

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра онкологии

Т.В. Костецкая А.Г. Жуковец

**ТАРГЕТНЫЕ ИММУНОПРЕПАРАТЫ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2021

УДК 616-006.6-085.277(075.9)

ББК 56.6я73

К 72

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
от 28.12.2020 (протокол № 8)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере
дополнительного образования взрослых по профилю образования
«Здравоохранение» от 22 марта 2021 года (протокол № 1)

Авторы:

Костецкая Т.В., доцент кафедры онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Жуковец А.Г., заведующий кафедрой онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

Рецензенты:

Ермаков Н.Б., начальник отдела клинических испытаний ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», кандидат медицинских наук

Кафедра онкологии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Костецкая, Т.В.

К 72

Таргетные иммунопрепараты в клинической онкологии :
учеб.-метод, пособие / Т.В. Костецкая, А.Г. Жуковец. – Минск. :
БелМАПО, 2021. – 42 с.

ISBN 978-985-584-584-4

В учебно-методическом пособии изложены принципы иммунотерапии в онкологии, приведены особенности оценки эффективности иммунотерапии и лечения иммуноопосредованных реакций. Материал представлен в соответствии с современными представлениями онкологической науки и практики по данной проблеме.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Онкология», «Онкохирургия»; повышения квалификации врачей-онкологов, врачей-онкохирургов, врачей-радиологов.

УДК 616-006.6-085.277(075.9)

ББК 56.6я73

ISBN 978-985-584-584-4

© Костецкая Т.В., Жуковец А.Г., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ.....	4
ИММУННЫЙ НАДЗОР И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ.....	7
РОЛЬ ИММУНОТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.....	10
CTLA-4 ингибиторы.....	11
PD-L1 ингибиторы.....	12
РЕЗУЛЬТАТЫ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ИММУНОТЕРАПИИ.....	19
БИОМАРКЕРЫ ВЛИЯНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	21
ФЕНОМЕН ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ.....	22
ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ.....	26
Факторы риска иммунотоксичности.....	35
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ ЗА ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИММУНОТОКСИЧНОСТИ.....	36
Общие принципы терапии иНЯ (RUSSCO, 2019).....	38
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	40

ВВЕДЕНИЕ

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 2 часа

Успехи современной лекарственной противоопухолевой терапии позволяют многим онкологическим пациентам жить с признаками различной биологической активности той или иной опухолевой болезни. Возникновение в процессе лекарственного лечения вторичной резистентности к цитостатикам снижает эффективность последующих курсов химиотерапии и создает угрозу повторного рецидива заболевания. Разработка нового вида эффективного узконаправленного противоопухолевого лечения, который заключается в реализации возможности модулировать противоопухолевый иммунитет онкологических пациентов, создает дополнительные возможности продления ремиссии заболевания. Иммунотерапия активно завоевывает свои позиции в клинической онкологии. Она не обладает органотропностью к определенным видам злокачественных опухолей, поскольку воздействует на универсальные механизмы иммунной системы пациента. Избранная эффективность иммунотерапии установлена прежде всего для тех злокачественных опухолей, клетки которых «перегружены» генетическими мутациями. Известные в настоящее время иммуноонкологические препараты по своей природе являются человеческими моноклональными антителами. Установлено, что иммунотерапия эффективна в тех случаях, когда противоопухолевый иммунный ответ сохранен, но заблокирован. В клинической практике выявлено, что эти лекарственные средства эффективны в ограниченном числе случаев – всего 10-30%. Но одна из важных отличительных особенностей заключается в том, что если на иммунотерапию возник лечебный ответ, то он часто является очень длительным. В настоящее время наблюдается значительный рост интереса к использованию в клинической практике ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (анти-CTLA4, анти-PD1/PD-L1). Данные препараты применяются при лечении меланомы, рака легкого и почки, гепатоцеллюлярного рака и других опухолей (перечень нозологий постоянно расширяется). Проводятся исследования по комбинированному применению иммуноонкологических препаратов с химиотерапией и таргетной терапией. У большинства практикующих онкологов пока нет опыта использования иммунопрепаратов в клинической практике. Необходимая информация нашла отражение в данном учебно-методическом пособии.

Цель занятия:

- ознакомить слушателей с информацией по проблемам иммуноонкологии;
- ознакомить слушателей с возможностями иммунотерапии в лечении определенных видов злокачественных опухолей и характеристикой основных иммунопрепаратов;
- ознакомить слушателей с общими аспектами многообразия проявлений иммуноопосредованных нежелательных явлений;
- представить слушателям рекомендации по контролю за реакциями иммунотоксичности при применении иммуноонкологических препаратов.

Задачи занятия: в результате изучения данного учебного материала каждый слушатель должен знать:

- механизм действия ингибиторов иммунных контрольных точек (анти-CTLA4, анти-PD1/анти-PD-L1);
- основные иммуноонкологические препараты и спектр их применения;
- возможности комбинированного применения иммунопрепаратов и цитостатиков;
- особенности и критерии оценки терапевтического ответа солидных опухолей при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек;
- наиболее часто развивающиеся иммуноопосредованные нежелательные явления;
- методы мониторинга проявлений иммунотоксичности;
- факторы риска возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений;
- рекомендации по контролю за проявлениями реакций иммунотоксичности.

К завершению занятия слушатель должен уметь:

- оценивать эффективность лечения солидных опухолей с использованием системы оценки ответа на лечение irRC (immune-related Response Criteria);
- определять возникновение и тип иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациента;
- проводить дифференциальную диагностику иммуноопосредованных нежелательных явлений с определенными соматическими заболеваниями;
- четко формулировать тип побочной реакции и план ее устранения;
- обосновать показания либо к продолжению иммунотерапии, либо к приостановлению иммунотерапии.

Требования к исходному уровню знаний

Для полноценного усвоения данной темы целесообразно просмотреть теоретический материал по лекарственному лечению местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого, меланомы, почечно-клеточного рака, уротелиального рака.

Ознакомиться с показаниями для назначения иммуноонкологических препаратов при злокачественных новообразованиях.

Контрольные вопросы

1. Какой механизм объясняет концепция «иммунного редактирования» рака?
2. В чем заключаются основные возможности иммунотерапии?
3. В чем отличие иммунотерапии от классической химиотерапии и таргетной терапии?
4. Роль ингибиторов иммунных контрольных точек CTLA4 и PD-1 в терапии злокачественных новообразований.
5. Возможные предикторы клинического ответа на иммунотерапию.
6. Наиболее опасные иммуноопосредованные нежелательные явления.
7. Какой промежуток времени от начала иммунотерапии принято считать пограничной зоной в отношении начала диагностики нежелательных явлений иммунотерапии?
8. Какой вид иммуноопосредованных нежелательных явлений является наиболее частым и характерным для всех известных иммунопрепаратов?
9. В чем состоит отличие иммуноопосредованных нежелательных явлений при лечении анти-PD-1 препаратами?
10. Какой вид иммуноопосредованной токсичности является наиболее частым при иммунотерапии меланомы?
11. Для каких типов иммунопрепаратов наиболее характерна гастроинтестинальная иммуноопосредованная токсичность?
12. Перечислите особые факторы риска возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Содержание занятий

Теоретическая часть материала будет реализована в лекционном зале и включает рассмотрение следующих вопросов:

1. Основная задача иммунологического надзора в организме.
2. Концепция «иммунного редактирования» рака и мишени для иммунотерапии.
3. Иммунотерапевтические противоопухолевые агенты.
4. Биомаркеры как предикторы клинического ответа на иммунотерапию онкологических пациентов.
5. Результаты клинических исследований с иммунотерапевтическими агентами.
6. Рассмотрение возможных вариантов назначения иммунотерапии.
7. Объяснение и значение феномена псевдопрогрессии.
8. Принципы предварительного отбора онкологических пациентов для назначения иммунотерапии.
9. Общие аспекты проявления иммуноопосредованных нежелательных явлений.
10. Факторы риска возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений.
11. Рассмотрение рекомендаций по контролю за возникновением иммунотоксичности.

В конце занятия планируется провести оценку уровня теоретической подготовки по данной теме.

ИММУННЫЙ НАДЗОР И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Издавна велись научные изыскания, посвященные определению роли иммунной системы в развитии различных злокачественных опухолей. Накопленная информация привела к созданию в конце 50-х гг. XX века Льюисом Томасом (Thomas L.) и Фрэнком Макфарлейн Бёрнетом (Burnet F.) теории «иммунотолерантности и иммунного надзора». Представление об иммунологическом надзоре – не более чем предположение, гипотеза, ибо абсолютных доказательств правильности этой концепции пока не существует. Имеется ряд фактов, как подтверждающих эту гипотезу, так и противоречащих ей. Тем не менее она оказалась чрезвычайно плодотворной и вызвала к жизни множество экспериментов, поставленных с целью как подтвердить ее, так и опровергнуть. Концепция иммунологического надзора, выдвинутая лауреатом Нобелевской премии Ф. Бернетом, является одним из важнейших положений современной иммунологии. По современным представлениям одной из основных, если не главной, функций иммунной системы является иммунологический надзор, то есть способность распознавать и отторгать измененные, чаще всего в результате генетических мутаций, клетки собственного организма. Центральной мишенью для механизмов, обеспечивающих иммунологический надзор, являются опухолевые клетки. В целом, иммунологический надзор осуществляет контроль за генетическим постоянством внутренней среды организма на протяжении жизни каждого индивидуума. Основной клеткой, осуществляющей иммунный надзор, он назвал Т-лимфоцит. Ф. Бернет считал клиническим доказательством своей правоты то обстоятельство, что наблюдаемое после пересадки почек и других органов учащение возникновения злокачественных опухолей связано с массивной иммунодепрессивной терапией против отторжения пересаженных органов. В последующие годы клинические наблюдения за пациентами, перенесшими по жизненным показаниям трансплантацию внутренних органов, выявили возрастание в 4-10 раз частоты возникновения неходжкинских лимфом на фоне лекарственной иммуносупрессии по поводу трансплантации почки и 40-кратное увеличение развития других злокачественных опухолей после комплексных трансплантаций органов. Кроме того, отмечено многократное увеличение риска возникновения различных опухолей при первичном иммунодефиците ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако, нельзя считать правильным утверждение, будто только иммуносупрессия способствует резкому увеличению частоты развития злокачественных опухолей. Оказалось, что сами по себе иммуносупрессоры вызывают лишь умеренное

увеличение частоты развития опухолей или вовсе не оказывают действия. Резкое ускорение роста опухолей наблюдается, как правило, при сочетании иммунодепрессии и пересадок органов.

