

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ
ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОГАНЕСЯН

Ани Погосовна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ
СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

3.1.6 – онкология, лучевая терапия

3.2.7 – аллергология и иммунология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Проценко Светлана

Анатольевна

доктор медицинских наук

Балдуева Ирина

Александровна

доктор медицинских наук

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. Обзор литературы.....	12
1.1 Эпидемиология рака легкого, почечно-клеточного рака, меланомы кожи	12
1.2 Принципы современной иммунотерапии солидных опухолей.....	13
1.2.1 Механизм действия модуляторов иммунного синапса	14
1.2.2 Основные регистрационные исследования ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при меланоме кожи, НМРЛ и почечно-клеточном раке ...	18
1.3 Формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты	20
1.4 Оценка эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа	24
1.4.1 Критерии RECIST 1.1	25
1.4.2 Критерии IrRC	27
1.4.3 Критерии IrRECIST	28
1.4.4 Псевдопрогрессирование и гиперпрогрессирование	30
1.5 Имуноопосредованные нежелательные явления	35
1.6 Прогностические и предиктивные маркеры иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.....	38
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Материал.....	41
2.1.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование	41
2.2 Методы.....	47
2.2.1 Оценка эффективности иммунотерапии	47
2.2.2 Оценка токсичности иммунотерапии.....	47
2.2.3 Оценка субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови методом проточной цитофлуориметрии у больных диссеминированной меланомой кожи.....	48
2.2.4 Статистическая обработка результатов	50
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
3.1 Оценка эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у пациентов с солидными опухолями	51
3.1.1 Сравнение систем оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.....	51

3.1.2 Анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от паттернов ответа по различным критериям оценки эффективности	55
3.2 Анализ токсичности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.....	62
3.2.1 Общая характеристика токсичности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.....	62
3.2.2 Анализ корреляции иоНЯ 3-4 степени тяжести и паттернов ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа	67
3.2.3 Поиск предиктивных маркеров токсичности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа	70
3.2.4 Клинические примеры	78
3.3 Оценка динамики субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови в качестве предиктивного фактора ответа у больных диссеминированной меланомой кожи на фоне анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии.....	87
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	96
<u>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</u>	<u>105</u>
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Иммунотерапия опухолей – подход к лечению онкологических заболеваний с точки зрения иммунных реакций организма на появление в организме опухолевых клеток. Учитывая впечатляющие результаты клинических исследований III фазы, изучающих эффективность данных методов лечения, иммунотерапия представляется перспективным подходом в онкологии за последнее десятилетие, которое способно подарить дополнительные годы жизни ранее инкурабельным пациентам [57].

В течение последних нескольких лет достижения в области иммунотерапии опухолей неизменно позиционируются как важнейшие события в практической онкологии. Благодаря развитию иммуноонкологии, появились новые опции для лечения больных с диссеминированной меланомой кожи, раком легкого и почечно-клеточным раком, что является весьма актуальным, учитывая, неуклонный рост заболеваемости данными злокачественными новообразованиями [18].

Высокий метастатический потенциал данных подтипов опухолей, крайне неблагоприятный прогноз при диссеминированных формах обуславливают чрезвычайную социальную значимость использования эффективных способов лечения настоящих заболеваний, таких как иммунотерапия [17].

Важным компонентом является адекватная оценка эффективности данного вида лекарственного лечения. В настоящее время существуют специализированные критерии ответа на лечение, позволяющие оценить эффективность лекарственной терапии в онкологии.

Применяемая система RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) основана на результатах исследований эффективности цитостатических препаратов и имеет следующие особенности: измерение в одной проекции,

суммарно не более пяти очагов, из которых не более двух на один орган, появление нового очага свидетельствует о прогрессировании заболевания [93].

Выявление особых паттернов ответа на лечение при применении нового класса противоопухолевых препаратов – модуляторов работы иммунологического синапса – потребовало пересмотра подходов к оценке опухолевых очагов и созданию системы IrRC (Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Установлен феномен «псевдопрогрессирования» – явление выраженного и стойкого ответа на лечение после увеличения размера и/или количества очагов. Jedd D. Wolchok и соавт. (2009) занимались разработкой рекомендаций по оценке иммунотерапии при солидных опухолях, сравнивая ответы пациентов по системам ВОЗ и IrRC. По итогам их работы оказалось, что 10% пациентов, имеющих прогрессирование заболевания по критериям ВОЗ, обладают лучшей выживаемостью по системе IrRC. Авторы объяснили такие результаты наличием воспаления в опухолевом очаге, что приводит к увеличению его размеров и лучшей визуализации.

Использование в клинической практике современной иммунотерапии, а также учитывая специфический механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, развитие особых паттернов ответа на проводимую терапию привело к необходимости пересмотра и создания новых критериев оценки эффективности.

Степень разработанности темы

Открытие эффективных способов воздействия на иммунный синапс и внедрение в практику новых классов противоопухолевых препаратов, воздействующих на костимулирующие сигналы, – модуляторов иммунного синапса позволило по-новому взглянуть на возможности иммунотерапии [4, 55].

В настоящее время специфический механизм действия анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии диктует необходимость правильной оценки эффективности данного метода лечения, что подразумевает использование различных критериев этой оценки. Начиная с 1970-х годов, были разработаны и успешно применялись критерии оценки ВОЗ. Далее в связи с прогрессивным развитием лекарственного лечения в онкологии, появлением новых групп препаратов, были созданы и впоследствии модифицированы критерии RECIST. В эпоху иммуноонкологии и различных методов иммунотерапии потребовалось создание совершенно новых систем оценки – IrRC и IRECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), учитывающих специфические паттерны ответа. Каждые критерии эффективности наряду с достоинствами имеют определенные недостатки, что обосновывает целесообразность поиска наиболее оптимальных систем оценки эффективности противоопухолевой терапии.

Цель исследования

Оптимизация оценки эффективности анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии с целью улучшения результатов лечения больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии у больных метастатической меланомой кожи, НМРЛ, почечно-клеточным раком, используя современные критерии оценки RECIST 1.1, IrRC, IRECIST и сравнить полученные результаты.
2. Изучить токсичность современной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.
3. Определить корреляцию между степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений и эффективностью анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии.
4. Оценить динамические изменения субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных диссеминированной меланомой кожи, как предиктивного маркера ответа на проводимую иммунотерапию модуляторами иммунного синапса.

Научная новизна исследования

- Проведена оценка эффективности модуляторов иммунного синапса у больных с диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком, используя критерии оценки RECIST 1.1, IrRC, IRECIST, выполнено сравнение полученных результатов.
- Выявлена корреляция между степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений и паттернами ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.
- Произведен поиск предикторов токсичности 3-4 степени тяжести у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, получавших иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Доказана практическая целесообразность одновременного применения различных критериев оценки эффективности проводимой анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапии у больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком.
2. Выявлена прямая корреляция между степенью тяжести иммуноопосредованных нежелательных явлений и эффективностью иммунотерапии.
3. Целесообразно продолжение исследований иммунологических показателей периферической крови у данной категории больных на фоне проводимой иммунотерапии.

Методология и методы исследования

В исследование были включены 137 больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком, получавших лечение модуляторами иммунного синапса в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2012 по 2020 гг. Оценка эффективности анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапии проводилась у всех пациентов по трем системам: RECIST 1.1, IrRC, IRECIST. Анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа проводился по шкале токсичности CTCAE v.5.

Проведен анализ основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у 73 пациентов с диссеминированной меланомой кожи, получавших анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапию. Оценка определенных иммунологических показателей была произведена до начала терапии и в момент выполнения контрольного радиологического обследования, с целью определения корреляции между паттернами ответа по данным рентгенологических методов и конкретными иммунологическими показателями.

Для выполнения лабораторного исследования субпопуляций иммунокомпетентных клеток методом проточной цитофлуориметрии использовались свежие образцы периферической крови.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программном пакете IBM SPSS Statistics версии 17.0. Предварительный сбор данных проводился с применением MS Excel.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка эффективности иммунотерапии анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторами должна проводиться одновременно по различным критериям ввиду наличия высокого процента частоты расхождения ответов.
2. Степень развития иммуноопосредованных нежелательных явлений коррелирует с наилучшими паттернами ответа на проводимую иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.
3. Терапия анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторами обладает приемлемым и изученным спектром токсичности. Различные субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови не являлись предиктивными маркерами развития токсичности 3-4 степени тяжести.
4. Динамическая оценка количественного и качественного состава субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови показала явные изменения при развитии различных паттернов ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается большим числом клинических наблюдений. В диссертационном исследовании использовали современные лабораторные и инструментальные методы диагностики, а также методы статистической обработки данных.

Основные положения диссертации представлены на научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению меланомы кожи» (Санкт-Петербург, 20-21.02.2020 г.), научно-практической конференция «Актуальные вопросы иммунотерапии солидных опухолей» (Санкт-Петербург, 16-17.10.2020 г.), научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению меланомы кожи» (Санкт-Петербург, 01-02.04.2021 г.), VII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 21-27.06.2021 г.).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие на всех этапах проведения научно-исследовательской работы, а именно: определение лечебной тактики, проведение иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком, анализ и коррекция иммуноопосредованной токсичности, оценка эффективности проводимой лекарственной терапии, а также динамическое наблюдение пациентов в дальнейшем. Автором самостоятельно выполнен сбор данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации по материалам исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ в научных журналах, из которых 5 статей – в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6 – онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и специальности 3.2.7 – аллергология и иммунология («медицинские науки»).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 121 страницах и состоит из 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 114 источников, из них 9 отечественных и 105 зарубежных изданий. Диссертация содержит 12 таблиц и иллюстрирована 22 рисунками.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Эпидемиология меланомы кожи, рака легкого, почечно-клеточного рака

В последние десятилетия в мире отмечается неуклонный рост заболеваемости меланомой кожи, НМРЛ и почечно-клеточным раком.

В 2019 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело 11962 человек [1]. «Грубый» показатель заболеваемости (оба пола) составил 8,15 на 100 000 населения, стандартизованный – 4,89 на 100 000 населения (4,86 и 5,06 у мужчин и женщин соответственно). В структуре заболеваемости меланома кожи в 2019 г. составила 1,7 % у мужчин и 2,1 % у женщин. Среднегодовой темп прироста заболеваемости за 10 лет составил 4,25 % у мужчин и 3,30 % у женщин. В 2019 г. от меланомы кожи в России умерло 1684 мужчин и 1910 женщин, «грубый» показатель смертности (оба пола) – 2,45 на 100 000 населения, стандартизованный – 1,37 на 100 000 населения (1,66 у мужчин и 1,19 у женщин).

По заболеваемости рак легкого занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – 1-е место среди мужчин и женщин, как в России, так и в мире. В Российской Федерации рост стандартизованного показателя заболеваемости раком легкого среди мужского населения один из самых высоких в мире и по данным на 2019 г. составил 48,88 на 100 000 населения. В структуре женской заболеваемости рак легкого на относительно низком уровне, но этот показатель значительно вырос за последние годы: 7,72 на 100 000 женского населения [1]. За 10 лет рак легкого вошел в группу лидеров, причем в структуре и мужского, и женского населения: прирост «грубого» показателя составляет 16,7%, стандартизованного – 5,2%. Неблагополучная эпидемиологическая обстановка по этому заболеванию складывается практически во всех субъектах Российской Федерации.

Рак почки занимает 14-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей [18]. В России в структуре злокачественных новообразований почечно-

клеточный рак составляет 4,7 % в мужской, 3,2 % в женской популяции. В 2019 г. в России было зарегистрировано 24880 новых случаев рака почки, стандартизованный показатель заболеваемости достиг 10,14 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости за период с 2009 по 2019 г. составил 19,6 %. За 2019 г. от рака почки в России умерли 8593 пациентов, смертность составила 5,85 на 100 тыс. населения [1].

Крайне высокий метастатический потенциал данных типов опухолей, неблагоприятный прогноз при их диссеминированных формах обуславливают чрезвычайную социальную значимость использования эффективных методов лечения данных заболеваний, таких как иммунотерапия.

1.2 Принципы современной иммунотерапии солидных опухолей

Современная иммунотерапия солидных опухолей за последнее десятилетие стала неотъемлемым компонентом эффективного системного лечения онкологических больных.

Иммунотерапия опухолей – метод воздействия на иммунную систему с целью получения лечебного эффекта при различных злокачественных новообразованиях, включая меланому кожи, НМРЛ и почечно-клеточный рак. Открытие эффективных способов воздействия на иммунный синапс и внедрение в практику новых классов противоопухолевых препаратов, воздействующих на костимулирующие сигналы, – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа позволило по-новому взглянуть на возможности иммунотерапии [4].

Существует различные варианты иммунотерапии, такие как: терапия интерфероном-альфа, интерлейкином, дендритноклеточные вакцины, CAR-T клеточная терапия, модуляторы иммунного синапса и т.д.

В последние годы разработка новых противоопухолевых препаратов, которые способны потенцировать противоопухолевую активность иммунной системы, резко изменила подходы к лечению онкологических заболеваний. В

частности, применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа привели к выдающимся результатам в лечении ряда злокачественных новообразований. В первую очередь речь идет о модуляторах иммунного синапса, таких как CTLA-4 (ипилимумаб), PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) и PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб). Именно с внедрением этих классов препаратов связаны значительные успехи в лечении диссеминированной меланомы кожи, в результате чего удалось не только существенно увеличить 4-летнюю общую выживаемость, но и убедительно подтвердить возможность достижения длительных результатов после относительно короткого курса терапии [43, 54]. Ингибиторы PD-1/PD-L1 позволили улучшить результаты терапии больных НМРЛ без активирующих мутаций, а также пациентов со светлоклеточным почечно-клеточным раком [51]. Показания для применения новейших иммуноонкологических препаратов увеличиваются с каждым днем.

1.2.1 Механизмы действия модуляторов иммунного синапса

Основными факторами распознавания опухоли клетками иммунной системы являются ее антигенная характеристика, а также наличие опухолеспецифических и опухолеассоциированных антигенов, определяющих ее иммуногенность. Регуляция активности Т-клеток обеспечивается различными костимуляторными и ингибирующими молекулами, находящимися на поверхности Т-лимфоцитов. Мишенями ингибиторов контрольных точек иммунного ответа являются рецепторы и связанные с ними регуляторные пути, влияющие на активность Т-лимфоцитов путем уменьшения ингибиторных сигналов и как результат активации Т-клеток для усиления противоопухолевой защиты [20].

Наиболее изученными из них являются CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-Associated protein 4) [73, 39] и PD-1 (Programmed cell Death protein 1) [68]. Ингибирующий рецептор CTLA-4 по своей структуре схож с костимуляторным

рецептором (CD28) на поверхности Т-клеток. В процессе активации Т-лимфоцитов наличие данного рецептора представляет собою ключевой момент. Но для трансформации наивных Т-клеток в зрелые эффекторы необходим дополнительный неспецифический сигнал. Костимуляторами в данном случае выступают молекулы В7 (CD80 и CD86). Экспрессия CTLA-4 на Т-клетках усиливается в процессе их активации и начинает конкурировать с CD28 при взаимодействии с костимуляторными молекулами CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Таким образом, вместо усиления активации Т-клеток и их эффекторных функций взаимодействие молекул В7:CTLA-4 ингибирует Т-клеточную активацию преимущественно в лимфоидных тканях [69]. Моноклональное анти-CTLA4-антитело, каковым по сути является ипилимумаб, блокирует это взаимодействие, сдвигая Т-клеточное равновесие в сторону повышения активности и эффекторной функции Т-лимфоцитов с последующим противоопухолевым эффектом (рис. 1) [12].

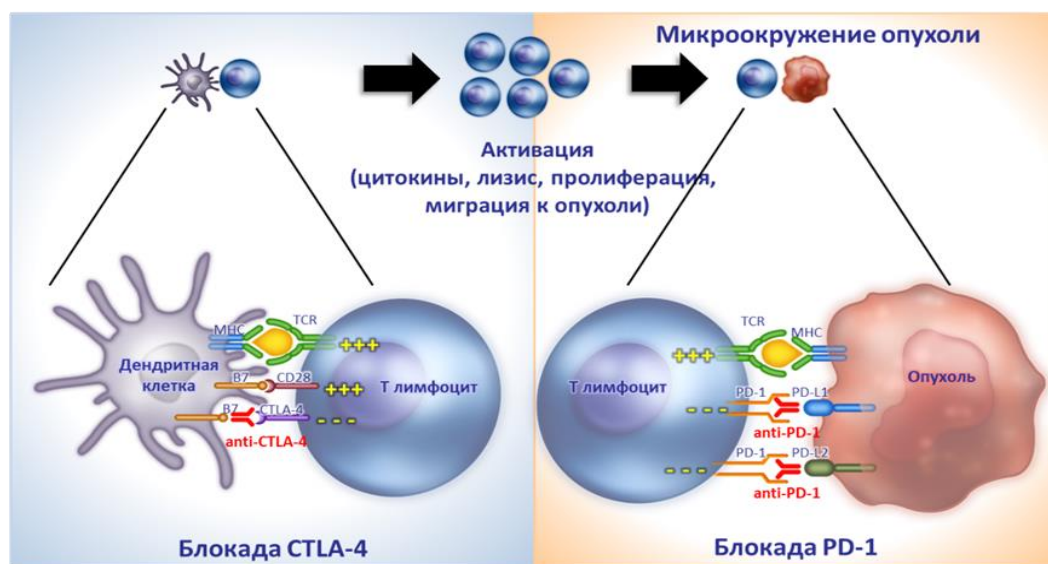


Рисунок 1 – Механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

Рецептор PD-1 экспрессируется на активированных Т-клетках точно так же, как это делает CTLA-4. Результатом взаимодействия PD-1 с лигандом становится ингибирование рецептора Т-лимфоцитов (TCR) и супрессия Т-клеточной

эффекторной функции. Но есть и некоторые различия: так, активация CTLA-4 приводит к подавлению активации Т-клеток в лимфоидной ткани, между тем как активность PD-1 проявляется главным образом в опухолевом микроокружении. Здесь стимуляция рецепторов PD-1 ограничивает Т-клеточный лизис опухолевых клеток [41]. Гиперэкспрессия PD-L1 на опухолевых клетках позволяет безошибочно определить, что сигнальный путь PD-1 – это один из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа [33]. Именно в таких случаях и целесообразно использовать иммуноонкологические препараты [102].

Поскольку модуляторы иммунного синапса успели достаточно хорошо себя зарекомендовать при лечении самого широкого спектра заболеваний, было высказано предположение о наличии определенной группы пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, в отношении которой воздействие на иммунную систему особенно эффективно [81, 108]. Такое воздействие стало возможным благодаря уникальному препарату под названием пембролизумаб, предназначенный для лечения любых опухолей, характеризующихся микросателлитной нестабильностью, каков бы ни был гистологический подтип первичной опухоли [22].

Прежде чем приступить к его рассмотрению, необходимо дать определение микросателлитов. Они представляют собой короткие некодирующие последовательности в ДНК, которые состоят из повторяющихся последовательностей нуклеотидов. Одним из проявлений патологического процесса в опухолевой ткани является микросателлитная нестабильность (Microsatellite Instability, MSI). Ее наличие маркирует нарушения в системе репарации неспаренных оснований (Mismatch Repair System, MMR). А дефицит белков MMR неизбежно приводит к накоплению все большего числа ошибок в микросателлитах опухоли. Таким образом и возникает MSI фенотип.

Известно, что мутации со сдвигом рамки считывания появляются в результате многочисленных сбоях в системе репарации неспаренных оснований ДНК, т.к. именно эта система «отвечает» за восстановление поврежденной ДНК.

Для данных видов мутаций характерно раннее появление стоп-кодонов и инактивация различных генов [14]. В литературе упоминаются исследования, включавшие в себя полноэкзомное секвенирование опухолей. С помощью этого метода было обнаружено, что среднее число мутаций в опухолях с MSI достигает 1782 на опухоль, тогда как в опухоли без дефицита системы MMR это значение, как правило, не превышает 73 [59, 60]. Такое огромное количество мутаций ведет к увеличению числа опухолевых неоантигенов, которые иммунная система вполне в состоянии распознать. Следствием этого является высокая инфильтрация лимфоцитов, весьма характерная для злокачественных новообразований с MSI. Клеточный состав данного инфильтрата в основном представлен CD8- и активированными Th1-клетками, что позволяет предполагать их принадлежность к кластеру координаторного иммунного ответа [29, 56]. В свою очередь, воздействие иммунной системы вызывает повышенную экспрессию лигандов иммунных чекпойнтов (PD-L1, CTLA-4, LAG-3 и IDO) в качестве защиты опухолевых клеток с MSI [64]. В настоящее время гипотеза о существовании неких сложных иммунологических путей, выдвинутая на основании анализа экспрессии лигандов к иммунным чекпойнтам, пока не получила своего подтверждения, однако остается перспективной [37].

Вернемся к препарату пембролизумаб. Исследование ранее предлеченных больных (n=86) с двенадцатью подтипами опухолей подтвердило его высокую эффективность в лечении опухолей с MSI вне зависимости от их нозологического варианта [59]. Частота объективного ответа составила 53%, контроль болезни был достигнут в 77%, хотя медианы времени без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) достигнуты и не были. Зато имели место длительные ремиссии (при любом нозологическом варианте опухоли). Биопсия резидуальной опухоли была выполнена только у тех больных, у которых она сохранялась (n=20). У 12 из них (60%) имелись лишь элементы воспаления, а опухолевые клетки отсутствовали. Все это привело к тому, что в 2017 г. пембролизумаб был зарегистрирован FDA (Food and Drug Administration) не по нозологическому

принципу, как это делалось всегда, а по типу молекулярного нарушения, под которым подразумеваются любые опухоли с MSI. Это стало событием, не имеющим прецедентов в истории онкологии. В июне 2020 г. FDA зарегистрировал пембролизумаб вообще для любого гистологического подтипа опухоли на основании высокой мутационной нагрузки (Tumor Mutational Burden-High, TMB-H) [105].

1.2.2 Основные регистрационные исследования ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при меланоме кожи, НМРЛ и почечно-клеточном раке

Первый иммуноонкологический препарат ипилимумаб, как позднее и пембролизумаб, был разработан прежде всего для лечения меланомы кожи. В этом качестве он активно применяется и по сей день. Ведь данный тип злокачественного новообразования считается одним из наиболее иммуногенных. Прогноз заболевания связан с тем, насколько в ткани меланом выражена лимфоцитарная инфильтрация [57]. Отметим, что для меланомы характерен спонтанный регресс опухоли, что подтверждается литературными данными [24, 72]. Еще одной особенностью меланомы является способность экспрессировать определенные антигены, которые могут использоваться при иммунотерапии в качестве эффективных мишеней [47, 63].

Помимо вышеназванных препаратов в лечении меланомы, особенно в ее диссеминированной форме, активно применяются и другие ингибиторы PD-1/PD-L1 – к примеру, ниволумаб. Спецификой данного препарата является возможность его применения в адьювантном режиме [3, 7]. Необходимо подчеркнуть, что как ниволумаб, так и пембролизумаб показали значимые результаты в достижении эффективности, частоты объективных ответов, общей и безрецидивной выживаемости у пациентов, ранее считавшихся инкурабельными [5].

Ингибиторы PD-1/PD-L1 применяются не только при лечении меланомы. Так, они позволили улучшить результаты терапии больных НМРЛ без активирующих мутаций [15, 42, 51].

