемых, причем, если состояние здоровья больные отмечают всего лишь на середине, хотя по факту показатель увеличился более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным (табл.4), то показатели по шкалам удовлетворенность внешним видом и настроением достигли высокой оценки, приближаясь к 70 баллам. По словам больных, возможность лечения, которое к тому же гораздо легче переносятся, снижает их настороженное отношение к любым нововведениям (изначально появившееся после ознакомления с протоколом лечения и возможными побочными явлениями, а также прежним негативным опытом), возвращает надежду на выздоровление. То есть сам факт начала лечения, внимательное отношение медицинских работников к больным, предоставление им исчерпывающей информации о лечении и побочных действиях, строгий контроль за проведением лечения, значительно улучшают качество жизни больных.

Достоверно по сравнению с исходными данными увеличиваются показатели шкал, отражающих социальное функционирование личности: удовлетворенность общением с окружающими, удовлетворенность возможностями проведения досуга и отдыха, не достоверно, но с тенденцией к увеличению удовлетворенность активностью ($p \geq 0,05$). Действительно, во время химиотерапии многие больные по причине плохого самочувствия сужают круг общения, что отражается и на их настроении, и на активности.

На начальном этапе исследования только 5 (17,9%) больных сохранили профессиональную деятельность, все остальные не работали либо по возрасту, но в основном по инвалидности по онкологическому заболеванию. Повторное исследование показало, что уже треть больных (32,1%) возобновили трудовую деятельность. Отказ от профессиональной деятельности, особенно в молодом возрасте, влечет за собой снижение общения и социальной активности, вызывает материальные проблемы, снижает возможности проведения досуга и отдыха, и, в конечном результате, ухудшает качество жизни.

Таким образом, факт начала лечения, которое значительно легче переносится, улучшает психоэмоциональное состояние больных.

В процессе иммунотерапии больных раком легкого качество их жизни улучшается по большинству показателей. Наиболее высокие показатели качества жизни выявлены по шкалам социального функционирования (общение, семейные отношения, активность, отдых) и эмоционального функционирования (настроение, удовлетворенность внешним видом).

Изучение качества жизни больных, которые получают новые методы противоопухолевого лечения, является важным элементом оценки эффективности лечения и прогноза.

В заключении данной главы необходимо отметить следующие ключевые моменты:

- 1) В группе больных НМРЛ получавших ниволумаб у 63,9% больных удалось достигнуть контроля над опухолью. При этом среднее количество

проведенных линий терапии в этой группе составило 3,1. У пациентов с ОО однолетняя выживаемость составила 47%, а для пациентов с ОО- 87%

2) Препарат ниволумаб показал низкий уровень токсичности, только в 6,6 % токсичность достигла 3-4 степени. Прекращение лечения в связи с НЯ потребовалось лишь в 7,9% случаев.

3) При подгрупповом анализе в группе ниволумаба наибольшая эффективность была достигнута у больных с плоскоклеточным подтипом опухоли (68,6%), со статусом курения в анамнезе (ОО-18,2%) и наиболее эффективен при назначении во 2-3 линии терапии (КРО 71,4%, ОО 14,2%)

4) В группе больных НМРЛ получавших пембролизумаб КРО был достигнут в 64,3 % случаев, ОО отмечен у 28,5%. В этой группе была достигнута не только однолетняя выживаемость (60%), но и двухлетняя- 40%. У пациентов, с ОО эти показатель однолетней выживаемости достиг 70% и остался на этом же уровне при оценке ОВ через 2 года.

5) При подгрупповом анализе наибольшая эффективность была показана у больных с аденокарциномой (21,4%), некурящих (ОО 42,9%) при назначении в качестве 1 линии терапии.

6) Профиль токсичности пембролизумаба оказался благоприятным, лишь в одном случае отмечено развитие НЯ 4 степени. (7,1%)

7) При исследовании уровня качества жизни было отмечено улучшение практически по всем показателям: удовлетворенность общением с окружающими, состоянием здоровья, внешним видом, сексуальными отношениями, материальным положением. Достигнут хороший уровень социальной адаптации больных, 32,1% возобновили трудовую деятельность.

ГЛАВА 4. ИММУНО-ОПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

4.1. Предпосылки развития побочных эффектов

Нежелательные явления, возникающие на фоне применения ингибиторов точек иммунного контроля, получили название «иммуно-опосредованных нежелательных явлений» (иоНЯ). В их основе лежит аутоиммунное воспаление, развивающееся в различных органах-мишенях.

Принципиальным отличием иммуно-онкологических препаратов нового поколения от ранее используемых биологически активных препаратов является то, что их действие направлено не на активацию иммунной системы, а на снятие торможения, которое опухоль оказывает на иммунную систему и восстановление естественного иммунного ответа. [11] Вмешательство в этот механизм приводит к нарушению иммунологической толерантности и способно вызвать бесконтрольный иммунный ответ.

Это может проявляться развитием аутоиммуноподобных/воспалительных побочных реакций, которые вызывают повреждение нормальных тканей и органов, в том числе: кожи, желудочно-кишечного тракта, печени, легких и т.д. или возникают в зоне опухолевого поражения, как ответ на проводимую терапию.

Принято считать, что основную роль в развитии иоНЯ играет гиперактивация Т-лимфоцитов [58]. Однако возможно вовлечение других иммунных клеток и механизмов: секреция антител В-лимфоцитами [51,130], активация гранулоцитов и экспрессия цитокинов [51,130]. Помимо иммунотерапии существуют другие причины нарушения иммунитета, такие как опухолевая инфильтрация, оппортунистические патогены, сопутствующая медикаментозная терапия, профессиональные токсические воздействия.

Обострение хронических инфекций на фоне иммунотерапии, например, вирусного гепатита с повышением печеночных ферментов, или присоединение вторичной инфекции, например, развитие вторичной пневмонии, могут быть ошибочно расценены как проявление токсичности.

Некоторые лекарственные препараты (антиаритмические, гипотензивные, антипсихотические, антиконвульсанты) потенциально могут способствовать развитию аутоиммунных реакций, а назначение иммуноонкологических препаратов увеличивает эти риски [125].

иоНЯ возникают у 90% пациентов, получающих лечение анти-CTLA-4 препаратами, и у 70% пациентов, получающих PD-1/PD-L1 антитела [66;87;126]. Необходимо отметить, что осложнения 3–4 степени возникают не часто. Анти-CTLA-4 чаще ассоциируются с осложнениями 3–4 степени – у 5–22% пациентов. Наиболее часто при терапии анти-CTLA-4 поражается кожа (сыпь, зуд) и желудочно-кишечный тракт (диарея, колит) [66].

Реже встречаются иоНЯ со стороны следующих органов и систем: кожа (витилиго, псориаз, синдром Лайелла), желудочно-кишечный тракт (гастриты, панкреатиты), железы внутренней секреции (гипо/гипертиреозиты, гипофизиты, надпочечниковая недостаточность, диабет), легкие (пульмониты, плевральный выпот, саркоидоз), нервная система (периферическая нейропатия, асептический менингит, синдром Гийена-Барре, энцефалопатия, миелит, менинго-радикуло-неврит, миастения), печень (гепатиты), почки (гранулематозный интерстициальный нефрит, волчанкоподобный гломерулонефрит), кроветворные органы (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, панцитопения), мышечно-суставная система (артриты, миопатии), сердце (перикардит, кардиомиопатия), глаза (увеит, конъюнктивиты, блефариты, ретиниты, хореоидиты, орбитальный миозит) [25;27;64; 66; 87].

Такое многообразие клинических проявлений, требует проведения тщательного дифференциального диагноза между прогрессированием опухолевого процесса, обострением сопутствующих заболеваний или непосредственно осложнениями лечения.

Поиск предикторов развития иоНЯ и разработка противопоказаний к назначению иммунотерапии является важной и пока нерешенной проблемой.

В настоящее время есть работы, показывающие, что определенные типы токсичности более распространены при определенных типах опухоли. К примеру,

пульмонит чаще развивается при терапии рака легкого, а кожная токсичность чаще встречается при лечении меланомы. [122]

Развитие иоНЯ при использовании анти-CTLA 4 терапии является дозозависимым. В исследованиях 3 фазы ипилимумаб назначался в качестве адъювантной терапии пациентам с меланомой в дозовых режимах дозы 3 мг/кг и 10 мг/кг. Частота иоНЯ составила 63% и 79% соответственно, а частота НЯ 3-4 ст - 19% и 34%. При этом для ингибиторов PD-L1 ни в одном из исследований не было показано зависимости развития частоты побочных явлений от дозы. [29;98;126] Также не было выявлено максимально переносимой дозы.

Несмотря на то, что для различных типов ИТИК известны «критические точки» развития побочных эффектов (рис.17,18), необходимо помнить, что токсичность может развиваться в любой момент, в том числе после окончания иммунотерапии [либо через несколько часов после первого введения. В объединенном анализе пациентов, получавших ниволумаб, 54% из которых ранее получили иммунотерапию ипилимумабом, медиана развития кожной токсичности составляла 5 недель, гастроинтестинальной токсичности 7,3 недели, печеночной - 7,7 недель, легочная- 8,9 недель, эндокринопатии - 10,4 недели и почечной токсичности -15,1 недели [130]. Для пембролизумаба медиана времени развития иоНЯ составила около 9 недель, по сравнению с 6 неделями для ипилимумаба [114]

Рисунок 17 — Среднее время развития иммуно опосредованных нежелательных явлений (irAEs) Ипилимумаба по результатам исследования III фазы

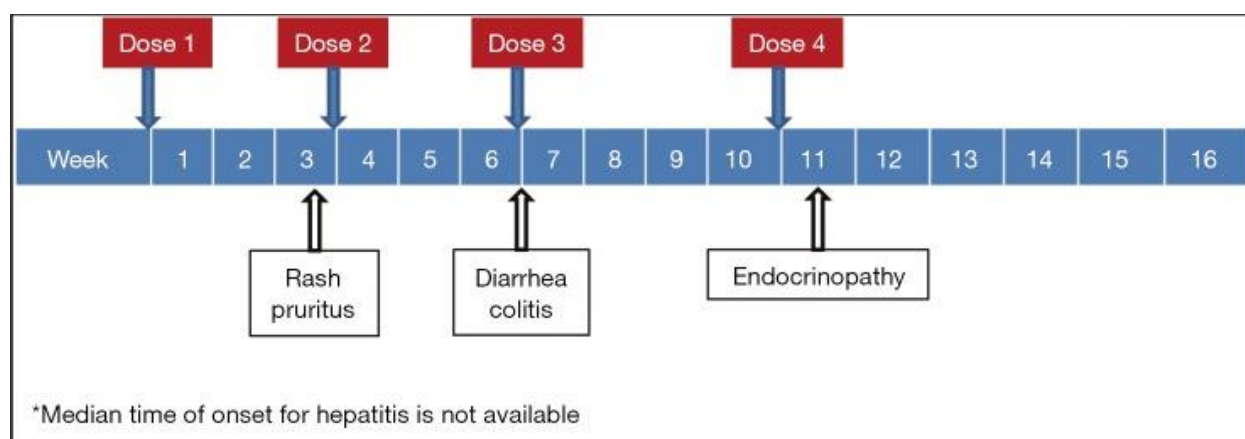
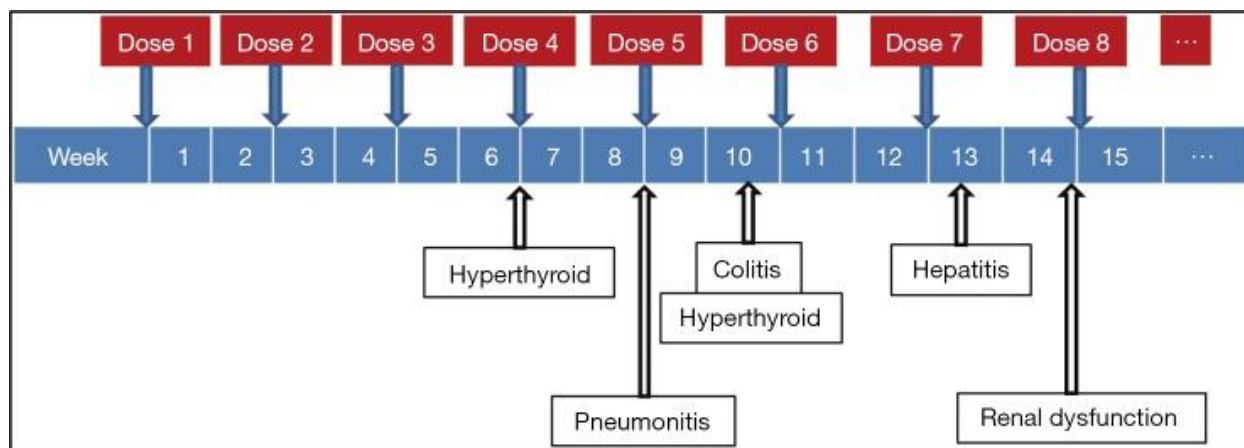


Рисунок 18 — Среднее время развития иммуно опосредованных нежелательных явлений (irAEs) Ниволумаба по результатам исследования III фазы



С одной стороны, частота развития нежелательных явлений при применении анти- PD-1 препаратов ниже, чем при использовании химиотерапии или анти- CTLA 4 терапии. С другой-при несвоевременно начатой терапии могут развиваться серьезные нежелательные явления, включая летальный исход.