Представлению об особой роли Т-лимфоцитов в механизме противоопухолевого иммунитета противоречат также многочисленные данные о важном значении для этого процесса макрофагов и недавно обнаруженных, так называемых, естественных киллерных клеток (англ. Natural killer cells, NK cells). Первые могут избирательно уничтожать аллогенные и сингенные опухолевые клетки. НК-клетки, способные реагировать против клеток злокачественных опухолей - лимфом, отличаются от Т- и В-лимфоцитов. Предполагают, будто они играют центральную роль в иммунологическом надзоре. Установлено, что при введении опухолевых клеток *in vivo* количество НК-клеток резко увеличивается. Они почти немедленно – значительно быстрее, чем Т-лимфоциты – реагируют против чужеродных клеток и антигенов. Поэтому можно считать, что иммунологический надзор (если он существует) обеспечивается по меньшей мере реакцией двух типов клеток: НК-клетками и Т-лимфоцитами. При этом опухоли, ускользающие от действия естественных клеток-киллеров, подвергаются атаке Т-лимфоцитов.

В конце XX века в области экспериментальной иммунологии случились два независимых открытия, положивших начало развитию нового направления в лечении онкологических пациентов. В 1992 г. Тасуку Хондзё (Tasuku Honjo) из университета в Киото открыл антиген PD-1(белок программируемой клеточной смерти) на поверхности Т-лимфоцитов и установил его способность подавлять иммунный ответ. В 1995 году Джеймс П. Эллисон (James P. Allison) из Калифорнийского университета открыл и описал антиген цитотоксических Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4). Оба открытия были удостоены в 2018 г. Нобелевской премии по медицине. Они позволили создать концепцию «иммунного редактирования» рака, которая объясняет механизмы ускользания опухоли от ответной иммунной реакции организма. Установлено, что опухолевая клетка для «ускользания» от иммунного надзора либо уменьшает, либо блокирует экспрессию атипичных антигенов на своей поверхности. В качестве антигенов опухолевая клетка секретирует цитокины (TGF-трансформирующий фактор роста, ИЛ-10, VEGF-фактор роста эндотелия сосудов), которые ингибируют функцию Т-эффекторов и НК-клеток. Иммунная активность Т-лимфоцитов контролируется посредством иммунных контрольных точек (CTLA4 и PD-1), «включающих и выключающих» иммунные реакции. Опухоль уклоняется от иммунного

надзора с использованием путей, опосредованных этими иммунными контрольными точками.

CTLA4 (CD 152) антиген цитотоксических Т-лимфоцитов-4 – это главный негативный регулятор Т-клеточной активности, которая в норме, т.е., без наличия опухоли в организме состоит в предотвращении аутоиммунного ответа и воспаления. Активен в начальную фазу иммунного ответа на антиген (в лимфоузлах) и представлен нативными CD4+ и CD8+ Т-клетками.

PD-1 (CD 279) – это ингибитор пролиферации Т-клеток в тканях. Его физиологическая роль состоит в ограничении аутоиммунитета и ограничении повреждения тканей в ходе воспаления. PD-1 в основном регулирует эффекторную фазу Т-клеточного иммунного ответа за счет активированных в периферических тканях Т-клеток, В-клеток и NK-клеток. PD-1 – это основной «агент» иммунного противостояния в пределах опухолевого микроокружения. Лиганды PDL-1 и PDL-2 могут избыточно экспрессироваться на поверхности опухолевых клеток. Это лиганды к PD-1, который находится на поверхности Т-лимфоцита. Связывание лигандов PDL-1 и PDL-2 с ингибирующим рецептором PD-1, т.е., его инактивация, происходит на поверхности опухолевых клеток. Таким образом, современное представление о механизме уклонения опухолевой клетки от иммунного надзора трактуется как совокупность следующих этапов: утрата опухолевыми клетками специфических антигенов на своей поверхности; секреция иммуносупрессивных цитокинов и привлечение иммуносупрессивных клеток; использование сигнальных путей, опосредованных иммунными контрольными точками CTLA4 и PD-1. Сигналы поступают как от опухолевых клеток, так и от иммунокомпетентных клеток (дендритные клетки, тканевые макрофаги, лимфоциты). Взаимодействие PD-1 на активированных Т-лимфоцитах с его лигандами (PDL-1и PDL-2) приводит к постепенному истощению Т-клеток, т.е., к ингибированию местного противоопухолевого Т-клеточно-опосредованного иммунного ответа. Блокада сигнала, опосредованного PD-1 с его лигандами PDL-1и PDL-2, позволяет иммунной системе атаковать опухоль.

РОЛЬ ИММУНОТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Иммунотерапия в отличие от других видов лечения использует собственные возможности иммунной системы пациента для уничтожения опухолевых клеток. По сути – это метод фармакологической стимуляции противоопухолевого иммунного надзора, приводящий к модуляции иммунного ответа и к проявлению таких специфических свойств иммунной системы как *специфичность* (гарантированное узнавание антигена), *адаптируемость* (основана на генетических и молекулярно-биологических изменениях), *память* (обеспечивает длительный иммунный ответ даже после прекращения иммунотерапии). Эффект иммунотерапии реализуется посредством опухолевого микроокружения, которое представляет собой комплекс взаимодействий различных клеток. На рост опухоли могут оказывать влияние эффекторные лимфоциты, макрофаги, супрессорные клетки, фибробласты стромы, различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток. В регуляции противоопухолевого иммунного ответа участвует также огромное количество иммуногенных и иммуносупрессивных цитокинов.

В фокусе современных исследований находятся молекулы CTLA-4 и PD-1, которые функционируют на разных этапах противоопухолевого иммунного ответа. CTLA-4 (CD152) ослабляет активацию наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти в лимфоидных органах, в то время как молекула PD-1 (CD279) вовлечена в модуляцию Т-клеточной активности в завершающую фазу иммунного ответа в периферических тканях, в том числе в опухоли, путем взаимодействия со специфическими лигандами PD-L1 (B7-H1, или CD274) и PD-L2 (B7-DC, или CD273) (D.M. Pardoll, 2012).

Блокада рецептора CTLA-4 позволяет увеличивать противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Однако на Т-лимфоците существует рецептор программированной смерти PD, и опухоль экспрессирует лиганд для этого рецептора. На сегодняшний день известны лиганды двух типов – PD-L1 и PD-L2. Если рецептор на Т-лимфоците встречается с лигандом, лимфоцит утрачивает эффекторную функцию и способность разрушать опухоль. Можно заблокировать либо рецептор на Т-лимфоците с помощью моноклонального антитела к CTLA-4 (в настоящее время с этой целью используются препараты ипилимумаб и тремелиумаб), либо лиганд на опухоли с помощью моноклональных антител к PD-1 – препаратов ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, которые блокируют рецептор PD-1.

Многообещающим направлением иммунотерапии является устранение избирательной супрессии специфического клеточного иммунного ответа в опухолевом микроокружении путем блокирования взаимодействия в системе PD-1/PD-L1 и PD-1/PD-L2. Таким образом, злокачественные опухоли, использующие экспрессию молекул PD-L1 и PD-L2 для выживания путем уклонения от иммунного ответа, являются потенциальными мишенями для моноклональных антител к PD-1, обеспечивающих нечувствительность периферических цитотоксических Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, к иммуносупрессивному влиянию опухоли через молекулы PD-L1 и PD-L2. При этом стоит отметить, что блокирование взаимодействия PD-1/PD-L1 путем связывания молекулы PD-L1 позволяет не только восстановить активность Т-лимфоцитов, но и сохранить периферический иммунный гомеостаз, поддерживая PD-1/PD-L2 взаимосвязь.

Первыми разработанными иммунотерапевтическими агентами для лечения солидных опухолей являются антиCTLA-4 антитело (препарат ипилимумаб) и два анти PD-1 антитела (препараты ниволумаб и пембролизумаб). Все названные иммунопрепараты обладают разными механизмами действия, но в итоге блокируют супрессорное влияние опухоли на иммунную систему. Благодаря научным изысканиям установлено, что раковые клетки в прямом контакте взаимодействуют с Т-лимфоцитами через их рецепторы CTLA-4, PD-1 и PD-L1, вызывая таким образом подавление иммунной защиты.

CTLA-4 ингибиторы

ИПИЛИМУМАБ является рекомбинантным человеческим моноклональным антителом, связывающимся с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4). Ипилимумаб представляет собой иммуноглобулин G1 каппа (IgG1к), который производится методом генной инженерии на выделенной культуре клеток млекопитающих.

Ипилимумаб рекомендован для клинической практики на основе III фазы клинических испытаний, в результате которой было показано увеличение выживаемости пациентов с метастатической меланомой: 2 года были живы 24% по сравнению с 14% пациентов, леченных пептидной вакциной. Рекомендуются для монотерапии неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых и детей старше 12 лет. Может применяться в комбинации с ниволумабом, а также в качестве адьювантного

лечения после хирургического удаления меланомы кожи толщиной более 1 мм с поражением регионарных лимфатических узлов.

По данным ряда клинических исследований применение ипилимумаба в сочетании с ниволумабом может быть обосновано:

- при лечении пациентов с прогрессирующей почечно-клеточной карциномой низкого риска, ранее нелеченной;
- при лечении метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации (dMMR), прогрессирующего после лечения фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом;
- при лечении пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, которые ранее получали сорафениб.

Дальнейшее одобрение этих и других показаний зависит от заключительной оценки клинической пользы. Дозы, интервалы между введениями и продолжительность курса лечения устанавливаются в соответствии с разрабатываемыми схемами лечения.