По-прежнему актуальной проблемой остается и лечение НМРЛ в связи с низкими показателями ОВ [95]. В этой ситуации только создание ингибиторов контрольных точек иммунного ответа смогло изменить подходы к лечению НМРЛ. Так, на конгрессе ESMO 2020, состоявшемся онлайн, были представлены результаты пятилетнего исследования KEYNOTE-024, которые в полном смысле слова можно было назвать долгожданными. Целью данного исследования был анализ токсичности и эффективности пембролизумаба в сравнении со стандартной химиотерапией в качестве первой линии у больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 [16]. Первичной конечной точкой была медиана времени до прогрессирования, вторичными – общая выживаемость, частота объективного ответа, а также оценка выраженности нежелательных явлений (НЯ).

Объектом исследования стали больные, у которых был диагностирован метастатический НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1. Для них проводилась монотерапия пембролизумабом, причем этот препарат был разрешен в качестве первой линии. И первые же результаты исследования убедительно продемонстрировали явное преимущество пембролизумаба перед химиотерапией вне зависимости от морфологического строения опухоли [66]. Способность пембролизумаба (да и вообще иммунотерапии как лечебного подхода) излечивать от рака легких составляла своего рода интригу. Пятилетние результаты исследования KEYNOTE-024 продемонстрировали это с достаточной убедительностью. Пембролизумаб показал явное преимущество по критериям общей выживаемости. 66% больных в группе химиотерапии получали пембролизумаб или другие ингибиторы PD-1/PD-L1 при прогрессировании заболевания, в результате чего 5-летняя общая выживаемость составила 31,9% в группе пембролизумаба, а в группе химиотерапии – 16,3%, что соответствует достоверному снижению относительного риска летального исхода на 38% [16].

Терапия иммуноонкологическими препаратами успешно применяется и при таком типе солидной опухоли, как светлоклеточный рак почки. Иммуногенность этого злокачественного новообразования подтверждают феномен спонтанного регресса метастазов после проведения нефрэктомии, а также эффективность цитокиновой терапии интерфероном- α и интрелейкином-2 [68]. Соответственно, ввод в клиническую практику современных иммуноонкологических препаратов привел к изменению прогноза заболевания для пациентов с почечно-клеточным раком в лучшую сторону.

Более того: в настоящее время при метастатическом раке почки именно иммунотерапия является едва ли не основным методом лекарственной терапии, причем как в первой, так и во всех последующих линиях лечения. Для почечно-клеточного рака первым зарегистрированным ингибитором контрольных точек иммунного ответа стал ниволумаб, представляющий человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1. Препарат был одобрен по результатам рандомизированного исследования III фазы CheckMate 025 [69].

Затем в терапевтическую практику была введена и комбинация иммуноонкологических препаратов ниволумаб и ипилимумаб, которая сегодня активно используется в лечении почечно-клеточного рака.

Данные типы опухолей обладают чрезвычайно высоким метастатическим потенциалом, агрессивностью течения, неблагоприятным прогнозом при диссеминированных формах, чем и объясняется огромная социальная значимость использования эффективных способов лечения онкологических заболеваний – прежде всего, иммунотерапии.

1.3 Формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты

Современные достижения в области иммуноонкологии были бы невозможны без понимания механизмов противоопухолевой активности

иммунной системы организма человека. Рассмотрим базовые принципы этой системы.

В норме иммунная система представляет собой мощную и высокоспецифичную структуру, нацеленную на элиминацию любых чужеродных агентов. Такой патологический процесс, как рост опухоли, несомненно, сопровождается продуцированием большого количества антигенов, что обуславливает развитие специфического противоопухолевого иммунного ответа, который может быть не реализован в случае поломки антиген-презентирующего механизма молекул комплекса гистосовместимости (HLA) [20, 25, 92]. Кроме того, опухолевые клетки обладают особенностью использовать механизмы подавления иммуногенности. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты вырабатывают белок IFN- γ , который в состоянии увеличивать выработку и презентацию иммуносупрессивных молекул PD-L1 на опухолевых клетках [100]. Молекулярное взаимодействие PD-1/PD-L1 схоже с поведением таких молекул, как LAG-3 (Lymphocyte-Activation Gene 3), TIM-3 (T-cell Immunoglobulin and Mucin domain 3) и BTLA (B- and T-lymphocyte Attenuator), которые благодаря этому способны подавлять или активировать локальный иммунный ответ, определяя клеточную судьбу цитотоксических Т-лимфоцитов [48, 80].

Если Т-клетки получают стимуляцию только через Т-клеточный рецептор (TCR) и не получают ко-стимуляции, то их цитотоксическая активность подавляется. В этом заключается один из основных механизмов периферической толерантности. Помимо этого у Т-клеток есть ко-ингибирующие молекулы CTLA4 и PD-1, которые действуют как негативные регуляторы активации [28, 31, 79]. Все эти мембранные факторы в той или иной степени снижают активность Т-лимфоцитов, но в дополнение к ним есть еще и иммуносупрессорные клеточные популяции, также поддерживающие периферическую толерантность. Среди них лучше всего изучены регуляторные Т-клетки (Treg). Treg-клетки представляют собой субпопуляцию CD4⁺ Т-лимфоцитов, обладающую мощным подавляющим действием вследствие секреции иммуносупрессорных цитокинов и

трансформирующего ростового фактора-бета (TGF), который, в свою очередь, можно рассматривать как ингибитор пролиферации лимфоцитов [106]. Такой широко известный белок, как FOXP3, являющийся транскрипционным фактором и непосредственно участвующий в регуляции развития и функционирования, экспрессируется именно Treg-клетками [9]. Действие Treg-клеток направлено на Т-эффекторные клетки и на дендритные клетки. Здесь при помощи белка CTLA-4 взаимодействие с рецептором CD86 (B7-2) может ингибировать активацию Т-клеток дендритными клетками [46, 114]. Но в микроокружении опухоли присутствуют и другие клетки, обладающие иммуносупрессивными свойствами. Важнейшими среди них являются опухоль-ассоциированные макрофаги (Tumor-Associated Macrophages, TAM), регулирующие активность В-клеток, но нельзя не упомянуть и о клетках-супрессорах миелоидного ряда (Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSCs) [26].

Современная концепция взаимоотношений опухоли и иммунной системы получила название иммунного надзора. Ее теоретическое обоснование стало возможным благодаря углубленным исследованиям различных компонентов иммунной системы, а с другой стороны – изучению биологических свойств самих опухолей. Концепция иммунного надзора подразумевает, что для нормального функционирования иммунной системы характерно своевременное распознавание и отторжение опухолевых клеток, а при нарушении механизмов противоопухолевой иммунной защиты не только возникают, но и развиваются опухоли [50]. В норме реакция иммунной системы подразделяется на 3 фазы: элиминации, равновесия и ускользания [92]. В первой из них нормальная клетка при первых же воздействиях внешних канцерогенных факторов или в результате мутаций приобретает способность неограниченно делиться и не отвечать на регуляторные сигналы организма. В то же время на ее поверхности происходит синтез различных опухолевых антигенов. Сигналы от них привлекают клетки иммунной системы, прежде всего макрофаги, НК-клетки и Т-клетки. Все это

способствует реализации противоопухолевого иммунного ответа, который в фазе элиминации достаточно эффективен для уничтожения опухоли [36].

В фазе равновесия иммунная система уже не может полностью уничтожить опухоль, но еще в состоянии сдерживать ее рост [32]. А фаза ускользания характеризуется слабой чувствительностью к активности клеток иммунной системы. Именно эта последняя фаза, выделенная авторами теории иммунного надзора, является самой важной с точки зрения патогенеза злокачественного новообразования. Первичная опухоль может образовывать своего рода клоны, иммуногенность которых снижена. В результате опухоль теряет чувствительность к подавляющему действию со стороны иммунитета, что, безусловно, само по себе опасно. Но намного опаснее то, что на стадии ускользания опухоль нередко начинает использовать факторы иммунной системы для стимуляции собственного роста. При этом она приобретает свойство секретировать ряд иммуносупрессивных факторов, за счет чего становится мощнейшим агентом иммунорегуляции. Таким образом, меняется не только противоопухолевый иммунный ответ как таковой, но и многие другие проявления функциональной активности иммунной системы в целом [50].

Основой для разработки новых иммунотерапевтических препаратов послужили результаты исследований, в основном посвященных заключительной, третьей фазе. Они показали, что опухолевые клетки для «ускользания» от иммунологического надзора используют механизмы, в нормальных физиологических условиях необходимые для предотвращения развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей [97]. Регуляция этого процесса осуществляется клеточными и молекулярными факторами, значительное место среди которых занимают ингибиторные рецепторы Т-клеток, так называемые контрольные точки иммунитета [26].

Блокирование ключевых регуляторных точек иммунного ответа – одно из самых многообещающих направлений научных исследований в лечении онкологических заболеваний. Понимание особенностей иммунного ответа

организма необходимо для адекватной оценки эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета.

1.4 Оценка эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Необходимо отметить, что из-за косвенного, непрямого воздействия препаратов (ипилимуаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб) на опухолевую ткань для реализации ответа требуется некоторое время. Вместе с тем применение данной группы лекарственных препаратов может сопровождаться ложным увеличением размеров опухолевого очага за счет лимфоидной инфильтрации, которая со временем самостоятельно разрешается на фоне продолжения иммунотерапии [55].

Учитывая специфический механизм действия иммуноонкологических препаратов, реализация противоопухолевого иммунного ответа имеет ряд особенностей, отличающихся от прямого цитотоксического воздействия химиопрепаратов. Это диктует необходимость использования различных систем оценок эффективности модуляторов иммунного синапса.

В конце 1970-х гг. Международным противораковым союзом и ВОЗ были введены специальные критерии унификации оценки ответа на лечение и определения прогрессирования солидных опухолей. После многочисленных переработок они были приняты и успешно используются онкологами всего мира, начиная с 1994 г. Они получили название критериев RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Оригинальные критерии RECIST 1.0 были опубликованы в 2000 г., а в 2009 г. был произведен их пересмотр, в результате чего обновленные критерии получили название RECIST 1.1. Именно с помощью этих критериев сегодня определяются параметры полного и частичного ответов, стабилизации и прогрессирования заболевания [103].

С появлением иммунотерапии – нового метода лекарственного лечения с принципиально инновационным механизмом действия, изменились и подходы к анализу ответа опухолей, благодаря чему был разработан ряд специфических критериев, таких как IrRC (Immune-related Response Criteria) и IRECIST (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

1.4.1 Критерии RECIST 1.1

Данные критерии оценки ответа солидных опухолей наиболее широко применяются в клинической практике и в клинических исследованиях. Это наиболее стандартизированный и удобный с практической точки зрения метод [113].

Ключевые понятия RECIST 1.1 включают в себя:

1. Таргетные очаги (не более 5, не более 2 на орган);
2. Измеримые очаги (размер не менее 10 мм для солидного очага, метастатический лимфатический узел более 15 мм по короткой оси, литический или смешанный очаг в кости с мягкотканым компонентом не менее 10 мм);
3. Неизмеримые очаги (остеобластические очаги, поражение мозговых оболочек, плевральный и перикардальный выпот, асцит и перитонеальные метастазы и лимфогенный карциноматоз).

Основные правила измерения в RECIST 1.1 таковы: в солидном очаге оценивается только наиболее длинный диаметр; в лимфатическом узле – наиболее короткий диаметр; в костном очаге – солидный компонент.

В системе RECIST 1.0/RECIST 1.1 при выполнении КТ-исследования обязательно использование внутривенного контрастирования с единой методикой постконтрастного сканирования. При этом для сливающихся/разделившихся очагов сравнивается наиболее длинный диаметр общего очага с суммой наиболее длинных размеров новых очагов. Сумма диаметров всех выбранных таргетных очагов считается отправной точкой для оценки эффекта. Все другие очаги

считаются нетаргетными и учитываются в дальнейшем именно в таком качестве [103].

Заключение об эффективности терапии делается на основании результата радиологических исследований и учитывает следующие градации: полный регресс (ПР), частичный регресс (ЧР), стабилизация (СЗ) или прогрессирование заболевания (ПЗ).

ПР предполагает полное исчезновение всех измеримых и неизмеримых очагов. ЧР – уменьшение опухолевой массы более, чем на 30% по сравнению с исходной суммой диаметров очагов. СЗ означает, что нет уменьшения опухолевой массы, достаточного для оценки в качестве частичного ответа, или увеличения опухолевой массы, которое можно оценить, как прогрессирование заболевания. ПЗ – увеличение опухолевой массы (включающей новые измеримые опухолевые очаги) на 20% и более по сравнению с надиром.

Оценка производится каждые 6–8 недель.

Казалось бы, в системе критериев RECIST 1.1 учтены все нюансы оценки ответа на терапию. Тем не менее существуют некоторые ограничения в их применении для оценки эффективности иммуноонкологических препаратов, поскольку данные критерии были разработаны прежде всего для оценки ответа на лечение цитотоксическими химиопрепаратами. Например, раннее увеличение размера опухоли или появление новых очагов классифицируется как прогрессирование заболевания. Однако клинический опыт показал, что полный и частичный ответ или стабилизация заболевания могут быть достигнуты после первоначального увеличения опухоли при применении иммуноонкологических препаратов. Поэтому были разработаны и другие критерии оценки [73, 77].

1.4.2 Критерии IrRC

Новизна IrRC проявилась в появлении понятия «опухолевой массы» и требовании подтверждения прогрессирования заболевания при первой же последующей оценке, примерно через четыре недели. Данные критерии появились в ответ на необходимость оценки эффективности ипилимумаба у пациентов с диссеминированной меланомой в клинических исследованиях [77]. Позднее эта система оценки была внедрена и в другие исследования в области иммунотерапии по изучению применения новых иммуноонкологических препаратов при различных солидных опухолях.

Согласно критериям IrRC, таргетными очагами считаются очаги новые – не более 5 на орган, до 10 висцеральных и 5 кожных. Измеряемыми очагами являются очаги с размерами не менее 5×5 мм. В понятие неизмеряемые очаги включены: остеобластические очаги, поражение мозговых оболочек, плевральный и перикардальный выпот, асцит и перитонеальные метастазы, лимфогенный карциноматоз и образования без четких контуров. Инновационное понятие «опухолевая масса» рассчитывается по формуле: опухолевая масса = сумма произведений 2 максимальных перпендикулярных размеров. Принципиально важным является то, что появление новых очагов не более не считается прогрессированием. А окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через более краткий по сравнению с предыдущей системой критериев срок – 4 недели [23].

1.4.3 Критерии IRECIST

Оценка результатов иммунотерапии по системе IrRC представляется более адекватной, однако сама эта система довольно громоздка, особенно по сравнению с универсальной RECIST 1.1. Такое противоречие привело к попытке объединения двух систем и появлению критериев оценки ответа солидных опухолей на иммунотерапию (IRECIST) в 2013 г. [75]. Предполагается, что данная система оценки будет наиболее приемлема для исследования эффективности иммуноонкологических препаратов. Правила измерения и оценки результатов аналогичны RECIST 1.1, за исключением некоторых значимых моментов: в системе IRECIST возникновение новых очагов не считается прогрессированием, размеры диаметров новых очагов прибавляются к общей сумме таргетных очагов, окончательная оценка ответа опухоли требует подтверждения через 4 недели [93].

Однако в настоящее время в рутинной практике, а также в рамках клинических исследований клиницистами все же часто используется система оценки RECIST 1.1., несмотря на все ее недостатки. Принципиальные отличия в рассматриваемых системах оценки представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная оценка 3-х систем оценки эффективности терапии

Критерии оценки эффективности	RECIST 1.1	IrRC	IRECIST
Минимальный размер очага	≥ 10 мм	5 мм x 5 мм	≥ 10 мм
Количество очагов для оценки	Суммарно 5, не больше 2 для одного органа	Суммарно 10, не больше 5 для одного органа	Суммарно 5, не больше 2 для одного органа
Появление новых очагов	Всегда является прогрессированием	Не всегда является прогрессированием	Не всегда является прогрессированием

Продолжение таблицы 1

Критерии оценки эффективности	RECIST 1.1	IrRC	IRECIST
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 30% по сравнению с исходной суммой диаметров 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
	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

Продолжение таблицы 1

Критерии оценки эффективности	RECIST 1.1	IrRC	IRECIST
Ответ на терапию	Прогрессирование – увеличение опухолевой массы на 20% и более по сравнению с надиром	Прогрессирование – увеличение опухолевой массы на 25% и более по сравнению с надиром	Прогрессирование – увеличение опухолевой массы на 20% и более по сравнению с надиром
Подтверждение	нет	да	да

Таким образом, недостатки системы критериев RECIST 1.1, широко используемых в клинической практике, ярче всего проявляются в случае применения при оценке эффективности анти-CTLA4/анти-PD-1 терапии. Во-первых, появление нового очага при радиологическом контроле трактуется как однозначное ПЗ, что не всегда является таковым. Во-вторых, отсутствует возможность проведения повторного контрольного обследования с целью исключения или подтверждения ПЗ, что в свою очередь приводит к прекращению высокоэффективного лечения, которое в дальнейшем могло бы реализовать свой потенциал.

1.4.4 Псевдопрогрессирование и гиперпрогрессирование

В связи со специфическим биологическим механизмом действия ингибиторов контрольных точек иммунитета ответы на данную терапию весьма разнообразны и включают такие феномены, как псевдопрогрессирование и гиперпрогрессирование.

Псевдопрогрессирование является проявлением радиологического прогрессирования, включая увеличение имеющейся опухолевой массы и/или

появление новых очагов поражения с последующей стабилизацией или уменьшением опухолевой нагрузки при дальнейших рентгенологических визуализациях. Феномен псевдопрогрессирования, вероятно, является результатом продолжающегося роста опухоли до достижения адекватного иммунного ответа, рекрутирования цитотоксических Т-лимфоцитов и воспалительных реакций в опухолевой среде [53, 74]. По данным литературы, частота развития псевдопрогрессирования составляет примерно 10% при меланоме и 5% при немелкоклеточном раке легкого [34, 76]. У пациентов, имеющих псевдопрогрессирование, в дальнейшем возможно развитие длительного объективного ответа на иммунотерапию, что характеризует благоприятный прогноз, в отличие от развития истинного прогрессирования заболевания.

Данный феномен крайне важно дифференцировать с истинным прогрессированием с целью избежать преждевременной отмены терапии. В этой связи необходимы радиологический мониторинг с последующей оценкой клинической картины и общего состояния пациента.

Наибольшая частота атипичного отсроченного ответа на иммунотерапию описывается при лечении меланомы. Этот факт может быть объяснен как биологическими особенностями опухоли, так и наибольшим числом наблюдений иммунотерапии среди всех злокачественных новообразований [112].

Именно в ответ на необходимость оценки эффективности ипилимумаба у пациентов с диссеминированной меланомой в клинических протоколах и появились критерии оценки ответа на иммунотерапию (IrRC), в которых было предложено изменить отношение к новым очагам и росту первоначально имеющихся очагов [113]. Позднее эта система оценки была внедрена в другие исследования в области иммунотерапии при различных злокачественных опухолях и эволюционировала в IRECIST, immune RECIST и immune-modified RECIST [73].

Принципиальным моментом для всех предложенных систем оценки (влекущим за собой принятие весьма ответственного решения о том, имеет ли место прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии) является рекомендация по продолжению лечения до повторного рентгенологического подтверждения факта прогрессирования. Также критически важными оказываются субъективная клиническая оценка врачом вероятной пользы от продолжения иммунотерапии и отсутствие значимого ухудшения общего состояния пациента.

Столь же принципиально важным также представляется проведение биопсии появившихся очагов или увеличенных прежних, с целью дифференциальной диагностики псевдопрогрессирования и истинного прогрессирования [99].

Гиперпрогрессирование представляет собой ускоренный рост опухолевой массы на фоне иммунотерапии. Однако до сих пор в литературе нет точной дефиниции данного феномена [52, 89]. Неудивительно, что сегодня все больше исследований сосредотачивается на этой проблематике.

Те немногочисленные научные публикации, что посвящены гиперпрогрессированию, подразумевают под ним увеличение скорости роста опухоли не менее чем в 2 раза по сравнению с ранее наблюдавшейся скоростью [19, 21]. Но здесь необходимо определить и другое понятие – скорость роста опухоли (СРО) [35]. СРО является изменением суммы размеров таргетных очагов за единицу времени (1 месяц). При появлении новых очагов их размеры не суммируются с размерами таргетных очагов. Для определения СРО требуется минимум два измерения размеров опухолевых очагов на протяжении времени, если же требуется определить изменение СРО, необходимо не менее трех измерений.

Предполагается, что СРО приблизительно одинакова у каждого конкретного пациента и если лечение эффективно, то она замедляется, а если лечение неэффективно, то она остается прежней. Если предположить, что терапевтическое

воздействие будет неэффективным, то СРО увеличится [35]. В настоящее время в литературе нет сложившегося мнения относительно величины изменения СРО, которая бы дифференцировала гиперпрогрессирование от естественного течения болезни на фоне неэффективного лечения. Большинство авторов склоняются к тому, что СРО увеличивается на 50% от исходной в течение первого месяца терапии.

R. Ferrara и соавт. (2018) проанализировали характер течения заболевания у 406 больных, получавших терапию по поводу НМРЛ. Определив гиперпрогрессирование, как увеличение СРО на 50% и более при первой оценке, R. Ferrara и соавт. пришли к выводу, что гиперпрогрессирование может наблюдаться у 13,6% больных этой когорты. Авторы также установили, что гиперпрогрессирование серьезно ухудшает прогноз заболевания. Пациенты, у которых в течение первых 6 недель после начала терапии блокаторами PD1/PDL1 наблюдалось гиперпрогрессирование, имели значимо худшие показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению с пациентами, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания: медиана ОВ – 3,4 мес. (95% ДИ – 2,8–7,5 мес.) по сравнению с 6,2 мес. (95% ДИ – 5,3–7,9 мес.; ОР=2,18 95% ДИ – 1,29–3,69; $p=0,003$) [34].

Важную работу опубликовали в 2018 г. G. Lo Russo и соавт. [65]. Авторы предложили свои критерии, которые позволяют применять их у пациентов, получающих блокаторы PD1/PDL1 в первой линии, поскольку ранее описанные критерии, связывающие гиперпрогрессирование с изменением СРО, не позволяли применять их в отношении больных, не имеющих радиологической оценки предыдущей линии терапии. G. Lo Russo и соавт. выделяют 5 признаков:

- время до отказа от лечения (по любым причинам) – менее 2 месяцев;
- увеличение суммы наибольших диаметров таргетных очагов на 50% и более от исходного при первой радиологической оценке;
- появление не менее 2 новых очагов в органе, в котором уже исходно были опухолевые очаги;

- появление метастазов в новом органе, ранее не вовлеченном в опухолевый процесс;
- клиническое ухудшение до ECOG \geq 2 в течение 2 месяцев от начала лечения.

В случае, если у пациента с прогрессированием заболевания по шкале RECIST 1.1, наблюдались не менее 3 из 5 критериев, авторы расценивали эту ситуацию как гиперпрогрессирование.

По данным G. Lo Russo, из 187 больных НМРЛ у 32 пациентов (21%) был зарегистрирован объективный ответ на лечение, у 42 (27,7%) – стабилизация, у 39 (25,7%) – прогрессирование и у 39 (25,7%) – гиперпрогрессирование. Медиана ОВ составила 8,7 мес. в группе пациентов с прогрессированием и 4,4 мес. в группе пациентов с гиперпрогрессированием.