В настоящий момент разработаны конкретные алгоритмы лечения для каждого вида токсичности в зависимости от степени выраженности.

Определение степени токсичности осуществляется согласно Основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0).[127]

В основе терапии лежит иммуносупрессия при помощи кортикостероидов, а при их неэффективности других агентов, таких как антагонист ФНО- α -инфликсимаб или микофенолятмофетил, в зависимости от степени выраженности иоНЯ [51;91;125].

Лечение умеренной или тяжелой степени иоНЯ требует прерывания иммунотерапии и назначения кортикостероидов. Для пациентов со 2-й степенью (умеренная) иммуноопосредованной токсичности, лечение с использованием ИТИК может быть продолжено, при условии снижения степени выраженности симптомов до 1 степени либо при полном разрешении иоНЯ.

Если симптомы не удалось купировать в течение недели, должна быть начата терапия кортикостероидами (преднизолон 0,5 мг / кг / день или эквивалент).

В случае развития токсичности 3-4 степени, проведение иммунотерапии окончательно прекращается и начинается иммуносупрессивная терапия высокими дозами кортикостероидов (преднизолон от 1 до 2 мг / кг / день или эквивалент). После купирования симптомов до степени 1 или после полного их исчезновения, дозу кортикостероидов следует постепенно, ступенчато, уменьшать в течение по крайней мере, одного месяца. При назначении кортикостероидов в дозе 1 мг/кг и более показано профилактическое назначение сульфаметоксазола триметоприм для предотвращения развития оппортунистических инфекций. [77]

Если симптомы не купируются или усиливаются, показан переход на вторую ступень иммуносупрессии с использованием инфликсимаба (при гастроинтестинальной токсичности) или микофенолата (в случае гепатотоксичности). В таблице 12 представлены общие подходы к лечению иоНЯ.

Таблица 12 — Ключевые подходы к ведению иоНЯ.[90]

Степень токсичности	Необходимость госпитализации	Кортикостероиды	Другие иммуносупрессоры	Иммунотерапия
1	Амбулаторно	Не рекомендованы	Не рекомендованы	Продолжается
2	Амбулаторно	Местные стероиды или системно перорально 0,5-1 мг/кг/сут	Не рекомендованы	Приостанавливается(в случае кожной токсичности или эндокринопатии- может быть продолжена)
3	Госпитализация	Системно стероиды внутрь или в/в в дозе 1-2 мг/кг/сут	Если симптомы сохраняются после 3-5 дней терапии ГКС	Оценить потенциальные риск/пользу от проведения ИТ
4	Госпитализация (интенсивная терапия)	Метилпреднизолон в/в в дозе 2-4 мг/кг/сут	Если симптомы сохраняются после 3-5 дней терапии ГКС	Прекращение ИТ

Учитывая выше сказанное, важным аспектом является обучение пациентов и лиц, обеспечивающих уход (родственников больного, среднего медицинского персонала) о важности раннего обнаружения симптомов, а также оперативного уведомления лечащего врача. Образование включает в себя обсуждение ключевых моментов о иоНЯ, объяснение важности раннего медицинского вмешательства для возможности продолжения лечения и существующих алгоритмах лечения. Следует помнить, что часть пациентов может недооценивать или намеренно скрывать степень выраженности симптомов, в том числе, боясь прекращения иммунотерапии. Для уменьшения количества случаев позднего обращения, врач должен объяснить, что предпочтительнее сделать отсрочку в введении препарата до купирования нежелательных реакций, без риска потерять

дозовую интенсивность иммунотерапии. Отдельно стоит обговорить, что симптомы могут быть непостоянными и могут возникнуть через несколько недель или несколько месяцев после завершения лечения.

Интересным фактом, является корреляция развития иоНЯ с эффектом терапии в некоторых ретроспективных исследованиях. Исследование с участием пациентов, получавших Ипилимумаб показали, что высокие показатели ЧОО были замечены у тех же больных, у которых отмечалось развитие токсичности 3-4 степени [130]. Для ингибиторов PD-1, напротив, такой корреляции выявлено не было. Использование кортикостероидов, похоже, не оказывает влияние на клиническое течение заболевания. В недавнем исследовании, у пациентов, получавших Ниволумаб, пережившие иоНЯ любой степени имели эффект от лечения, хотя результаты были хуже у пациентов с 3/4 степени токсичности [125].

В нашем исследовании иоНЯ отмечены у 42% больных при назначении терапии ниволумабом и у 35,7% больных при назначении пембролизумаба. При этом НЯ 3-4 степени составили только 6,6% и 7,1% соответственно. Рассмотрим каждый из видов токсичности подробнее.

4.2. Слабость

Наиболее распространенным НЯ в ходе исследований, включающих в себя анти-PD-1 препараты, стала усталость. По данным исследования I фазы, опубликованного в 2012, у 16% -24% пациентов, получавших ниволумаб отмечалась слабость, в 1% -2% случаев развивалась слабость 3-4 ст. [30;126]. Слабость в качестве нежелательного явления отмечают во всех исследованиях: с частотой 16% -37% для исследований ингибиторами анти-PD-1 [27;111] и 12% - 24% с ингибиторами PD-L1 [103; 63]. В отличие от цитокинотерапии (например, интерфероном- α), где этот симптом часто сочетается с гриппоподобным синдромом и другими системными реакциями[75], при терапии ИТИК системных симптомов не отмечается и усталость реже приводит к отказу от терапии.[134] Пока не ясен механизм развития, но как представляется, это не связано с дозой вводимого препарата.[90]

В ряде случаев усталость может служить ранним признаком гипотиреоза, как проявление эндокринопатии на фоне иммунотерапии. Этот вопрос будет подробно рассмотрен в разделе эндокринопатий.

4.3. Кожная токсичность

Сыпь является одним из наиболее часто встречающихся иоНЯ и развивается обычно через 3-4 недели после начала терапии (2-3 цикл лечения). [102; 134] Может иметь различные клинические проявления, в том числе: макулопапулезная сыпь, папуло-пустулезная, синдром Свита, фолликулярный или урикарный дерматит, витилиго. Описывались и более редкие высыпаний в том числе лихеноидные (например, лихеноидный дерматит) [72], и буллезные расстройства, включая буллезный пемфигоид [33] Сообщалось о нескольких случаях развития синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза [102], которые представляют особый интерес из - за их тяжести и потенциально опасных для жизни последствий Дерматологическая токсичность наблюдается примерно у 30-40% пациентов, получавших анти-PD-1 терапию. Интересно, что токсическое поражение кожи в основном развивается у больных с меланомой. Например, витилиго было зарегистрировано приблизительно у 10% пациентов с меланомой [113;114], но не было описано ранних исследованиях по изучения рака легкого или почечно-клеточного рака. Так же было показано, что витилиго может являться прогностическим фактором развития ОО [112].

В некоторых случая кожная токсичность может проявляться поражением слизистой оболочки полости рта с развитием лихеноидного мукозита, мукозита полости рта, гингивита и SICCA синдром (сухой кератоконъюнктивит, сухость слизистых оболочек, телеэктазии или пурпурные пятна на лице и двустороннее увеличение околоушных желёз).

Высказывалось предположение, что в некоторых случаях что основной механизм развития этой токсичности может быть связан с эффектом блокады общего антигена, ко-экспрессируемого на опухолевых клетках, и в кожно-эпидермальном соединении и / или других уровнях кожи [76].

Дерматологическая токсичность 1 степени, определяется по критериям общей терминологии для неблагоприятных событий (СТСАЕ) как макулярная или папулезная сыпь или эритема, не вызывающая зуда или каких-то других симптомов. Лечение заключается в применении местных кортикостероидных мазей и не требует прерывания ИТ. Для пациентов с сыпью, сопровождающейся зудом или другими симптомами и локализованным шелушением или другими повреждениями, охватывающих <50% от общей площади поверхности тела (2-й степени токсичности), так же показано назначение ГКС. Однако в отличие от 1 степени токсичности, ИТ должна быть приостановлена, а в случае, если симптомы не уменьшились в течение 1 недели, показано системное назначение преднизолон в дозе 0,5 мг / кг

Тяжелая дерматологическая токсичность 3-4 степени, характеризуется генерализованной сыпью с поражением > 50% от общей площади поверхности тела и развитием буллезного дерматита, может потребовать госпитализации, биопсии кожи и совместного ведения с дерматологом. В биоптатах кожи определяется эозинофильная инфильтрация или лейкоцитокластический васкулит, простирающиеся вглубь дермы. Могут преобладать CD8+ Т-лимфоциты с тропностью к меланинсодержащим клеткам [90]. ИТ должна быть окончательно прекращена и начато внутривенное введение высоких доз кортикостероидов (1-2 мг / кг). Доза ГКС ступенчато снижается в течение 1 месяца, после снижения уровня токсичности до 1 степени.(таб. 13)

Таблица 13 — Общие принципы лечения кожной токсичности.

Степень токсичности	Иммунотерапия	Лечение
Степень 2 (10-30% поверхности кожи)	Продолжить	Местные КС. При зуде-антигистаминные препараты
Степень 3 (более 30 % поверхности кожи)	Приостановить до разрешения до степени 1	КС 1 мг/кг/сут Биопсия кожи Конс. дерматолога
	При ухудшении состояния-прекратить.	
Степень 4	Прекратить	Госпитализация КС 1-2 мг/кг/сут Конс. дерматолога

В нашем исследовании кожная токсичность была отмечена у 6 больных. В 2 случаях она составила 2 степень токсичности (рис.19) и не требовала прерывания ИТ и в одном случае токсичность осложнилась присоединением стафилококковой инфекции, в связи с чем ИТ была прекращена.

Рисунок 19 — Проявление кожной токсичности 2-3 ст слева- буллезный дерматит, развившиеся через 13 месяцев после начала иммунотерапии; справа- кожная сыпь 3 ст.