ТРЕМЕЛИМУМАБ в апреле 2015 года FDA определило препарат как орфанный. В отличие от ипилимумаба, тремелимумаб является специфическим антителом класса IgG2 человека. Тремелимумаб исследуется на предмет эффективности, переносимости и безопасности при лечении различных видов рака, в том числе в виде комбинированного лекарственного лечения. Рекомендуется для монотерапии во второй или третьей линии лечения пациентов с нерезектабельной злокачественной мезотелиомой.

PD-L1 ингибиторы

НИВОЛУМАБ является человеческим моноклональным антителом, предназначенным блокировать взаимодействие между рецептором программной клеточной смерти PD-1 и его лигандами (PD-L1 PD-L2). Ниволумаб представляет собой иммуноглобулин G4 (IgG4). Ниволумаб потенцирует иммунный ответ, что приводит к уменьшению роста опухоли. Комбинированное применение ниволумаба (анти-PD-1) и ипилимумаба (анти-CTLA-4) усиливает активацию Т-клеток за счет двойной блокады.

В 2016 г. ниволумаб был зарегистрирован в качестве лекарственного средства монотерапии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой.

Показания для применения (2020), основанные на данных клинических исследований:

- неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF (монотерапия или в комбинации с ипилимумабом);

- адьювантная терапия пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF;
- местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после предшествующей химиотерапии;
- монотерапия метастатического мелкоклеточного рака легкого с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной линии терапии;
- монотерапия распространенного почечно-клеточного рака после предшествующей антиангиогенной терапии;
- монотерапия (или в комбинации с ипилимумабом) распространенного почечно-клеточного рака с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не леченного;
- монотерапия рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина у взрослых после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей аутологичную трансплантацию стволовых клеток;
- монотерапия рецидивного или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи с прогрессированием после платиносодержащей химиотерапии;
- монотерапия (или в комбинации с ипилимумабом) метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSHI) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана;
- местнораспространенная неоперабельная или метастатическая уротелиальная карцинома после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 мес. после неоадьювантной или адьювантной платиносодержащей химиотерапии;
- гепатоцеллюлярный рак после терапии сорафенибом;
- «терапии спасения» местнораспространенного и метастатического рака желудка.

ПЕМБРОЛИЗУМАБ – гуманизированное моноклональное антитело, которое селективно блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2. Пембролизумаб является иммуноглобулином изотипа IgG4 каппа (IgG4к). Лекарственное средство представляет собой высокоаффинное антитело к PD-1 рецептору, при ингибировании которого осуществляется двойная блокада сигнального пути PD-1, включающего лиганды PD-L1

и PD-L2 на опухолевых или антигенпрезентирующих клетках. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и, таким образом, реактивирует противоопухолевый иммунитет. В 2015 г. пембролизумаб одобрен Еврокомиссией для лечения меланомы. Пембролизумаб стал первым противоопухолевым препаратом, разрешённым FDA для лечения разнообразных опухолей на основании не типа опухоли и ее локализации, а на наличии общего биомаркера.

Показания для применения (2020), основанные на данных клинических исследований:

- неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых пациентов (монотерапия или в комбинации с ипилимумабом);

- адьювантная терапия пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения;

- первая линия лечения метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, при отсутствии мутаций EGFR или ALK (в комбинации с химиотерапией препаратами платины и пеметрекседом);

- первая линия лечения метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (в комбинации с карбоплатином и либо паклитакселом, либо наб-паклитакселом (paclitaxel protein-bound));

- монотерапия в первой линии лечения немелкоклеточного рака легкого с экспрессией опухоли PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$], а также (без мутаций EGFR или ALK) при III стадии, когда пациенты не являются кандидатами для хирургического лечения или химиолучевой терапии или с наличием метастазов;

- монотерапия метастатического неплоскоклеточного рака легкого с положительной экспрессией PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$] с прогрессированием на фоне или после платиносодержащей химиотерапии (при наличии мутаций EGFR или ALK пациенты должны получить соответствующую специфическую терапию до лечения пембролизумабом);

- монотерапия метастатического мелкоклеточного рака легкого с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной линии терапии;

- метастатический или нерезектабельный и рецидивный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с препаратами платины и 5-флуороурацилом);

- монотерапия в первой линии лечения метастатического или нерезектабельного и рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи с

экспрессией опухолью PD-L1 [комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1];

- монотерапия рецидивного или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи с прогрессированием;

- монотерапия рефрактерной классической лимфомы Ходжкина у взрослых и детей или в случае рецидива заболевания после 3-х и более линий системной терапии;

- монотерапия рефрактерной первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы у взрослых и детей или в случае рецидива заболевания после 2-х и более линий системной терапии (не рекомендуется для лечения пациентов нуждающихся в срочной циторедуктивной терапии);

- местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома, при невозможности проведения химиотерапии, включающей цисплатин;

- местнораспространенная или метастатическая уротелиальная карцинома с прогрессированием в течение или после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 мес. после неoadьювантной или адьювантной платиносодержащей химиотерапии;

- BCG-невосприимчивый немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (группы высокого риска) с карциномой *in situ*, а также папиллярными опухолями или без них (при невозможности и отказе пациента от цистэктомии);

- нерезектабельная или метастатическая солидная опухоль (с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSHI) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) при прогрессировании после ранее проведенного лечения и отсутствии приемлемых альтернативных опций лечения, а также при прогрессировании колоректального рака после лечения с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана;

- рецидивирующая местнораспространенная или метастатическая аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с положительной экспрессией PD-L1 [комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1] с прогрессированием на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии, включая химиотерапию фторпиримидинами и препаратами платины, а также, при необходимости, таргетной терапии препаратами анти-HER2/neu;

- рецидивирующий местнораспространенный или метастатический рак плоскоклеточный рак пищевода с экспрессией опухолью PD-L1

[комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 10] с прогрессированием после не менее одной линии системной терапии;

- рецидивирующий или метастатический рак шейки матки с прогрессированием заболевания на фоне или после химиотерапии с экспрессией опухоли PD-L1 [комбинированный показатель позитивности (CPS) ≥ 1];

- гепатоцеллюлярный рак после терапии сорафенибом;

- монотерапия местнораспространенной и метастатической карциномы Меркеля;

- первая линия лечения распространенного почечно-клеточного рака (в комбинации с акситинибом);

- распространенный рак эндометрия (без микросателлитной нестабильности или дефицита репарации ошибок репликации ДНК) при прогрессировании заболевания после предшествующей системной терапии и невозможности хирургического лечения или облучение (в комбинации с ленватинибом).

АТЕЗОЛИЗУМАБ – является гуманизированным моноклональным антителом из класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Таким образом, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета. Атезолизумаб не затрагивает взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом PD-L2.

Показания для применения (2020), основанные на данных клинических исследований:

- местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли (при невозможности лечения цисплатином);

- местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак при невозможности проведения любой платиносодержащей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;

- местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак у пациентов с прогрессированием заболевания в ходе или после окончания любой платиносодержащей химиотерапии или в течение 12 мес. после неoadъювантной или адъювантной химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;

- местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак в первой линии терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1 (в комбинации с платиносодержащей химиотерапией);

- метастатический немелкоклеточный рак легкого с наличием экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ на клетках опухоли или при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 10\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли, при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации, в первой линии терапии;

- местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после предшествующей химиотерапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;

- комбинированная терапия метастатического неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого независимо от уровня экспрессии PD-L1;

- метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии;

- метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого в комбинации с наб-паклитакселом (паклитаксел, связанный с альбумином, введение которого не сопровождается премедикацией) и карбоплатином в первой линии терапии при отсутствии EGFR или ALK геномной опухолевой мутации;

- лечение распространенного мелкоклеточного рака легкого в комбинации с карбоплатином и этопозидом в первой линии терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1;

- комбинированная терапия неоперабельного местнораспространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы в первой линии терапии в комбинации с наб-паклитакселом при наличии экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$ на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли;

- неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома у пациентов без предшествующей системной терапии независимо от уровня экспрессии PD-L1 (в комбинации с бевацизумабом);

- неоперабельная или метастатическая меланома у взрослых пациентов с BRAFV600 мутацией в комбинации с препаратами Котеллик® и Зелбораф® независимо от уровня экспрессии PD-L1.

ДУРВАЛУМАБ – является полностью человеческим, высокоаффинным моноклональным антителом, иммуноглобулином G1 каппа (IgG1K), которое селективно блокирует взаимодействие PD-L1 с PD-1 или CD80 (B7.1), при

этом не затрагивая взаимодействие между PD-1 и PD-L2. Дурвалумаб не индуцирует антителозависимую клеточную цитотоксичность. Селективная блокада взаимодействий между PD-L1 и PD-1 и PD-L1 и CD80 приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа, который может привести к элиминации опухоли. Препарат рекомендован для лечения нерезектабельного местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого у взрослых пациентов, у которых не выявлено прогрессирование заболевания после курсов платиносодержащей химиотерапии и местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы в качестве второй линии лечения после платиносодержащей химиотерапии.

АВЕЛУМАБ – представляет собой человеческий иммуноглобулин G1 (IgG1), моноклональное антитело, направленное против лиганда программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1). Кроме того, предполагается, что за счет особенностей строения Fc-региона антитела препарат приводит к усилению врожденного иммунитета организма и антитело-зависимой цитотоксичности. Препарат рекомендован для монотерапии метастатической карциномы Меркеля, местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы (вторая линия терапии после платиносодержащей химиотерапии). Согласно результатам исследований более высокий уровень ответа на авелумаб наблюдался у пациентов с уротелиальной карциномой и PD-L1-положительными опухолями.

Несмотря на пока относительно небольшой список препаратов, блокирующих контрольные точки иммунного ответа, ожидается дальнейшее расширение области их применения. В целом иммунотерапия поднимает кривую выживаемости на 5-30% при проведении лечения пациентам с генерализованным процессом ряда морфологических форм опухолей.