Вышеуказанные исследования показали, что ингибиторы контрольных точек иммунного ответа обладают исключительным противоопухолевым потенциалом у определенной когорты пациентов и могут вызвать резкое увеличение опухолевой массы. В связи с этим важно определить предиктивные и прогностические маркеры, которые могли бы свидетельствовать о возможности развития гиперпрогрессирования и, как следствие, крайне неблагоприятного прогноза заболевания.

Согласно опубликованным 2017 г. исследованиям S. Champiat и соавт., не выявлено связи между гиперпрогрессированием и уровнем опухолевой нагрузки на исходном уровне. Также не отмечено влияния таких фактов, как количество предшествующих линий терапии, применение кортикостероидов в анамнезе, количество и локализация метастатических очагов [21, 85]. Не существует также корреляции между экспрессией PD-L1 в опухолевой ткани и гиперпрогрессированием. Данный феномен наблюдался при многих типах опухолей, включая меланому, уротелиальный рак, колоректальный рак, лимфомы, НМРЛ, что свидетельствует об отсутствии зависимости между гиперпрогрессированием и гистологическим подтипом опухоли [49]. До настоящего времени были обнаружены лишь два фактора: пожилой возраст и

специфические изменения генома, такие как амплификация семейства MDM2 (Mouse Double Minute 2 homolog) и аберрации EGFR (Epidermal Growth Factor receptor). [61, 101].

Таким образом, ингибиторы контрольных точек иммунитета, реализуя свой специфический механизм действия, приводят, в ряде случаев, к возникновению атипичных паттернов ответа, таких как, псевдопрогрессирование и гиперпрогрессирование, что требует определенного внимания и применения дополнительных методов диагностики.

1.5. Иммуноопосредованные нежелательные явления

Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа наравне с доказанной эффективностью имеет широкий спектр нежелательных явлений (НЯ), получивших название иммуноопосредованных.

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) – особенный вид нежелательных явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований и связанных с избыточной активацией иммунной системы. Спектр иоНЯ весьма схож для многих видов иммунотерапии и может возникать в любых органах-мишенях [39, 63, 83, 88].

А. Bertrand и соавт. (2015) отмечали развитие иммуноопосредованной токсичности различной степени тяжести у 72% больных метастатической меланомой кожи, находящихся на анти-CTLA-4 иммунотерапии, из которых 24% имели иоНЯ 3-4 степени тяжести [13]. Временной интервал развития иммуноопосредованной токсичности 2–4 степени тяжести от момента начала терапии ипилимумабом равен 6,86 неделям (рис.2) [111].

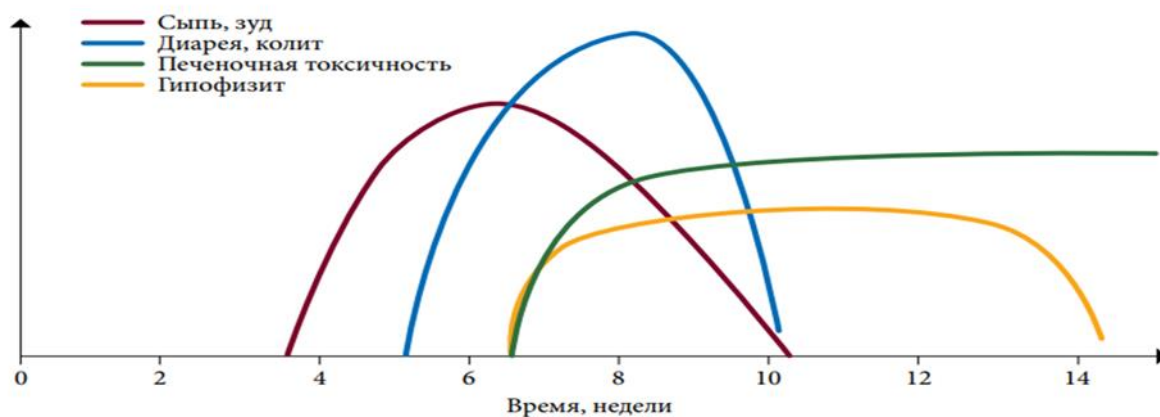


Рисунок 2 – Время наступления иммуноопосредованных нежелательных явлений от начала терапии ипилимуабом [111]

Наиболее частыми иоНЯ терапии анти-PD-1 ингибиторами являются слабость, кожная токсичность, диарея, снижение аппетита, артралгии [107]. Среднее время манифестации иоНЯ любой степени тяжести при терапии ниволумабом варьируется от 5,0 до 15,1 недель с наиболее ранним началом кожной (5,0 недель) или гастроинтестинальной токсичности (7,3 недель). Эндокринные иоНЯ имеют наибольшее среднее время разрешения, так как даже при отсутствии клинических симптомов активности данных иммунологических осложнений сохраняется постоянная потребность в проведении заместительной гормональной терапии [109].

По данным литературы иммуноопосредованная токсичность 3-4 степени тяжести у пациентов, получавших пембролизумаб и ниволумаб составила 4–10%. Стоит отметить, что при использовании комбинации ниволумаба и ипилимуаба частота развития иоНЯ возрастает до 54–55% [45]. В литературе описаны случаи гибели пациентов от пневмонитов 3-4 степени тяжести [82]. Летальность от осложнений лечения ингибиторами блокаторов иммунного ответа составляет менее 1% [110].

Возникновение жизнеугрожающей иммуноопосредованной токсичности, как и особенности ее развития требуют от врача, проводящего лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, дополнительного внимания к больному, которого необходимо основательно проинформировать о

возможности развития подобных осложнений лечения в период и после окончания терапии [27]. К счастью, сегодня разработаны и активно применяются алгоритмы диагностики и купирования иммуноопосредованной токсичности, которые дают поэтапные рекомендации по выявлению и лечению иоНЯ. Спектр токсичности терапии ингибиторами контрольных точек, по данным множества исследований, признан приемлемым, а растущий опыт клинического применения иммуноонкологических препаратов способствует дальнейшему снижению частоты несвоевременно выявленных иоНЯ, что улучшает общие результаты лечения [6, 8, 10, 71].

В последнее время появляются данные о том, что ответ на иммунотерапию коррелирует со степенью тяжести иоНЯ. Дальнейшее изучение данной взаимосвязи является весьма актуальным в связи с отсутствием в настоящее время достоверных предиктивных факторов эффективности терапии модуляторами иммунного синапса [30, 91, 94].

В исследовании J. Rogadoa и соавт. (2019) выявлена значимая корреляция между развитием иоНЯ, объективным ответом и показателями общей выживаемости. В исследование было включено 106 пациентов с различными злокачественными новообразованиями: НМРЛ (n=77), меланома кожи (n=8), плоскоклеточный рак головы и шеи (n=7), светлоклеточный рак почки (n=5), лимфома Ходжкина (n=3), уротелиальный рак (n=3), аденокарцинома желчного пузыря (n=1), карцинома Меркеля (n=1), гепатоцеллюлярный рак (n=1). Иммуноопосредованные нежелательные явления были выявлены у 40 пациентов (37,7%). Наиболее частыми иоНЯ были: гипотиреоз (n=15), нефрит (n=5) и гипертиреоз (n=4). Объективный ответ наблюдался у 44 пациентов (41,5%), медиана времени до прогрессирования составила 5,5 месяцев, 33 из 40 пациентов в группе с развившимися иоНЯ имели объективный ответ (82,5%), в отличие от 11 (16,6%) из 66 пациентов в группе без иоНЯ (ОР 23,5, $p < 0,000001$). Время до прогрессирования заболевания у пациентов с иоНЯ составило 10 месяцев и 4 месяца соответственно у пациентов без иоНЯ (ОР 2.2, $p = 0.016$). Общая

выживаемость у пациентов с иоНЯ составила 32 месяца, а у пациентов без иоНЯ – 22 месяца без статистически значимых различий [84].

Опубликованные данные представляют определенный научно-практический интерес и являются основанием для проведения дальнейших исследований.

1.6 Прогностические и предиктивные маркеры иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

В настоящее время вопрос о выделении определенной когорты пациентов, для которых данный вид терапии был бы максимально эффективным и безопасным, сохраняет свою актуальность.

В этой связи все большую роль приобретают исследования показателей иммунологического статуса периферической крови, имеющие целью выявление их прогностической и/или предиктивной роли.

Так, Р. Subrahmanyam и соавт. (2018) проанализировали образцы мононуклеарных клеток периферической крови до начала терапии анти-CTLA-4 или анти-PD-1 ингибиторами пациентов с диссеминированной меланомой и в процессе лечения. Необходимо было выяснить, не коррелируют ли различные иммунологические составляющие с ответами на иммунотерапию, а если да, то как именно. И потенциальные прогностические биомаркеры для пациентов, получавших анти-CTLA-4 и анти-PD-1 терапию, были успешно выявлены.

При этом выяснилось, что анти-CTLA-4 и анти-PD-1 ингибиторы имеют разные потенциальные предиктивные биомаркеры. В ответе на анти-CTLA-4 имеют важное значение субпопуляции Т-клеток памяти CD4⁺ и CD8⁺, что позволяет рассматривать их как потенциальных кандидатов на роль биомаркеров. А при анти-PD-1 терапии оказалось, что субпопуляции НК-клеток коррелируют с клиническим ответом на лечение. У пациентов, получавших анти-PD-1, НК-клетки, экспрессирующие CD69 и MIP-1 β , различались между собой. Еще одно исследование биомаркеров на анти-PD-1 терапию позволило установить, что

лучшая выживаемость напрямую связана с высокими относительными количествами лимфоцитов ($\geq 17,5\%$) и высокими относительными количествами эозинофилов ($\geq 1,5\%$) [98]. И, наконец, А. Martens и соавт. (2016) показали, что низкое абсолютное количество моноцитов и высокое относительное количество лимфоцитов были достоверно связаны с лучшей выживаемостью у пациентов с меланомой, получавших анти-CTLA-4 [67]. Те же авторы сообщают о том, что ОВ коррелирует с количеством регуляторных Т-лимфоцитов.

В заключение необходимо коснуться такого важного вопроса, как классификация внутриопухолевого иммунного микроокружения. Проблема заключается в том, что ни одна из попыток составления таковой не может считаться исчерпывающей – комплексной и всесторонней [58, 62, 86].

Упрощенная классификация, согласно которой опухоли можно разделить на 4 группы по наличию Т-лимфоцитарной инфильтрации (Tumor Infiltrating Lymphocytes, TILs) и экспрессии PD-L1, приобрела большую популярность из-за своей практической направленности [89]. TILs+/PD-L1+ опухоли являются высокоиммуногенными, что обуславливает высокую вероятность их ответа на иммунотерапию. TILs-/PD-L1+ опухоли демонстрируют резистентность к иммунотерапии лишь в том случае, если их иммунное микроокружение не будет изменено вследствие какого-то иного терапевтического вмешательства. Далее, TILs+/PD-L1- опухоли поддаются лечению ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, только если те не затрагивают систему PD1/PD-L1. Наконец, TILs-/PD-L- представляют собою опухоли, не способные ответить на какую-либо иммунотерапию вообще.

Классификация иммунного микроокружения опухолевых очагов исключительно важна с точки зрения выявления предиктивных биомаркеров эффективности иммунотерапии. Казалось бы, на эту роль хорошо подходит Т-лимфоцитарная инфильтрация – предполагается, что она отражает распознавание опухолевых клеток иммунной системой, а следовательно, является признаком хорошего прогноза при раке легких, толстой кишки и меланоме [11, 40]. Однако в

одном из недавних исследований было доказано, что хороший ответ НМРЛ на блокаду контрольных точек иммунного ответа связан с большим количеством неактивных Т-клеток в опухоли [38]. В лечении меланомы исследователи Р.С. Tumeń и соавт. (2014) также столкнулись с ситуацией, при которой эффект ингибитора PD-1 пембролизумаба был ассоциирован не только с инфильтрацией меланомы CD8+ клетками до начала лечения, но и с приростом их количества в процессе терапии [104]. Напрашивается вывод о том, что уточнение и дифференциация состава лимфоцитарного инфильтрата, а также изучение свойств клеток, непосредственно отвечающих за иммунный ответ, позволяет улучшить предиктивную значимость оценки внутриопухолевого иммунитета [87]. Ведь Т-клеточные рецепторы лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, сплошь и рядом демонстрируют повышенное разнообразие, что также можно рассматривать как один из маркеров эффективности иммунотерапии [96].

И все же в настоящее время не существует однозначно определенных предиктивных биомаркеров эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета, которые можно было бы внедрить в рутинную клиническую практику. Необходимо продолжить исследования с тем, чтобы выявить весь спектр возможных факторов, которые могли бы предсказать ответ на иммунотерапию.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал

В исследование были включены 137 больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком, получавших лечение анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторами в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2012 по 2020 гг.

От всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение иммунотерапии модуляторами иммунного синапса.

2.1.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование

Для участия в исследовании рассматривались 232 пациента с гистологически подтвержденным диагнозом меланомы, НМРЛ (плоскоклеточный вариант и аденокарцинома) и светлоклеточным почечно-клеточным раком, из которых 137 пациентов соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям исключения из исследования, и они получили анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапию.

Критериями включения в исследование были:

- морфологически верифицированный диагноз диссеминированной или местнораспространенной нерезектабельной меланомы кожи, НМРЛ (плоскоклеточный или аденокарцинома), светлоклеточного почечно-клеточного рака;
- ECOG 0-2;
- возраст ≥ 18 лет;
- сохранная сердечная функция (\leq XCH II ФК класс по NYHA);

- сохранная гемопозитическая функция: абсолютное содержание нейтрофилов (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; уровень гемоглобина ≥ 90 г/л;
- сохранная функция печени (отсутствие повышения уровня АЛТ, АСТ и/или билирубина более 1 ст. (СТСАЕ v5.0), за исключением пациентов с метастатическим поражением печени, у которых допустима 2 ст. повышения данных показателей);
- адекватная функция почек: клиренс креатинина более 60 мл/мин;
- применение надежных методов контрацепции на протяжении всего лечения;
- подписанная форма информированного согласия.

Критерии исключения из исследования были таковы:

- наличие метастазов в головном мозге или его оболочках, не подвергнутых лечению при помощи лучевой терапии;
- вторичный (приобретенный) иммунодефицит, наличие активных гепатитов В и С;
- неконтролируемое инфекционное заболевание или другое тяжелое сопутствующее заболевание;
- ECOG 3 и более;
- беременность и лактация;
- участие в любом клиническом исследовании лекарственного или иммуноонкологического препарата;
- наличие второй злокачественной опухоли (за исключением ранее излеченных злокачественных новообразований);
- любые состояния и осложнения, которые, по мнению врача, препятствуют проведению лечения.

В исследование было включено 106 пациентов с диссеминированной меланомой кожи, 19 пациентов с метастатическим НМРЛ (11 пациентов с аденокарциномой легкого, 8 пациентов с плоскоклеточным раком), 12 пациентов с метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком. Рестадирование проводилось в соответствии с классификацией TNM-8 (издание 2017 г.).

Общая характеристика больных, которые были включены в исследование, представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Абс. число	%
Всего больных	137	100
Меланома кожи	106	77,37
НМРЛ	19	8,76
Почечно-клеточный рак	12	13,87
Пол:		
Мужской	76	55,47
Женский	61	44,53
Линия лечения:		
1	5	3,65
2	81	59,12
3	30	21,90
4	13	9,49
5	5	3,65
6	2	1,46
7	0	0
8	1	0,73
Средний возраст	53 года	
Диапазон	19-76 лет	

Продолжение таблицы 2

Характеристика	Абс. число	%
Стадия заболевания (меланома кожи):		
ШС	1	0,73
М1а	10	7,29
М1б	12	8,76
М1с	83	60,58
Стадия заболевания (НМРЛ):		
ШВ	3	2,19
ША	2	1,46
ШВ	1	0,73
IV	13	9,49
Стадия заболевания (почечно-клеточный рак):		
IV	12	8,76

В рамках исследования 88 пациентов с диссеминированной меланомой кожи получили лечение препаратом ипилимумаб, 8 пациентов были пролечены препаратом ниволумаб, 7 пациентов – пембролизумабом, 3 больных получили комбинированную иммунотерапию ипилимумабом в сочетании с ниволумабом. У 5 пациентов с меланомой кожи проводилось лечение в рамках первой линии, у 101 пациента проводилось лечение в рамках второй и последующих линий лекарственной терапии. Средний возраст больных составил 51,5 год (диапазон: 19-76 лет). Включено 53 (50%) пациента мужского пола, 53 (50%) – женского.

Препарат ипилимумаб вводился в стандартной дозировке 3 мг/кг 1 раз в 21 день. Данный иммуноонкологический препарат разводили в 200 мл физиологического раствора. Время инфузии составляло 90 минут. Каждому больному проводилось до 4 введений ипилимумаба. Лечение продолжали до

достижения 4 циклов терапии, или непереносимой токсичности лечения, или появления признаков прогрессирования заболевания. У 88 больных проведено 282 введения ипилимумаба в рамках индукционного лечения (в среднем – 3,2 введения на одного больного).

Препарат ниволумаб вводился в дозе 3 мг/кг 1 раз в 14 дней. Препарат разводили в 100 мл физиологического раствора. Время введения составляло 60 минут. Суммарно было выполнено 159 введений ниволумаба в монорежиме (в среднем – 19,9 введения на одного больного).

Препарат пембролизумаб вводился в стандартной дозе 200 мг 1 раз в 21 день. Препарат разводили в 200 физиологического раствора. Время введения у всех больных составляло 30 мин. Суммарно выполнено 169 введений препарата (в среднем – 24,1 введения на одного больного).

В рамках комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом суммарно было выполнено 65 введений (12 введений ипилимумаба и 53 введения ниволумаба, в среднем – 21,7 введения на одного больного). Лечение продолжали до появления прогрессирования процесса или непереносимой токсичности.

В период с 2016 по 2019 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России также получили лечение 19 пациентов с диагнозом НМРЛ, имеющий прогрессирование заболевания после 1 линии системной противоопухолевой терапии. У 11 (57,9%) пациентов была диагностирована аденокарцинома различной степени дифференцировки, у 8 (41,1%) пациентов – плоскоклеточный рак. Средний возраст составил 55 лет (28–67 лет). Количество пациентов мужского пола составило 14 (73,7%), женского – 5 (26,3%). Все больные получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 14 дней. Суммарно выполнено 180 введения (от 1 до 34 введений, среднее количество – 9,5). Лечение продолжали до появления признаков прогрессирования процесса или непереносимой токсичности.

В период с 2015 по 2020 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России 12 пациентов раком почки получали иммунотерапию

ниволумабом в качестве второй линии. Все больные имели светлоклеточный гистологический подтип опухоли и диссеминированный характер заболевания. Средний возраст составил 59,5 год (диапазон 46–69 год). Количество пациентов мужского пола составило 9 (75%), женского – 3 (25%).

Все больные получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 14 дней. Суммарно было выполнено 290 введений препарата (от 5 до 45 введений, среднее количество – 24,1 введения на одного больного). Лечение продолжали до появления признаков прогрессирования процесса или непереносимой токсичности.

У всех пациентов перед каждым введением препаратов проводилась оценка следующих показателей периферической крови: клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, ЛДГ, щелочная фосфатаза, креатинин, липаза, глюкоза, мочевины, общий белок, альбумин, кальций, натрий, калий, мочевая кислота, С-реактивный белок), анализ функции щитовидной железы (ТТГ, свТ3, свТ4), общий анализ мочи.

Анализ 18 иммунологических показателей производился для больных диссеминированной меланомой кожи. Исследование субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови проводили с помощью метода проточной цитофлуориметрии. Далее иммунологическое обследование проводилось при первой радиологической оценке эффективности иммунотерапии (на 12 неделе от начала лечения).

С целью определения эффективности проводимой иммунотерапии использовались критерии RECIST 1.1, IrRC, IRECIST. Оценка нежелательных явлений проводилась по шкале токсичности CTCAE v.5

2.2 Методы

2.2.1 Оценка эффективности иммунотерапии

Для оценки эффективности иммунотерапии в группе из 137 больных были использованы системы RECIST 1.1, IrRC, IRECIST. Оценка времени до прогрессирования (ВДП) проводилась от начала терапии до первых признаков прогрессирования или до смерти пациента от основного заболевания. ОБ оценивалась от начала терапии до смерти больного от любой причины. Анализ объективного ответа выполнялся на 12-й неделе от начала лекарственного лечения по критериям RECIST 1.1, IrRC, IRECIST, далее каждые 12 недель в процессе иммунотерапии, а также после ее окончания. При установлении полного и частичного регрессов по системе RECIST 1.1, а так же при выявлении полного ответа, частичного ответа или прогрессирования по системам IrRC и IRECIST, достоверность эффективности лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа подтверждалась не ранее чем через 4 недели.

В рамках данного исследования проводилось определение частоты расхождения ответов по данным критериям оценки эффективности проводимого лечения. Было выполнено сравнение ОБ в зависимости от использования той или иной системы оценки эффективности.

2.2.2 Оценка токсичности иммунотерапии

У 137 больных диссеминированной меланомой, НМРЛ, почечно-клеточным раком, получавших иммунотерапию анти-CTLA4/анти-PD-1 ингибиторами, проводилась оценка токсичности по критериям общей терминологии для нежелательных явлений 5-ой версии (CTCAE v.5). Определена корреляция между степенью развития нежелательных явлений и паттернами ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. В данном

исследовании впервые была проанализирована взаимосвязь между различными субпопуляциями иммунокомпетентных клеток периферической крови и степенью тяжести иммуноопосредованной токсичности.

2.2.3 Оценка субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови методом проточной цитофлуориметрии у больных диссеминированной меланомой кожи

У 73 пациентов диссеминированной меланомой кожи, получавших анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапию, была произведена оценка основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови. Анализ иммунологических показателей был выполнен до начала лечения и в момент выполнения контрольного радиологического обследования, с целью выявления взаимосвязи между паттернами ответа и динамическим изменением конкретных иммунологических показателей, представленные в таблице 3.

Таблица 3 – Основные субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови и их фенотип

Номер	Показатель	Фенотип
1	В-лимфоциты	CD3-CD19+
2	Т-хелперы	CD3+CD4+
3	Активированные Т-хелперы	CD3+CD4+CD25+
4	Активированные CD38 Т-хелперы	CD3+CD38+CD4+
5	Цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD8+
6	НК-клетки	CD3-CD16+56+
7	НКТ-клетки	CD3+CD16+56+
8	Эффекторные Т-клетки памяти	CD3+CD45RA-CD62L-
9	Соотношение НКТ-клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам	CD3+CD16+CD56+/CD3+CD8+
10	Активированные цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD8+HLA-DR+
11	Активированные Т-хелперы	CD3+CD4+HLA-DR+

Исследование проводилось в лаборатории научного отдела онкоиммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В качестве материала для лабораторного исследования субпопуляций иммунокомпетентных клеток методом проточной цитофлуориметрии использовались свежие образцы периферической крови.

Принцип метода

Для окрашивания клеточных образцов иммунокомпетентных клеток периферической крови использованы моноклональные антитела, меченые флюорохромными красителями к мембранным компонентам клеток, посредством связывания последних с определенными клеточными элементами. После индуцирования флюоресценции лазерным излучением, проводилась регистрация

на проточном цитофлюориметре BD FACS Canto™ II, с последующим преобразованием света в электрические сигналы для дальнейшей обработки и определения количественной величины измеряемого иммунологического параметра.