4.4. Гастроинтестинальная токсичность

Основными проявлениями являются диарея и колит, сообщалось о единичных случаях перфорации кишки на фоне терапии анти-CTLA-4. Диарея и колиты встречаются у 32,8% пациентов, а боли в животе у 15,3%, 3–4 степень токсичности развивается приблизительно в 5% случаев. Чаще всего развиваются в течение первых 6 недель после начала терапии Ипилимумабом и Ниволумабом и через 6 месяцев после начала терапии Пембролизумабом [113;137]

Диагноз колита ставится на основании клинических симптомов (боли в животе, часто диарея), рентгенологических данных (застой в мезентериальных сосудах, утолщение кишечной стенки). При эндоскопических исследованиях выявляется отек слизистой, при биопсии которой обнаруживается нейтрофильная, лимфоцитарная или смешанная нейтрофильно-лимфоцитарная инфильтрация [84]. При КТ отмечается нагрубание брыжейки и утолщение стенки кишечника.

Во всех случаях, в первую очередь необходимо исключить диарею, вызванную *Clostridium difficile* и другими патогенными микроорганизмами

Диарея /колит 3-4 степени при иммунотерапии ингибиторами PD-1 встречается реже, чем при использовании ингибиторов CTLA-4 и отмечается в 1-2% случаев [58;79]. Интересно отметить, что у пациентов, у которых отмечалась значимая диарея и колиты во время иммунотерапии блокаторами CTLA-4 при переходе на ингибиторы PD-1, не отмечалось повторного развития диареи/колита [133].

У пациентов с диарей крайне важным является своевременное и адекватное восполнение водных и электролитных потерь. При легкой степени диареи (стул менее четырех раз в день по сравнению с исходным), введение ИТ должно быть продолжено без назначения кортикостероидов. Может быть назначена специальная диета и противодиарейные агенты, такие как лоперамид. Однако стоит помнить о том, что назначение противодиарейных препаратов может маскировать более серьезные степени токсичности и в целом ухудшать течение диареи.

Проведение колоноскопии показано для пациентов с ≥ 2 степени токсичности или в тех случаях, когда диагноз неясен. В случае развития тяжелого или опасного для жизни энтероколита (степени 3-4, стул семь или более раз в день по сравнению с исходным или при развитии других осложнений), введение ИТ должно быть окончательно прекращено и начато в/в введение кортикостероидов в высоких дозах (преднизолон 1-2 мг / кг или эквивалент). Если симптомы не купируются в течение трех дней, рекомендуется начать терапию анти-ФНО антителом инфликсимаб в дозе 5 мг / кг один раз в две недели [86;89;94]. В случае резистентности к инфликсимабу могут быть использованы другие иммунодепрессанты, такие как микофенилат. В редких случаях, колит может сопровождаться развитием перфорации кишки, что требует оперативного вмешательства.

Краеугольным камнем эффективного лечения колита является раннее начало терапии, так как описано несколько летальных случаев, связанных с

несвоевременным обращением, несоблюдением антидиарейного режима, а также несвоевременно начатой терапией [132]. Рандомизированное исследование профилактического назначения будесонида у пациентов с меланомой, получавших Ипилимумаб не продемонстрировало снижение частоты диареи, и не рекомендуется для профилактического использования.[129].

В нашем исследовании диарея была отмечена у 2 пациентов и не превышала 1-2 степени.

4.5. Гепатотоксичность

Гепатотоксичность обычно проявляется в виде бессимптомного повышения уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) и чаще всего развивается, течение 8-12 недель после начала лечения. Как правило, протекает бессимптомно, редко присоединяется лихорадка, слабость, тошнота, боли в животе.

Повышение общего билирубина является редким следствием длительных периодов повышения печеночных ферментов [89]. При использовании моноклональных антител (mAb) против PD-1 / PD-L1 это 5% или менее в опубликованных исследованиях, при этом нежелательные явления 3-4 степени встречаются у 1% -2% пациентов [64, 117]. Интересно отметить, что более высокие уровни повышения АСТ / АЛТ ~ 20% сообщались при монотерапии анти-PD-1 в лечении ГЦР [47], чем при назначении комбинации анти-PD-1 и анти-CTLA-4 mAb , или когда mAb против CTLA-4 сочетались с таргетной терапией или химиотерапией [106;112].

Показатели функции печени должны контролироваться перед каждым введением ИТ. В случае развития гепатотоксичности, необходимо в первую очередь исключить другие причины поражения печени, такие как токсический (лекарства, алкоголь) или вирусный гепатит. Визуальными методами диагностики (УЗИ, КТ) должны быть выполнены, чтобы исключить метастазирование. Полезными могут оказаться серологические пробы на вирусные гепатиты, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра. Ультразвуковое исследование печени

может не выявить изменений или определить гомогенную гепатомегалию, отек, или увеличение периферических лимфоузлов.

После консультации гепатолога может быть выполнена биопсия печени. В биоптатах при иммуноопосредованных реакциях описывается диффузная Т-клеточная инфильтрация, иногда фокусы воспаления вокруг желчных протоков.

Если ни одна другая причина не выявлена, необходимо сразу же начать лечение с использованием системных кортикостероидов [136]. Проявления иммуноопосредованного гепатита могут носить персистирующий характер, в связи с этим ГКС назначают минимум на три недели с последующим постепенным снижением дозы. Повышение печеночных ферментов АСТ и/или АЛТ более 3 норм, а общего билирубина – более 1.5 норм (токсичность 2 степени), требует временного прекращения иммунотерапии и возобновление ее, возможно, при снижении показателей до 1 степени тяжести. (таблица 14) При пятикратном повышении ферментов и/или трехкратном повышении билирубина необходимо полностью отменить иммунотерапию из-за риска развития печеночной недостаточности (менее 1% случаев). Если, несмотря на адекватную стероидную терапию в течение 48–72 ч, симптомы выраженной печеночной токсичности сохраняются, показано назначение микофенолата мофетила в резистентных к нему случаях – такролимус [90;112]. Следует отметить, что инфликсимаб не следует вводить, так как он обладает гепатотоксичностью.

Таблица 14 — Степень гепатотоксичности в зависимости от уровня АЛТ/АСТ и общего билирубина [127]

Показатель	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
АЛТ и/или АСТ	< 3 N	3-5 N	5-20 N	> 20 N
Билирубин	< 1,5 N	1.5-3 N	3-10 N	> 10 N

4.6. Легочная токсичность

Пневмонит является редким, но потенциально жизнеугрожающим осложнением. Пневмонит в широком смысле определяется как воспаление легочной паренхимы, и описан <10% пациентов, получавших анти-PD-1 / PD-L1 терапии отдельно или в комбинации, и, создается впечатление, развивается чаще у больных раком легкого [27;55;57;108]. Описано 3 летальных исхода от пневмонит на ранних стадиях изучения ниволумаба [126]. Интересно, что этот вариант токсичности не был описан в основных исследованиях монорежима ингибиторов CTLA-4, где отмечались другие варианты легочной токсичности, такие как саркоидноподобные гранулематозные реакции [22] и обструктивные пневмонии [21].

Пневмонит отмечается у 2-5% пациентов, получавших ниволумаб, чаще у больных с почечно-клеточным раком и раком легкого, чем у пациентов с меланомой. [27;57;30]. Механизмы развития до сих пор не определены, хотя существует гипотеза, что дисрегуляторные эффекторные Т- клетки накапливаются в легочной интерстиции, что приводит к увеличению воспалительной реакции. Среднее время возникновения пневмонит при терапии пембролизумабом составляет 19 недель (диапазон 0,3-84 недели), в то время как для ниволумаба- 9 недель (диапазон 4-26 недель) [46]

У всех пациентов с симптомами инфекции верхних дыхательных путей, кашлем или одышкой, следует в первую очередь исключить пневмонит. Сам пневмонит. Сам пневмонит- это обычно неинфекционное воспаление легких с интерстициальным и альвеолярным инфильтратами. Клинические проявления включают сухой, непродуктивный кашель, тахипное и одышку, тахикардию, цианоз и слабость, редко лихорадку и озноб. При переходе в хроническую форму формируется интерстициальный фиброз с коллагеновым утолщением альвеолярных перегородок через 6-9 месяцев после развития пневмонита. [120]

Это может быть случайной находкой при контрольном рентгенологическом обследовании в виде диффузных инфильтратов и протекать бессимптомно. В

отдельных случаях симптомы дыхательной недостаточности развиваются стремительно и могут приводить к летальному исходу.

Пневмонит, даже 1 степени (бессимптомные изменения, выявленные рентгенологически), может потребовать приостановки иммунотерапии и тщательного наблюдения за пациентом, с проведением контрольного рентгенологического исследования грудной клетки через 3 недели. Всем пациентам с легочными симптомами показана консультация пульмонолога, бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем (для исключения инфекционной природы пневмонита), госпитализация (в отдельных случаях в отделение интенсивной терапии). В биоптате в легочной ткани выявляется диффузная лимфоцитарная инфильтрация. При постановке диагноза пневмонита сразу назначаются кортикостероиды, возможно эмпирическое назначение антибиотиков. При отсутствии эффекта в течение 48–72 ч рекомендована терапия инфликсимабом [90]. Позднее начало терапии может приводить к развитию тяжелого хронического поражения легочной ткани.

У больных с опухолевым поражением легких или сердечно-легочными заболеваниями симптомы дыхательной недостаточности также могут быть связаны с прогрессированием болезни, псевдопрогрессированием, обострением сопутствующих заболеваний, эмболией легочной артерии. Однако, дифференциальная диагностика должна проводиться быстро, поскольку симптомы быстро нарастают и могут привести к смертельному исходу при отсутствии адекватного лечения.

Рисунок 20 — Аутоиммунный пульмонит у пациентов на фоне терапии ниволумабом.



4.7. Эндокринопатии

Эндокринопатии возникают в результате воспаления гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. В среднем развиваются через 7 недель после начала терапии для Ипилимумаба и 10 недель для ниволумаба и пембролизумаба [133]. Клинически значимые эндокринопатии, как правило, встречаются менее чем у 5% пациентов; для анти-PD-1 терапии, НЯ 3/4 степени редки (около 1%).

Типичные эндокринные иоНЯ включают в себя гипотиреоз (4-8%) и гипертиреоз (2-3%), тиреоидит (1%), гипофизит (0,2-1%), гипопитуитаризм (0,1-0,2%), а так же описаны случаи развития сахарного диабета 1 типа (0,1%) [48-50].

Основными клиническими симптомами, которые могут указывать на эндокринную дисфункцию являются головные боли, чувство усталости, увеличение или потеря веса, изменения настроения или поведения, такие как сниженное либидо, раздражительность или забывчивость, головокружение или обморок, выпадение волос, чувство холода, запоры и изменение тембра голоса. Кроме того, очень редко может развиваться надпочечниковый криз,

проявлениями которого служат обезвоживание, гипотония или даже симптомы шока. Следует исключить септический шок выполнив стресс-тест с глюкокортикоидами.

Рекомендуется контролировать функцию щитовидной железы отслеживая колебания уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Свободный трийодтиронин (fT3) и свободный тироксин (fT4) следует тестировать до начала терапии ингибиторами PD-1. В случае необходимости могут быть назначены бета-блокаторы и/или глюкокортикоиды. Если тиреостатическая не дала ожидаемого эффекта, следует решить вопрос о проведении тиреоидэктомии[46]

Гипофизарная дисфункция (гипофизит) связанный с лечением ИТИК отмечался у больных с различными злокачественными опухолями. Частота развития варьируется от 1% до 6% и 2% до 10% в отдельных исследованиях. Гипофизит является редким осложнением у пациентов, получавших ингибиторы анти-PD-1 [21;46;102;120]. Для диагностики показано биохимическое исследование гормонов гипофизарно-гипоталамной оси (пролактина), щитовидной железы (Т4, ТТГ), гипофизарно-гонадной оси (ЛГ, ФСГ), и гипофизарно-надпочечниковой оси (АКТГ, кортизол), а также радиологическое подтверждения воспаления гипофиза в отдельных случаях [14]. Дифференциальная диагностика включает в себя первичный гипотиреоз (низкий тироксин, высокий ТТГ) и первичная недостаточность надпочечников (низкий уровень кортизола). Для > 2 - й степени токсичности, терапия ИТИК должна быть прервана и назначены высокие дозы кортикостероидов (преднизолон 1 мг / кг в день). При 3-4 степени токсичности проведение ИТ прекращают. Показана консультация эндокринолога при всех степенях токсичности.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы могут проявляться либо как первичный гипотиреоз из-за деструктивного тиреоидита или гипертиреоза в результате болезни Грейвса [88]. Гипотиреоз при анти-PD-1 терапии встречается чаще. Гипотиреоз обычно субклинический; возможно назначение заместительной гормонотерапии левотироксином с продолжением ИТ. Если параллельно подозревается гипофизит (низкий ТТГ, низкий Т4), лечение должно быть не

только на основании измерения ТТГ и свободного тироксина, но также следует принимать во внимание и уровни ТЗ. С другой стороны, гипертиреоз встречается реже и может быть результатом переходного тиреоидита, предшествующего гипотиреоз или ТСГ-рецепторных антител и болезни Грейвса [39].