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ИММУНОТЕРАПИИ

Многочисленные дискуссии по поводу очередности назначения химиотерапии и иммунотерапии поднимают вопрос о повторном назначении химиотерапии после иммунотерапии. Результаты нескольких крупных клинических исследований утвердительно отвечают на этот вопрос и показывают, что от 1/3 до 1/2 пациентов могут благополучно вернуться к стандартной химиотерапии после иммунотерапии. Ранее утвержденные CTLA-4 и PD-1 ингибиторы нашли свое место в лечении местнораспространенной и метастатической опухолевой болезни и получили дальнейшее одобрение по применению во 2-й и 3-й линиях системного лечения. Теперь, когда стала очевидной высокая эффективность иммунотерапии на поздних линиях лечения, возник огромный интерес к выяснению, насколько будут эффективны и безопасны эти препараты в первой линии лечения или в комбинации с цитостатиками.

Исследование CheckMate 012 посвящено изучению этого вопроса при комбинированном лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого различными режимами химиотерапии, в которых *ниволумаб* комбинируется с *гемцитабином*, *цисплатином*, *паклитакселом* или *карбоплатином*. Предварительные результаты лечения показали, что наилучшие результаты получены при использовании комбинации *ниволумаб* в дозе 5мг/кг + *паклитаксел/карбоплатин*.

Существует широкий спектр текущих клинических исследований III фазы, включая исследования по лечению *пембролизумабом* (Keynote 042) и *ниволумабом* (CheckMate 026) в сравнении с режимами химиотерапии у пациентов с диагнозом местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого.

В исследовании MYSTIC (AstraZeneca) изучается эффективность *дурвалумаба* в комбинации с *тремелимумабом* против монотерапии *дурвалумабом* в сравнении с химиотерапией в первой линии лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого.

Эффективность иммунотерапии в виде комбинации *ниволумаба* и *ипилимумаба* при мелкоклеточном раке легкого изучалась в I/II фазе многоцентрового открытого исследования CheckMate 032. Объективный эффект был достигнут у 23% пациентов с рецидивом мелкоклеточного рака легкого. Комбинация *ниволумаба* и *ипилимумаба* также пока является первой

единственной комбинацией CTLA-4 и анти-PDL1 ингибиторов для лечения метастатической меланомы.

В 2018 г. FDA году в ускоренном порядке одобрило применение *нембролизумаба* в комбинации с *пемтрекседом* и *препаратами платины* в первой линии лечения больных метастатическим неплоскоклеточным раком легкого с отсутствием мутации EGFR или перестройки ALK. Данное решение FDA основывается на результатах исследования KEYNOTE-189, в которое было включено 616 пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе *нембролизумаба* составила 8,8 мес., а в контрольной группе плацебо + химиотерапия – 4,9 мес.

В связи с высокой летальностью метастатического мелкоклеточного рака легкого (5-летняя выживаемость составляет 1-3%) были предприняты попытки повлиять на результаты лечения с помощью добавления *атезолизумаба* в первой линии лекарственной терапии в исследовании 3 фазы Impower 133. Первая группа получила 4 курса химиотерапии по схеме *карбоплатин* AUC5 + *этопозид* 100 мг/м² каждые три недели + *атезолизумаб* 1200 мг (в качестве индукции). После этого пациенты получали поддерживающую терапию *атезолизумабом* до прогрессирования или непереносимой токсичности. Вторая группа пациентов получала аналогичное лечение, но *атезолизумаб* был замещен на плацебо. Медиана наблюдения составила 13,9 мес. Почти все группы пациентов, которые получали *атезолизумаб* имели преимущество в 2 мес. в медиане общей выживаемости и 1 мес. в медиане выживаемости без прогрессирования, за исключением пациентов с метастазами в головном мозгу.

В третьей фазе исследования по изучению сравнительной эффективности и безопасности *атезолизумаба* и *доцетаксела* при лечении пациентов с местнораспространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого было показано, что *атезолизумаб* эффективнее стандартной химиотерапии при любом уровне экспрессии PD-L1. Во второй линии терапии *атезолизумаб* увеличивает медиану длительности ответа на лечение до 23,9 мес, в то время как доцетаксел только до 6,3 мес. Объективный ответ на терапию *атезолизумабом* был получен у 14% пациентов и у 35% наблюдалась стабилизация заболевания.

БИОМАРКЕРЫ ВЛИЯНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Важный аспект при попытках эффективного лечения – это правильный подбор пациентов для иммунотерапии. Препараты являются дорогостоящими и имеют серьезные побочные эффекты. Первичная резистентность при терапии почечно-клеточного рака и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) препаратами моноклональными антителами анти PD-(L)1 и анти-CTLA-4 наблюдается у 35-44% пациентов. Хотя определение микросателлитной нестабильности (MSHI) в опухоли считается достоверным предсказателем ответа на иммунотерапию, использование этого теста ограничено небольшой частотой встречаемости MSHI. Кроме того, отсутствие MSHI не означает резистентность к применению иммунопрепаратов. Одним из главных индикаторов ответа на применение иммунопрепаратов, который изучается как биомаркер чувствительности к ингибиторам PD-1 и PD-L1, является сама экспрессия PD-L1 как опухолевыми клетками, так и иммунными клетками, инфильтрирующими опухолевую ткань. Степень экспрессии PD-L1 различна при разных типах солидных опухолей. Для правильного подбора пациентов планировалось использовать до начала лечения этот потенциальный предиктор ответа на иммунотерапию. Проводилась оценка корреляции уровня экспрессии PD-L1 с уровнем чувствительности опухоли к терапии ингибиторами контрольных иммунных точек. Оказалось, что предсказательная эффективность данного теста неоднозначна: даже при высокой экспрессии маркера в опухоли (более 50% клеток) ответ на иммунотерапию гарантирован далеко не всем пациентам. В то же время некоторые опухоли с уровнем экспрессии маркера в опухоли 1% клеток и менее проявляют ответ на иммунотерапию. Дальнейшие поиски универсального предиктора клинического ответа на иммунотерапию привели к возникновению гипотезы о том, что состав кишечной микрофлоры онкологического пациента способен изменять состояние местной иммунной системы. Длительная антибактериальная терапия в большинстве случаев приводит к дисбиозу в результате уничтожения одних видов микрофлоры и экспансии других. Экспериментально было показано, что фекальная микробиота пациентов, получавших анти PD-1 моноклональные антитела, обогащена бактериями вида *Akkermansia muciniphila*. Было показано, что определение у больных почечно-клеточным и немелкоклеточным раком легкого наличия в составе кишечной микрофлоры бактерии *Akkermansia muciniphila* ассоциировалось с лучшими результатами иммунотерапии.

Пациенты, у которых развивался антибиотико-ассоциированный дисбиоз, в целом имели более низкие показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Даже если принять во внимание дополнительное влияние на состояние микрофлоры кишечника различных пищевых предпочтений пациентов или приема других медикаментов, уже на этом этапе можно рекомендовать избегать по возможности необязательной антибактериальной терапии в течение месяца до начала иммунотерапии.

ФЕНОМЕН ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ

Метастатические опухолевые очаги состоят в основном из злокачественных и стромальных клеток с очень ограниченной иммунной и воспалительной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами. После введения ингибиторов контрольных точек (анти-CTLA4, анти-PD1/PD-L1 препаратов) размер метастатических очагов у некоторых пациентов может уменьшиться вследствие инфильтрации опухоли лимфоцитами и макрофагами и лизиса опухоли, что соответствует объективному ответу по критериям ВОЗ и RECIST. Однако иногда при особенно активном иммунном ответе опухолевые очаги могут значительно инфильтрироваться иммунными и воспалительными клетками, вследствие чего может наблюдаться ложное увеличение размеров опухолевого очага, а также визуально проявляются новые очаги, до начала лечения находившиеся вне разрешающей способности диагностического оборудования (Рис.1). Это явление получило название псевдопрогрессирования.

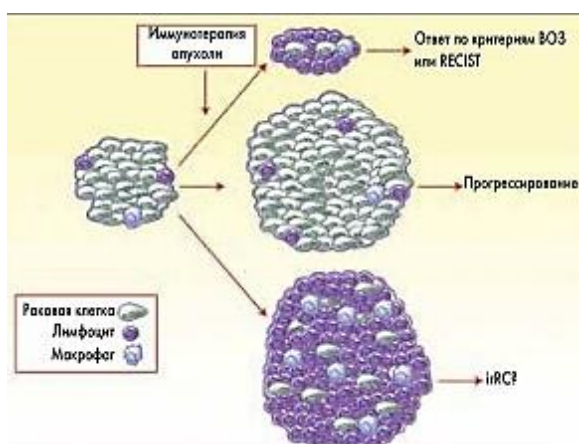


Рисунок 1. Особенности ответа опухоли на иммунотерапию

Выявление такой особенности реагирования опухолевой ткани на иммунотерапевтические агенты потребовало внесения изменений в существующую систему оценки ответа на лечение. До настоящего времени для адекватной оценки эффективности проводимого лечения достаточно было использовать критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – RECIST 1.1). Но при оценке иммунотерапии по данным критериям проявились ее недостатки – часть

пациентов характеризовалась необычным ответом на лечение. Так, при использовании ингибиторов контрольных точек клиническая ситуация может развиваться по пяти основным направлениям: уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых; длительная стабилизация размеров опухоли с ее последующим уменьшением в размерах; увеличение имеющихся очагов с появлением новых очагов, а также два уникальных варианта: уменьшение в размерах опухоли после первоначального ее увеличения и уменьшение в размерах некоторых очагов при появлении новых. Именно два последних варианта развития клинической ситуации чаще всего и называют псевдопрогрессированием. По имеющимся данным, феномен псевдопрогрессирования не является очень частым: при немелкоклеточном раке легкого он наблюдается в 0,6–5%, при меланоме до 8,9% случаев. Для того чтобы преодолеть ограничения RECIST 1.1, были разработаны иные критерии оценки ответа на иммунотерапию (Immune-Related Response Criteria – IrRC), в которых было предложено изменить отношение к новым очагам и росту базовых очагов. В основу работы над системой irRC легли первые систематические наблюдения, проведенные в процессе регулярного обследования пациентов с меланомой, получавших в рамках клинических исследований лечение иммунотерапевтическим препаратом ипилимумабом (блокатор рецептора CTLA-4).

