

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2022, том 10, № 1

Eurasian Journal of Oncology
International scientific journal

2022, volume 10, number 1

Диагностическая радиология · Лечение · Организация онкологической службы · Скрининг
Паллиативная помощь · Патоморфология · Реабилитация · Эндоскопические технологии



«Большие часы», или «Грос Орлож» в Руане (Нормандия, север Франции)

ISSN 2309-7485 (Print)
ISSN 2414-2360 (Online)

 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

onco.recipe.by onco.recipe.com.ua

2022, том 10, № 1

Основан в 2013 г.

Россия

Учредители:

Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии, УП «Профессиональные издания», ООО «Вилин»

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 18 сентября 2014 г.
Свидетельство ПИ № ФС77-59215

Представитель в России:

ООО «Вилин»
214006, Смоленск, пст Пасово.
Тел./факс: +7 920 301 00 19;
e-mail: office@recipe.by

Беларусь

Учредители:

УП «Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1659 от 30 августа 2013 г.

Адрес редакции:

220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;
e-mail: onco@recipe.by

Директор

Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Украина

Учредители:

УП «Профессиональные издания», Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Журнал зарегистрирован

Министерством юстиции Украины
30.06.2021
Свидетельство KB 24890-14830ПР

Адрес редакции:

ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, г. Киев, ул. Старокиевская, 10-Г,
сектор «В», офис 201

Контакты:

Тел.: +38 (096) 851-40-34
e-mail: adminodom@ukr.net

Отдел рекламы:

Тел.: +38 (067) 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00083; ведомственный индекс 000832,
в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан) индекс 00083.

В Украине подписка оформляется через офис ООО «Профессиональные издания. Украина».

00083 – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:

ООО «Информнаука» (Российская Федерация), ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация), ГП «Пресса» (Украина),
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова), АО «Летувос паштас» (Литва), ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),
Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon&Sagner (Германия).

Электронная версия журнала доступна на сайтах onco.recipe.by, onco.recipe.com.ua, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать: 04.02.2022.

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Тираж (Украина) 1500 экз.

Тираж (Россия) 3500 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-103, г. Минск.

ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2022

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2022



К содержанию

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕДАКЦИОННЫЕ КОЛЛЕГИИ

РОССИЯ

Главный редактор

Каприн Андрей Дмитриевич
(Москва)

Научные редакторы

Самойленко И.В. (Москва)
Филоненко Е.В. (Москва)

Редакционная коллегия АДИОР

Алексеев Б. Я. (Россия, Москва)
Алиев Д.А. (Азербайджан, Баку)
Беляев А.М. (Россия, Санкт-Петербург)
Бейшембаев М.И. (Кыргызстан, Бишкек)
Бердымурадова М.Б. (Туркменистан, Ашхабад)
Галстян А.М. (Армения, Ереван)
Иванов С.А. (Россия, Москва)
Кайдарова Д.Р. (Казахстан, Алматы)
Каприн А.Д. (Россия, Москва)
Кит О.И. (Россия, Ростов-на-Дону)
Колесник Е.А. (Украина, Киев)
Красносельский Н.В. (Украина, Харьков)
Красный С.А. (Минск)
Лазарев А.Ф. (Россия, Барнаул)
Наврузов С.Н. (Узбекистан, Ташкент)
Нургазиев К.Ш. (Казахстан, Алматы)
Солодкий В.А. (Россия, Москва)
Поляков С.Л. (Беларусь, Минск)
Хасанов Р.Ш. (Россия, Казань)
Хусейнов З.Х. (Таджикистан, Душанбе)
Чернат В.Ф. (Молдова, Кишинев)
Чехун В.Ф. (Украина, Киев)
Чойнзонов Е.Ц. (Россия, Томск)

БЕЛАРУСЬ

Главный редактор

Абельская Ирина Степановна
(Минск)

Редакционная коллегия

Ахмед Н.Н. (Минск)
Красный С.А. (Минск)
Малевиц Э.Е. (Минск)
Рожко А.В. (Гомель)
Слободин Ю.В. (Минск)

УКРАИНА

Главный редактор

Ялынская Татьяна Анатольевна
(Киев)

Редакционная коллегия

Земсков С.В. (Киев)
Козаренко Т.М. (Киев)
Макеев С.С. (Киев)
Свинцицкий В.С. (Киев)
Сорокин Б.В. (Киев)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (приказ №16 от 21.01.2015).