В клинических исследованиях с ингибиторами PD-1, первичная надпочечниковая недостаточность отмечалась у 1,5-2% больных. Следует дифференцировать это состояние от гипофизита. Острая надпочечниковая недостаточность (надпочечниковый криз) представляет собой чрезвычайную ситуацию, проявляющуюся в виде обезвоживания, гипотонии, гиперкалиемии и гипонатриемия. Пациент с подозрением на надпочечниковый криз должен быть немедленно госпитализирован и в кратчайшие сроки должно быть начато в\в введение КС (в этих случаях показана стероидная терапия стрессовыми дозами (гидрокортизон 100 мг в/в немедленно, затем 50–100 мг каждые 8 ч), гидратация.

4.8. Неврологические синдромы

Единичные случаи миастении были зарегистрированы в исследованиях, сочетающих анти-PD-1 / PD-L1 антитела с анти-CTLA-4 антителами [111-113]. Очень редкое осложнение иммунотерапии, как правило, проявляется в виде незначительной периферической сенсорной нейропатии или мышечной слабости. Симптомы выявляются при детальном расспросе пациента, осмотр позволяет выявить разнообразные нарушения – от снижения чувствительности до потери глубоких сухожильных рефлексов. Серьезные осложнения могут проявиться синдромом Гийена-Барре, поперечным миелитом, миастенией гравис [23;26;136]. Пациентам показано назначение КС, консультация невролога, введение иммуноглобулина или плазмаферез [102].

4.9. Офтальмологическая токсичность

Увеит отмечался у пациентов, получающих ИТ как в монотерапии [113] и в комбинации с другими препаратами [98] Как правило, увеиты хорошо отвечают на лечение местными КС, но в случае развития токсичности 3-4 степени показан

перевод на пероральные формы. Во всех случаях показана консультация офтальмолога. [102].

4.10. Нефротоксичность

Были зарегистрированы единичные случаи интерстициального нефрита [68]. Три случая острой почечной недостаточности 3 степени были отмечены в ходе исследования I фазы по изучению сочетания ниволумаба плюс платинового дублета в химиотерапии НМРЛ и были признаны связанные с исследуемой терапией [27]. Клиническое проявление, как правило заключается в бессимптомном подъеме уровня креатинина. Однако чаще подъем уровня креатинина связан с метастатическим поражением почек и надпочечников.

Нефротоксичность классифицируется по нарастанию уровня креатинина в соответствии с NCI-CTC и регистрируется до 3% от всех пациентов, получавших ниволумаб 3 мг / кг q2w. У пациентов, получавших пембролизумаб в дозовом режиме 2 мг / кг q3w, нефротоксичность была отмечена менее чем в 1% случаев, у пациентов, получавших дозу 10 мг / кг q3w в 1,4%, и у пациентов, получавших 10 мг / кг q2w в 3,3% всех случаев [48]. Медиана времени развития этого вида токсичности варьирует от 6 недель [50] до 10,5 недель [49] для ниволумаба и до 30 недель для пембролизумаба [48].

При нефротоксичности 1-й степени возможно продолжение ИТ с еженедельным мониторингом уровня креатинина. В случае развития 2-3 степени токсичности лечение следует отложить до тех пор, уровень креатинина не снизится до 1-й степени. Кроме того, показано назначение метил-преднизолона в дозе 0,5-1 мг/кг ежедневно, а уровень креатинина следует контролировать каждые 2-3 дня. При необходимости может быть показано выполнение биопсии почки. [46] В случае персистирующей нефротоксичности 2-3 степени дозу метил-преднизолона можно увеличить до 1-2 мг/кг в день. Иммунотерапия в этом случае должна быть прекращена. Отмена ГКС должна быть постепенной и ступенчатой.

Прогноз для данного вида токсичности в целом благоприятный и большинство больных в последующем возвращаются на ИТ [134]. Медиана разрешения нефротоксичности составляет 4,7 недели (диапазон 3-6 недель).

4.11. Токсическое поражение поджелудочной железы.

Подъем уровня в уровнях липазы был зарегистрирован в исследованиях с анти-CTLA-4 и анти-PD-1 препаратами [14;63;131]. Это, как правило, бессимптомные отклонения лабораторных показателей, которые могут контролироваться без иммуносупрессивной терапии. Панкреатит редкое иоНЯ при терапии анти-PD-1 препаратами [47;82]; Таким образом, при подозрении на панкреатит следует в первую очередь оценить уровень амилазы и липазы в периферической крови. Рутинная оценка этих ферментов у бессимптомных пациентов не требуется вне клинических испытаний и может быть вредным, если в результате происходит необоснованное прекращение терапии [90].

4.12. Ревматологические реакции

Миалгии и артралгии отмечаются в 2-12% при назначении ингибиторов PD-1, при этом 3-4 степен отмечена лишь в 1% случаев. В литературе описаны два случая полиартикулярного воспалительного артрита, характеризующиеся синовитами и теносиновитами. [46]. При незначительных проявлениях возможно назначение анальгезии парацетамолом и НПВС. При умеренных симптомах (2-3 степень) возможно назначение преднизолона в низкой дозе 10-20 мг в сутки. Тяжелые проявления требуют более высоких доз ГКС (преднизолон 1 мг/кг) и консультации ревматолога.

Таким образом. Можно говорить о том. Что ИОНЯ возникающие на фоне применения анти-PD-1 препаратов возникают реже, чем при применении ингибиторов CTLA-4, а также имеют другую органо-специфичность (чаще развивается сыпь, чем витилиго; гораздо реже отмечаются развития тяжелых колитов). В настоящий момент не выявлено предикторов развития побочных эффектов, а профилактическое ГКС не оказало какого-то влияния на частоту развития осложнений. Основой управления иоНЯ является раннее выявление, быстрое начало терапии и обучение пациентов

Токсические эффекты являются обратимыми и хорошо контролируются назначениями ГКС (при слабой и средней степени токсичности) или

иммунодепрессантов (для средней и серьезной степени). При этом большинство больных могут продолжить иммунотерапию без потери достигнутого клинического эффекта. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы улучшить наше понимание механизмов, лежащих в основе развития этих осложнений, причины возникновения у конкретных больных и усовершенствовать стратегии управления.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Рак легкого продолжает занимать лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний во всем мире. На долю НМРЛ приходится 85% всех случаев [1,120]. При этом 57% больных на момент постановки диагноза уже имеют отдаленные метастазы. Хирургическое лечение чаще всего невозможно, либо крайне затруднено в связи с возрастом пациентов, наличием сопутствующей патологии и распространенностью опухолевого процесса. Стандартная химиотерапия на основе платиновых дуплетов в качестве 1 линии терапии оказывает эффект лишь в 15-30% случаев [121,122], а в качестве второй линии терапии при назначении таксанов эффективность не превышает 25% [123,124]. Такая низкая эффективность существующих стандартных методов лечения приводит к тому, что 5-летняя выживаемость составляет менее 5% [125]

Таргетная терапия улучшила прогноз для пациентов с мутацией гена EGFR, транслокацией ALK или ROS1. Однако эти мутации встречаются лишь у 10-20% больных и не способны серьезно изменить общую статистику среди всех заболевших НМРЛ.

Антиангиогенные препараты, такие как бевацизумаб, показали увеличение ОВ в ряде клинических исследований, но, как и в случае с таргетной терапией, они имеют очень узкую целевую группу. В российской популяции, представленной в основном плоскоклеточным гистотипом, назначение бевацизумаба и его аналогов крайне затруднено из-за вызываемых ими кровотечений.

Открытие ингибиторов точек иммунного контроля позволило по-новому взглянуть на эту проблему.

В нашем исследовании мы проанализировали результаты применения двух препаратов из группы ингибиторов PD-1 (ниволумаба и пембролизумаба) у 90 пациентов с диссеминированным НМРЛ, получавших лечение в отделение клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ РОНЦ им.Н.Н.Блохина» МЗ РФ в период с 2015 по 2017 гг.

Количество мужчин в 2 раза превышало количество женщин (70% vs 30%), в основном больные относились к средней и старшей возрастной группам по классификации ВОЗ, что коррелирует со статистикой заболеваемости НМРЛ. Распределение по гистологическому типу опухоли было однородным. Половина пациентов получила более 3 линий предшествующей системной терапии. Таким образом, набранная нами группа больных в основном представлена курящими мужчинами среднего возраста, в хорошем соматическом состоянии, ранее получивших как минимум 3 линии системного лечения по поводу диссеминированного НМРЛ.

Учитывая большую разницу между количеством пациентов в двух группах (76 vs 14), мы не проводили прямого сравнения между ними и оценивали каждую группу отдельно. Тем не менее, в обеих группах были показаны высокие уровни однолетней выживаемости, коррелирующие с уровнем ОВ показанной в регистрационных исследованиях (CheckMate-017, CheckMate-057; KEYNOTE-001, KEYNOTE-010) Полученные результаты для обеих групп свидетельствуют об эффективности иммунотерапии у самых прогностически неблагоприятных, но при этом эпидемиологически значимых групп больных.

Так в исследованиях III фазы препарата ниволумаб однолетняя выживаемость составила 42% и 51% у больных с плоскоклеточным и неплоскоклеточным подтипом НМРЛ. В нашем исследовании однолетняя ОВ составила 35%, а в группе больных с ОО на иммунотерапию достигла 80%. Отдельно стоит отметить, что медиана ОВ у больных с ОО не была достигнута. Необходимо отметить, что такие данные ОВ были достигнуты при отсутствии строгих критериев отбора на лечение, пациентами с функциональным статусом ECOG1-2, ранее получившим в среднем 3 линии системного лечения, что крайне важно для реальной клинической практики.

Для препарата пембролизумаб однолетняя выживаемость в нашем исследовании оказалась сопоставимой с результатами регистрационных клинических исследований- 43%-53% в KEYNOTE- 010 (пембролизумаб в различных дозовых режимах) и 50% в нашем исследовании. Для группы больных,

достигших ОО однолетняя выживаемость достигла 75%. При этом двухлетняя выживаемость оставалась по-прежнему высокой и составила 35% для всей группы и 75% для группы с ОО.

Если принять во внимание данные статистики о том, что 51,4% больных умирают в течение 1 года, то такие высокие показатели ОО выживаемости полученные нами не могут остаться без внимания. Становится совершенно очевидно, что требуется серьезная селекция больных, с целью выявления группы, способных получить максимальный эффект от проведения иммунотерапии. Но даже без тщательной селекции, оба препарата показали высокий уровень контроля над болезнью- 63,9% для ниволумаба и 64,3% для пембролизумаба.