2.2.4 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных осуществлялась в программном пакете IBM SPSS Statistics версии 17.0. Предварительный сбор данных проводился с применением MS Excel.

Описание данных осуществлялось с помощью стандартной дескриптивной статистики в зависимости от типа данных и особенностей распределения имеющихся переменных.

Анализ данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Необходимый критерий для обработки данных выбирался в зависимости от типа выборок (связанные/несвязанные), типа данных (номинативные/ранговые/количественные) и особенностей распределения количественных переменных (нормальное/ненормально). В случае нормального распределения количественных переменных сравнение групп проводилось с применением методов параметрической статистики. При наличии ненормального распределения применяли методы непараметрической статистики. Анализ номинативных данных проводился с применением критерия хи-квадрат.

Межгрупповые различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Анализ выживаемости проводился с применением методов событийного анализа. Сравнение выживаемости в группах осуществлялось с помощью лог-ранк-теста. Также для сравнения рисков событий в группах проводился регрессионный анализ Кокса для вычисления относительного риска и 95% доверительных интервалов.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у пациентов с солидными опухолями

3.1.1 Сравнение систем оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

В эпоху иммуноонкологии были достигнуты значимые результаты в лечении злокачественных новообразований различными методами иммунотерапии, в первую очередь, ингибиторами контрольных точек иммунитета. В данном исследовании была проанализирована эффективность анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторов при таких злокачественных новообразованиях, как меланома кожи, НМРЛ и почечно-клеточный рак.

Учитывая специфический механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, для реализации объективного ответа необходим более длительный период времени, а также целесообразно применение различных критериев оценки эффективности, поскольку каждая из применяемых в клинической практике систем является несовершенной.

В данной работе были оценены паттерны ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у пациентов с меланомой кожи, НМРЛ, почечно-клеточным раком по трем наиболее часто используемым в клинической практике системам оценки эффективности лекарственного лечения солидных опухолей, а именно: RECIST 1.1, IrRC, IRECIST (таблица 4).

Таблица 4 – Частота ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунитета по системам RECIST 1.1, IrRC, IRECIST

Критерии оценки	Варианты ответов на иммунотерапию	Частота встречаемости, n (%)
RECIST 1.1	Прогрессирование	95 (69,9%)
	Стабилизация	14 (10,3%)
	Частичный регресс	15 (11,0%)
	Полный регресс	12 (8,8%)
IrRC	Прогрессирование	73 (53,7%)
	Стабилизация	38 (27,9%)
	Частичный регресс	13 (9,6%)
	Полный регресс	12 (8,8%)
IRECIST	Прогрессирование	73 (53,7%)
	Стабилизация	37 (27,2%)
	Частичный регресс	14 (10,3%)
	Полный регресс	12 (8,8%)

Таким образом, представленные данные демонстрируют расхождение ответов по различным критериям оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. По системе RECIST 1.1 69,9% больных имели ПЗ, 10,3% – СЗ, 11,0% – ЧР, 8,8% – ПР. По системе IrRC у 53,7% пациентов наблюдалось ПЗ, 27,9% – СЗ, 9,6% – ЧР, 8,8% – ПР. По системе IRECIST у 53,7% больных зарегистрировано ПЗ, 27,2% – СЗ, 10,3% – ЧР, 8,8% – ПР.

На представленных рисунках (3, 4, 5) продемонстрировано графическое изображение частоты расхождения ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по трем используемым оценочным критериям (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST).

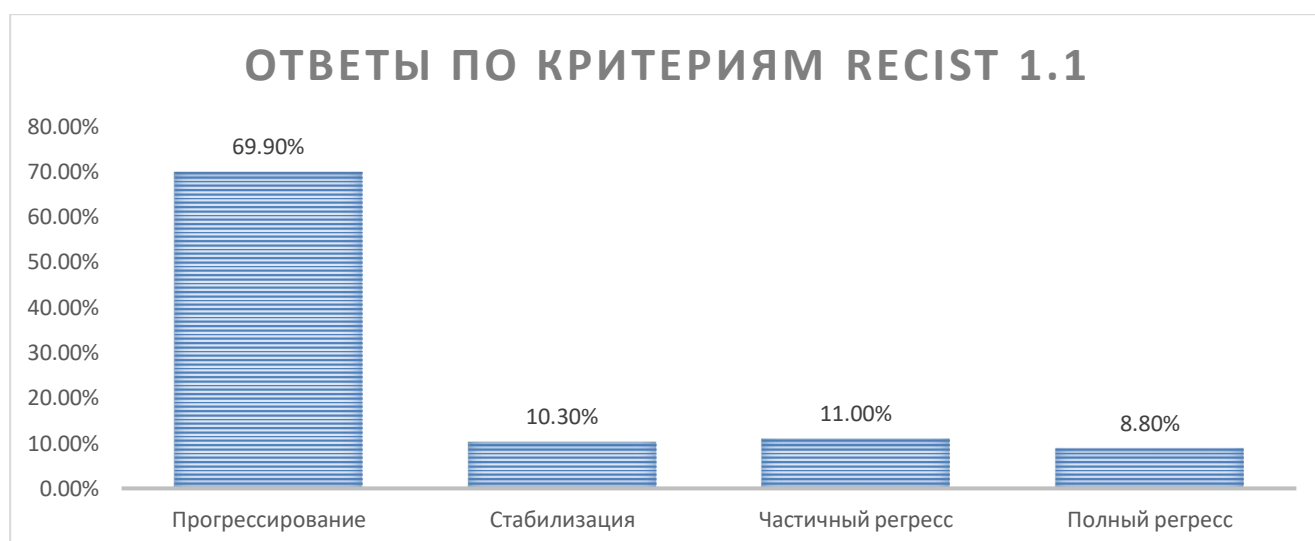


Рисунок 3 – Распределение ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям RECIST 1.1

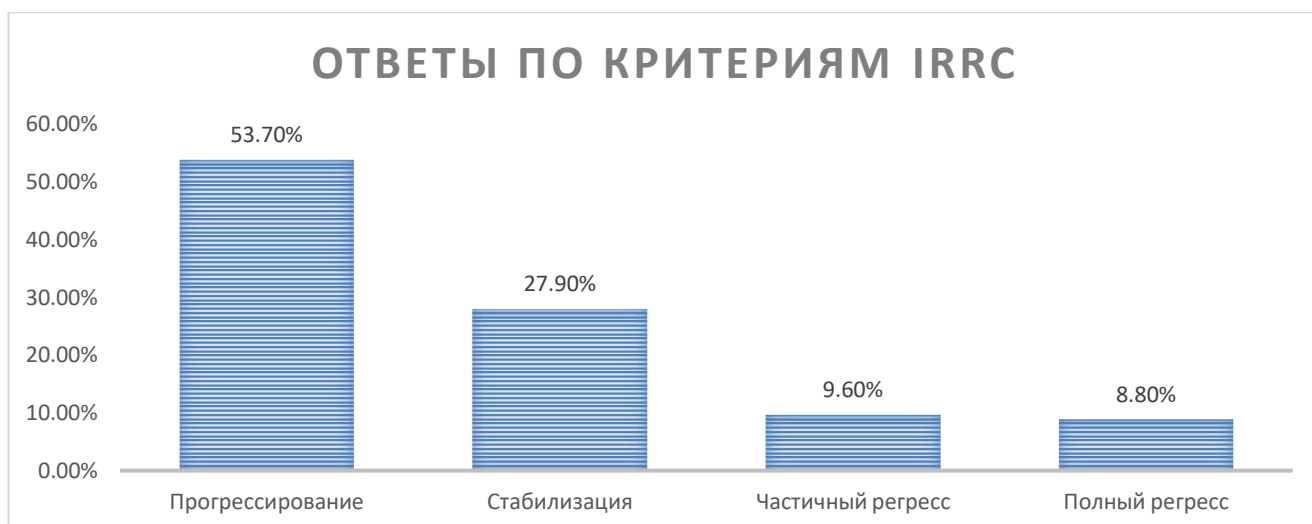


Рисунок 4 – Распределение ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям IrRC

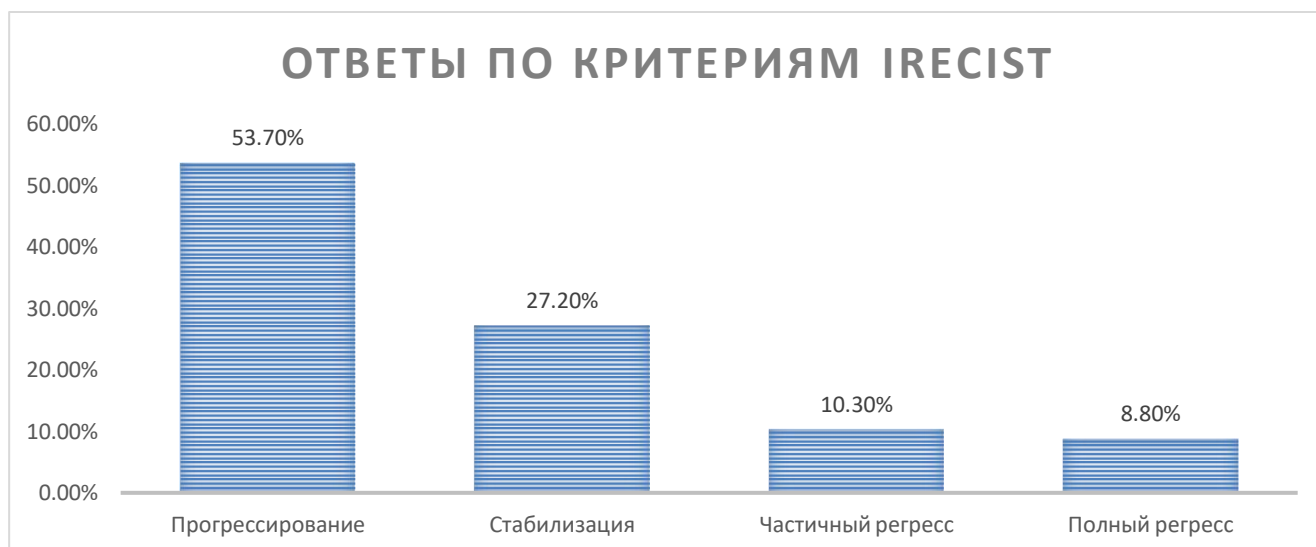


Рисунок 5 – Распределение ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям IRECIST

Таким образом, 16,2% пациентов по критериям RECIST 1.1 были расценены как больные с прогрессированием заболевания, в то время как по системам IrRC и IRECIST данные пациенты имели стабилизацию опухолевого процесса. Возможно, эффект от терапии данной группы больных мог бы быть и бóльшим, однако, лечение было прервано в связи с тем, что был зафиксирован эффект «прогрессирования».

Специфичность действия анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторов, обуславливает получение отсроченного ответа на терапию до нескольких месяцев.

Более того, возможно возникновение псевдопрогрессирования, характеризующегося как увеличением объема опухолевой массы за счет лимфоидной инфильтрации, так и возникновением новых очагов, что не должно препятствовать продолжению высокоэффективного лечения у данной когорты больных.

3.1.2 Анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от паттернов ответа по различным критериям оценки эффективности

В рамках данного исследования выполнено сравнение ОВ в зависимости от паттернов ответа по различным критериям оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST) иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Пациенты были разделены на две группы: первая группа – больные с отсутствием ПЗ, т.е. имеющие СЗ, ЧР, ПР, вторая – больные с наличием ПЗ по трем системам оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST). Показатели ОВ у пациентов на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа представлены в таблицах 5–7.

Таблица 5 – Показатели ОВ у пациентов на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа с наличием/отсутствием прогрессирования по критериям RECIST 1.1

Группы пациентов	Медиана ОВ			
	Оценка в месяцах	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Отсутствие прогрессирования	54,000	9,554	35,274	72,726
Наличие прогрессирования	6,000	,969	4,100	7,900
Все	11,000	1,614	7,837	14,163

Таким образом, в группе пациентов с отсутствием ПЗ по критериям RECIST 1.1 медиана ОВ составила 54 месяца (95% ДИ 35,274-72,726), в группе с наличием ПЗ – 6 месяцев (95% ДИ 4,100-7,900).

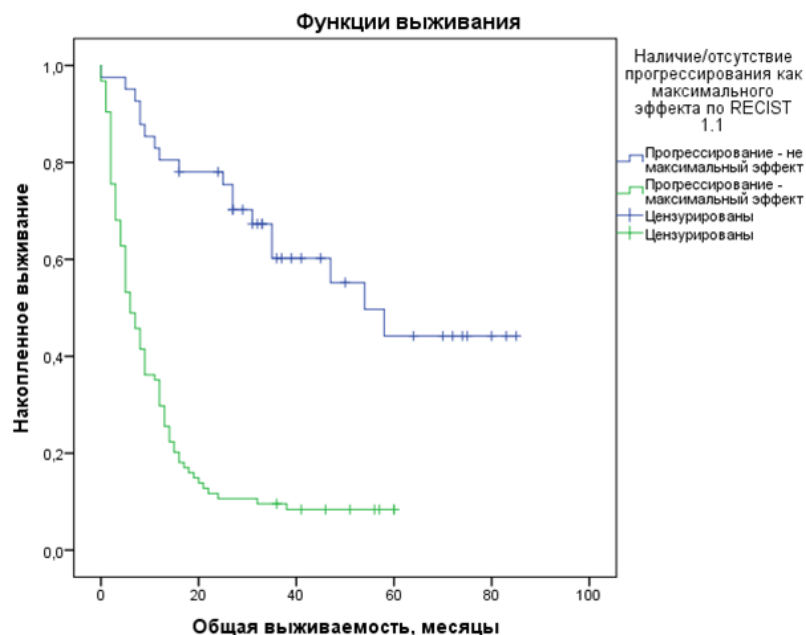


Рисунок 6 – График ОВ в зависимости от ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям RECIST 1.1

Кумулятивная (5-летняя) ОВ составила 45% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям RECIST 1.1, и 11% в группе больных с наличием прогрессирования опухолевого процесса по системе RECIST 1.1.

Таблица 6 – Показатели ОВ у пациентов на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа с наличием/отсутствием прогрессирования по критериям IrRC

Группы пациентов	Медиана ОВ			
	Оценка в месяцах	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Отсутствие прогрессирования	35,000	11,724	12,022	57,978
Наличие прогрессирования	5,000	,697	3,633	6,367
Все	11,000	1,614	7,837	14,163

Таким образом, в группе пациентов с отсутствием ПЗ по критериям IrRC медиана ОВ составила 35 месяцев (95% ДИ 12,022-57,978), в группе с наличием ПЗ – 5 месяцев (95% ДИ 3,633-6,367).

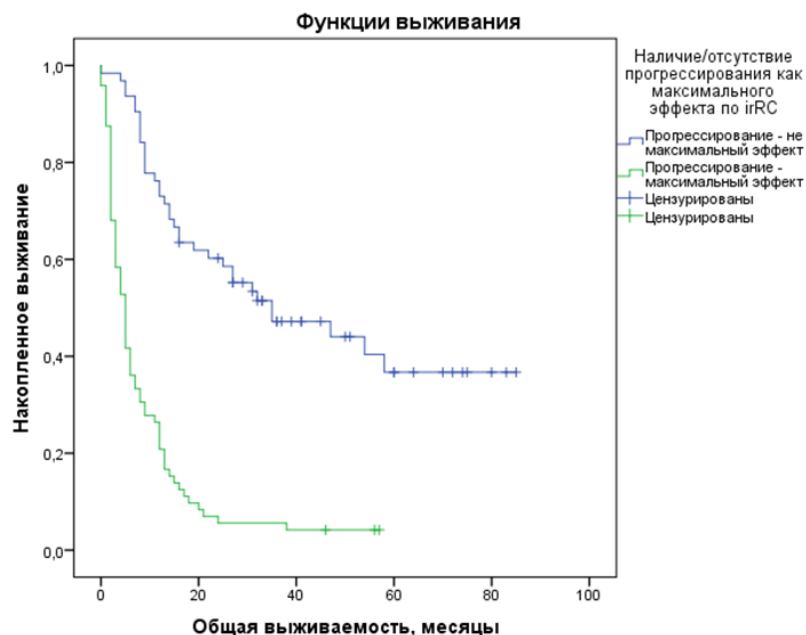


Рисунок 7 – График ОВ в зависимости от ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям IrRC

Кумулятивная (5-летняя) ОВ составила 35% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям IrRC, и 6% – в группе пациентов с прогрессированием опухолевого процесса по системе IrRC.

Таблица 7 – Показатели ОВ у пациентов на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа с наличием/отсутствием прогрессирования по критериям IRECIST

Группы пациентов	Медиана ОВ			
	Оценка в месяцах	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Отсутствие прогрессирования	35,000	11,377	12,702	57,298

Продолжение таблицы 7

Группа пациентов	Медиана ОВ			
	Оценка в месяцах	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие прогрессирования	5,000	,697	3,633	6,367
Все	11,000	1,614	7,837	14,163

Таким образом, в группе пациентов с отсутствием ПЗ по критериям IRECIST медиана ОВ составила 35 месяцев (95% ДИ 12,702-57,298), в группе с наличием ПЗ – 5 месяцев (95% ДИ 3,633-6,367).

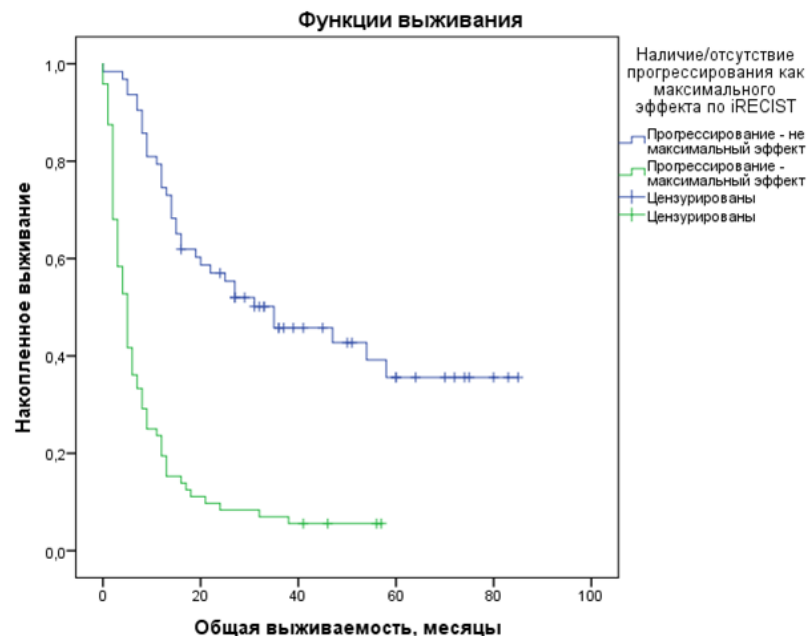


Рисунок 8 – График ОВ в зависимости от ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по критериям IRECIST

Кумулятивная (5-летняя) ОВ составила 36% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям IRECIST, и 6% – в группе пациентов с прогрессированием опухолевого процесса по системе IRECIST.

Ожидается, что наличие ПЗ было ассоциировано с большей вероятностью смерти и более низкими показателями ОВ.

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что зависимости ОВ от критериев оценки ответа (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST) на иммунотерапию по данной выборке больных не отмечается.

3.2 Анализ токсичности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

3.2.1 Общая характеристика токсичности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа наряду с высокой эффективностью обладает и токсичностью широкого спектра.

Спектр иоНЯ весьма разнообразен. ИоНЯ могут возникать в различных органах-мишенях. Развитие аутоиммунного воспаления как проявление аутоагрессии против своих же клеток и тканей организма обусловлено чрезмерной активацией иммунного ответа, что возникает в связи со специфическим механизмом действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

В рамках данного исследования была проведена оценка токсичности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком.

В период с 2012 по 2020 г. у 137 пациентов, пролеченных анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторами в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России выявлено 202 подтвержденных случая токсичности иммуноопосредованного характера. У 100% пациентов выявлены различные степени иоНЯ, а именно: 1-2 степени тяжести были отмечены у 107 пациентов (78,1%), 3-4 степени тяжести – у 30 пациентов (21,9%).

В целом проводимая иммунотерапия имела управляемый профиль токсичности. Основными и наиболее частыми иоНЯ являлись такие осложнения, как: гепатит (34,3%), астения (28,5%), кожная токсичность (25,6%), диарея (13,1%), гипотиреоз (11,7%), пульмонит (10,2%), повышение уровня билирубина (9,5%), гриппоподобный синдром (8,1%), колит (3,6%), сахарный диабет (2,2%),

нефрит/почечная дисфункция (0,7%). В таблице 8 представлены данные о профиле токсичности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в исследуемой выборке больных.

Таблица 8 – Профиль токсичности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в исследуемой выборке пациентов

иоНЯ	Степень тяжести по СТСАЕ	Частота встречаемости иоНЯ по степени тяжести, n (%)
Гепатит	1-2 ст.	35 (25,7%)
	3-4 ст.	12 (8,7%)
Астения	1-2 ст.	33 (24,1%)
	3-4 ст.	6 (4,4%)
Кожная токсичность	1-2 ст.	23 (16,8%)
	3-4 ст.	12 (8,8%)
Диарея	1-2 ст.	15 (10,9%)
	3-4 ст.	3 (2,2%)
Гипотиреоз	1-2 ст.	16 (11,7%)
Пульмонит	1-2 ст.	9 (6,6%)
	3-4 ст.	5 (3,6%)
Повышение уровня билирубина	1-2 ст.	13 (9,5%)
Гриппоподобный синдром	1-2 ст.	10 (7,4%)
	3-4 ст.	1 (0,7%)
Колит	1-2 ст.	4 (2,9%)
	3-4 ст.	1 (0,7%)

Продолжение таблицы 8

иоНЯ	Степень тяжести по СТСАЕ	Частота встречаемости иоНЯ по степени тяжести n (%)
Сахарный диабет	1-2 ст.	3 (2,2%)
Нефрит/почечная дисфункция	3-4 ст.	1 (0,7%)

Различные группы препаратов характеризовались несколько разным профилем токсичности. Проведен сравнительный анализ анти-CTLA4 и анти-PD-1 терапии, представленный в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика спектра токсичности анти-CTLA4 и анти-PD-1 терапии

иоНЯ	Степень тяжести по СТСАЕ	Группа препаратов	
		анти-CTLA-4	анти-PD-1
		Частота встречаемости иоНЯ, n (%)	Частота встречаемости иоНЯ, n (%)
Гепатит	1-2 ст.	29 (33,0%)	6 (11,5%)
	3-4 ст.	6 (6,8%)	4 (7,4%)
Астения	1-2 ст.	30 (34,1%)	3 (5,6%)
	3-4 ст.	4 (4,5%)	2 (3,7%)
Кожная токсичность	1-2 ст.	12 (13,6%)	9 (16,7%)
	3-4 ст.	8 (9,1%)	3 (5,6%)

Продолжение таблицы 9

иоНЯ	Степень тяжести по СТСАЕ	Группа препаратов	
		анти-CTLA-4	анти-PD-1
		Частота встречаемости иоНЯ n (%)	Частота встречаемости иоНЯ n (%)
Диарея	1-2 ст.	14 (15,9%)	1 (1,9%)
	3-4 ст.	2 (2,3%)	1 (1,9%)
Гипотиреоз	1-2 ст.	7 (8,0%)	8 (14,8%)
Пневмония	1-2 ст.	6 (6,8%)	3 (5,6%)
	3-4 ст.	2 (2,3%)	2 (3,7%)
Повышение уровня билирубина	1-2 ст.	10 (11,4%)	3 (5,6%)
Гриппоподобный синдром	1-2 ст.	4 (4,6%)	6 (11,1%)
	3-4 ст.	0 (0,0%)	1 (1,9%)
Колит	1-2 ст.	2 (2,3%)	1 (1,9%)
	3-4 ст.	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Сахарный диабет	1-2 ст.	1 (1,1%)	1 (1,9%)
Нефрит/почечная дисфункция	3-4 ст.	1 (1,1%)	0 (0,0%)

Выявлено 139 случаев (68,8%) иоНЯ при анти-CTLA4-терапии. При этом токсичность 1-2 степени тяжести составила 115 случаев (56,9%), 3-4 степени тяжести – 24 случая (11,9%). При терапии анти-PD-1 ингибиторами выявлено 54

случая (26,7%) проявления токсичности. При этом 13 случаев (6,4%) приходится на иоНЯ 1-2 степени тяжести, 39 случаев (19,3%) – на иоНЯ 3-4 степени тяжести.