На основании наблюдений за реакцией опухолевых очагов на иммунотерапевтическое воздействие в процессе клинических исследований был сделан ряд выводов:

- противоопухолевый ответ на иммунотерапию может потребовать больше времени по сравнению с ответом на цитотоксический препарат (время для развития иммунного ответа);
- перед регрессом опухоли (лимфоцитарной инфильтрацией и некрозом опухоли) может произойти транзиторное ухудшение (условное прогрессирование) – «псевдопрогрессирование»;
- может произойти «клинически незначимое» прогрессирование (например, появление небольших новых очагов на фоне других пораженных участков, в которых наблюдается ответ на терапию);
- продолжительная стабилизация заболевания может указывать на противоопухолевую активность, тогда как при химиотерапии стабилизация часто транзиторная и не считается показателем истинной противоопухолевой активности.

При пересмотре критериев оценки ответа опухоли в связи с появлением иммунотерапевтических агентов вторичной конечной точкой признано окончание 20-й недели – время, когда реализуются эффекты, обусловленные

введением первых доз иммуноонкологических препаратов, и появляется возможность оценить их подлинную активность.

Новизна IrRC проявилась в появлении понятия «опухолевой массы» и требовании подтверждения прогрессирования заболевания при последующей оценке, примерно через четыре недели. Позднее эта система оценки эволюционировала в iRECIST (табл. 1), immune RECIST и immune-modified RECIST.

Таблица 1. Сравнение системы оценки эффективности лечения RECIST 1.1 и iRECIST

	RECIST 1.1	iRECIST
Определение измеримых и неизмеримых очагов; число таргетных очагов	Измеримые очаги более 10 мм (лимфоузлы более 15 мм); максимум 5 таргетных очагов (2 на орган); другие – нетаргетные (для лимфоузлов более 10 мм по короткой оси)	Отличий от RECIST 1.1 нет; однако новые очаги оцениваются по RECIST 1.1, а записываются отдельно и не суммируются с базовыми показателями
Полный ответ, частичный ответ или стабилизация	Невозможно зарегистрировать прогрессирование перед объективным ответом	Неподтвержденное прогрессирование возможно (1 или более раз) перед объективным ответом
Новые очаги	Прогрессирование, измерения не требуются	Прогрессирование требует подтверждения; подтвержденное прогрессирование – это появление новых очагов, рост уже зарегистрированных
Подтверждение прогрессирования	Не требуется	Требуется (через 4–8 нед.)
Оценка клинического статуса	Не требуется	Отсутствие клинических проявлений прогрессирования влияет на принятие решения о продолжении иммунотерапии после неподтвержденного прогрессирования

Принципиальные отличия в системах оценки IrRC, IrRECIST и RECIST 1.1 представлены в таблице 2.

В настоящее время по-прежнему отсутствует единая и универсальная система оценки эффективности иммунотерапии, что делает данную проблему весьма актуальной и требующей решения. Следует также отметить, что, основываясь только на рентгенологических данных, невозможно всегда и абсолютно точно дифференцировать псевдо- и истинное прогрессирование опухолевого процесса. У пациентов с отсутствием клинических признаков прогрессирования заболевания возможно продолжение иммунотерапии. Выполнение инвазивной диагностики (биопсия с изучением морфологического материала) может помочь принять верное клиническое решение.

Таблица 2. Сравнительная оценка 3-х систем оценки эффективности терапии

Система оценки	IrRC	IrRECIST	RECIST 1.1
Минимальный размер очага	5 мм x 5 мм	≥ 10 мм	≥ 10 мм
Количество очагов для оценки	Суммарно 10, не больше 5 для одного органа	Суммарно 5, не больше 2 для одного органа	Суммарно 5, не больше 2 для одного органа
Появление новых очагов	Не всегда является прогрессированием	Не всегда является прогрессированием	Всегда является прогрессированием
Ответ на терапию	Полный ответ: полное исчезновение всех измеримых и неизмеримых очагов	Полный ответ: полное исчезновение всех измеримых и неизмеримых очагов	Полный ответ: полное исчезновение всех измеримых и неизмеримых очагов
	Частичный ответ: уменьшение опухолевой массы более, чем на 50% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов	Частичный ответ: уменьшение опухолевой массы более, чем на 30% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов	Частичный ответ: уменьшение опухолевой массы более, чем на 30% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов
	Стабилизация: нет уменьшения опухолевой массы, достаточного для оценки в качестве частичного ответа, или увеличения опухолевой массы, которое можно оценить, как прогрессирование заболевания	Стабилизация: нет уменьшения опухолевой массы, достаточного для оценки в качестве частичного ответа, или увеличения опухолевой массы, которое можно оценить, как прогрессирование заболевания	Стабилизация: нет уменьшения опухолевой массы, достаточного для оценки в качестве частичного ответа, или увеличения опухолевой массы, которое можно оценить, как прогрессирование заболевания
	Прогрессирование: увеличение опухолевой массы (включающей новые измеримые опухолевые очаги) на 25% и более по сравнению с надиром	Прогрессирование: увеличение опухолевой массы (включающей новые измеримые опухолевые очаги) на 20% и более по сравнению с надиром	Прогрессирование: увеличение опухолевой массы (включающей новые измеримые опухолевые очаги) на 20% и более по сравнению с надиром
Подтверждение после первой оценки	Да	Да, через 12 недель повторно	Да

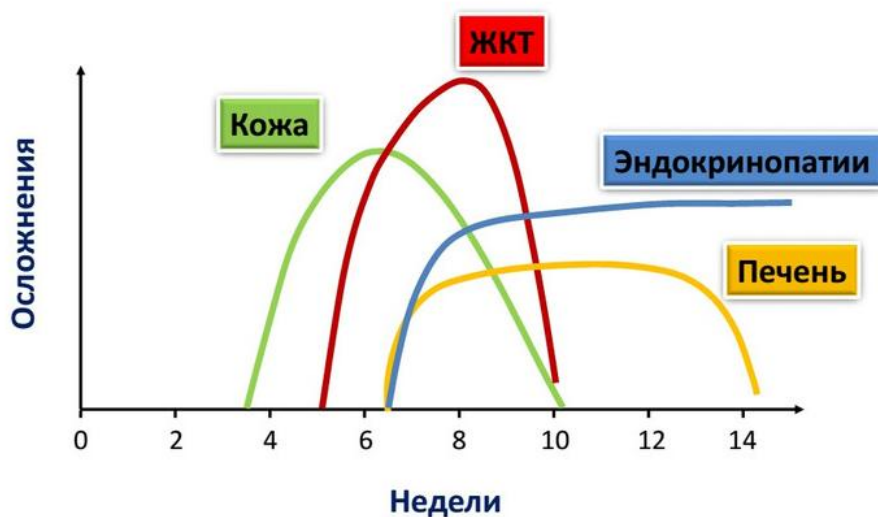
ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ) представлены особым классом нежелательных явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований. Под иНЯ понимается побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы с аутоиммунным поражением нормальных тканей различных органов и систем и не являющийся основной целью иммунотерапии.

Использование ингибиторов иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1 / PDL-1) сравнительно часто ассоциируется с иНЯ, которые возникают у 90% пациентов, получающих лечение анти-CTLA-4 препаратами, и у 70% пациентов, получающих PD-1/PDL1 антитела. Анти-CTLA-4 чаще ассоциируются с выраженными осложнениями (3–4 ст.) – у 5–22% пациентов. Наиболее часто при терапии анти-CTLA-4 поражается кожа (сыпь, зуд) и желудочно-кишечный тракт (диарея, колит). При терапии анти-PD-1/PDL1 препаратами тяжелые иНЯ развиваются у 7–12% пациентов, и проявляются усталостью, сыпью, зудом, диареей, тошнотой, снижением аппетита и артралгией. Зависимость иммунотоксичности от дозы иммунопрепаратов была установлена только для анти-CTLA-4.

Патофизиология иммуноопосредованной токсичности изучена не до конца. Считается, что основную роль в развитии иНЯ играет гиперактивация Т-лимфоцитов. Однако возможно вовлечение других иммунных клеток и механизмов: секреция антител В-лимфоцитами, активация гранулоцитов и экспрессия цитокинов. Помимо иммунотерапии существуют другие причины, маскирующие нарушение иммунитета, такие как опухолевая инфильтрация, оппортунистические патогены, сопутствующая медикаментозная терапия, профессиональные токсические воздействия. Возможно обострение хронических инфекций на фоне иммунотерапии, например вирусного гепатита с повышением печеночных ферментов, а появление легочных инфильтратов может быть проявлением пневмоцистной пневмонии.

В большинстве клинических ситуаций иНЯ проявляют себя в период от нескольких недель до 3 мес. от начала применения ингибиторов иммунологических контрольных точек. Первые признаки осложнений могут появляться уже после 2-3 введений препарата, как правило, на третьей неделе лечения – со стороны кожных покровов, на пятой – со стороны желудочно-кишечного тракта, позднее – со стороны эндокринной системы и печени (рис. 2).



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Рисунок 2. Сроки возникновения осложнений

Достаточно высокий риск развития иНЯ предполагает предварительную оценку общесоматического состояния пациентов и выяснение в анамнезе факта наличия или отсутствия аутоиммунных заболеваний. Так как, пациенты, у которых в анамнезе имеются аутоиммунные заболевания или которые в недавнем времени подвергались специальному лечению этих заболеваний, имеют риск ухудшения присущей им данной патологии кроме дополнительного риска развития иНЯ. Пациенты, у которых были зафиксированы иНЯ явления на фоне лечения ипилимумабом, находятся в риске повторного возникновения этих побочных эффектов при назначении анти-PD-1-препаратов и наоборот.