На ESMO 2017 и ASCO 2017 были продемонстрированы данные по 3-летней выживаемости и они также остаются высокими в сравнении с доцетакселом. Нельзя не отметить и тот факт, что эффект иммунотерапии длительно сохраняется и после завершения лечения. В перспективе, это дает нам шанс на увеличение 5-летней выживаемости у больных НМРЛ при правильном подборе терапии, особенно на 1 первой линии системного лечения, которая зачастую является определяющей.

В настоящий момент, для пембролизумаб зарегистрирован для назначения в качестве 1 линии системной терапии у больных с диссеминированным НМРЛ и уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ Основанием для регистрации такого показания послужили данные международного клинического исследования KEYNOTE-024 по сравнению эффективности назначения пембролизумаба в качестве 1 линии пациентам с IV стадией НМРЛ и уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$, против стандартной химиотерапии. При проведении второго промежуточного анализа было продемонстрировано достоверное преимущество пембролизумаба по сравнению с химиотерапией по критериям времени до прогрессирования и исследование было прекращено досрочно. У 66 (44%) больных из группы химиотерапии с прогрессированием заболевания произведен перевод на лечение пембролизумабом в качестве второй линии [44] Медиана общей выживаемости не достигнута ни в одной группе, однолетняя общая выживаемость составила 70% в

группе пембролизумаба и 54% в группе химиотерапии. Назначение пембролизумаба уменьшает риск смерти на 40% по сравнению с химиотерапией (HR=0,60, p=0,005) В нашем исследовании назначение пембролизумаба в качестве 1 линии оказалось действительно несколько эффективнее по сравнению с назначением во 2 линии и по числу ОО (33,3 % vs 20% во 2 линии), и по ОВ (66,7% vs 60%)

Для ниволумаба назначение в качестве 1 линии лечения оказалось неэффективным. В международном клиническом исследовании III фазы CheckMate-026 проводилось сравнение эффективности назначения ниволумаба против стандартной химиотерапии в качестве первой линии лечения. При этом уровень экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$. Не было получено различий между ниволумабом и химиотерапией ни по ОВ (1-летняя выживаемость 56,3% vs 56,3%; HR=1,02 (95%; CI 0.80, 1.30)), ни при оценке ВВП – 4,2 мес vs 5,9 мес (HR=1,15;p=0,251).[126] Таким образом, при значительном преимуществе ниволумаба перед химиотерапией во 2 и последующих линиях, назначение его в качестве 1 линии оказалось совершенно неэффективным.

При анализе наших данных, ниволумаб одинаково хорошо показал себя при назначении в качестве 2, 3 и последующих линий системного лечения. Контроль над болезнью достигался в 70% случаев при применении в качестве 2 и 3 линий, но на 4+ линии этот показатель снижался до 45,8%. Но тем не менее, этот показатель в 2 раза выше аналогичного для стандартной химиотерапии даже во 2 линии лечения.

Интересно, что частота ОО ответа при назначении в 4+ линии оказалась даже выше, чем для 2-3 линии (16,7% vs 14%) При этом ОО не всегда фиксировался при первой оценке и мог развиваться длительно, реализуясь даже спустя год от начала иммунотерапии.

Столь же интересным оказался и подгрупповой анализ. Для ниволумаба наибольшая эффективность была достигнута у пациентов мужского пола с плоскоклеточным НМРЛ и статусом курения в анамнезе. Наши данные совпадают с данными подгрупповых анализов международных клинических исследований (

в частности CheckMate-017) Для российской популяции больных, где плоскоклеточный рак составляет 45,3% (данные отд химиотерапии ФГБУ « НМИЦ РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, 1997-2010 гг) и большинство пациентов имеют обширный анамнез курения, появление эффективного препарата для назначения во 2+ линии лечения имеет крайне важное значение.

При этом для группы пембролизумаба наиболее число эффектов было отмечено у некурящих женщин с аденокарциномой. Что так же коррелирует с данными подгрупповых анализов международных клинических исследований.

Такое различие по эффективности у различных групп больных возвращает нас к вопросу о поиске предикторов эффективности иммунотерапии. В нашем исследовании определение уровня экспрессии PD-L1 являлось обязательным только для назначения пембролизумаба. Для группы ниволумаба уровень экспрессии PD-L1 определялся лишь у 30% больных. В регистрационных клинических исследованиях неоднократно было показано преимущество в назначении иммунотерапии пациентам с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ и практически не было различий с группой стандартной химиотерапии при назначении пациентам с уровнем экспрессии $\leq 5\%$. Но за последний год появился целый ряд публикаций, показывающих, что важным предиктором может являться не только уровень экспрессии, но и гистотип опухоли. В целом, плоскоклеточный рак лучше отвечает на иммунотерапию, что вероятнее всего связано с более высоким уровнем мутационной нагрузки вызванной курением.

Сводная характеристика прогностического значения уровней экспрессии PD-L1 для ниволумаба и пембролизумаба представлена в таблице 15.

Таблица 15 — Прогностическое значение уровня экспрессии PD-1/PD-L1 на опухолевых клетках и циркулирующих иммунных клетках

Уровень экспрессии PD-L1	Ниволумаб HR OS	Ниволумаб HR PFS	Пембролизумаб HR OS	Пембролизумаб HR PFS
≥1%	0,59	0,7	0,71	0,88
<1%	0,9	1,19	N/A	N/A
≥5%	0.43	0.54	N/A	N/A
<5%	1.01	1.31	N/A	N/A
≥10%	0.4	0,52	N/A	N/A
<10%	1	1,24	N/A	N/A
≥50%	N/A	N/A	0.54	0.58

Сокращения: PD-1- рецептор программируемой смерти-1; PD-L1 лиганд рецептора программируемой смерти-1; HR- коэффициент риска; OS- общая выживаемость; PFS-время до прогрессирования; N/A- не применимо.

Janzic U. и соавторы в своей работе определяли уровень экспрессии в опухолевых клетках (TC) и на циркулирующих иммунных клетках (IC) пациентов с плоскоклеточной карциномой (SCC) и аденокарциномой (AC).[127] Было исследовано 54 опухолевых образца методом иммуногистохимии после окрашивания их антителом SP142 (Ventana, USA). Результаты анализировали в соответствии с предельными значениями $\geq 5\%$ и $\geq 10\%$ экспрессии PD-L1 на TC или IC.

29 (54%) образцов были AC и 25 (46%) были SCC. Экспрессия PD-L1 была значительно выше в опухолевых клетках (TC) для SCC по сравнению с AC при обоих значениях отсечки (52% против 17%, $p = 0,016$ и 52% против 14%, $p = 0,007$ соответственно), различия в уровне экспрессии PD-L1 определяемой на иммунных клетках (IC) для SCC и AC выявлено не было. Для аденокарциномы экспрессия PD-L1 была значительно выше в IC по сравнению с TC при обоих значениях отсечки (72% против 17%, $p < 0,001$ и 41% против 14%, $p = 0,008$, соответственно), тогда как для SCC не было обнаружено значимой разницы между экспрессией PD-L1 IC и TC

Авторы делают вывод о том, что экспрессия PD-L1 при раке легкого может отличаться в зависимости от гистологического подтипа, а так же зависит от того,

оцениваем мы его на опухолевой клетке или на циркулирующих иммунных клетках. В большинстве клинических исследований использовали только образцы биопсии, в то время как образцы цельной ткани были в меньшинстве, 1 – 6 Только в двух исследованиях 3 фазы у пациентов с НМРЛ, а именно CheckMate 017 и CheckMate 057, проводилась изолированная оценка эффективности применения ИТИК на отдельных субпопуляциях больных с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ. Результаты показали сходные показатели ответа в общей популяции- около 20%, но различия возникали при анализе ответов в соответствии с экспрессией PD-L1. В то время как у пациентов с плоскоклеточным подтипом отмечается эффект независимо от уровня экспрессии, варьируя от 17 до 21%, то у пациентов с аденокарциномой эффективность иммунотерапии возрастает пропорционально уровню экспрессии PD-L1 с менее чем 10% до 31-37%. То же самое относится к исследованиям с пембролизумабом и атезелизумабом, с той лишь разницей, что в них преимущественно набирались пациенты с аденокарциномой. Но они так же показали, что чем выше уровень экспрессии PD-L1, тем лучше клинические результаты. 3 – 6 Стоит отметить и тот факт, что практически во всех клинических исследованиях, за исключением исследований с атезелизумабом, экспрессия PD-L1 определялась исключительно на опухолевых клетках.

Takada K et al. оценивали эффективность назначения ингибиторов PD-1 пациентам только с плоскоклеточным НМРЛ при различных уровнях экспрессии PD-L1 (уровни отсечки 1%, 5%, 10% и 50%) :Согласно их выводам, экспрессия белка PD-L1 ассоциировалась с плохим прогнозом у пациентов с SCC легкого. Значение отсечки 1% может стать лучшим прогностическим маркером, чем другие значения.

Определение уровня PD-L1 в качестве прогностического маркера имеет ряд нерешенных проблем. В первую очередь, для проведения анализа требуется гистологический материал, давностью не более 6 месяцев. При этом стоит помнить, что уровень экспрессии может меняться в различных частях опухолевой ткани, различаться в первичной опухоли и метастатическом очаге. Для пациентов

с III-IV стадией НМРЛ получение гистологического материала часто сопряжено с трудностями, связанными с локализацией опухолевых очагов и состоянием пациента, сопутствующей патологией. При этом материал должен быть информативным и в количестве, достаточном для проведения всего объема молекулярно-генетического тестирования.

Второй серьезной проблемой является наличие сразу нескольких платформ и различных антител к ним. Было проведено несколько исследований по сравнению результатов определения PD-L1 с целью стандартизации метода, в том числе исследование Blueprint, в котором сравнивались четыре анализа (с соответствующими платформами и антителами Ventana SP142, Ventana SP263, Dako 22C3 и Dako 28-8.) По результатам исследования был сделан вывод о сравнимой эффективности всех представленных систем. Однако пока вопрос стандартизации метода остается открытым, что не позволяет принять уровень экспрессии PD-L1 за единственный и безусловный предиктор для назначения/не назначения ИТИК.

Анализируя данные нашего исследования, мы обратили внимание, что наличие мутации в гене EGFR является неблагоприятным фактором ответа на иммунотерапию. У всех 6 пациентов было зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса уже при первой оценке эффекта. В то время как мутация гена KRAS наоборот является благоприятным фактором – из 4 наблюдений у 2 зафиксированы частичные регрессии опухоли (в 1 из наблюдений - эффект сохраняется более 2 лет).

Недавно в British Journal of Cancer было опубликовано исследование подтверждающее гипотезу, что экспрессия PD-L1 коррелирует с мутациями EGFR 6 . D'Incesso et al . исследовали экспрессию PD-1 и PD-L1 с помощью иммуногистохимии в когорте из 125 пациентов с НМРЛ. У 30 больных был «тройной негативный» вариант опухоли (EGFR wt , ALK wt и KRAS wt), а у остальных 95 была мутация в одном из генов EGFR, KRAS или ALK . Все случаи с умеренным (+2) или сильным окрашиванием (+3) в более чем 5% опухолевых клеток считались PD-1 или PD-L1 положительными. Исследователи определили

различные клинические и биологические профили пациентов в соответствии с экспрессией PD-1 и PD-L1 [6]. Пациенты с положительными опухолями PD-1 в основном были мужчинами и / или курильщиками с KRAS- мутантной аденокарциномой. Напротив, пациенты с положительными опухолями PD-L1 чаще были женщинами и / или бывшими курильщиками или не курившими, с аденокарциномой и мутацией в гене EGFR или транслокацией ALK. [6].

До сих пор результаты корреляции между экспрессией PD-1 / PD-L1 и мутациями EGFR остаются спорными. Geter et al. [7] сообщили, что мутации EGFR или KRAS не коррелируют с частотой ответа на ниволумаб для пациентов с НМРЛ. Некоторые исследователи обнаружили, что активация пути EGF индуцированной экспрессии PD-L1, помогает ускользать опухоли от внимания иммунной системы. [5, 8]. Mu et al. [9] не наблюдали существенной корреляции между экспрессией PD-L1 и наличием мутации EGFR, KRAS, BRAF или транслокацией ALK у пациентов с НМРЛ I стадии.