Отдельно проанализирован спектр токсичности комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом, которую получили 3 пациента. При данном варианте лечения иоНЯ 1-2 степени тяжести составили 5 случаев, что соответствует 2,5% от общего числа зарегистрированных случаев токсичности 1-2 степени тяжести, 3-4 степени тяжести – 4 случая (2,0%). Наиболее частым проявлением иоНЯ 1-2 степени тяжести является кожная токсичность и гипотиреоз, 3-4 степени тяжести – пульмонит и повышение уровня АЛТ/АСТ.

Таким образом, профиль токсичности анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторов является весьма разнообразным. При этом выявлены отличительные особенности спектра токсичности у разных групп препаратов. Например, терапия анти-CTLA-4-ингибитором ипилимумабом характеризуется более частым проявлением гастроинтестинальной токсичности и в целом является более токсичным вариантом лечения. На фоне иммунотерапии анти-PD-1-ингибиторами ниволумабом и пембролизумабом отмечено более частое возникновение пульмонитов различной степени тяжести. Терапия анти-PD-1-моноклональными антителами является менее токсичной по сравнению с анти-CTLA-4-ингибитором ипилимумабом.

Итак, спектр токсичности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в целом является приемлемым и управляемым, а растущий опыт клинического применения современных иммуноонкологических препаратов способствует дальнейшему снижению частоты несвоевременно выявленных иоНЯ, что улучшает общие результаты лечения.

3.2.2 Анализ корреляции иоНЯ 3-4 степени тяжести и паттернов ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

При оценке взаимосвязи токсичности 3-4 степени тяжести по СТСАЕ иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета и ответа на лечение выявлено, что большая эффективность (достижение полного и частичного регресса) ассоциирована с более частыми показателями выраженной токсичности, т.е. иоНЯ 3-4 степени тяжести.

Таблица 10 – Взаимосвязь токсичности иммунотерапии и ответа на лечение

Критерии оценки эффективности	Варианты ответа на анти-CTLA-4/анти-PD-1 терапию	Частота встречаемости случаев иоНЯ 3-4 степени тяжести, n (%)
RECIST 1.1	ПЗ	12 (12,6%)
	СЗ	1 (7,1%)
	ЧР	6 (40,0%)
	ПР	10 (83,3%)
IrRC	ПЗ	7 (9,6%)
	СЗ	7 (18,4%)
	ЧР	5 (38,5%)
	ПР	10 (83,3%)
IRECIST	ПЗ	8 (11,0%)
	СЗ	5 (13,5%)
	ЧР	6 (42,9%)
	ПР	10 (83,3%)

При оценке эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа по RECIST 1.1 частота встречаемости иоНЯ 3-4 степени тяжести наблюдается в 10 случаях (83,3%) при ПР и в 6 (40,0%) при ЧР. При использовании критериев IrRC также в 10 случаях (83,3%) при ПР выявлена токсичность 3-4 степени тяжести, в 5 случаях (38,5%) при ЧР. При проведении оценки эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета по системе IRECIST выявлено, что частота развития иоНЯ 3-4 степени тяжести составила 10 случаев (83,3%) при ПР и 6 случаев (42,9%) при ЧР.

Таким образом, по данным, представленным в таблице 11 видно, что при оценке по трем системам (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST) наибольшее количество случаев развития токсичности 3-4 степени тяжести отмечается при объективном ответе на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

В данном исследовании были обнаружены статистически значимые различия во ВДП у пациентов с наличием и отсутствием иоНЯ 3-4 степени тяжести. В таблице 12 и на рисунке 9 представлены медианы безрецидивной выживаемости у пациентов группы с наличием и отсутствием токсичности 3-4 степени тяжести.

Таблица – 11 Показатели безрецидивной выживаемости у пациентов с наличием/отсутствием токсичности 3-4 степени тяжести по СТСАЕ

Процентили						
Токсичность 3-4 степени тяжести по СТСАЕ	25,0%		50,0%		75,0%	
	Оценка в месяцах	Стандартная ошибка	Оценка в месяцах	Стандартная ошибка	Оценка в месяцах	Стандартная ошибка
Отсутствие токсичности	7,000	1,306	3,000	,251	2,000	,275

Продолжение таблицы 11

Процентили						
Токсичность 3-4 степени тяжести по СТСАЕ	25,0%		50,0%		75,0%	
	Оценка в месяцах	Стандартная ошибка	Оценка в месяцах	Стандартная ошибка	Оценка в месяцах	Стандартная ошибка
Наличие токсичности	72,000	18,995	8,000	,893	4,000	1,926
Все	9,000	1,303	3,000	,414	2,000	,216

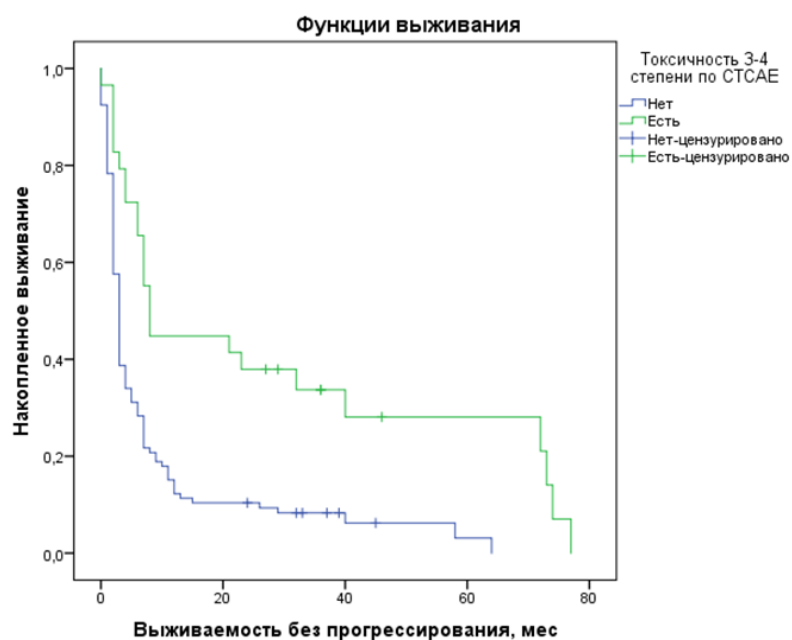


Рисунок 9 – График кривой времени до прогрессирования у пациентов с наличием/отсутствием токсичности 3-4 степени тяжести по СТСАЕ

Медиана ВДП составила 3 месяца у пациентов без выраженной токсичности против 8 месяцев у пациентов с иоНЯ 3-4 степени тяжести. Риски прогрессирования у пациентов при отсутствии токсичности 3-4 степени тяжести в

2,5 раза выше по сравнению с группой больных с наличием иоНЯ 3-4 степени тяжести (OR=2,507, 95% ДИ [1,534-4,097]).

Также была проанализирована 5-летняя безрецидивная выживаемость: в группе пациентов с наличием иоНЯ 3-4 степени тяжести по СТСАЕ на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 29%, в группе больных с отсутствием токсичности 3-4 степени тяжести – 4%.

Полученные результаты доказывают достоверную корреляцию между степенью тяжести иоНЯ и ответом на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Отчасти подобный результат может быть связан с тем, что пациенты, у которых был зарегистрирован объективный ответ на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, получали ее более продолжительное время, в целом имели более благоприятный прогноз, и как следствие более высокую вероятность появления токсичности.

3.2.3 Поиск предиктивных маркеров токсичности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

В нашем исследовании мы рассматривали субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови как потенциальные предиктивные биомаркеры токсичности 3-4 степени тяжести с целью определения группы пациентов, которым необходим более детальный мониторинг развития иоНЯ в процессе лечения анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторами.

В подгруппе из 73 больных диссеминированной меланомой кожи, получавших терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2012 по 2020 гг. был выполнен анализ иммунологических параметров. Были отобраны следующие показатели субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови в

качестве потенциальных маркеров развития иммуноопосредованной токсичности 3-4 степени тяжести:

- В-лимфоциты (CD3-CD19+);
- Т-хелперы (CD3+CD4+);
- Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+CD25+);
- Активированные CD38 Т-хелперы (CD3+CD38+CD4+);
- Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+);
- НК-клетки (CD3-CD16+56+);
- НКТ-клетки (CD3+CD16+56+);
- Эффекторные Т-клетки памяти (CD3+CD45RA-CD62L-);
- Соотношение НКТ-клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD3+CD16+CD56+/CD3+CD8+);
- Активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+HLA-DR+);
- Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+HLA-DR+).

Пациенты были распределены на две группы с наличием токсичности 3-4 степени тяжести и, соответственно, с отсутствием иоНЯ 3-4 степени тяжести. По каждому показателю субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови было проведено тестирование на нормальность распределения. В связи с небольшой выборкой пациентов данные показатели имели ненормальное распределение. Сравнение показателей субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови в двух группах проводилось при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни.

Таблица – 12 Сравнительная оценка субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови у пациентов с наличием и отсутствием токсичности 3-4 степени тяжести по СТСАЕ на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови	Токсичность 3-4 степени тяжести по СТСАЕ						
	Отсутствие иоНЯ			Наличие иоНЯ			p-value
	Среднее	Станд. отклонение	Медиана	Среднее	Станд. отклонение	Медиана	Значение
В-лимфоциты	,1843	,1346	,1428	,2622	,2359	,1800	0,269
НКТ-клетки (CD3+CD16+CD56+)	,104319298 2456141	,09627844188 04507	,0684000000 000000	,08673888888 88889	,068845104391 6182	,061400000 0000000	0,682
Соотношение НКТ-клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам CD3+CD16+CD56+/CD3+CD8+	,192953571 4285714	,14802167035 97953	,1554500000 000000	,17305555555 55556	,121263108313 7345	,111850000 0000000	0,875
Активированные CD38 Т-хелперы (CD3+CD38+CD4+)	,257092727 2727273	,15378805744 52861	,2509000000 000000	,29288235294 11765	,211704795160 8977	,217300000 0000000	0,776

Продолжение таблицы 12

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови	Токсичность 3-4 степени тяжести по СТСАЕ						
	Отсутствие иоНЯ			Наличие иоНЯ			p-value
	Среднее	Станд. отклонение	Медиана	Среднее	Станд. отклонение	Медиана	
Т-хелперы (CD3+CD4+)	,8534	,3938	,8085	,9121	,4752	,8140	0,738
Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+CD25+)	,145570588 2352941	,11847602845 15271	,1215000000 000000	,15342941176 47059	,087679792175 1777	,162000000 0000000	0,492
Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+HLA-DR+)	,111034615 3846154	,12960677615 51817	,0700000000 000000	,08963888888 88889	,055776899486 6143	,085150000 0000000	0,904
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	1,0002	2,3052	,6021	,5784	,4310	,5020	0,229
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+HLA-DR+)	,1434	,1298	,1242	,1059	,0960	,0793	0,399
НК-клетки (CD3-CD16+CD56+)	,2749	,1873	,2324	,2765	,1934	,1906	0,785
Эффекторные Т-клетки памяти (CD3+CD45RA-CD62L-)	,279789090 9090909	,18825317632 72705	,2404000000 000000	,30103750000 00000	,317192351473 5709	,251150000 0000000	0,973

Таким образом, в нашем исследовании не выявлено статистически значимого влияния количественного состава субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови на риск развития иоНЯ 3-4 степени тяжести ($p > 0,05$).

В настоящее время публикуются результаты ретроспективных исследований, целью которых является определение вероятных предиктивных биомаркеров ответа и токсичности на терапию модуляторами иммунного синапса. Учитывая высокую эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, проспективные исследования в данной области являются важным направлением научных изысканий, которому целесообразно уделить особое внимание.

3.2.4 Клинические примеры

Клинический случай №1

Пациент П., 56 лет, впервые самостоятельно отметил увеличение пахового лимфатического узла слева в январе 2017 г. Ввиду дальнейшего увеличения данного образования была выполнена паховая лимфаденэктомия слева. По данным гистологического исследования верифицирован метастаз эпителиоидноклеточной меланомы. После дальнейшего дообследования первичная опухоль не была выявлена. Далее пациент не обследовался.

Радиологические исследования, выполненные в декабре 2017 г., выявили метастатический процесс в левой небной миндалине, стенке желудка, легких, мягких тканях паховой области. В январе 2018 г. диагностировано метастатическое поражение головного мозга при отсутствии BRAF мутации. В феврале 2018 г. проведена стереотаксическая лучевая терапия на область очагов в головном мозге. Далее выполнено 1 введение ипилимумаба в дозе 3 мг/кг и ниволумаба в дозе 1 мг/кг. Через 14

дней после введения комбинированной иммунотерапии зарегистрирован полный регресс очагов в миндалинах и мягких тканях паховой области.



Рисунок 10 – Полный регресс метастаза в левой миндалине на фоне комбинации ипилимумаб+ниволумаб

С 13.03.2018 г. отмечено появление иоНЯ – кожной токсичности 1 степени тяжести, зуда 1 степени тяжести. Была рекомендована системная терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг (80 мг в сутки). 20.03.2018 г. пациент был экстренно госпитализирован в городской стационар с диагнозом «пароксизм фибрилляции предсердий», эпизод купирован на фоне кардиотропной терапии. После выписки была продолжена терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг. 03.04.2018 г. пациент сообщил о повторной госпитализации по поводу фибрилляции предсердий, которая была успешно купирована. При попытке снижения дозы преднизолона был зафиксирован рецидив кожной токсичности 3 степени тяжести, лихорадка выше 38.0 С. Согласно алгоритмам купирования иоНЯ с 07.04.2018 г. доза преднизолона была увеличена до 2 мг/кг (160 мг в сутки), достигнут клинический эффект в виде уменьшения проявлений кожной токсичности до 1 степени тяжести. С 15.04.2018 г. отмечено появление отеков нижних конечностей, как осложнение массивной терапии кортикостероидами. Попытка снижения дозы

преднизолона до 1,5 мг/кг (140 мг в сутки) привела к усилению кожной токсичности до 3 степени тяжести, появлению аутоиммунного гепатита 3 степени тяжести. Так же выявлено развитие индуцированного субклинического гипертиреоза, стероидного сахарного диабета.



Рисунок 11 – Кожная токсичность 3 ст. на фоне 1 введения комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб+ниволумаб)

С целью купирования иоНЯ 18.04.2018 г. пациент был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ. В стационарных условиях с 23.04.2018 г. доза преднизолона была увеличена до 4 мг/кг (320 мг в сутки), на фоне чего достигнуто снижение уровня трансаминаз в динамике, уменьшение проявления кожной токсичности. С 25.04.2018 г. начато снижение дозы преднизолона до 3 мг/кг (230 мг в сутки) на фоне кардиотропной, гипогликемической, противоязвенной, антитиреодной терапии, нутритивной поддержки. 26.04.2018 г., 28.04.2018 г. проведено 2 сеанса плазмафереза с клиническим эффектом.

Однако с 01.05.2018 г. зафиксирован новый эпизод усиления кожной токсичности, что потребовало повышение дозы преднизолона до 3,5 мг/кг

(280 мг в сутки) в течение 2-х дней с эффектом, с 04.05.2018 г. подключена терапия циклофосфамидом в дозе 100 мг в сут. с иммуносупрессивной целью и начато постепенное снижение дозы преднизолона. В этот период пациент начал предъявлять жалобы на появление кашля с отхождением скудной мокроты, выявлено повышение уровня СРБ до 70 мг/л. По данным КТ органов грудной клетки от 07.05.2018 г. диагностирована двусторонняя полисегментарная очаговая пневмония, отмечен регресс метастаза в левом легком. Начата эмпирическая антибактериальная и противогрибковая терапия (меронем и флуконазол).

Далее, 08.05.2018 г., выполнена бронхоскопия в сочетании с бронхоальвеолярным лаважом, по данным которых подтвержден гнойный трахеобронхит, выявлен положительный антиген *Aspergillus*. Ввиду диагностированного инвазивного аспергиллеза была скорректирована специфическая противогрибковая терапия (вориконазол), усилена антибактериальная терапия (меронем и ванкомицин), которая была продолжена ещё в течение месяца до разрешения явлений пневмонии. Ввиду отсутствия клинических признаков иоНЯ стало возможным дальнейшее снижение дозы преднизолона, которая к 11.05.2018 г. составляла 1,5 мг/кг (120 мг в сут.) и была завершена после постепенного медленного снижения в июле 2018 г.

По данным контрольного обследования в июне 2018 г. был зарегистрирован полный регресс метастатических очагов в левой небной миндалине, легких и мягких тканях, подтверждена стабилизация метастазов в головном мозге. Учитывая выраженность иоНЯ и осложнений системной терапии кортикостероидами, инфекционный процесс, потребовавший длительной специфической терапии, было принято решение об отмене комбинированной иммунотерапии ипилимумабом в сочетании с ниволумабом с дальнейшим динамическим наблюдением за пациентом.

Ввиду появления новых инфильтративно-очаговых изменений в легких, в сентябре 2018 г. была выполнена видеоторакоскопия с целью биопсии данных образований. Гистологически выявлен некроз и неспецифические воспалительные изменения, что послужило показанием к отмене противогрибковой терапии вориконазолом, продолжавшейся в течение 4 месяцев.

С конца августа 2018 г. по ноябрь 2018 г. у пациента отмечено нарастание полинейропатии в виде выраженных аксональных повреждений правого малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости и умеренных аксональных повреждений левого малоберцового нерва на уровне L4-L5. После неврологического дообследования выявленное поражение периферических нервов расценено, как отдаленное иоНЯ, назначена нейротропная терапия с положительным эффектом.

В ноябре 2018 г. было выполнено контрольное обследование, по данным которого отмечено появление новых клинически незначимых метастазов в головном мозге при сохранении полного регресса других контрольных очагов. Была выполнена стереотаксическая лучевая терапия очага в правой височной области, дальнейшее динамическое наблюдение.

В марте 2019 г. пациент обнаружил у себя уплотнение в левой грудной железе. По данным гистологического исследования биоптата подтвержден метастаз эпителиоидноклеточной меланомы. С 06.04.2019 г. начата анти-PD-1 иммунотерапия ниволумабом в дозе 240 мг в/в 1 раз в 2 недели. Суммарно выполнено 40 введений препарата. Эффект лечения – частичный регресс. Учитывая сохраняющуюся частичный ответ, продолжительность терапии более 2 лет, была рекомендована отмена анти-PD-1 терапии и дальнейшее динамическое наблюдение.

В настоящее время больной в удовлетворительном состоянии, частичный ответ на терапию сохраняется, длительность его составляет 24+ мес. Тяжелой степени иоНЯ не отмечалось.

Клинический случай №2

Больной В., 59 лет, 28.03.2014 г. в зарубежной клинике произведено оперативное вмешательство в объеме правосторонней нефрэктомии по поводу светлоклеточного рака почки. Прогрессирование заболевания – с июня 2014 г. в виде появления метастазов в правом легком, по поводу чего была выполнена правосторонняя метастазэктомия и химиоперфузия правого легкого.

В марте 2015 года по данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости выявлено дальнейшее прогрессирование почечно-клеточного рака в виде множественных метастазов в легких и лимфатических узлах средостения. С 04.2015 г. начата первая линия лекарственной терапии: таргетная терапия пазопанибом в дозе 800 мг в сутки. Лечение осложнилось возникновением ладонно-подошвенного синдрома 2 степени тяжести, кожной токсичностью 2 степени тяжести, артериальной гипертензией 2 степени тяжести, гепатотоксичностью 2 степени тяжести. Максимальный эффект лечения – стабилизация заболевания в течение 9 месяцев.

По данным контрольного обследования (КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 26.01.2016 г.) зарегистрировано дальнейшее прогрессирование метастатического процесса в виде увеличения размеров и количества метастазов в легких и лимфатических узлах средостения. Больному было предложено участие в программе расширенного доступа к препарату ниволумаб. До начала иммунотерапии больной обследован, выявлен субклинический гипотиреоз (повышение уровня ТТГ до 0.035 мЕД/л от 16.03.2016 г.). Консультирован эндокринологом, назначена терапия тироксином (эутирокс по 25 мг в сутки).

С 24.03.2016 г. начала терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг веса (суммарно 228 мг) с интервалом в 2 недели. В течение 3 месяцев лечение переносил без осложнений. С июня 2016 г. (после 6-го введения ниволумаба)

отметил появление малоинтенсивных болей в мелких суставах кистей и стоп, ощущение «скованности» в указанных суставах. При осмотре определялись отек, деформация и ограничение объема движений в некоторых суставах кистей. Данное состояние расценено, как осложнение терапии ниволумабом со стороны опорно-двигательной системы (артрит 2 степени тяжести), не требующее прерывания иммунотерапии. Пациенту был рекомендован прием НПВС, малых доз кортикостероидов (5-10 мг/сут преднизолона внутрь) с положительным клиническим эффектом.

По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости (от 22.07.2016 г.) отмечено достижение частичного регресса (уменьшение размеров метастазов в обоих легких и внутригрудных лимфатических узлах более 30%). Клинически значимых отклонений со стороны лабораторных показателей не отмечалось (сохранялось повышение уровня ТТГ 1 ст., альфа-амилазы 1 ст.).

С марта 2016 г. по декабрь 2017 г. больному выполнено 45 введений ниволумаба в стандартной дозе (3 мг/кг веса). Через 5 дней после 45-го введения препарата отмечено развитие клинически значимого осложнения в виде макулопапулярной кожной токсичности 3 степени тяжести, локализующейся на спине, груди, верхних и нижних конечностях и сопровождающейся интенсивным зудом. По поводу дерматологической токсичности назначена стандартная терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг веса в сутки (80 мг в сутки), местная терапия (мази с кортикостероидами, антибиотиками). Терапия преднизолоном в высокой дозе осложнилось развитием стероидного сахарного диабета (повышение уровня глюкозы сыворотки до 12 ммоль/л), потребовавшего назначения инсулинотерапии, кушингоидного синдрома, правосторонней пневмонии. К марту 2018 г. отмечено полное разрешение дерматологической токсичности, позволившее постепенно, в течение 4 недель, отменить пероральный прием преднизолона.

Уровень глюкозы полностью нормализовался в мае 2018 г., терапия инсулином завершена.