Клиническое исследование, посвященное сравнительной оценке частоты иНЯ иммунотерапии и химиотерапии на примере сравнения токсичности ниволумаба и доцетаксела, показало, что иммунотерапия переносится легче, чем химиотерапия: частота побочных эффектов для ниволумаба составила 69%, а для доцетаксела – 88%. Побочные эффекты иммунотерапии 3–4 степени отмечены в 10% случаев, прекращение иммунотерапии имело место в 5% случаев. Побочные эффекты химиотерапии 3–4 степени возникли у 54% пациентов и привели к прекращению лечения у 15% пациентов.

Следует отметить, что развитие побочных эффектов на фоне иммунотерапии непредсказуемо и может случиться как в процессе лечения, так и после его завершения. иНЯ поражение может коснуться любого органа и системы (табл.3).

Таблица 3. Иммуноопосредованные НЯ

Синдром, заболевание	Определение	Симптомы
<i>Общие синдромы</i>		
Гриппоподобный синдром	Симптомокомплекс, похожий на простуду	Озноб, лихорадка, субфебрильная температура, артралгии, миалгии, головная боль, ринорея, снижение аппетита, сухой кашель, общая слабость
Слабость, утомляемость	Чувство усталости или истощения, требующее дополнительного отдыха; отсутствие физических сил, для выполнения задачи требуется дополнительное усилие	Быстрая утомляемость, снижение работоспособности, отсутствие сил
Синдром выброса цитокинов	Состояние, обусловленное системным выбросом большого числа провоспалительных цитокинов	Лихорадка, гипотония, тошнота, рвота, озноб, сыпь, одышка.
Синдром повышенной проницаемости капилляров	Синдром, обусловленный выходом жидкости во внесосудистое пространство	Одышка, интерстициальный отек легких, периферические отеки, задержка жидкости (до олигоанурии), повышение веса, лихорадка, ознобы, тошнота, рвота, диарея, гипоальбуминемия, гемоконцентрация
<i>Нарушения функции ЖКТ</i>		
Гепатит	Аутоиммунное поражение печени	Синдром цитолиза, включающий повышение АЛТ, АСТ, билирубина и др. ферментов печени, печеночную недостаточность. Может сопровождаться иктеричностью кожи и склер, тошнотой, рвотой, снижением аппетита, болями в правом подреберье, сонливостью, апатией, потемнением мочи, осветлением кала, кожным зудом, повышением температуры тела, повышением кровоточивости, появлением экхимозов и гематом.
Гастроэнтероколит	Аутоиммунное поражение слизистой ЖКТ, чаще дистальных отделов	Диарея, боли в животе, нарушение водно-электролитного обмена. Возможна перфорация кишки с развитием кровотечения и перитонита
<i>Поражение легких</i>		
Пневмонит	Очаговая или диффузная инфильтрация легочной паренхимы	Одышка, сухой кашель (вновь возникший или ухудшившийся), симптомы интерстициальной пневмонии, боль в грудной клетке, слабость, редко повышение температуры тела

Синдром, заболевание	Определение	Симптомы
<i>Поражение кожи</i>		
Экзантемы	Высыпания на коже, зуд	Розеолезная, пятнистая (реже - пятнисто-папулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях, зуд кожи с или без элементов сыпи
Синдром Лайела	Крайняя форма кожной токсичности - токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило: эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых
Синдром Стивена-Джонса	Тяжелый пузырьный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпура, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда конъюнктивы
<i>Поражение нервной системы</i>		
Нейропатия	Воспаление и повреждение периферических нервов	Парестезии, нарушения чувствительности, в тяжелых случаях — нарушение функции жизненно важных органов вплоть до остановки дыхания и сердечной деятельности
Психические нарушения	Нарушения поведения, настроения, памяти	Депрессии, нарушения памяти, «туман в голове», сложность сосредоточения
<i>Нарушение функции почек</i>		
Повреждение почек	Аутоиммунное повреждение почек	Острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина в крови, нарушение водно-электролитного обмена, протеинурия
<i>Поражение органов эндокринной системы</i>		
Аутоиммунный тиреоидит	Аутоиммунное воспаление ткани щитовидной железы	Признаки гипо- (чаще) или гипертиреоза
Гипофизит	Аутоиммунное воспаление гипофиза	Следствие недостаточности гипофизарных гормонов: головная боль, усталость, слабость, гипотония, тошнота, сонливость, потеря либидо, эректильная дисфункция
Несахарное мочеиспускание (несахарный диабет)	Следствие аутоиммунного повреждения задней доли гипофиза, где в норме накапливается антидиуретический гормон / вазопрессин	Повышенное потребление жидкости, усиленный диурез (не менее 4–5 л / сут), низкий удельный вес мочи

Синдром, заболевание	Определение	Симптомы
Надпочечниковая недостаточность	Следствие аутоиммунного поражения надпочечников	Слабость, быстрая утомляемость, тошнота, потеря веса, снижение аппетита, гипотония, гипогликемия, иногда боли в области живота
Сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый)	Следствие аутоиммунного повреждения островкового аппарата поджелудочной железы	Гипергликемия, сухость во рту, жажда, учащенное мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы и кетоновых тел (ацетона) в моче

Гастроинтестинальная иммунообусловленная токсичность одна из наиболее частых и наиболее тяжелых. Более подробно изучена гастроинтестинальная иммунообусловленная токсичность анти-CTLA-4 ингибиторов иммунных контрольных точек. Диарея и колиты встречаются у 32,8% пациентов, а боли в животе у 15,3%, 3–4 степени токсичности развивается приблизительно в 5% случаев. От осложнений, связанных с энтероколитами на фоне приема ипилимумаба, умирает 1,1% пациентов. Возникновение симптомов гастроинтестинальной токсичности может иметь место в период получения от одной до десяти инъекций анти-CTLA-4 препарата. У пациентов, получающих терапию анти-PD-1 препаратами, гастроинтестинальная токсичность развивается реже, чем при терапии анти-CTLA-4: диарея отмечена у 6–16%, а 3–4 степени у 2,2% пациентов.

Энтероколиты могут возникать даже через несколько месяцев после последней дозы ипилимумаба. Следует отличать иммунообусловленные энтероколиты от инфекционного и от опухолевого поражения кишечника. Исследования на энтеропатогенную флору и токсин *Clostridium difficile* должны быть выполнены у каждого пациента с выраженной диареей на фоне иммунотерапии. Эндоскопическая картина колита, индуцированного ипилимумабом, заключается в наличии эритемы, эрозий, изъязвлений. В большинстве случаев в процесс вовлекаются сигмовидная кишка и прямая кишка. Поэтому для установления иммунообусловленного энтероколита достаточно выполнить сигмоскопию. Однако в 2/3 случаев поражение ободочной кишки могут простираются проксимально к сигме, а гистологическая картина отличается от обычного воспалительного процесса. В большинстве случаев имеет место инфильтрация слизистой кишки нейтрофилами и эозинофилами, диффузные абсцессы крипт или абсцессы на отдельных участках.

Кроме того, были описаны случаи гастроинтестинальной токсичности со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде дисфагии, эпигастральных болей, а при эндоскопии обнаруживались изъязвления пищевода, гастриты, дуодениты. Из других дополнительных симптомов могут возникать абдоминальные боли, примесь крови в кале, снижение веса тела, рвота, повышение температуры тела.

С проявлениями гастроинтестинальной токсичности могут быть связаны: анемия, изъязвления слизистой полости рта, трещины, абсцессы и фистулы анального отдела кишечника, а также артралгии, перикардиты, нефриты, гепатиты и панкреатиты, эндокринная патология. У пациентов с первой (легкой) степенью диареи возможно продолжение иммунотерапии на фоне приема лоперамида. Вторая степень диареи нуждается в прерывании иммунотерапии и назначении кортикостероидной терапии. Если через 3-5 дней не наблюдается улучшение состояния пациента, то рекомендуется сделать колоноскопию, от результатов которой будет зависеть дальнейшая тактика лечения. При диарее 2 степени (4–6 эпизодов в сутки) иммунотерапия откладывается до уменьшения симптоматики до 1 ст. токсичности или полного восстановления и назначаются кортикостероиды. Выраженные симптомы – диарея 3–4 степени (более 7 эпизодов за сутки), подозрение на перфорацию кишки или непроходимость требуют незамедлительной полной отмены иммунотерапии, показана консультация хирурга, при исключении хирургической патологии – назначение высоких доз кортикостероидов. При жизнеугрожающих симптомах и неэффективности адекватной кортикостероидной терапии при отсутствии противопоказаний (перфорация кишки, сепсис) может быть назначен инфликсимаб (5 мг/кг) – антитело TNF, применяемый для лечения аутоиммунных заболеваний. Нередко развитие этого иНЯ приводит к прекращению иммунотерапии.

Кожная токсичность является наиболее частым проявлением токсичности. Более чем у половины пациентов, получающих терапию анти-CTLA-4, развивается зуд и сыпь. При терапии анти-PD1 препаратами кожные реакции (сыпь и зуд) развиваются у 28–37% пациентов, витилиго у 9–11%. В большинстве случаев выраженность кожных иНЯ соответствует 1–2 степени токсичности. Сыпь и зуд, как правило, клинически незначимы и легко контролируются пероральными антигистаминными препаратами и местным применением кортикостероидных мазей (без прекращения иммунотерапии). Системная стероидная терапия и отсрочка иммунотерапии показана при иНЯ 3–4 степени. Возможно развитие и более редких кожных иНЯ: псориаз, эксфолиативный дерматит и эритема, синдром Стивенса-

Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, язвенный, буллезный, некротический или геморрагический дерматиты (<1% случаев).

Печеночная токсичность (гепатит) развивается менее чем у 5% пациентов. Обычно это иНЯ протекает бессимптомно и выявляется случайно на основании биохимического исследования крови. В сложных случаях помогает биопсия печени для дифференцированного диагноза. При комбинации ипилимумаба в дозе 3мг/кг и ниволумаба в дозе 1мг/кг частота гепатотоксичности возрастает до 25%-30%, а 3-я степень гепатотоксичности достигает уже 15% случаев. При развитии гепатита необходимо провести дифференциальный диагноз с прогрессированием болезни и инфекционным процессом. Полезными могут оказаться серологические пробы на вирусные гепатиты, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра.