В большом метаанализе Yang H et al., включавшим в себя результаты 11 международных клинических исследований, опубликованных в базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane Library (3128 случаев), было показано, что положительная экспрессия PD-L1, как правило, чаще встречается у женщин, никогда не курящих, с аденокарциномой, с мутацией EGFR или ALK транслокацией, но не имеет существенной связи между ними. Интересно отметить, что наблюдалась значительная корреляция между положительной экспрессией PD-L1 и статусом KRAS. Авторы делают вывод о предпочтительности назначения иммунотерапии пациентам с мутацией гена KRAS, однако указывают на то, что полученные данные требуют дальнейшего изучения на больших группах больных.

Таким образом, множество вопросов, относящихся к прогностическим биомаркерам для анти-PD-1 терапии, остаются без ответа: какое антитело PD-L1 наиболее точно и воспроизводимо измеряет экспрессию белка PD-L1 и предсказывает реакцию на терапию? Какие срезы должны использоваться для определения положительного / отрицательного статуса PD-L1? Следует ли

измерять белок PD-L1 в опухолевом эпителии, строме или в обоих? Должна ли использоваться другая мера экспрессии PD-L1, такая как количественная иммунофлуоресценция или РНК, вместо стандартной иммуногистохимии? Какие дополнительные компоненты, такие как TIM, PD-1 или PD-L2, играют роль в прогнозировании ответа? Все это требует дальнейшего изучения на больших популяциях и накопления знаний

Ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб и пембролизумаб, являются более безопасными, по сравнению с ингибиторами CTLA-4 (10-15% иоНЯ 3-4 степени против 20-30% соответственно) Дисфункция щитовидной железы, артралгии и миалгии, пневмонит и сыпь чаще встречаются при назначении ниволумаба и пембролизумаб [5, 7-10], тогда как диарея, колит, гипофизит более характерна для ипилимумаба [5, 10]

Доказана корреляция между дозой и токсичностью для ипилимумаба, но не для пембролизумаба или ниволумаба. В исследовании меланомы, сравнивающее назначения ипилимумаба в адьювантном режиме в дозе 10 мг / кг с плацебо, частота развития токсичности 3 ст составила 37%, а 4-й степени- 6%, по сравнению с 20-27% при применении в дозе 3 мг / кг. [4, 5, 10]. В исследованиях с пембролизумабом в дозовых режимах 10 мг / кг или 2 мг / кг различий по уровню токсичности получено не было. [13] Показатели НЯ для ниволумаба при 3 мг / кг и 10 мг / кг так же не показали различий [22, 78]. Анализ долгосрочной безопасности иммунотерапии ниволумаба с оценками до 2 лет, не выявили кумулятивной токсичности. Фактически, большинство АЕ произошло в течение первых 6 месяцев. Эти данные особенно важны учитывая что оптимальная продолжительность лечения ингибиторами PD-1 пока не установлено.

Предметом для дискуссии является вопрос корреляции развития НЯ и частоты развития ответа на терапию. Ретроспективная оценка 139 пациентов получавших терапию ипилимумабом в различных дозовых режимах, показала увеличение частоты ответа у пациентов с развившейся токсичностью 3-4 степени.[81] Назначение ГКС для купирования НЯ не оказало влияния на эффективность терапии. Так же не было показано увеличения токсичности у

пациентов с отмеченными НЯ 3-4 степени на фоне ипилимумаба, которым в последствии был назначен ниволумаб.

Профиль токсичности для обоих препаратов оказался благоприятным. Препарат ниволумаб показал низкий уровень токсичности, только в 6,6 % токсичность достигла 3-4 степени. Прекращение лечения в связи с НЯ потребовалось лишь в 7,9% случаев. Профиль токсичности пембролизумаба так же оказался благоприятным, лишь в одном случае отмечено развитие НЯ 4 степени. (7,1%) Наши данные соответствуют данным литературы о том, что аутоиммунные побочные эффекты являются менее частыми и менее тяжелыми, чем токсичность, наблюдаемая при химиотерапии, но требуют более серьезного подхода к их ведению. Наиболее распространенные побочные эффекты, связанные с иммунной системой, включают эндокринную систему (гипофизит, <1% и гипотиреоз, 1-7%), кожа (сыпь, 4-13% и инфузионные реакции, 2-3%), желудочно-кишечный тракт (диарея, 6-12% и колит, <1%), легкие (пневмонит, 3-5%), печень (гепатит, <1%) и почки (почечная недостаточность, <1%) (14 , 15 , 17 -20 , 22).

Обучение пациентов и постоянный контроль за состоянием необходимы для быстрого купирования нежелательных явлений, чтобы избежать развития тяжелых осложнений. До сих пор не было установлено никакой корреляции между возникновением иоНЯ и долгосрочными результатами иммунотерапии. Нам так же не удалось установить наличие какого-либо предиктивного маркера, позволяющего предсказать вероятность развития нежелательных явлений у конкретного больного. Так же не встретили подобные данные в литературе. Это требует дальнейшего накопления знаний по иоНЯ и анализа на больших когортах больных.

Объективное обследование для больных, получающих иммунотерапию ингибиторами PD-1 должно быть более всесторонним по сравнению с больными на химиотерапии. Это связано не только со спецификой развивающихся иоНЯ и необходимостью их раннего распознавания, но и с различными вариантами развития противоопухолевого ответа.. Использование общепринятой системы

оценки по критериям RESICT для иммунотерапии является недостаточно эффективным, в связи с развитием эффекта «псевдо-прогрессирования»

При увеличении продолжительности жизни больных, мы одновременно сталкиваемся с проблемой качества жизни. Важной целью является не просто увеличение основных показателей выживаемости, но и улучшение качества жизни больных, восстановление их социальных и трудовых навыков, возвращение к прежнему уровню жизни.

В проведенном нами исследовании качества жизни больных, получающих иммунотерапию ингибиторами PD-1, нами было получено достоверное улучшение не только соматического, но и психологического состояния больных. Достоверно по сравнению с исходными данными увеличиваются показатели шкал, отражающих социальное функционирование личности: удовлетворенность общением с окружающими, удовлетворенность возможностями проведения досуга и отдыха, не достоверно, но с тенденцией к увеличению удовлетворенность активностью ($p > 0,05$). Действительно, во время химиотерапии многие больные по причине плохого самочувствия сужают круг общения, что отражается и на их настроении, и на активности.

На начальном этапе исследования только 5 (17,9%) больных сохранили профессиональную деятельность, все остальные не работали либо по возрасту, но в основном по инвалидности по онкологическому заболеванию. Повторное исследование показало, что уже треть больных (32,1%) возобновили трудовую деятельность. Отказ от профессиональной деятельности, особенно в молодом возрасте, влечет за собой снижение общения и социальной активности, вызывает материальные проблемы, снижает возможности проведения досуга и отдыха, и, в конечном результате, ухудшает качество жизни.

Больные демонстрировали более высокую приверженность лечению по сравнению с химиотерапией. Это несомненно важно при учете того, что в настоящий момент оптимальная продолжительность проведения иммунотерапии НМРЛ не определена и пациенты могут годами находиться на терапии.

Иммунотерапия может представлять собой альтернативный подход к лечению рака легкого, способный коренным образом изменить положение вещей. Препараты анти PD-1 и анти PD-L1, ставшие прорывами 2014-2015 гг, коренным образом изменили взгляд на прогноз пациентов с диссеминированным НМРЛ, прогрессирующим на предшествующей платиносодержащей химиотерапии. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о необходимости пересмотра стандартов лечения в группе больных, с диссеминированным НМРЛ. Полученные данные позволят значительно улучшить прогноз для одной из самых эпидемиологически значимых групп пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В группе больных НМРЛ получавших ниволумаб у 63,9% больных удалось достигнуть контроля над опухолью. У пациентов с контролем роста опухоли однолетняя выживаемость составила 35%, а для пациентов с объективным ответом- 80%; двухлетняя выживаемость составила 30% и 80 % соответственно. При подгрупповом анализе в группе ниволумаба наибольшая эффективность была достигнута у больных с плоскоклеточным подтипом опухоли (68,6%), со статусом курения в анамнезе (ОО-18,2%) и наиболее эффективен при назначении во 2-3 линии терапии (КРО 70%, ОО 14%)

2. Препарат ниволумаб показал низкий уровень токсичности, только в 6,6 % токсичность достигла 3-4 степени. Прекращение лечения в связи с НЯ потребовалось лишь в 7,9% случаев.

3. В группе больных НМРЛ получавших пембролизумаб КРО был достигнут в 64,3 % случаев, ОО отмечен у 28,5%. В этой группе была достигнута не только однолетняя выживаемость (50%), но и двухлетняя- 33%. У пациентов, с объективным ответом показатель однолетней выживаемости достиг 75% и остался на этом же уровне при оценке общей выживаемости через 2 года. При подгрупповом анализе наибольшая эффективность была показана у больных с аденокарциномой (21,4%), некурящих (ОО 42,9%) при назначении в качестве 1 линии терапии.

4. Профиль токсичности пембролизумаба оказался благоприятным, лишь в одном случае отмечено развитие НЯ 4 степени. (7,1%)

5. При исследовании уровня качества жизни было отмечено улучшение практически по всем показателям: удовлетворенность общением с окружающими, состоянием здоровья, внешним видом, сексуальными отношениями, материальным положением. Достигнут хороший уровень социальной адаптации больных, 32,1% возобновили трудовую деятельность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение иммунотерапии рекомендовано пациентам в хорошем соматическом состоянии (ECOG 0-1), с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 3 месяцев, при отсутствии вовлеченности в опухолевый процесс полых органов или крупных магистральных сосудов, не старше 75 лет.

2. Назначение препарата ниволумаб рекомендовано в качестве 2 и последующих линий лечения у больных с диссеминированным НМРЛ с плоскоклеточной карциномой, статусом курения в анамнезе.

3. Назначение препарата пембролизумаб рекомендовано в качестве 1 линии лечения у больных с диссеминированной аденокарциномой, без драйверных мутаций (EGFR, ALK)

4. Определение уровня экспрессии PD-L1 рекомендовано всем пациентам при условии наличия достаточного количества гистологического материала.

5. С целью раннего выявления и максимально быстрого купирования иммуноопосредованных нежелательных явлений, необходим постоянный контакт больного либо его родственников с лечащим врачом

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РФ- Российская Федерация

НМРЛ- немелкоклеточный рак легкого

ИТИК- ингибиторы точек иммунного контроля

CTLA-4- цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4

PD-1- рецептор запрограммированной клеточной гибели -1

PD-L1- лиганда программируемой клеточной гибели-1

IL-2- интерлейкин-2

IFN- α - интерферон альфа

FDA- Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA, USFDA)

MDSCs- клетки- супрессоры миелоидного ряда (myeloid-derived suppressor cells)

TILs-опухоль инфильтрирующие клетки (Tumor-infiltrating lymphocytes)

ОР- относительный риск

ДИ- доверительный интервал

ВВП- время без прогрессирования

ОО- объективный ответ

ОВ- общая выживаемость

mAb-моноклональное антитело

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов, М.И. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого: сборник «Новое в терапии рака легкого» / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий. – М., 2003. – С. 41-53.
2. Кондратьев, В.Б. Лечение и профилактика осложнений химиотерапии препаратами платины и таксанами / В.Б. Кондратьев, Н.А. Карасева // Практическая онкология. – 2000. – № 3. – С. 38-42.
3. Маренич, А.Ф. Разнообразие режимов комбинированной химиотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого / А.Ф. Маренич, В.А. Горбунова, Е.Г. Родникова и др. // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 11 (1). – С. 31-34.
4. Орлова, Р.В. Современное стандартное лечение больных немелкоклеточным раком легкого с учетом стадии заболевания / Р.В. Орлова // Практическая онкология. – 2000. – № 3. – С. 17-20.
5. Переводчикова, Н.И. Химиотерапия немелкоклеточного рака легкого - состояние проблемы в 2000 г. / Н.И. Переводчикова // Практическая онкология. – 2000. – № 3. – С. 29-37.
6. Пищик, В.Г. Первый опыт выполнения торакоскопических лобэктомий с бронхопластикой / В.Г. Пищик, Е.И. Зинченко, А.И. Коваленко, А.Д. Оборнев // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 1. – С. 59-64.
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 236 с.
8. Саранцева, К.А. Формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты / К.А. Саранцева, Л.В. Лактионова, Е.В. Реутова и др. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 2 (18). – С. 5-14.
9. Тюляндин, С.А. Тактика лечения немелкоклеточного рака легкого ШС-IV стадии / С.А. Тюляндин, Б.Е. Полоцкий // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 161-169.