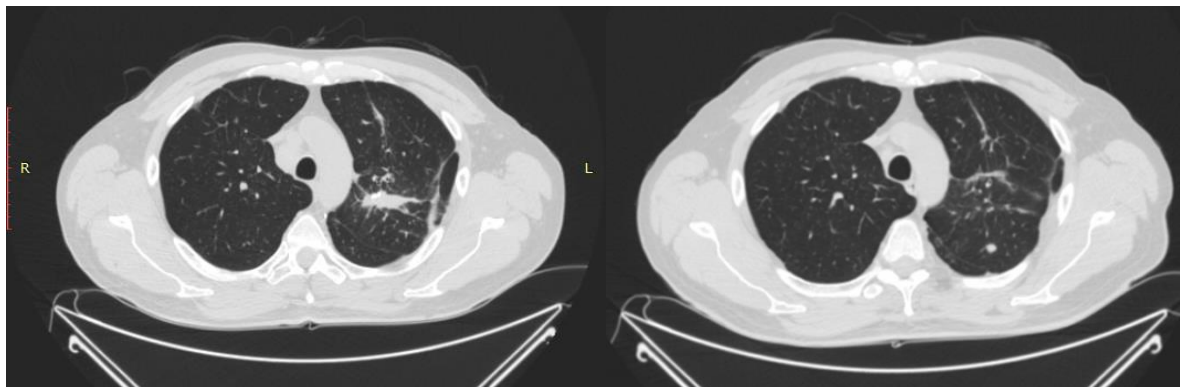


Рисунок 12 – Частичный регресс метастатического поражения легких по данным КТ органов грудной клетки

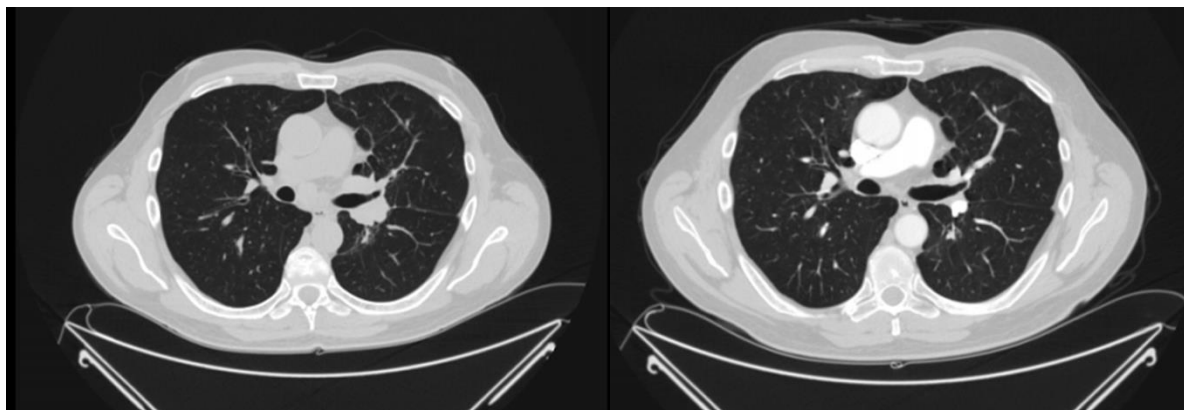


Рисунок 13 – Частичный регресс метастатического поражения легких по данным КТ органов грудной клетки

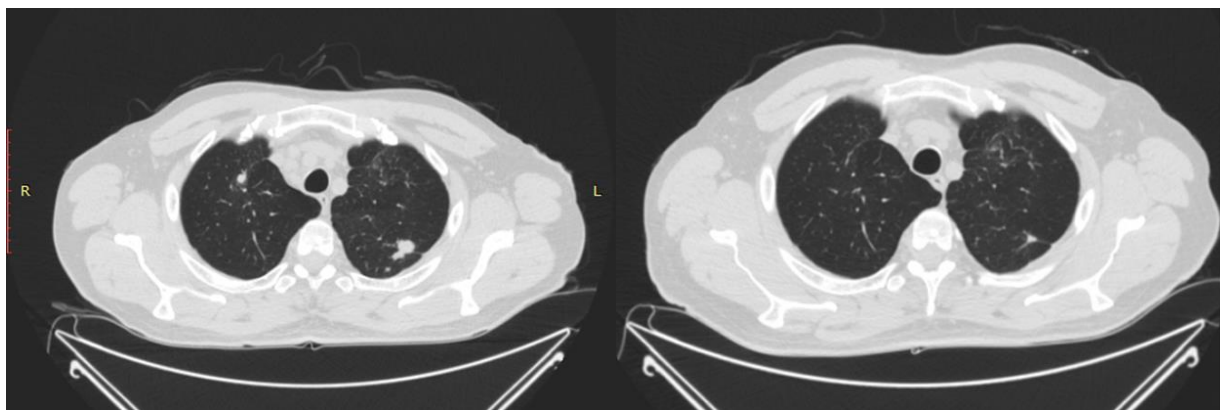


Рисунок 14 – Частичный регресс метастатического поражения легких по данным КТ органов грудной клетки

На представленных снимках (КТ органов грудной клетки от марта 2016 г. в сравнении с исследованием от января 2019 г.) зарегистрирован полный регресс метастазов в легких и лимфатических узлах средостения. Общая продолжительность эффекта более 32 месяцев.

Представленные клинические случаи демонстрируют выраженный клинический и радиологический эффект на фоне проводимой иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в сочетании с развитием средней степени тяжести иоНЯ, что в очередной раз доказывает достоверную взаимосвязь между объективным ответом и степенью тяжести токсичности.

3.3 Оценка динамического изменения субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови в качестве предиктивного фактора ответа у больных диссеминированной меланомой кожи на фоне анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии

Сегодня особенно важно понимание фундаментальных иммунологических механизмов, происходящих в организме пациентов со злокачественными новообразованиями на фоне проведения иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. В настоящее время, иммунологический профиль больных, получающих анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапию, изучен недостаточно. В связи с этим одной из задач нашего исследования стало изучение субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови больных, получавших иммунотерапию модуляторами иммунного синапса.

У 73 больных в процессе проведения анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапии в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России была проведена оценка 11 субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови. Осуществлялся анализ абсолютной и относительной разницы величин иммунологических показателей перед началом лечения и при первой радиологической оценке эффективности. Рассматривались следующие субпопуляции иммунокомпетентных клеток в абсолютных значениях:

- В-лимфоциты (CD3-CD19+);
- Т-хелперы (CD3+CD4+);
- Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+CD25+);
- Активированные CD38 Т-хелперы (CD3+CD38+CD4+);
- Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+);
- NK-клетки (CD3-CD16+56+);
- NKT-клетки (CD3+CD16+56+);

- Эффекторные Т-клетки памяти (CD3+CD45RA-CD62L-);
- Соотношение НКТ-клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD3+CD16+CD56+/CD3+CD8+);
- Активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+HLA-DR+);
- Активированные Т-хелперы (CD3+CD4+HLA-DR+).

Графический анализ предусматривал разделение динамического изменения основных популяций лимфоцитов периферической крови в зависимости от паттернов ответа по двум критериям оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC) у больных метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом и ниволумабом. Выполнено разделение пациентов на группы с ПЗ и ОО (частичный и полный регресс), а также на группы с ПЗ и клиническим эффектом (КЭ), что включало СЗ, ЧР, ПР. Сравнение показателей субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови в двух группах проводилось при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Графический анализ исследуемых иммунологических параметров представлен на рисунках 15-22.

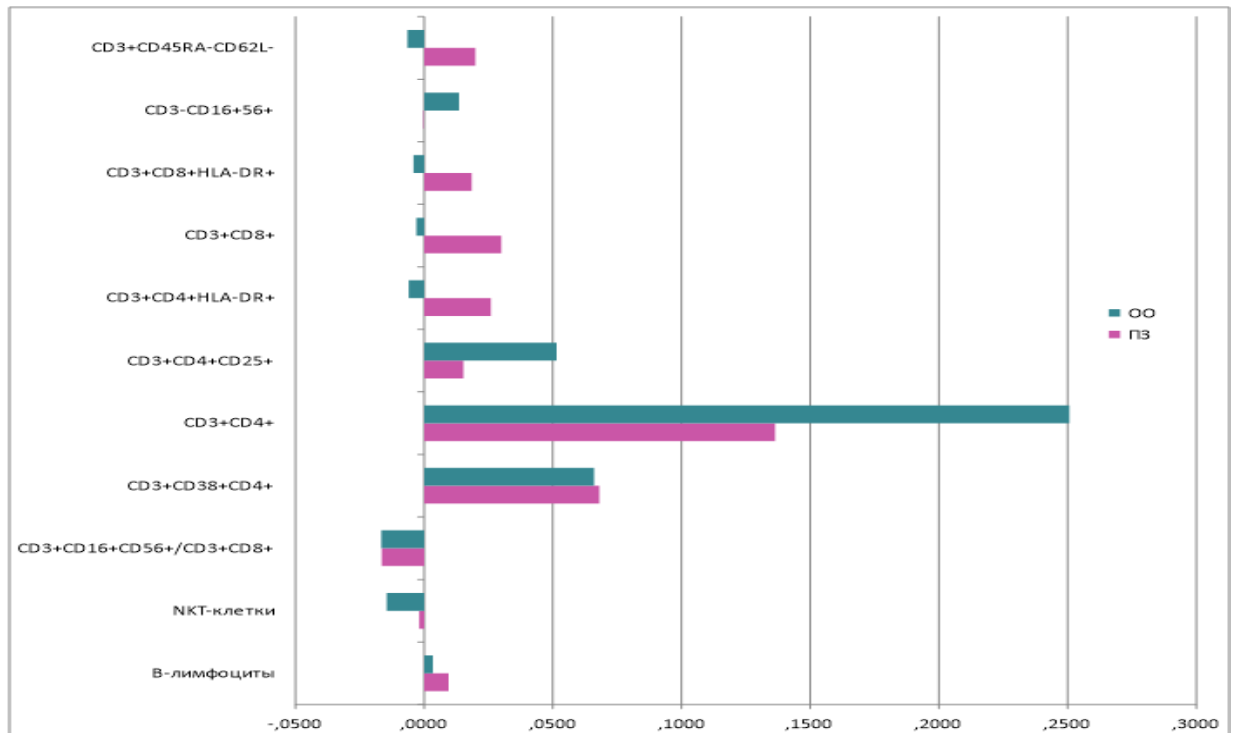


Рисунок 15 – Абсолютная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и ОО по критериям RECIST 1.1 у больных диссеминированной меланомой кожи

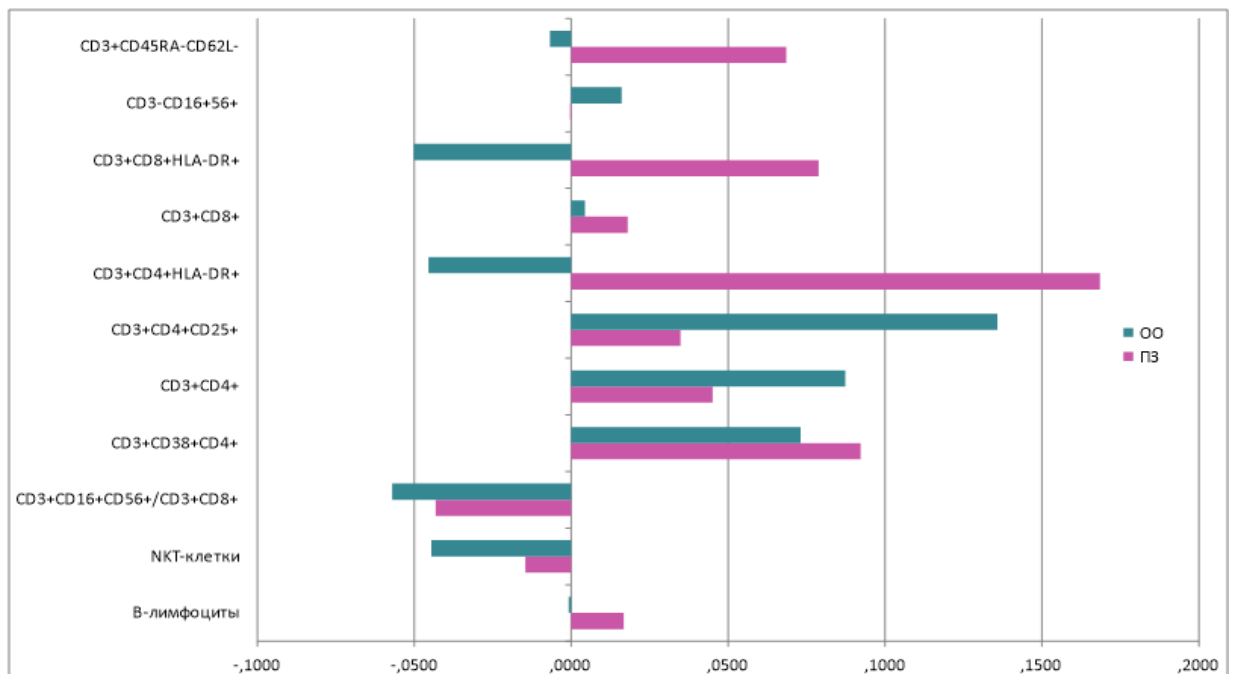


Рисунок 16 – Относительная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и ОО по критериям RECIST 1.1 у больных диссеминированной меланомой кожи

При построении линейчатых диаграмм, отображающих динамическое изменение абсолютной разницы значений иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и ОО по критериям RECIST 1.1, не выявлено явных закономерностей ($p>0,05$). Однако в случае определения относительной разницы величин выявлены качественные различия: отмечается повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) ($p=0,477$) и активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+) при ПЗ и снижение при ОО ($p=0,095$). Однако значения оказались статистически не значимыми, что вероятно, сопряжено с малой мощностью настоящего исследования.

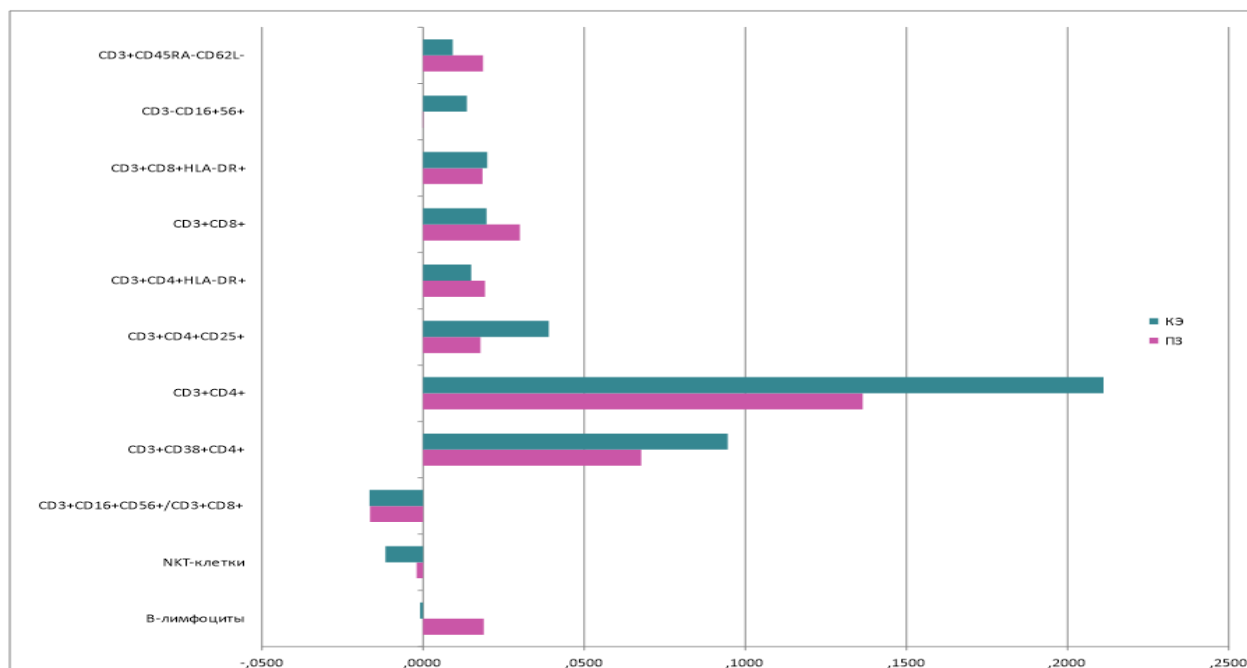


Рисунок 17 – Абсолютная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и КЭ по критериям RECIST 1.1 у больных диссеминированной меланомой кожи

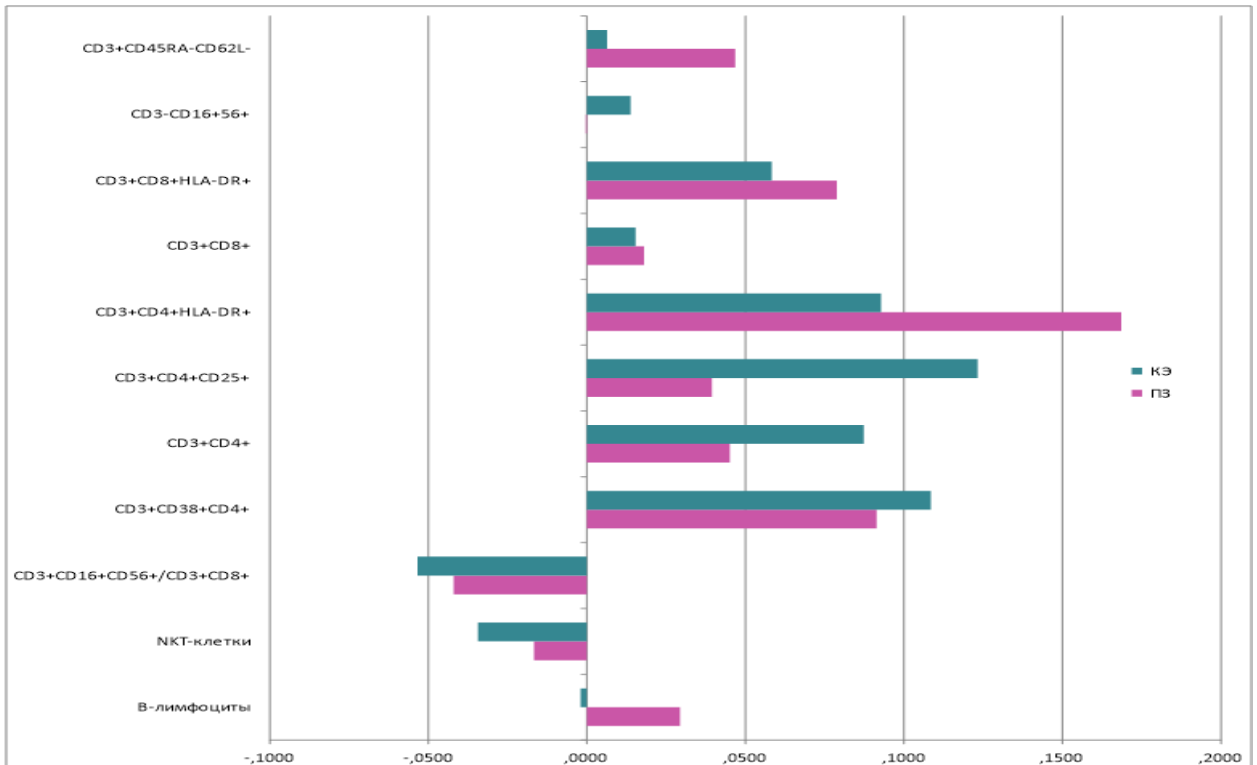


Рисунок 18 – Относительная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и КЭ по критериям RECIST 1.1 у больных диссеминированной меланомой кожи

При анализе линейчатых диаграмм, описывающих динамическое изменение абсолютной и относительной разницы значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и КЭ по критериям RECIST 1.1, не выявлено явных закономерностей, как при абсолютной, так и относительной разнице величин.

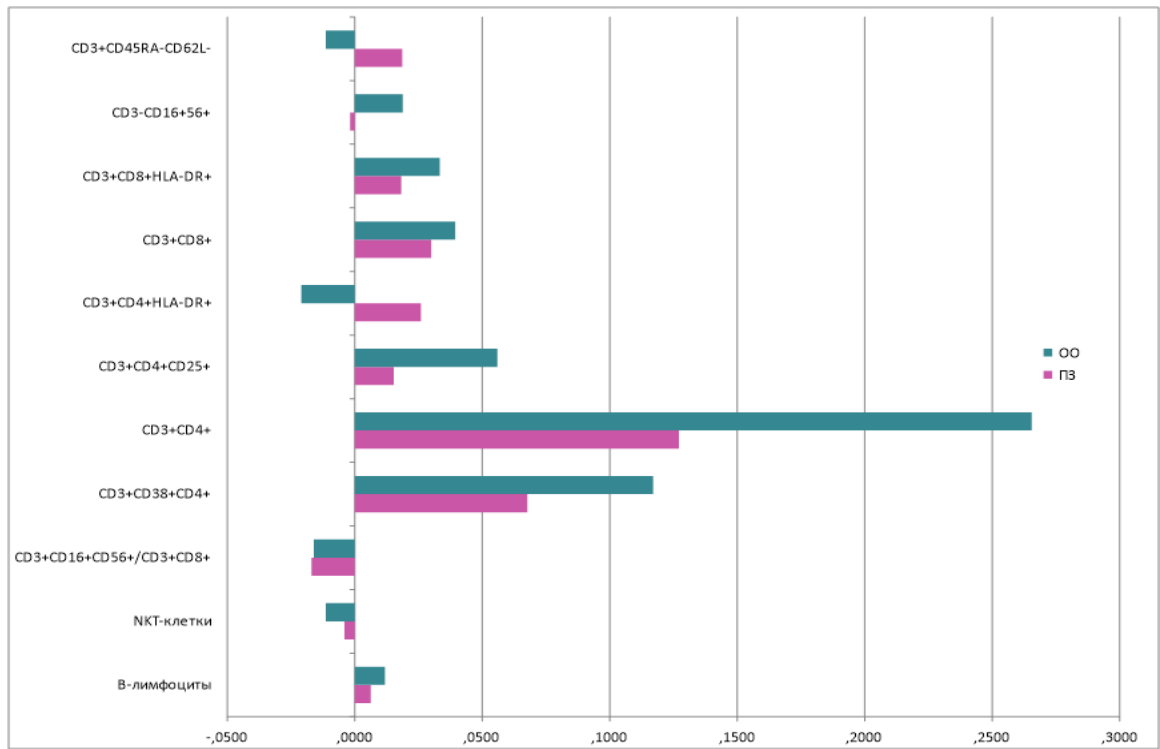


Рисунок 19 – Абсолютная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и OO по критериям IrRC у больных диссеминированной меланомой кожи

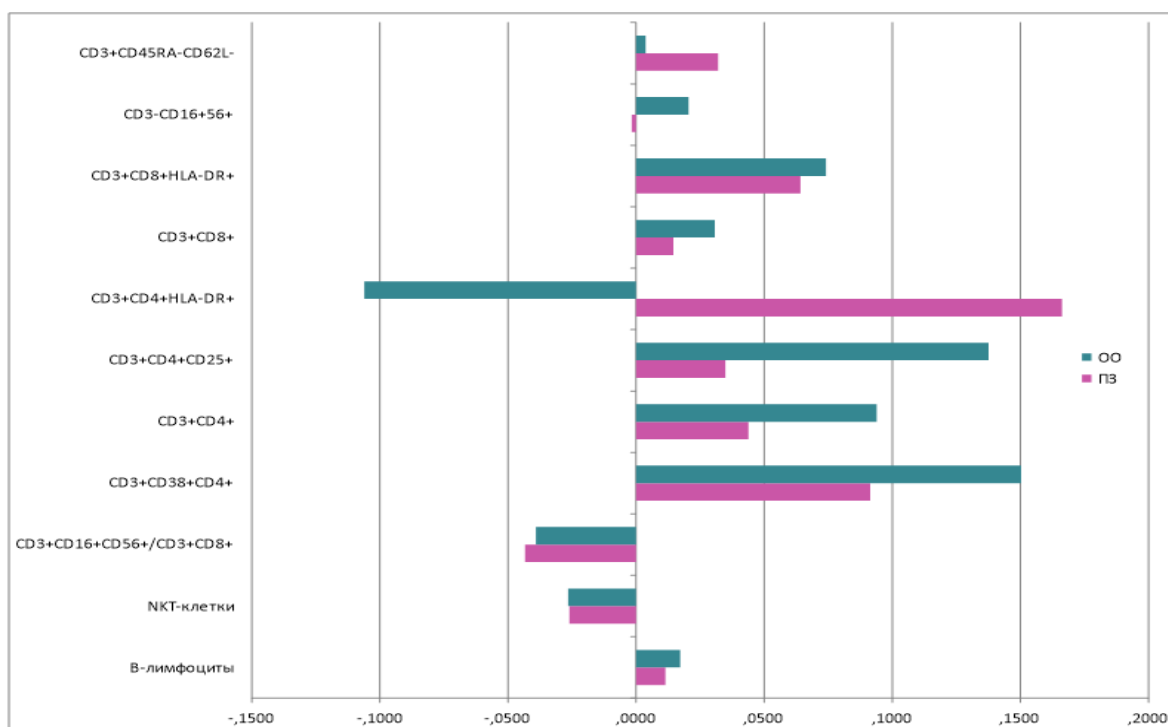


Рисунок 20 – Относительная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и ОО по критериям IrRC у больных диссеминированной меланомой кожи

При анализе линейчатых диаграмм, отображающих динамическое изменение абсолютной разницы величин иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и ОО по критериям IrRC, не выявлено явных закономерностей. Однако в случае определения относительной разницы величин выявлены качественные различия: отмечается явное повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) при ПЗ и снижение при ОО ($p=0,095$). Результаты статистически не значимы, что обусловлено небольшой выборкой больных, включенных в данный анализ.