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели



[К содержанию](#)

Применение

лекарственных препаратов

Волкова М.И., Калинин С.А.,
Турупаев К.А.

Неметастатический кастрационно-
резистентный рак предстательной
железы: как выбрать оптимальный
режим лечения?9

Оригинальные исследования

Шепетько М.Н.

Анализ лечения пациентов
с немелкоклеточным раком
легкого (НМРЛ) с учетом основных
факторов прогноза и гистологических
подтипов опухоли19

Талабаев М.В., Соловьева А.Ю.,
Венекас К.Ф., Антоненко А.И.

Послеоперационные неврологические
нарушения, связанные с удалением
новообразований, расположенных
в области дополнительной
двигательной коры головного мозга
у детей, и возможности
функциональной магнитно-резонансной
томографии в визуализации
дополнительных двигательных
и речевых отделов коры28

Обзоры. Лекции

Костецкая Т.В.,

Лемешевский В.О., Батян А.Н.

Обновленная парадигма гормональной
терапии рака молочной железы40

Костецкая Т.В.,

Лемешевский В.О., Батян А.Н.

Ингибирование экспрессии контрольных
точек – перспективная стратегия в лечении
злокачественных опухолей60

Врачебная практика

Талабаев М.В., Венекас К.Ф.,

Соловьева А.Ю., Михалевская Т.М.,

Кисурин Е.В., Миронец Е.В.

Внутрижелудочковые менингиомы
у детей: клинические примеры,
нюансы хирургической техники
и осложнения77

Черновецкий М.А., Кондаурова С.Л.,

Лапцевич А.В.

Этиологический профиль грибковой
микрофлоры в моче детей
с онкогематологическими
заболеваниями с описанием
клинического случая сопутствующего
инвазивного микоза89



Administration of Drugs

Volkova M., Kalinin S., Turupaev K.
 Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: How to Choose the Optimal Treatment Option? 10

Original Research

Shepetko M.
 Analysis of Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Taking into Account the Main Prognosis Factors and Histological Subtypes of the Tumor 20

Talabaev M., Salauyeva H., Venegas K., Antonenko A.
 Possibilities of Imaging of Functional MRI for Postoperative Neurological Outcome after Resection of Supplementary Motor and Speech Area Tumour in Children 29

Reviews. Lectures

Kasteckaya T., Lemiasheuski V., Batyan A.
 Updated Breast Cancer Hormonal Therapy Paradigm 41

Kasteckaya T., Lemiasheuski V., Batyan A.
 Inhibition of Expression of Control Points – a Prospective Strategy in Treatment of Malignant Tumors 61

Practice

Talabaev M., Venegas Hidalgo K., Salauyeva H., Mikhaleuskaya T., Kisurin E., Mironec E.
 Pediatric Intraventricular Meningiomas: Clinical Cases, Aspects of Surgical Technique and Complications 78

Tchernovetski M., Kandaurava S., Laptsevich A.
 Etiologic Profile of Fungal Pathogens among Children with Oncohematologic Diseases and Description of concomitant Invasive Mycosis Clinical Case 90



Костецкая Т.В.^{1,2}, Лемешевский В.О.^{1,3}, Батян А.Н.¹

¹Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФГБНУ «ФИЦ животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста», Боровск, Россия

Ингибирование экспрессии контрольных точек – перспективная стратегия в лечении злокачественных опухолей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – В.О. Лемешевский; концепция и дизайн исследования, редактирование – А.Н. Батян; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Т.В. Костецкая.

Подана: 09.11.2021

Принята: 16.12.2021

Контакты: t.kostetskayachem@rambler.ru, lemeshonak@yahoo.com, ant_b@tut.by

Резюме

Рассматриваются современные представления об иммунной терапии рака – новом подходе лечения онкологических заболеваний, основанном на иммунологических реакциях организма при появлении в нем злокачественных клеток. В последнее десятилетие в клинической практике этот вопрос активно исследуется, а некоторые терапии уже получили одобрение для применения регуляторными органами после многообещающих результатов клинических исследований 3-й фазы. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа являются наиболее перспективной моделью для разработки новых противоопухолевых препаратов и создания перспективной стратегии лечения многих видов злокачественных опухолей. Иммуноterapia по своим параметрам отличается от традиционной химиотерапии, ее действие направлено на активацию противоопухолевого иммунитета. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа способны потенцировать противоопухолевую способность иммунной системы. Результаты иммунотерапии демонстрируют сдвиг в лечении определенных локализаций злокачественных опухолей, первично и вторично резистентных к химиотерапии, в сторону продления жизни пациентов при наличии признаков распространенной опухолевой болезни.