10. Харкевич, Г.Ю. Иммуно-опосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа / Г.Ю. Харкевич, К.В. Орлова // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 110-118.
11. Albain, K.S. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805 / K.S. Albain, V.W. Rusch, J.J. Crowley et al. // J. Clin. Oncol. – 1995. – Vol. 13, N8. – P. 1880-1892.
12. Al-Shibli, K.I. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer / K.I. Al-Shibli, T. Donnem, S. Al-Saad et al. // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14, N 16. – P. 5220-5227.
13. Ansell, S.M. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma / S.M. Ansell, A.M. Lesokhin, I. Borrello et al. // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, N 4. – P. 311-319.
14. Antonia, S.J. Phase Ib study of MEDI4736, a programmed cell death ligand-1 (PD-L1) antibody, in combination with tremelimumab, a cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) antibody, in patients (pts) with advanced NSCLC / S.J. Antonia, S.B. Goldberg, A.S. Balmanoukian et al. // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33, Suppl. 15. – Abstr. 3014.
15. Arany, I. Cisplatin nephrotoxicity / I. Arany, R.L. Safirstein // Semin. Nephrol. – 2003. – Vol. 23, N 5. – P. 460-464.
16. Argiris, A. Can current treatments for advanced non-small-cell lung cancer be improved? / A. Argiris, J.H. Schiller // JAMA. – 2004. – Vol. 292, N 4. – P. 499-500.
17. Ascierto, P.A. What have we learned from cancer immunotherapy in the last 3 years? / P.A. Ascierto, F.M. [Marincola](#) // J. Transl. Med. – 2014. – Vol. 12. – P. 141.
18. Ascierto, P.A. 2015: The year of anti-PD-1/PD-L1s against melanoma and beyond / P.A. Ascierto, F.M. Marincola // EBioMedicine. – 2015. – Vol. 2, N 2. – P. 92-93.

19. Bansal, P. Recent Advances in Targetable Therapeutics in Metastatic Non-Squamous NSCLC / P. Bansal, D. Osman, G.N. Gan et al. // *Front. Oncol.* – 2016. – Vol. 6. – P. 112.
20. Barjaktarevic, I.Z. Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma / I.Z. Barjaktarevic, N. Qadir, A. Suri et al. // *Chest.* – 2013. – Vol. 143, N 3. – P. 858-861.
21. Berthod, G. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab / G. Berthod, R. Lazor, I. Letovanec et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, N 17. – P. 156-159.
22. Bhatia, S. Inflammatory enteric neuropathy with severe constipation after ipilimumab treatment for melanoma: a case report / S. Bhatia, B.R. Huber, M.P. Upton, J.A. Thompson // *J. Immunother.* – 2009. – Vol. 32, N 2. – P. 203-205.
23. Borghaei, H. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced nonsquamous non-small-Cell Lung Cancer / H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, N 17. – P. 1627-1639.
24. Bot, I. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab / I. Bot, C.U. Blank, W. Boogerd, D. Brandsma // *Pract. Neurol.* – 2013. – Vol. 13, N 4. – P. 278-280.
25. Brahmer, J. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer / J. Brahmer, K.L. Reckamp, P. Baas et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, N 2. – P. 123-135.
26. Brahmer, J.R. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer: Clinical characteristics of long-term survivors / J.R. Brahmer, L. Horn, D. Jackman et al. // Presented at: 2017 AACR Annual Meeting; April 1-5. – Washington, DC, 2017. – Abstr. Ct077.
27. Brahmer, J.R. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates / J.R. Brahmer, C.G. Drake, I. Wollner et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 19. – P. 3167-3175.

28. Brahmer, J.R. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer / J.R. Brahmer, S.S. Tykodi, L.Q. Chow et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, N 26. – P. 2455-2465.
29. Bickels, J. Coley's toxin: historical perspective / J. Bickels, Y. Kollender, O. Merinsky, I. Meller // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2002. – Vol. 4, N 6. – P. 471-472.
30. Burstein, H.J. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology / H.J. Burstein, L. Krilov, J.B. Aragon-Ching et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35, N 12. – P. 1341-1367.
31. Carbone, D.P. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer / D.P. Carbone, M. Reck, L. Paz-Ares et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – 376, N 25. – P. 2415-2426.
32. Carlos, G. A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab / G. Carlos, R. Anforth, S. Chou et al. // *Melanoma Res.* – 2015. – Vol. 25, N 3. – P. 265-268.
33. Chae, Y.K. Biomarkers for PD-1/PDL1 Blockade Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a Good Marker for Patient Selection? / Y.K. Chae, A. Pan, A.A. Davis et al. // *Clin. Lung. Cancer.* – 2016. – Vol. 17, N 5. – P. 350-361.
34. Chen, L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity / L. Chen // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 4, N 5. – P. 336-347.
35. Cheng, D. Video-Assisted Thoracic Surgery in Lung Cancer Resection: A Meta-Analysis and Systematic Review of Controlled Trials / D. Cheng, R.J. [Downey](#), K. [Kernstine](#) et al. // *Innovations (Phila).* – 2007. – Vol. 2, N 6. – P. 261-292.
36. Chiou, V.L. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors / V.L. Chiou, M. Burotto // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, N 31. – P. 3541-3543. doi:10.1200/JCO.2015.61.6870.
37. Corsello, S.M. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors / S.M. Corsello, A. Barnabei, P. Marchetti et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, N 4. – P. 1361-1375.

38. Cosaert, J. Platinum drugs in the treatment of non-small-cell lung cancer / J. Cosaert, E. Quoix // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 87, N 8. – P. 825-833.
39. Day, S.J. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicentre single-arm phase II study / S.J. Day, M. Maio, V. Chiarion-Sileni et al. // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, N 8. – P. 1712-1717.
40. Delbaldo, C. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis / C. Delbaldo, S. Michiels, N. Syz et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, N 4. – P. 470-484.
41. Detterbeck, F.C. The stage classification of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / F.C. Detterbeck, P.E. Postmus, L.T. Tanoue // *Chest.* – 2013. – Vol. 143, N 5. – P. 191-210.
42. Dong, H. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion / H. Dong, S.E. Strome, D.R. Salomao et al. // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8, N 8. – P. 793-800.
43. Dong, H. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion / H. Dong, G. Zhu, K. Tamada, L. Chen // *Nat. Med.* 1999. – Vol. 5, N 12. – P. 1365-1369.
44. Downey, R.G. Video-Assisted Thoracic Surgery for Lung Cancer Resection: A Consensus Statement of the International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2007 / R.G. Downey, D. [Cheng](#), K. [Kernstine](#) et al. // *Innovations (Phila).* – 2007. – Vol. 2, N 6. – P. 293-302.
45. Eigentler, T.K. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy / T.K. Eigentler, J. Hassel, C. Berking et al. // *Cancer Treat. Rev.* – 2016. – Vol. 45. – P. 7-18.
46. El-Khoueiry, A.B. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CA209-040 / A.B. El-Khoueiry, I. Melero, T.S. Crocenzi et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, Suppl.15. – Abstr. LBA101.

47. EMA. 21 May 2015. EMA/CHMP/444458/2015. Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report. Keytruda. International non-proprietary name:pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/0000. Note. – 160 p.

48. EMA. 21 May 2015. EMA/CHMP/392114/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report. Nivolumab-BMS. International non-proprietary name:NIVOLUMAB. Procedure No. EMEA/H/C/003840/0000. Note. – 108 p.

49. EMA. 23 April 2015. EMA/CHMP/76688/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report. Opdivo International non-proprietary name:nivolumab. Procedure No. MEA/H/C/003985/0000. Note. – 130 p.

50. European Medicines Agency: EMEA/H/C/002213-PSUSA /00009200/201409 – ipilimumab Product information 19/06/2015 Yervoy. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/ERAP_-_Product_information/human002213/WC500109299.pdf (8 November 2015, data last accessed), August 2015.

51. Fehrenbacher, L. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated nonsmall-cell lung cancer (POPLAR): a multicenter, open-label, phase 2 randomized controlled trial / L. Fehrenbacher, A. Spira, M. Ballinger et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, N 10030. – P. 1837-1846.

52. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // *Int. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 136, N 5. – P. 359-386.

53. Finn, O.J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer / O.J. Finn // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, Suppl. 8. – P. 6-9.

54. Garon, E.B. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer / E.B. Garon, N.A. Rizvi, R. Hui et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, N 21. – P. 2018-2028.

55. Garon, E.B. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial / E.B. Garon, T.E. Ciuleanu, O. Arrieta et al. // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, N 9944. – P. 665-673.
56. Gettinger, S.N. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer / S.N. Gettinger, L. Horn, L. Gandhi et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, N 18. – P. 2004-2012.
57. Good-Jacobson, K.L. PD-1 regulates germinal center B cell survival and the formation and affinity of long-lived plasma cells / K.L. Good-Jacobson, C. G. Szumilas, L. Chen et al. // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, N 6. – P. 535-542.
58. Govindan, R. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers / R. Govindan, L. Ding, M. Griffith et al. // *Cell*. – 2012. – Vol. 150, N 6. – P. 1121-1134.
59. Gridelli, C. Predictive biomarkers of immunotherapy for non-small cell lung cancer: results from an Experts Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology / C. Gridelli, A. Ardizzoni, M. Barberis et al. // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2017. – Vol. 6, N 3. – P. 373-386. doi:10.21037/tlcr.2017.05.09.
60. Gulley, J.L. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in advanced NSCLC patients: A phase 1b, open-label expansion trial in patients progressing after platinum-based chemotherapy / J.L. Gulley, D.R. Spigel, K. Kelly et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, Suppl. – Abstr. 8034.
61. Hellman, M.D. Smoking history and response to nivolumab in patients with advanced NSCLCs / M.D. Hellman, B.C. Creelan, K. Woo et al. // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25, Suppl. 4. – Abstr. 1229 PD.
62. Herbst, R.S. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients / R.S. Herbst, J.C. Soria, M. Kowanetz et al. // *Nature*. – 2014. – Vol. 515, N 7528. – P. 563-567.