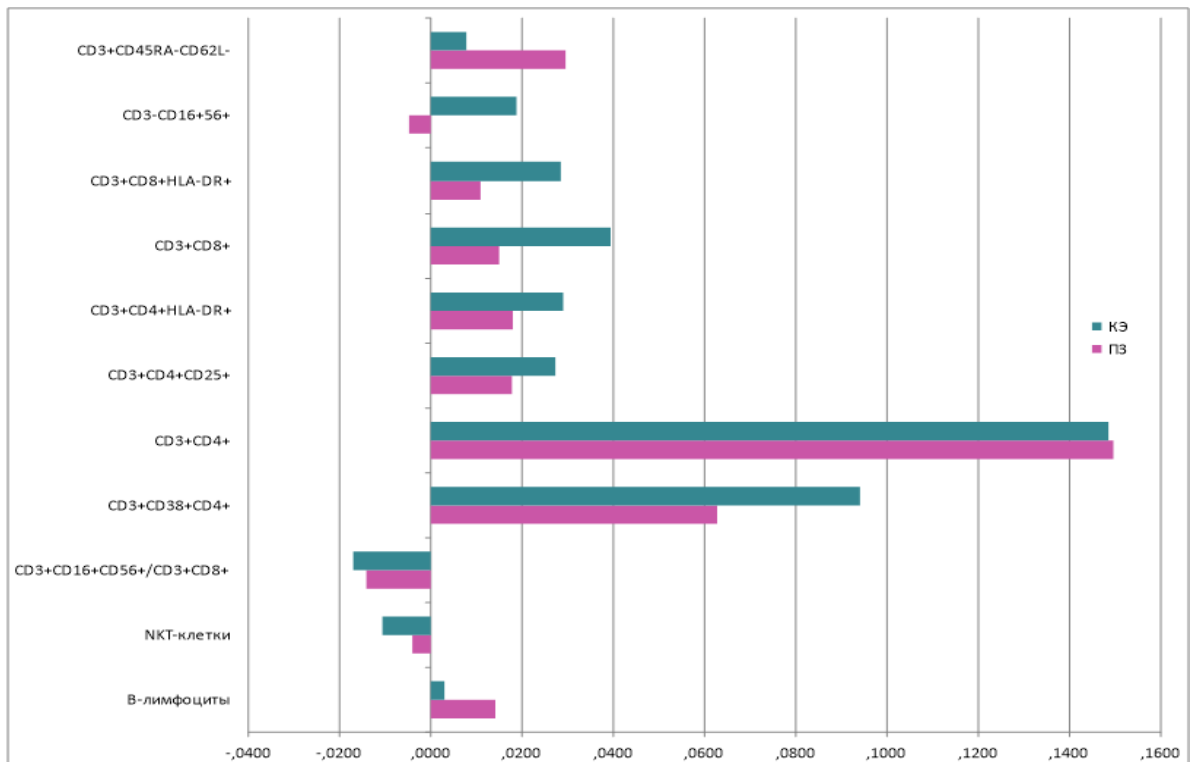


Рисунок 21 – Абсолютная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и КЭ по критериям IrRC у больных диссеминированной меланомой кожи

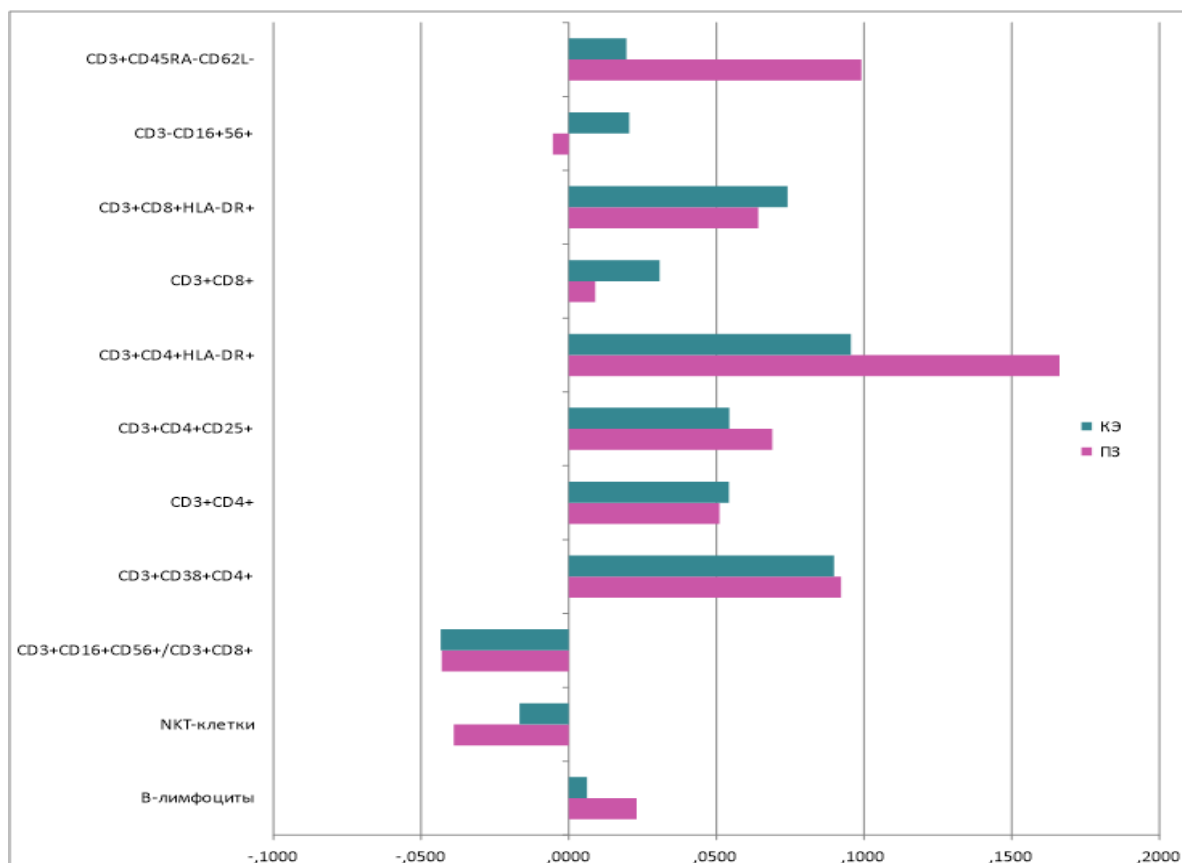


Рисунок 22 – Относительная разница значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и КЭ по критериям IrRC у больных диссеминированной меланомой кожи

При анализе линейчатых диаграмм, описывающих динамическое изменение абсолютной и относительной разницы значений субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови при ПЗ и КЭ по критериям IrRC, не выявлено явных закономерностей.

Учитывая полученные данные и определенную тенденцию к изменению иммунологических показателей в динамике, является целесообразным продолжение проведения исследований в данной области на большей когорте пациентов для поиска предиктивных биомаркеров ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа с целью индивидуализации лечения.

ГЛАВА 4. Обсуждение результатов

Специфический механизм действия современных анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторов, а также возникновение различных паттернов ответа на проводимую иммунотерапию диктуют необходимость комплексного и более детального анализа эффективности с использованием нескольких критериев оценки.

В рамках проведенного научного исследования была показана целесообразность применения интегрального подхода в оценке эффективности проводимой иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа с использованием одновременно различных критериев (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST). Эффективность таких иммуноонкологических препаратов, как ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком была оценена по трем системам RECIST 1.1, IrRC, IRECIST. В нашей работе частота расхождения ответов по различным критериям составила 16,2%. Полученный ответ на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в данной выборке пациентов по критериям RECIST 1.1 был расценен, как прогрессирование, в то время как по системам IrRC и IRECIST эффект лечения оценен, как стабилизация. Представляется парадоксальным то, что часть пациентов, возможно, могла бы впоследствии получить ощутимый эффект от лечения, если бы оно продолжилось, однако проведение анти-CTLA-4/анти-PD-1-иммунотерапии было прекращено в связи с кажущимся «прогрессированием» заболевания.

В рамках данного исследования выполнено сравнение ОВ в зависимости от паттернов ответа по различным критериям оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST) иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Пациенты были разделены на две

группы: первая группа – больные с отсутствием ПЗ, т.е. имеющие СЗ, ЧР, ПР, вторая – больные с наличием ПЗ по трем системам оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST). В группе пациентов с отсутствием ПЗ по критериям RECIST 1.1 медиана ОВ составила 54 месяца (95% ДИ 35,274-72,726), в группе с наличием ПЗ – 6 месяцев (95% ДИ 4,100-7,900). Кумулятивная (5-летняя) ОВ составила 45% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям RECIST 1.1, и 11% в группе больных с наличием прогрессирования опухолевого процесса по системе RECIST 1.1. В группе пациентов с отсутствием ПЗ по критериям IrRC медиана ОВ составила 35 месяцев (95% ДИ 12,022-57,978), в группе с наличием ПЗ – 5 месяцев (95% ДИ 3,633-6,367). Кумулятивная (5-летняя) ОВ составила 35% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям IrRC, и 6% – в группе пациентов с прогрессированием опухолевого процесса по системе IrRC. В группе пациентов с отсутствием ПЗ по критериям IRECIST медиана ОВ составила 35 месяцев (95% ДИ 12,702-57,298), в группе с наличием ПЗ – 5 месяцев (95% ДИ 3,633-6,367). Кумулятивная (5-летняя) ОВ составила 36% в группе пациентов с максимальным ответом в виде стабилизации, частичного или полного ответа по критериям IRECIST, и 6% – в группе пациентов с прогрессированием опухолевого процесса по системе IRECIST. Наличие ПЗ было предсказуемо ассоциировано с большей вероятностью смерти и более низкими показателями ОВ. Таким образом, проведенный нами анализ показал, что зависимости ОВ от критериев оценки ответа (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST) на иммунотерапию по данной выборке больных не отмечается, что вероятно ассоциировано с небольшой мощностью нашего исследования. Полученные в нашем исследовании результаты были сопоставлены с литературными данными.

В большом мета-анализе, опубликованном FDA также сравнивали критерии оценки эффективности RECIST 1.1 и IRECIST у различных подгрупп пациентов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [70]. В 31,5% случаев отмечен ОО по критериям IRECIST, в 30,5% – по системе RECIST 1.1. Однако выяснилось, что определенная когорта пациентов на фоне иммунотерапии с ПЗ по RECIST 1.1 могли бы иметь в будущем СЗ или даже снижение опухолевой нагрузки согласно критериям IRECIST, что можно характеризовать как атипичный ответ, связанный с более длительной ОБ. При ретроспективной оценке было выявлено, что подгруппа пациентов с атипичными паттернами ответа имела большие различия во ВБП по сравнению с RECIST 1.1. Для общей популяции пациентов, включенных в исследование, величина различий в ВБП была незначительной, хотя у существенной части больных не была проведена дальнейшая оценка после регистрации ПЗ по RECIST 1.1. В исследовании F. Nodi и соавт. (2016) было проведено сравнение паттернов ответа, оцененных по критериям RECIST 1.1 и IrRC у больных с метастатической формой меланомы кожи, получавших пембролизумаб. Частота расхождения ответов в данной выборке пациентов составила 14%, что соизмеримо с полученными нами результатами [44].

В другом, уже отечественном, исследовании Новик А.В. и соавт. (2018) сравнивали критерии оценки эффективности между различными методами иммунотерапии [2]. Авторами было проведено ретроспективное сравнение эффективности различных по механизму действия методов иммунотерапии – ипилимумаба и аутологичной дендритноклеточной вакцины (DCV) – по системам RECIST 1.1 и IrRC. В данное исследование были включили 82 пациента с диссеминированной меланомой кожи, пролеченные анти-CTLA-4 ингибитором ипилимумабом (n=55) или дендритно-клеточной вакциной (DCV) (n=27). Оценку ответа по каждой из систем сопоставляли с показателями ОБ. Частота расхождений ответов на лечение между разными

системами оценки была сопоставима для ипилимумаба и DCV (10% и 19% соответственно, $p > 0,05$). В группе анти-CTLA-4 иммунотерапии медиана ОБ при ПЗ по двум системам составила 8,8 мес., ПЗ по RECIST 1.1 и СЗ по IrRC наблюдалась у 2 больных с ОБ – 29,1 мес. и 16,7 мес. В группе DCV у пациентов с ПЗ по обеим системам (медиана ОБ – 11,3 мес.) показатели ОБ не отличались от СЗ (медиана ОБ – 9,8 мес.). Таким образом, было выявлено, что расхождение ответов по системам RECIST 1.1 и IrRC одинаково часто встречается при различных методах иммунотерапии, но имеет различное значение для прогнозирования ОБ.

Полученные нами результаты и данные приведенных исследований подтверждают необходимость комплексной оценки эффективности иммунотерапии с использованием одновременно нескольких критериев, чтобы исключить несвоевременную отмену лекарственного лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, т.к. ответы по различным оценочным системам (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST) часто расходятся.

Анти-CTLA-4/анти-PD-1-иммунотерапия, наряду с доказанной эффективностью, обладает и широким спектром иоНЯ, связанным с избыточной активацией иммунной системы.

Развитие иоНЯ тесно связано с механизмом действия иммуноонкологических препаратов, а именно с подавлением процессов торможения иммунной системы, в результате чего может возникать аутоиммунное воспаление. Это проявление аутоагрессии против своих же клеток и тканей организма, которое является побочным следствием иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Изучение спектра токсичности иммуноонкологических препаратов, в настоящее время, является весьма актуальным вопросом для клинициста и врача-исследователя. Также немаловажной задачей является определение

корреляции между степенью тяжести иоНЯ и эффективностью терапии анти-CTLA-4/анти-PD-1/анти-PD-L1 ингибиторами.

В рамках нашей научной работы был изучен основной спектр токсичности современных иммуноонкологических препаратов. В целом данный метод иммунотерапии демонстрирует вполне управляемый и приемлемый профиль токсичности. ИоНЯ были зарегистрированы у всех больных (100%), включенных в исследование. Основными и наиболее частыми иоНЯ являлись: гепатит (34,3%), астения (28,5%), кожная токсичность (25,6%), диарея (13,1%), гипотиреоз (11,7%), пульмонит (10,2%), повышение уровня билирубина (9,5%), гриппоподобный синдром (8,1%), колит (3,6%), сахарный диабет (2,2%), нефрит/почечная дисфункция (0,7%).

В представленном исследовании впервые в отечественной практике была выявлена корреляция между степенью тяжести иоНЯ и ответом на лечение. При оценке взаимосвязи наличия токсичности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета 3-4 степени тяжести по STCAE и ответа на лечение выявлено, что большая эффективность (достижение полного и частичного регресса) ассоциирована с более частыми показателями выраженной токсичности, т.е. иоНЯ 3-4 степени тяжести. Медиана ВДП составила 3 месяца у пациентов без выраженной токсичности против 8 месяцев у пациентов с иоНЯ 3-4 степени тяжести. Выявлено, что риски прогрессирования у пациентов при отсутствии токсичности 3-4 степени тяжести в 2,5 раза выше по сравнению с группой больных с наличием иоНЯ 3-4 степени тяжести (OR=2,507, 95% ДИ [1,534-4,097]).

Также была проанализирована 5-летняя безрецидивная выживаемость: в группе пациентов с наличием иоНЯ 3-4 степени тяжести по STCAE на фоне иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа 5-летняя ВДП составила 29%, в группе больных с отсутствием токсичности 3-4 степени тяжести 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 4%.

Полученные результаты доказывают достоверную корреляцию между степенью тяжести иоНЯ и ответом на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Отчасти подобный результат может быть связан с тем, что пациенты, у которых был зарегистрирован объективный ответ на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, получали ее более продолжительное время, в целом имели более благоприятный прогноз, а также более высокую вероятность появления токсичности.

Также была проведена оценка возможных прогностических факторов, потенциально влияющих на развитие токсичности 3-4 степени тяжести ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. В качестве прогностических факторов оценивали конкретные субпопуляции иммунокомпетентных клеток периферической крови: В-лимфоциты (CD3-CD19+), Т-хелперы (CD3+CD4+), активированные Т-хелперы (CD3+CD4+CD25+), активированные CD38 Т-хелперы (CD3+CD38+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), НК-клетки (CD3-CD16+56+), НКТ-клетки (CD3+CD16+56+), эффекторные Т-клетки памяти (CD3+CD45RA-CD62L-), соотношение НКТ-клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD3+CD16+CD56+/CD3+CD8+), активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+HLA-DR+), активированные Т-хелперы (CD3+CD4+HLA-DR+). Однако статистически значимых различий у пациентов с наличием и отсутствием иоНЯ 3-4 степени тяжести в зависимости от уровня иммунологических показателей обнаружено не было ($p > 0,005$ во всех случаях).

В ряде зарубежных исследований также выявлена корреляция между развитием иоНЯ и ответом на лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. К. Sato и соавт. (2018) опубликовали исследование, проведенное на группе пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших ниволумаб. У пациентов с иоНЯ была значительно более высокая частота

объективного ответа по сравнению с пациентами без иоНЯ (63,6% против 7,4%, $p < 0,01$). Аналогичным образом, показатели ВВП среди пациентов с иоНЯ, были выше, чем в группе пациентов без иоНЯ ($p < 0,001$) [90]. В другом исследовании, а именно N. Okada и соавт. (2019), была выявлена взаимосвязь между степенью тяжести иоНЯ и ОВ. В данном ретроспективном анализе группы пациентов с метастатической меланомой кожи, получавших ниволумаб, были разделены на две группы: с наличием или отсутствием иоНЯ любой степени. Частота контроля над заболеванием в первой группе составила 75%, во второй – 14% ($p < 0,05$). Показатели ОВ выживаемости были выше в иоНЯ-позитивной группе, по сравнению с группой пациентов без иоНЯ ($p < 0,05$). Также в рамках данного исследования было проанализировано количество лимфоцитов периферической крови. Показано, что в группе пациентов с иоНЯ отмечалось значительно повышение количественного числа лимфоцитов ($p < 0,05$), что, в свою очередь, может рассматриваться, как потенциальный прогностический маркер токсичности ниволумаба [78].

Сегодня является важным понимание фундаментальных иммунологических механизмов, происходящих в организме пациентов со злокачественными новообразованиями на фоне проведения иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. В настоящее время, иммунологический профиль больных, получающих анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапию, изучен недостаточно. В связи с чем следующей задачей данного исследования явился анализ субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови больных, получавших иммунотерапию модуляторами иммунного синапса.

В рамках нашего исследования была выполнена оценка 11 иммунологических показателей периферической крови у 73 больных диссеминированной меланомой кожи, получавших анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапию. Выполнен анализ относительной и абсолютной разницы

измерений субпопуляций иммунокомпетентных клеток до лечения и при первой радиологической оценке эффективности. Рассматривались следующие популяции иммунокомпетентных клеток в абсолютных значениях: В-лимфоциты (CD3-CD19+), Т-хелперы (CD3+CD4+), активированные Т-хелперы (CD3+CD4+CD25+), активированные CD38 Т-хелперы (CD3+CD38+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), НК-клетки (CD3-CD16+56+), НКТ-клетки (CD3+CD16+56+), эффекторные Т-клетки памяти (CD3+CD45RA-CD62L-), соотношение НКТ-клеток к цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD3+CD16+CD56+/CD3+CD8+), активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+HLA-DR+), активированные Т-хелперы (CD3+CD4+HLA-DR+). По результатам оценки графического анализа иммунологических показателей периферической крови у пациентов метастатической меланомой кожи до начала лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и при первой радиологической оценке эффективности установлено, что в случае определения относительной разницы величин отмечается повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) ($p=0,477$) и активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+) при ПЗ и снижение при ОО по критериям RECIST 1.1 ($p=0,095$), так же при определении относительной разницы величин отмечается явное повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) при ПЗ и снижение при ОО по критериям IrRC ($p=0,095$). Однако, значения оказались статистически не значимыми, что вероятно, сопряжено с малой мощностью настоящего исследования.

Учитывая полученные данные и определенную тенденцию к изменению иммунологических показателей в динамике, является целесообразным продолжение проведения исследований в данной области на большей когорте пациентов для поиска предиктивных и прогностических биомаркеров.

В одном из опубликованных исследований [98] продемонстрирована клиническая значимость CD4+, CD8+, CD69, NK-клеток, как предиктивных биомаркеров ответа на иммунотерапию. При анализе образцов периферической крови было выявлено, что анти-CTLA-4 терапия и PD-1 ингибиторы имеют различные потенциальные биомаркеры. Были обнаружены статистически значимые различия количественного состава CD69 и NK-клеток, экспрессирующих MIP-1 β , у пациентов, которые имели объективный ответ на проводимую анти-PD-1 терапию ($p < 0,05$). Больные, отвечающие на терапию, имели более высокие показатели данных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови.

Результаты исследования показывают, что высокий уровень CD4+, CD8+ Т-клеток памяти коррелирует с лучшим клиническим ответом у пациентов с метастатической меланомой кожи, получавших анти-CTLA-4 терапию.