Повышение печеночных ферментов АСТ и/или АЛТ более 3 норм, а общего билирубина – более 1,5 норм, требует временного прекращения иммунотерапии и возобновление ее, возможно, при снижении показателей до 1 степени тяжести. 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.

Легочная токсичность (пневмонит\пульмонит) одно из наиболее грозных осложнений иммунотерапии, которое развивается примерно у 1% пациентов. Частота пневмонитов в 1-2 раза выше на фоне лечения анти-PD-1-препаратами по сравнению с монотерапией анти-CTLA-4. При лечении анти-CTLA-4 более характерны бессимптомные рентгенологические находки, которые быстро купируются при временной отсрочке иммунотерапии. Симптомные пульмониты (с одышкой, увеличением мокроты, лихорадкой, болями в груди, кровохарканьем) более характерны для анти-PD-1 препаратов (до 20-40%).

Интерстициальный пульмонит/синдром диффузного альвеолита является наиболее острым и жизнеугрожающим состоянием. В отдельных случаях симптомы дыхательной недостаточности развиваются стремительно и могут приводить к летальному исходу. Частота фатальных пульмонитов составляет около 0,2%. Сроки развития данного осложнения варьируют от 9 дней до 19,8 мес. (медиана 2,8 мес.).

Рентгенологические признаки иммунообусловленных пульмонитов не являются патогномоничными. Следует также иметь в виду, что у пациентов 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. В дифференциальной диагностике, если позволяет время и клиническая ситуация, возможно выполнение биопсии легочной ткани.

Всем пациентам с легочными симптомами показана консультация пульмонолога, бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом (для исключения инфекционной природы пневмонита), госпитализация (в отдельных случаях в отделение интенсивной терапии).

При постановке диагноза пневмонита сразу назначаются кортикостероиды, возможно эмпирическое назначение антибиотиков. При отсутствии эффекта в течение 48–72 часов рекомендована терапия инфликсимабом.

Иммунообусловленные эндокринопатии представлены нарушением функции щитовидной железы, возникновением сахарного диабета и, в ряде случаев, развитием гипопифизита. Это самый сложный для диагностики вид иммуноопосредованной токсичности, который развивается у 5–10% пациентов. Эти осложнения развиваются вследствие инфильтрации иммунными клетками щитовидной железы или гипопифиза и могут приводить к развитию тиреоидита или гипопифизита, что чаще проявляется гипотиреозом или гипопитуитаризмом, включая надпочечниковую недостаточность и гипогонадизм. Сообщалось, что после назначения пембролизумаба или ниволумаба, либо атезолизумаба тиреоидная дисфункция варьировала в пределах 5%-10% независимо от типа имеющейся у пациента опухоли. В случае комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб 3мг/кг + ниволумаб 1мг/кг частота развития тиреоидной дисфункции возрастала до 20%, но по степени нарушения редко превышала вторую степень. В связи с этим на фоне иммунотерапии следует регулярно осуществлять контроль гормонов (ТТГ и свободного тироксина), по показаниям – УЗИ щитовидной железы.

Пациентам с сильными головными болями, особенно резистентными к нестероидным противовоспалительным средствам и другим анальгетикам, показана МРТ головного мозга с детальным изучением гипопифиза. Увеличение гипопифиза подтверждает диагноз гипопифизита. Следует отметить, что при использовании анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратов гипопифизиты встречаются крайне редко. В связи с этим требуется проведение дифференциальной диагностики иНЯ с церебральными метастазами, лептоменингитом, цереброваскулярными нарушениями.

Всем пациентам с подозрением на эндокринопатию показана консультация эндокринолога, исследование гормонального профиля – пролактина, ФСГ, ЛГ, тестостерона/эстрадиола, биохимический анализ крови. При развитии симптомной эндокринопатии необходимо приостановить иммунотерапию и начать терапию высокими дозами кортикостероидов (1–2 мг/кг/сут) с проведением соответствующей заместительной гормональной терапии. Иммунотерапию возможно возобновить только после купирования симптомов и постепенной отмены кортикостероидов.

В процессе лечения иммунопрепаратами также необходимо регулярно проверять уровень глюкозы в крови пациентов, чтобы вовремя обнаружить диабет как 1 типа, так и 2 типа. В случае уточнения типа диабета и назначения соответствующего лечения можно возобновить иммунотерапию.

Нейротоксичность – редкое иНЯ, обычно проявляющееся незначительной периферической сенсорной нейропатией или мышечной слабостью. Более тяжелые осложнения могут проявиться синдромом Гийена-Барре, поперечным миелитом, миастенией гравис. При ретроспективном анализе (59 клинических исследований), у пациентов, леченных анти-CTLA4 препаратами, нейротоксичность выявлена в 3,8% случаев. Лечение анти-PD-1 препаратами вызвало признаки нейротоксичности у 6,1% пациентов, а в случае комбинированной терапии анти-CTLA4 и анти-PD1 препаратами нейротоксичность составила 12%. Время возникновения нейротоксичности варьировало в пределах от 6 до 13 недель иммунотерапии. Своевременная консультация невропатолога, соответствующее обследование и люмбальная пункция позволяют уточнить истинное происхождение неврологических симптомов. При появлении неврологических симптомов следует приостановить иммунотерапию до выяснения причин изменения неврологического статуса, а при умеренной неврологической симптоматике допустимо назначить преднизолон в дозе 0,5-1мкг/кг.

К относительно редким иНЯ также относятся: сердечно-сосудистая (миокардиты, перикардиты, васкулиты), зрительная (блефариты, конъюнктивиты, увеиты), почечная токсичность(нефриты), нарушение функции поджелудочной железы (эндокринной и экзокринной), миалгии и артралгии легкой и умеренной степени выраженности, полимиозиты и миозиты. Среди очень редко встречающихся случаев иммунообусловленной токсичности описаны случаи летальной апластической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии и тромбопенической пурпуры. Четких рекомендаций по оптимальному лечению этих, часто отягощенных, состояний не приводят.

Назначение лечебных высоких доз кортикостероидов и других иммуносупрессивных препаратов следует согласовывать с гематологом.

Факторы риска иммунотоксичности

Гипотетическая модель, объясняющая появление иммунотоксичности, предполагает причастность различных факторов, включая местные воспалительные реакции, генетические факторы, влияние факторов внешней среды, прием других препаратов, которые прямо или косвенно воздействуют на иммунную систему. К особым факторам риска возникновения иНЯ относятся:

- главные аутоиммунные болезни;
- хроническая органная недостаточность (ХПН-диализ; респираторная недостаточность, сердечная недостаточность);
- хронические вирусные инфекции (вирусы герпеса, вирусные гепатиты);
- трансплантация органов.

Противопоказаний к назначению иммунотерапии не существует, но на практике важно уточнить вышеупомянутые моменты. Особую проблему для проведения иммунотерапии представляют пациенты с наличием в анамнезе аутоиммунных заболеваний. Например, среди пациентов с диагнозом немелкоклеточный рак легкого у 13,5% отмечено наличие аутоиммунных болезней разного рода, включая ревматоидные артриты и язвенные колиты. При назначении иммунотерапии эти пациенты находятся в риске обострения аутоиммунной болезни (риск составляет 30-40%). В подобных случаях еще до начала иммунотерапии целесообразно обсудить состояние пациента со специалистом и уточнить, насколько хорошо контролируется аутоиммунное заболевание.

Собственно наличие в анамнезе аутоиммунного заболевания не является противопоказанием к назначению иммунотерапии, т.к. показатели общей выживаемости онкологических пациентов с наличием аутоиммунного заболевания и без такового схожи.

Пациенты, у которых иммунотерапия препаратом ипилимумаб сопровождалась развитием побочных эффектов, находятся в риске повторного возникновения побочных эффектов при лечении анти-PD-1 препаратами и наоборот. Ретроспективный анализ показывает, что в этих случаях у 35% больных наблюдается иммунообусловленная токсичность 3-4 степени.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ ЗА ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИММУНОТОКСИЧНОСТИ

Первой ступенью контроля иНЯ является предупреждение возникновения иммунообусловленных нежелательных явлений, информирование пациентов о спектре потенциально возможных побочных эффектов лечения и, наконец, обучение пациентов и тех, кто за ними ухаживает.

Обследование до начала лечения проводится для оценки функции основных органов, которые могут пострадать при развитии иНЯ, а также для выявления имеющихся аутоиммунных заболеваний. Следует выяснить в анамнезе наличие сопутствующей терапии (глюкокортикостероидами, иммунодепрессантами), получаемой пациентом до и в процессе иммунотерапии, а также о любых иНЯ, отмечавшихся ранее.

При выявлении отклонений в результатах эндокринологического обследования (свТ3, свТ4, ТТГ, АТА, кортизол, глюкоза в плазме крови и моче) или симптомов, которые могут свидетельствовать о нарушениях в эндокринной системе, обязательна консультация эндокринолога. При заболеваниях кожи необходима консультация дерматолога на предмет определения этиологии и активности заболевания.

В процессе иммунотерапии и после её завершения планируется регулярное наблюдение и обследование пациентов. Во время терапии оценка клинических данных с целью выявления иНЯ должна проводиться при каждом визите пациента, а лабораторных данных каждые 2-4 нед. в зависимости от риска развития того или иного иНЯ.

Частота обследований пациентов зависит от характера применяемой иммунотерапии и риска возникновения того или иного нежелательного явления в процессе лечения. При введении препаратов 1 раз в несколько нед., либо циклами терапии обследование рекомендуется перед каждым введением/циклом лечения. При непрерывном лечении или в процессе терапии мониторинг должен соответствовать риску возникновения иНЯ.