63. Herbst, R.S. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial / R.S. Herbst, P. Baas, D.W. Kim et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, N 10027. – P. 1540-1550. doi:10.1016/S01406736(15)01281-7C.
64. Hiraoka, K. Concurrent infiltration by CD8+ T cells and CD4+ T cells is a favourable prognostic factor in non-small cell lung carcinoma / K. Hiraoka, M. Miyamoto, Y. Cho et al. // *Br. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 94, N 2. – P. 275-280.
65. Hodi, F.S. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma / F.S. Hodi, S.J. O'Day, D.F. McDermott et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363, N 8. – P. 711-723.
66. Hodi, F.S. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab / F.S. Hodi, W.-J. Hwu, R. Kefford et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, N 13. – P. 1510-1517. doi:10.1200/JCO.2015.64.0391.
67. Ishida, Y. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death / Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara, T. Honjo // *EMBO. J.* – 1992. – Vol. 11, N 11. – P. 3887-3895.
68. Janzic, U. PD-L1 Expression in Squamous-cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Lung / U. Janzic, T. Cufer, I. Kern et al. // *Radiol. Oncol.* – 2017. – Vol. 51, N 3. – P. 357-362. doi:10.1515/raon-2017-0037.
69. Jemal, A. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M.M. Center et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61, N 2. – P. 69-90.
70. Johnson, D.B. Survivorship in Immune Therapy: Assessing Chronic Immune Toxicities, Health Outcomes, and Functional Status among 37 Long-term Ipilimumab Survivors at a Single Referral Center / D.B. Johnson, D.L. Friedman, E. Berry et al. // *Cancer Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 3, N 5. – P. 464-469.
71. Joseph, R.W. Lichenoid dermatitis in three patients with metastatic melanoma treated with anti-PD-1 therapy / R.W. Joseph, M. Cappel, B. Goedjen et al. // *Cancer Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 3, N 1. – P. 18-22.

72. Kawai, O. Predominant infiltration of macrophages and CD8+ T cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV non-small cell lung cancer / O. Kawai, G. Ishii, K. Kubota et al. // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113, N 6. – P. 1387-1395.
73. Kelly, K. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial / K. Kelly, J. Crowley, P.A. Bunn Jr. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19, N 13. – P. 3210-3218.
74. Kirkwood, J.M. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy / J.M. Kirkwood, C. Bender, S. Agarwala et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, N 17. – P. 3703-3718.
75. Krenacs, T. Collagen XVII is expressed in malignant but not in benign melanocytic tumors and it can mediate antibody induced melanoma apoptosis / T. Krenacs, G. Kiszner, E. Stelkovic et al. // *Histochem. Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 138, N 4. – P. 653-667.
76. Kronbichler, A. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis / A. Kronbichler, D.R. Jayne, G. Mayer // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 45, N 3. – P. 346-368. <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12410>.
77. Kyi, C. Opportunistic infections in patients treated with immunotherapy for cancer / C. Kyi, M.D. Hellmann, J.D. Wolchok et al. // *J. Immunother. Cancer*. – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 19.
78. Le Chevalier, T. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non--small cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients / T. Le Chevalier, R. Arriagada, E. Quoix et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1991. – Vol. 83, N 6. – P. 417-423.
79. Le, D.T. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency / D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, N 26. – P. 2509-2520.
80. Loochtan, A.I. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer / A.I. Loochtan, M.S. Nickolich, L.D. Hobson-Webb // *Muscle. Nerve*. – 2015. – Vol. 52, N 2. – P. 307-308.

81. Mayor, M. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: current concepts and clinical trials / M. Mayor, N. Yang, D. Sterman et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2016. – Vol. 49, N 5. – P. 1324-1333.
82. Merrill, S.P. Early administration of infliximab for severe ipilimumab-related diarrhea in a critically ill patient / S.P. Merrill, P. Reynolds, A. Kalra et al. // *Ann. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 48, N 6. – P. 806-810.
83. Michot, J.M. Immunerelated adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review / J.M. Michot, C. Bigenwald, S. Champiat et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 54. – P. 139-148.
84. Min, L. Thyroid autoimmunity and ophthalmopathy related to melanoma biological therapy / L. Min, A. Vaidya, C. Becker // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164, N 2. – P. 303-307.
85. Minor, D.R. Infliximab in the treatment of anti-CTLA4 antibody (ipilimumab) induced immune-related colitis / D.R. Minor, K. Chin, M. Kashani-Sabet // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2009. – Vol. 24, N 3. – P. 321-325.
86. Naidoo, J. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies / J. Naidoo, D.B. Page, B.T. Li et al. // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26, N 12. – P. 2375-2391.
87. Okazaki, T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application / T. Okazaki, T. Honjo // *Int. Immunol.* – 2007. – Vol. 19, N 7. – P. 813-812.
88. Ota, K. Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer / K. Ota, K. Azuma, A. Kawahara et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21, N 17. – P. 4014-4021.
89. Pages, C. Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab / C. Pages, J.M. Gornet, G. Monsel et al. // *Melanoma Res.* – 2013. – Vol. 23, N 3. – P. 227-230.
90. Pan, Z.K. Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand1 (PD-L1) expression in patients with non-small cell lung cancer: a

meta-analysis / Z.K. Pan, F. Ye, X. Wu et al. // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – Vol. 7, N 3. – P. 462-470.

91. Pardoll, D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy / D.M. Pardoll // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 12, N 4. – P. 252-264.

92. Pasetto, L.M. The development of platinum compounds and their possible combination / L.M. Pasetto, M.R. D'Andrea, A.A. Brandes et al. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2006. – Vol. 60, N 1. – P. 59-75.

93. Patnaik, A. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients With Advanced Solid Tumors / A Patnaik, S.P. Kang, D. Rasco et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 21, N 19. – P. 4286-4293.

94. Patnaik, A.M. Phase 1 study of pembrolizumab (pembro; MK-3475) plus ipilimumab (IPI) as second-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): KEYNOTE-021 cohort D / A.M. Patnaik, M.A. Socinski, M.A. Gubens et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, Suppl. 15. – Abstr. 8011.

95. Pennell, N.A. Understanding the Rationale for Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer / N.A. Pennell // *Semin Oncol.* – 2015. – Vol. 42, Suppl. 2. – P. 3-10.

96. Petersen, R.P. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients / R.P. Petersen, M.J. Campa, J. Sperlazza et al. // *Cancer.* – 2006. – Vol. 107, N 12. – P. 2866-2872.

97. Postow, M.A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects / M.A. Postow // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* – 2015. – Vol. 35. – P. 76-83.

98. Powles, T. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer / T. Powles, J.P. Eder, G.D. Fine et al. // *Nature.* – 2014. – Vol. 515, N 7528. – P. 558-562.

99. Ramnath, N. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd edition: American College of Chest

Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / N. Ramnath, T.J. [Dilling](#), L.J. [Harris](#) et al. // Chest. – 2013. – Vol. 143, Suppl. 5. – P. 314-340.

100. Reck, M. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer / M. Reck, D. Rodríguez-Abreu, A.G. Robinson et al. // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375, N 19. – P. 1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774.

101. Ribas, A. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab / A. Ribas, F.S. Hodi, M. Callahan et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368, N 14. – P. 1365-1366.

102. Riley, J.L. PD-1 signaling in primary T cells / J.L. Riley // Immunol. Rev. – 2009. – Vol. 229, N 1. – P. 114-125.

103. Rizvi, N.A. Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) / N.A. Rizvi, J.R. Brahmer, S.I. Ou et al. // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33, Suppl.15. – Abstr. 8032.

104. Rizvi, N.A. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC / N.A. Rizvi, L.Q. Chow, H. Boghaei et al. // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32, Suppl. 15. – Abstr. 8022.

105. Rizvi, N.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer / N.A. Rizvi, M.D. Hellmann, A. Snyder et al. // Science. – 2015. – Vol. 348, N 6230. – P. 124-128.

106. Rizvi, N.A. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial / N.A. Rizvi, J. Mazieres, D. Planchard et al. // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16, N 3. – P. 257-265.

107. Robert, C. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma / C. Robert, L. Thomas, I. [Bondarenko](#) et al. // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, N 26. – P. 2517-2526.

108. Robert, C. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation / C. Robert, G.V. Long, B. [Brady](#) et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, N 4. – P. 320-330.
109. Robert, C. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma / C. Robert, J. Schachter, G.V. Long et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, N 26. – P. 2521-2532.
110. Ryder, M. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution / M. Ryder, M. Callahan, M.A. Postow et al. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2014. – Vol. 21, N 2. – P. 371-381.
111. Schiller, J.H. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer / J.H. Schiller, D. Harrington, C.P. Belani et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, N 2. – P. 92-98.
112. Segal, N.H. Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody / N.H. Segal, S.J. Antonia, J.R. Brahmer et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, Suppl. 5s. – Abstr. 3002.
113. Shimizu, K. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T cells are correlated with cyclooxygenase-2 expression and are associated with recurrence in resected non-small cell lung cancer / K. Shimizu, M. Nakata, Y. Hirami et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5, N 5. – P. 585-590.
114. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65, N 1. – P. 5-29.
115. Spain, L. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors / L. Spain, S. Diem, J. Larkin // *Cancer Treat. Rev.* – 2016. – Vol. 44. – P. 51-60. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001>.
116. Sznol, M. Key issues in the management of gastrointestinal immune-related adverse events associated with ipilimumab administration / M. Sznol, M.K. Callahan et al. // *Commun. Oncol.* – 2013. – Vol. 10. – P. 351-358.

117. Sznol, M. Antagonist antibodies to PD-1 and B7H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer response / M. Sznol, L. Chen // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19, N 19. – P. 5542.
118. Tabchi, S. Immune-mediated respiratory adverse events of checkpoint inhibitors / S. Tabchi, C. Messier, N. Blais // *Curr. Opin. Oncol.* – 2016. – Vol. 28, N 4. – P. 269-277.
119. Tanoue, L.T. New TNM classification for nonsmall-cell lung cancer / L.T. Tanoue, F.C. Detterbeck // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2009. – Vol. 9, N 4. – P. 413-423.
120. Tarhini, A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management / A. Tarhini // *Scientifica (Cairo)*. – 2013. – 2013:857519. doi: 10.1155/2013/857519.
121. Teply, B.A. Identification and management of toxicities from immune checkpoint-blocking drugs / B.A. Teply, E.J. Lipson // *Oncology (Williston Park)*. – 2014. – Vol. 28, Suppl. 3. – P. 30-38.
122. Topalian, S.L. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer / S.L. Topalian, F.S. Hodi, J.R. Brahmer et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, N 26. – 2443-2454.
123. Wang, D. Cellular processing of platinum anticancer drugs / D. Wang, S.J. Lippard // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2005. – Vol. 4, N 4. – P. 307-320.
124. Weber, J. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma / J. Weber, J.A. Thompson, O. Hamid et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, N 17. – P. 5591-5598.
125. Weber, J.S. Safety profile of nivolumab (NIVO) in patients with advanced melanoma (MEL): a pooled analysis / J.S. Weber, S.J. Antonia, S.L. Topalian et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, Suppl. – Abstr. 9018.
126. Weber, J.S. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a

randomised, controlled, open-label, phase 3 trial / J.S. Weber, S.P. D'Angelo, D. Minor et al. // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, N 4. – P. 375-384.

127. Weber, J.S. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma / J.S. Weber, R. Dummer, V. de Pril et al. // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119, N 9. – P. 1675-1682.

128. Weber, J.S. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naive melanoma / J.S. Weber, R.R. Kudchadkar, B. Yu et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, N 34. – P. 4311-4318.

129. Weber, J.S. Toxicities of immunotherapy for the practitioner / J.S. Weber, J.C. Yang, M.B. Atkins, M.L. Disis // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, N 18. – P. 2092-2099.

130. Weiss, J.M. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC / J.M. Weiss, T.E. Stinchcombe // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18, N 8. – P. 947-953.

131. Wilgenhof, S. Anti-CTLA-4 antibody-induced Guillain-Barre syndrome in a melanoma patient / S. Wilgenhof, B. Neyns // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22, N 4. – P. 991-993.

132. Wolchok, J.D. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, doseranging study / J.D. Wolchok, B. Neyns, G. Linette et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, N 2. – P. 155-164.

133. Wolchok, J.D. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria / J.D. Wolchok, A. Hoos, S. O'Day et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, N 23. – P. 7412-7420.