Таким образом, в эру развития онкоиммунологии, с появлением высокоэффективных методов лечения диссеминированных форм солидных опухолей становится крайне важным интегральный и персонализированный подход к выбору тактики введения данных пациентов. По-прежнему остается основополагающим вопрос правильной комплексной оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа с целью исключения несвоевременной отмены лекарственного лечения иммуноонкологическими препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной диссертационной работы выполнен анализ зарубежных, отечественных и собственных исследований в области применения и оценки эффективности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов метастатической меланомой кожи, НМРЛ и почечно-клеточным раком, в частности, ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба. По литературным данным наглядно показана эффективность анти-CTLA-4/анти-PD-1 ингибиторов по сравнению с другими методами лекарственного лечения.

Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у определенной группы пациентов ассоциировано с достижением долгосрочных объективных ответов без тенденции к дальнейшему прогрессированию процесса.

Модуляторы иммунного синапса обладают уникальным иммуноопосредованным спектром токсичности, обусловленным их механизмом действия. В целом профиль токсичности имеет приемлемый и управляемый характер.

Основополагающим остается вопрос правильной оценки эффективности современных иммуноонкологических препаратов, учитывая специфический механизм их действия и атипичные паттерны ответа, что диктует необходимость комплексного и более детального анализа эффективности с использованием нескольких систем оценки с целью сокращения случаев необоснованного прекращения терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

В настоящее время по-прежнему нерешенной задачей клинической онкоиммунологии является определение прогностических и предиктивных маркеров с целью индивидуализации показаний к проведению иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

В связи с этим, полученные в нашем исследовании результаты позволяют утверждать о важности планирования дальнейших проспективных клинических исследований.

ВЫВОДЫ

1. Определена частота расхождения ответов опухоли на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у больных диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ, почечно-клеточным раком при использовании различных систем оценки эффективности (RECIST 1.1, IrRC, IRECIST) и составляет 16,2%, что определяет целесообразность их одновременного применения.
2. Установлено, что анти-CTLA-4/анти-PD-1 иммунотерапия обладает приемлемым и управляемым профилем токсичности у пациентов диссеминированной меланомой кожи, метастатическим НМРЛ и почечно-клеточным раком. ИонЯ наблюдались у 100% пациентов, однако у большинства (78,1%) соответствовали 1-2 степени тяжести. Нежелательные явления 3-4 степени тяжести развились у 21,9% больных.
3. Выявлена корреляция между развитием ионЯ 3-4 степени тяжести и эффективностью проводимой терапии иммуноонкологическими препаратами. Обнаружены статистически значимые различия во времени без прогрессирования у пациентов, у которых развилась токсичность 3-4 степени тяжести. Медиана времени без прогрессирования составила 3 месяца у пациентов без выраженной токсичности против 8 месяцев у пациентов с токсичностью 3-4 степени тяжести (OR=2,507, 95% ДИ [1,534-4,097]).
4. При определении предиктивных факторов развития токсичности 3-4 степени тяжести на проводимую иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, в качестве которых рассматривались субпопуляции иммунокомпетентных клеток

периферической крови, не выявлено статистически значимого влияния количественного состава иммунологических показателей на риск развития иоНЯ 3-4 степени тяжести ($p > 0,05$, во всех случаях).

5. При оценке динамического изменения относительной разницы величин субпопуляций иммунокомпетентных клеток периферической крови до начала лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и при первой радиологической оценке выявлены качественные различия – повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) ($p=0,477$) и активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLA-DR+) при ПЗ и снижение при ОО ($p=0,095$) при оценке по критериям RECIST 1.1 и повышение уровня активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+HLA-DR+) при ПЗ и снижение при ОО по критериям IrRC ($p=0,095$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Доказана практическая целесообразность применения одновременно нескольких систем оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа с целью исключения несвоевременной отмены эффективного лекарственного лечения. Для более детального анализа оценки эффективности противоопухолевого лечения коллективов автором создано учебное пособие: «Методическое руководство по применению критериев ответа солидных опухолей на лекарственное лечение».
2. Развитие иоНЯ 3-4 степени тяжести коррелирует с эффективностью проводимой терапией ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, что свидетельствует о необходимости раннего выявления и коррекции иммуноопосредованной токсичности с целью предупреждения жизнеугрожающих состояний и как следствие более полной и долгосрочной реализации эффективности иммунотерапии.
3. Своевременное применение существующих алгоритмом по диагностике и лечению иммуноопосредованной токсичности является основополагающим в клинической практике при применении современных иммуноонкологических препаратов.
4. Для персонализированного подхода к лечению каждого конкретного пациента необходим детальный анализ лабораторных показателей, радиологических данных, с целью выявления определенной когорты больных, для которых применение современных методов иммунотерапии будет являться максимально эффективным и безопасным.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ДАННОЙ ТЕМЫ

Необходимо дальнейшее изучение вопроса оценки эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа на большей выборке пациентов с целью совершенствования интегрального подхода к решению данной проблемы. Целесообразно продолжение поиска предиктивных маркеров токсичности и ответа на терапию модуляторами иммунного синапса с целью выделения определенной когорты больных, для которых данная опция лекарственного лечения будет являться максимально безопасной и эффективной.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
ВБП	–	время без прогрессирования
ВГН	–	верхняя граница нормы
ВДП	–	время до прогрессирования
ВОЗ	–	всемирная организация здравоохранения
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
иоНЯ	–	иммуноопосредованные нежелательные явления
ИС	–	иммунная система
КТ	–	компьютерная томография
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
НМРЛ	–	немелкоклеточный рак легкого
НЯ	–	нежелательные явления
ОВ	–	общая выживаемость
ОО	–	объективный ответ
ПЗ	–	прогрессирование заболевания
ПКР	–	почечно-клеточный рак
свТ3	–	свободный тироксин
свТ4	–	свободный трийодтиронин
СЗ	–	стабилизация заболевания
СРО	–	скорость роста опухоли
ТТГ	–	тиреотропный гормон
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ANC	–	Absolute Neutrophil Count – абсолютное количество нейтрофилов

BTLA	–	B- and T-lymphocyte attenuator – В- и Т-лимфоцитарный аттенюатор
CAR-T	–	Chimeric Antigen Receptor T cells – химерный антиген рецептора Т-клеток
CTLA4	–	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов
ECOG	–	The Eastern Cooperative Oncology Group – восточная объединенная онкологическая группа
EGFR	–	Epidermal Growth Factor Receptor – рецептор эпидермального фактора роста
ESMO	–	European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии Европейское общество медицинской онкологии
FDA	–	Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
FOXP3	–	Forkhead P3 – ядерный фактор транскрипции
HLA	–	Human Leukocyte Antigens – комплекс гистосовместимости
IFN- γ	–	IFN- γ - interferon gamma – интерферон гамма
IRECIST	–	Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
IrRC	–	Immune-related Response Criteria
LAG-3	–	Lymphocyte-Activation Gene 3 – ген-лимфоцит активации 3 класса
MDM2	–	Mouse Double Minute 2 homolog
MDSCs	–	Myeloid-Derived Suppressor Cells – клетки-супрессоры миелоидного ряда
MSI	–	Microsatellite Instability – микросателлитная нестабильность
MMR	–	Mismatch repair system – система репарации ДНК
PD-1	–	Programmed Cell Death protein 1 – белок запрограммированной гибели клеток
PD-L1	–	Programmed Death-Ligand 1 – лиганд PD-1
RECIST	–	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

TAM	–	Tumor-Associated Macrophages	–	опухоль-ассоциированные макрофаги
TCF7	–	Transcription Factor 7		
TCR	–	T-Cell Receptor	–	Т-клеточный рецептор
TGF	–	Transforming Growth Factor	–	трансформирующий фактор роста
TIM-3	–	T-cell Immunoglobulin and Mucin domain 3		

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В.* Злокачественные заболевания в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Москва: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 252 с.
2. *Новик А.В. и соавт.* Использование систем RECIST 1.1 и IRRC для оценки ответа на терапию ипилимуабом или дендритноклеточными вакцинами у пациентов с диссеминированной меланомой кожи // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Vol. 18. – № 4. – С. 13-20.
3. *Новик А.В.* Принципы современной иммунотерапии // Фарматека. – 2018. – № 7. – С. 10-18.
4. *Новик А.В., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л.* Принципы применения современной иммунотерапии в онкологии // Клеточные технологии практическому здравоохранению: материалы конференции – Екатеринбург, 2016. – С. 98-100.
5. *Новик А.В., Балдуева И.А., Проценко С.А. и соавт.* Современные методы иммунотерапии метастатической меланомы // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – №5. – С. 580-587.
6. *Проценко С.А. и соавт.* Практические рекомендации по коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений // Злокачественные опухоли: практ. рекомендации RUSSCO. – 2017. – Т. 3. – № s2. – С. 592-620.
7. *Проценко С.А. и соавт.* Современные возможности персонализированной терапии метастатической меланомы // Современная онкология. – 2014. – № 3. – С. 57-64.
8. *Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и соавт.* Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными

- нежелательными явлениями // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10. – № 3s2-2. – С. 168-199.
9. *Хаитов Р. М.* Иммунология: учебник – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 528 с.
 10. *Харкевич Г.Ю., Орлова К.В.* Иммуноопосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа // Практик. онкология. – 2016. – Т. 17. – № 2. – С. 110-118.
 11. *Barnes T. et al.* HYPE or HOPE: the prognostic value of infiltrating immune cells in cancer // Br. J. Cancer. – 2017. – Vol. 117. – № 4. – P. 451-460.
 12. *Beckermann K. et al.* PD-1/PD-L1 blockade in renal cell cancer // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 13. – № 1. – P. 77-84.
 13. *Bertrand A. et al.* Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis // BMC Medicine. – 2015. – Vol. 13. – P. 211-224.
 14. *Boland C. et al.* Microsatellite instability in colorectal cancer // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138. – № 6. – P. 2073-2087.
 15. *Borghaei H. et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373. – № 17. – P. 1627-1639.
 16. *Brahmer J. et al.* KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy in patients with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ // ESMO 2020, abstract LBA51.
 17. *Brahmer J. et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer // N Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373. – № 2. – P. 123-135.
 18. *Bray F. et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68. – P. 394-424.

19. *Brower V.* Hyperprogressive disease with anti-PD-1 and anti-PD-L1 // *Lancet. Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – № 12. – e527.
20. *Campoli M. et al.* HLA antigen changes in malignant cells: epigenetic mechanisms and biologic significance // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27. – P. 5869-5885.
21. *Champiat S. et al.* Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 // *Clin. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23. – № 8. – P. 1920-1928.
22. *Chang L. et al.* A Predictive biomarker for cancer immunotherapy // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2018. – Vol. 26. – № 2. – P. 15-21.
23. *Chiou V. et al.* Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – №31. – P. 3541-3543.
24. Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. Department of Health and Human Services [Electronic resource] / National Institutes of Health. National Cancer Institute. – 2010. – Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06_14_quickreference_5x7.pdf.
25. *Coulie P. et al.* Tumor antigens recognized by T-lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – P. 135-146.
26. *Coussens L. et al.* Neutralizing tumorpromoting chronic inflammation: A magic bullet? // *Science.* – 2013. – Vol. 339. – P. 286-291.
27. *Davies M. et al.* Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immune-mediated adverse events // *Immunotargets Ther.* – 2017. – Vol. 6. – P. 51-71.
28. *DeFranco A. et al.* The immune response in infectious and inflammatory disease // *Yale J. Biol. Med.* – 2007. – Ch. 12. – P. 208-299.
29. *Dolcetti R. et al.* High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability // *Am. J. Pathol.* – 1999. – Vol. 154. – P. 1805-1813.

30. *Downey S.G. et al.* Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL- associated antigen-4 blockade // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 13. – P. 6681-6688.
31. *Drake C. et al.* Mechanisms of immune evasion by tumors // *Adv. Immunol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 51-81.
32. *Dunn G. et al.* Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape // *Nat. Immunol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 991-998.
33. *Eisenhauer E. et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1) // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – № 2. – P. 228-247.
34. *Ferrara R.* Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4. – № 11. – P. 1543-1552.
35. *Ferte C. et al.* Tumor growth rate is an early indicator of antitumor drug activity in phase I clinical trial // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20. – № 1. – P. 246-252.
36. *Frankel T.L. et al.* Identification and characterization of a tumor infiltrating CD56(+)/CD16(-) NK cell subset with specificity for pancreatic and prostate cancer cell lines // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1757-1769.
37. *Fusi A. et al.* PD-L1 expression as a potential predictive biomarker // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – № 13. – P. 1285-1287.
38. *Gettinger S.N. et al.* A dormant TIL phenotype defines nonsmall cell lung carcinomas sensitive to immune checkpoint blockers // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 3196.
39. *Giano Q. et al.* Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma // *PNAS.* – 2003. – Vol. 100. – P. 8372-8377.

40. *Hamid O. et al.* A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma // *J. Transl. Med.* – 2011. – Vol. 9. – № 204.
41. *Hannani D. et al.* Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade: obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25 // *Cell Res.* – 2015. – Vol.25. – № 2. – P. 208-224.
42. *Herbst R. et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – № 10027. – P. 1540-1550.
43. *Hodi F. et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a mul-ticentre, randomised, phase 3 trial // *Lancet oncol.* – 2018. – Vol. 9. – № 11. – P. 1480-1492.
44. *Hodi F. et al.* Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab // *J Clin Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – № 13. – P. 1510-1517.
45. *Hofmann L. et al.* Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy // *Eur. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 60. – P. 190-209.
46. *Horne Z. et al.* Increased levels of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with improved recurrence-free survival in stage 1A non-small-cell lung cancer // *J. Surg. Res.* – 2011. – Vol. 171. – № 1. – P. 1-5.
47. *Houben R. et al.* Constitutive activation of the Ras-Raf signaling pathway in metastatic melanoma is associated with poor prognosis // *J. Carcinog.* – 2004. – Vol. 3. – № 1. – P.6.
48. *I. Le Mercier et al.* VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74. – P. 1933-1944.

49. *Ito K. et al.* Prognostic value of baseline metabolic tumor volume measured on 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in melanoma patients treated with ipilimumab therapy // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2019. – Vol. 46. – № 4. – P. 930-939.
50. *Janeway C. et al.* *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* 5th edition // New York: Garland Science. – 2001. – 752 P.
51. *Kanda S. et al.* Safety and efficacy of nivolumab and standard chemotherapy drug combination in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a four arms phase Ib study // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27. – № 12. – P. 2242-2250.
52. *Kanjanapan Y. et al.* Hyperprogressive disease in early-phase immunotherapy trials: clinical predictors and association with immune-related toxicities // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125. – № 8. – P. 1341-1349.
53. *Katz S.* Radiologic pseudoprogression during anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2018. – Vol. 13. – № 7. – P. 978-986.
54. *Kim H. et al.* A real world example of coverage with evidence development in Australia — ipilimumab for the treatment of metastatic melanoma // *J. Pharm. Policy Pract.* – 2018. – Vol. 13. – № 11. – P. 4.
55. *Kumagai T. et al.* Delayed pseudoprogression of lung adenocarcinoma accompanied with interstitial lung disease during chemotherapy after nivolumab treatment // *Thorac. Cancer* – 2017. – Vol.8. – № 3. – P. 275-277.
56. *Lal N. et al.* An immunogenomic stratification of colorectal cancer: implications for development of targeted immunotherapy // *Oncoimmunology.* – 2015. – Vol. 4. – № 3. – e976052.
57. *Larkin J. et al.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in Previously Untreated Melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – № 1. – P. 23-34.

58. *Lazar A. et al.* The immune landscape of cancer // *Immunity*. – 2018. – Vol. 48. – № 4. – P. 812-830.
59. *Le D. et al.* Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science*. – 2017. – Vol. 357. – № 6349. – P. 409-413.
60. *Le D. et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2509-2520.
61. *Lee C. et al.* Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-mutated non-small cell lung cancer-a meta-analysis // *J. Thorac. Oncol.* – 2017. – Vol. 12. – №2. – P. 403-407.
62. *Leung A. et al.* Clinical benefit from ipilimumab therapy in melanoma patients may be associated with serum CTLA4 Levels // *Front Oncol.* – 2014. – Vol. 4. – P.110.
63. *Lin T. et al.* Consolidation Therapy With Subcutaneous Alemtuzumab After Fludarabine and Rituximab Induction Therapy for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of CALGB 10101 // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – № 29. – P. 4500-4506.
64. *Llosa L. et al.* The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints // *Cancer Discov.* – 2015. – Vol. 5. – P. 43-51.
65. *Lo Russo G. et al.* Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade // *Clin. Cancer Res.* – 2019. – Vol. 25. – № 3. – P. 989-999.
66. *M. Reck M.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 1823-1833.
67. *Martens A. et al.* Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol.22. – № 12. – P.2908-2918.

68. *Motzer R. et al.* Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of a randomized, dose-ranging phase II trial // *J. Clin. oncol.* – 2015. – Vol.33. – P. 1430-1437.
69. *Motzer R. et al.* Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 1803-1813.
70. *Mulkey F. et al.* Comparison of iRECIST versus RECIST V.1.1 in patients treated with an anti-PD-1 or PD-L1 antibody: pooled FDA analysis // *J. Immunother. Cancer.* – 2020. – Vol. 8 – e000146.
71. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of immunotherapy – related toxicities (immune checkpoint inhibitor – related toxicities) // Version 2.2018 – September 19, 2018.
72. *Nishijima T.F. et al.* Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Treat. Rev.* – 2016. – Vol. 45. – P. 30-37.
73. *Nishino M. et al.* Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – № 14. – P. 3936-3943.
74. *Nishino M. et al.* Imaging of cancer immunotherapy: current approaches and future directions // *Radiology.* – 2019. – Vol. 290. – № 1. – P. 9-22.
75. *Nishino M. et al.* Immune-related response assessment during PD-1 inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients // *J. Immunother. Cancer.* – 2016. – Vol. 4. – № 84.
76. *Nishino M. et al.* Immune-related tumor response dynamics in melanoma patients treated with pembrolizumab: identifying markers for clinical outcome and treatment decisions // *Clin. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23. – № 16. – P. 4671-4679.
77. *Nishino M. et al.* Optimizing immune-related tumor response assessment: does reducing the number of lesions impact response assessment in melanoma

- patients treated with ipilimumab? // *J. Immunother. Cancer.* – 2014. – Vol. 2. – № 17.
78. *Okada N. et al.* Association between immune-related adverse events and clinical efficacy in patients with melanoma treated with nivolumab: a multicenter retrospective study // *Clinical Therapeutics.* – 2019. – Vol.41. – № 1. – P. 59-67.
79. *Pardoll D.M.* The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – № 4. – P. 252-264.
80. *Plackett T. et al.* Aging and innate immune cells // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol. 76. – P. 291-299.
81. *Plimack E. et al.* Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – № 2. – P. 212-220.
82. *Robert C. et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase I trial // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384. – P. 1109-1117.
83. *Robinson M. et al.* Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: a new cause of uveitis // *Immunother.* – 2004. – Vol. 27. – № 6. – P. 478-479.
84. *Rogadoa J. et al.* Immune-related adverse events predict the therapeutic efficacy of anti-PD-1 antibodies in cancer patients // *Eur. J. Cancer.* – 2019. – Vol. 109. – P. 21-27.
85. *Saada-Bouزيد E. et al.* Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – № 7. – P. 1605-1611.
86. *Sade-Feldman M. et al.* Clinical significance of circulating CD33+CD11b+HLA-DR- myeloid cells in patients with stage IV melanoma

- treated with ipilimumab // *Clin Cancer Res.* – 2016. – Vol.22. – №23. – P.5661-5672.
87. *Sade-Feldman M. et al.* Defining T-cell states associated with response to checkpoint immunotherapy in melanoma // *Cell.* – 2018. – Vol. 175. – № 4. – P. 998-1013.
88. *Sally M. et al.* Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer // *Blood.* – 2011. – Vol. 118. – P. 499-509.
89. *Sasaki A. et al.* Predictive factors for hyperprogressive disease during nivolumab as anti-PD1 treatment in patients with advanced gastric cancer // *Gastric Cancer.* – 2019. – Vol. 22. – № 4. – P. 793-802.
90. *Sato K. et al.* Correlation between immune-related adverse events and efficacy in nonsmall cell lung cancer treated with nivolumab // *Lung Cancer.* – 2018. – Vol. 115. – P. 71-74.
91. *Schadendorf D.* Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III Trials // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – № 34. – P. 3807-3814.
92. *Schreiber R. et al.* Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion // *Science.* – 2011. – Vol. 331. – P. 1565-1570.
93. *Seymour L. et al.* IRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – № 3. – P. 143-152.
94. *Sharma P. et al.* Novel cancer immunotherapy agents with survival benefit: Recent successes and next steps // *Cancer.* – 2011. – Vol. 11. – P. 805-812.
95. *Sharma P. et al.* The future of immune checkpoint therapy // *Science.* – 2015. – Vol. 348. – № 6230. – P. 56-61.
96. *Spassova I. et al.* Predominance of Central Memory T Cells with High T-Cell Receptor Repertoire Diversity is Associated with Response to PD-1/PD-L1

- Inhibition in Merkel Cell Carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 26. – № 9. – P. 2257-67.
97. *Stutman O.* Immunodepression and malignancy // *Adv. Cancer Res.* – 1975. – 22. – P. 261-422.
98. *Subrahmanyam B. et al.* Distinct predictive biomarker candidates for response to anti-CTLA-4 and anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients // *J. Immunother. Cancer.* – 2018. – Vol. 6. – № 1. – P. 18.
99. *Tanizaki J. et al.* Report of two cases of pseudoprogression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab-including histological analysis of one case after tumor regression // *Lung Cancer.* – 2016. – Vol. 102. – P. 44-48.
100. *Taube J. et al.* Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape // *Sci. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 127-137.
101. *Tawbi H. et al.* Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – № 11. – P. 1493-1501.
102. *Teng M. et al.* Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1 // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75. – № 11. – P. 2139-45.
103. *Therasse P. et al.* New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. Journal of the National Cancer Institute // *Journal of the National Cancer Institute.* – 2000. – Vol.92. – №3. – P.205-216.
104. *Tumeh P. et al.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance // *Nature.* – 2014. – Vol. 515. – № 7528. – P. 568-71.
105. US Food and Drug Administration FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. US Food and Drug Administration, June 17, 2020.

106. *Vesely M. et al.* Natural innate and adaptive immunity to cancer // *Ann. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 235-271.
107. *Villadolid J. et al.* Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immunerelated toxicities // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2015. – Vol. 4. – № 5. – P. 560-575.
108. *Walunas T. et al.* CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation // *Immunity.* – 1994. – Vol. 1. – № 5. – P. 405-413.
109. *Weber J.* Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma // *Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – № 7. – P. 785-792.
110. *Weber J. et al.* Management of adverse events following treatment with anti-programmed death-1 agents // *Oncologist.* – 2016. – Vol. 21. – № 10. – P. 1230-1240.
111. *Weber J. et al.* Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119. – P. 1675-1682.
112. *Wolchok J. et al.* Atypical patterns of response in patients with metastatic melanoma treated withpembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-001 // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – № 15. – S. 3000.
113. *Wolchok J. et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – № 23. – P. 7412-7420.
114. *Zhang L. et al.* The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4(+)CD25(+)T-cells: multiple pathways on the road // *J. Cell. Physiol.* – 2007. – Vol. 211. – №3. – P. 590-597.