Необходимые лабораторные тесты включают развернутый общий и биохимический анализ крови (электролиты, общий белок, альбумин, амилаза, печеночные ферменты, билирубин, креатинин, глюкоза, липаза, мочевины, мочевая кислота, С-реактивный белок), КТ органов грудной клетки (1 раз в мес). Перед каждым введением препарата оценка сатурации кислорода. Мониторинг функции щитовидной железы (свТ3, свТ4, ТТГ, АТА) осуществляется ежемесячно. После окончания иммунотерапии с целью оценки возможных иНЯ должен проводиться мониторинг не менее 3 месяцев аналогичный этапу терапии.

При подозрении на наличие иНЯ необходимо исключить возможные альтернативные причины развития подобного НЯ. Для подтверждения некоторых иНЯ (колит, гипофизит, надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный тиреоидит, диабет, синдром выброса цитокинов и др.) необходимо проведение специальных дополнительных исследований, направленных как на дифференциальную диагностику, так и уточнение степени НЯ. В тех случаях, когда есть сомнение в происхождении осложнений и необходимости их лечения, некоторые рекомендации допускают выполнение биопсии тканей при 3-4 степени токсичности (кожа, ЖКТ, печень, почка, легкое). При этом патоморфолог должен быть информирован о причинах выполнения биопсии.

Частота обследования и интенсивность наблюдения за пациентами с развившимися НЯ определяется тяжестью иНЯ и эффективностью терапии (табл. 4).

Таблица 4. Виды и частота рекомендуемого обследования при развитии некоторых иНЯ (RUSSCO, 2019)

иНЯ	Обследование	Частота
Гепатотоксичность 3–4 степени	Оценка функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин)	Каждый день, при достижении улучшения — 1 раз в нед. до 1 ст.
Пулumonит 1 степени	Оценка наличия симптомов	Каждые 2–3 дня
	КТ грудной клетки	Каждые 2–3 нед. или перед каждым циклом терапии
Пулumonит 2 степени	Оценка наличия симптомов	Каждый день
Эндокринопатии	Характер и частоту обследований определяет эндокринолог в зависимости от вида и тяжести нарушений и требований по контролю за заместительной гормональной терапией	
Нарушение функции щитовидной железы 1-2 степени	Свободные Т3 и Т4, ТТГ	1 раз в нед.
	АТА	Однократно, повтор. через 1 мес
Нарушение функции щитовидной железы 3-4 степени	Свободные Т3 и Т4, ТТГ (при подозрении на гипертиреоз и антитела к рецепторам ТТГ)	2 раза в нед.
Надпочечниковая недостаточность	АКТГ, кортизол	1 раз в 3 дня
	Калий и натрий	Ежедневно
Гипергликемия 2 степени	Глюкоза	Ежедневно
Синдром выброса цитокинов 1 степени	Жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO2)	Каждые 2–3 ч.
Синдром выброса цитокинов 2 степени	Жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO2)	Каждые 60 мин или постоянный мониторинг

иНЯ	Обследование	Частота
	Креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий	1 раз в день
Синдром выброса цитокинов 3–4 степени	Жизненно-важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO2)	Постоянный мониторинг (АД каждые 15–30 мин или инвазивное измерение)
	Креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий, газы крови	2 раза в день

Общие принципы терапии иНЯ (RUSSCO, 2019)

➤ **Ступенчатая терапия:** начальная ступень выбирается исходя из тяжести развившегося иНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Понижение терапии на более низкую ступень не осуществляется, отмена лечения происходит постепенно и медленно при условии значительного улучшения симптомов иНЯ. Обобщенная информация о ступенях терапии представлена в таблице 5. Во время лечения иНЯ могут использоваться любые глюкокортикостероиды (ГКС) в эквивалентных дозах.

Таблица 5. Ступени терапии иНЯ ингибиторов контрольных точек

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	*1-2 степень токсичности	*2-3 степень токсичности	*4 степень токсичности, неэффективность предшествующей терапии	Неэффективность предшествующей терапии
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении	Отмена терапии	Отмена терапии
Симптоматическая терапия	Применяются	Усиленная	Усиленная	Максимальная
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут. внутрь или в/в)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут. в/в)	ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут. в/в) и/или ингибиторы цитокинов (ИЛ-6, TNF), цитостатики (циклофосфамид, микофенолатамофетил)
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно или дневной стационар	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

*Оценка степени тяжести иНЯ проводится с помощью универсальной шкалы токсичности СТСАЕ (текущая версия № 5) или специально разработанных шкал.

➤ Терапия либо продолжается в прежних дозах, либо полностью отменяется (в случае выраженного иНЯ или недостаточного контроля за иНЯ).

При применении ГКС необходимо применение противоязвенной терапии (омепразол или другие ингибиторы протонной помпы) и препаратов калия (аспаркам или панангин внутрь по 1 табл. 3 раза в день или другие препараты в эквивалентных дозах).

➤ Длительность терапии ГКС должна быть не менее 1 мес. Варианты снижения дозы:

Быстрое снижение – уменьшение дозы на 50 % каждые 3 дня до достижения дозы в 1 мг/кг, далее переход на медленное снижение дозы преднизолона (при таком варианте необходим строгий контроль самочувствия, контроль уровня кортизола, АКТГ, натрия и калия не реже 1 раза в нед.). При возникновении рецидивов иНЯ или признаков надпочечниковой недостаточности необходимо пользоваться только медленным вариантом снижением дозы ГКС;

Медленное снижение – уменьшение дозы ГКС на 15–20% в неделю либо ступенчато (например, по 10 мг 1 раз в нед.), либо постепенно плавно - например, по 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону). Во всех случаях при пероральном приеме рекомендуется 40–50 % дозы ГКС принимать утром, 30–40% днем, 20 % – вечером.

➤ Применение иммуносупрессивной терапии не влияет на противоопухолевую эффективность лечения.

➤ При длительном (более 3–4 нед.) применении высоких доз (>1 мг/кг) ГКС или других иммуносупрессивных препаратов возможно проведение профилактики инфекций антибиотиками широкого спектра действия (следует учитывать, что применение антибиотиков может снизить противоопухолевый эффект лечения).

➤ Длительная терапия ГКС, проводимая для купирования иНЯ, может приводить к появлению нежелательных ятрогенных осложнений (напр. стероидный диабет) и требует коррекции и наблюдения эндокринолога в течение всего времени и после окончания лечения.

➤ При перерыве в лечении из-за иНЯ возобновление терапии возможно только после купирования иНЯ до 1 степени или полного разрешения иНЯ.

➤ При возобновлении иммунотерапии на фоне лечения системными ГКС доза последних к моменту начала терапии должна оставлять не более 10 мг/сут (по преднизолону). Увеличивать скорость снижения дозы ГКС для более быстрого начала терапии недопустимо.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Царев, И.Л. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии / И.Л. Царев, А.В. Мелерзанов / *Research. Pract. Med. J.*, 2017. – Vol. 4 (3). – P. 51–65. – Режим доступа : <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-3-5>.
2. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли : практические рекомендации / С.А. Проценко, Н.Ю. Антимоник, Л.М. Берштейн, А.В. Новик, Д.А. Носов, Н.Н. Петенко [и соавт.] // *RUSSCO#3s2*, 2019. – Том 9. – С. 704–734.
3. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов / Е.В. Реутова, К.П. Лактионов, В.В. Бредер, К.А. Саранцева, М.А. Окружнова, М.В. Перегудова // *Злокачественные опухоли*, 2016. – № 4. – С. 68–76.
4. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии / Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, К.А. Саранцева, В.В. Бредер, Е.В. Реутова, О.И. Борисова, М.С. Ардзиба // *Медицинский совет*, 2019. – № 10. – С. 10–14. – Режим доступа : <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>.
5. Оценка эффективности современной иммунотерапии / А.П. Оганесян, С.А. Проценко, И.А. Балдуева, А.И. Семенова, Е.М. Анохина, А.В. Новик // *Вопросы онкологии*, 2020. – № 3 – С. 211–217.
6. Волков, Н.М. Иммунотерапия рака / Н.М. Волков // *Практическая онкология*, 2018. – № 1. – С.38–45.
7. Improved survival with ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma / F.S. Hodi, S.J. O Day, McDermott [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 2010. – Vol. 363. – P.711–723.
8. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled phase II trial / A. Ribis, I. Puzenov, R. Dummer [et al.] // *Lancet Oncol.*, – 2015. – Vol. 16. – P. 908–918.
9. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicenter, phase 2 trial / A.V. Balar, M.D. Galsky, J.E. Rosenberg [et al.] // *Lancet.*, 2017. – Vol. 389 (10064) – P. 67–76. – DOI : 10.1016/S0140-6736 (16) 32455-2. PMID: 27939400.
10. First line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced an unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicenter, single-arm, phase 2 study / A.V. Balar, D. Castellano, P.H. O Donnell

[et al.] // *Lancet Oncol.*, 2017. – Vol. 18 (11). – P. 1483–1492. – DOI : 10.1016/S1470-2045(17)30616-2 PMID: 28967485.

11. Avelumab, an anti-programmed death-ligand I antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from multicenter, phase Ib study / A.B. Apolo, J.R. Infante, A. Balmanoukian [et al.] // *J. Clin. Oncol.*, 2017. – Vol. 35. – P. 2117–2124.

12. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer / Leonora Horn [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 2018. – Vol. 379. – P. 2220–2229.

13. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma / C. Robert, J. Schachter, G.V. Long [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 2015. Vol.– 372 – P. 2521–2532.

14. Prolong survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy / A.M. Eggermont, V. Chiarion Sileni, J.J. Grob [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, 2016. – Vol. 375. – P. 1845–1855.

Учебное издание

Костецкая Татьяна Владимировна
Жуковец Александр Геннадьевич

ТАРГЕТНЫЕ ИММУНОПРЕПАРАТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,56. Уч.- изд. л. 1,95. Тираж 50 экз. Заказ 89.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра онкологии

Т.В. Костецкая А.Г. Жуковец

**ТАРГЕТНЫЕ ИММУНОПРЕПАРАТЫ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ**

Минск, БелМАПО
2021