Ключевые слова: иммуноterapia, иммунопрепараты, иммунные контрольные точки, злокачественная опухоль, иммунообусловленные побочные эффекты



Kasteckaya T.^{1,2}, Lemiasheuski V.^{1,3}, Batyan A.¹

¹ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Belarusian State University, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition of animals – branch of the Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst, Borovsk, Russia

Inhibition of Expression of Control Points – a Prospective Strategy in Treatment of Malignant Tumors

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Lemiasheuski V.; research concept and design, editing – Batyan A.; research concept and design, material collection, processing, text writing – Kasteckaya T.

Submitted: 05.11.2021

Accepted: 16.12.2021

Contacts: t.kostetskayachem@rambler.ru, lemeshonak@yahoo.com, ant_b@tut.by

Abstract

The article examines modern concepts of cancer immune therapy – a new approach to the treatment of oncological diseases based on the immunological reactions of the body when malignant cells appear in it. In the last decade, this issue has been actively investigated in clinical practice, and some therapies have already received approval for use by regulatory authorities after promising results from clinical trials of the 3rd phase. Inhibitors of immune response checkpoints are the most promising model for the development of new anticancer drugs and the creation of a promising strategy for the treatment of many types of malignant tumors. Immunotherapy differs in its parameters from traditional chemotherapy; its action is aimed at activating antitumor immunity. Inhibitors of immune checkpoints are capable of potentiating the antitumor capacity of the immune system. The results of immunotherapy demonstrate a shift in the treatment of certain localizations of malignant tumors, primary and secondary resistant to chemotherapy, towards prolonging the life of patients with signs of advanced tumor disease.

Keywords: immunotherapy, immunopreparations, immune checkpoints, malignant tumor, immune-mediated side effects

■ ВВЕДЕНИЕ

Успехи современной лекарственной противоопухолевой терапии позволяют многим онкологическим пациентам вести активный образ жизни и деятельности с признаками различной степени биологической активности той или иной опухолевой болезни. Возникновение в динамике лечения вторичной резистентности к цитостатикам снижает эффективность последующих курсов химиотерапии и создает угрозу раннего рецидива заболевания. Пациенты пожилого возраста не могут

продолжать получать стандартные режимы химиотерапии в связи с риском развития серьезных побочных токсических осложнений. Разработка нового вида эффективного узконаправленного противоопухолевого лечения, который заключается в реализации возможности модулировать противоопухолевый иммунитет онкологических пациентов, создает дополнительные возможности продления ремиссии заболевания.

Последнее десятилетие XXI в. называют триумфом иммунотерапии. Именно это направление в клинической медицине избрал Нобелевский комитет для выявления лауреатов. Иммунотерапия очень активно завоевывает свои позиции в клинической онкологии. Она не обладает органотропностью к определенным видам злокачественных опухолей, поскольку направлена на активацию универсальных механизмов иммунной системы пациента. Избирательная эффективность иммунотерапии установлена для тех злокачественных опухолей, клетки которых «перегружены» генетическими мутациями.

Известные в настоящее время иммунопрепараты по своей природе являются человеческими моноклональными антителами и используются при этом в паллиативном лечении 15 наименований опухолей. Установлено, что иммунотерапия эффективна в тех случаях, когда противоопухолевый иммунный ответ сохранен, но заблокирован. В клинической практике выявлено, что иммунопрепараты эффективны в ограниченном числе случаев – всего в 10–30%. Но одна из важных отличительных особенностей заключается в том, что если на иммунотерапию возникла ответная положительная реакция, то она, как правило, является продолжительной. Иммунотерапия предотвращает предопределенные рецидивы опухолевой болезни. Иммунная память помогает продлевать ремиссию онкологического заболевания в течение более длительного времени. Лечебный потенциал иммунопрепаратов создает большие перспективы для дальнейшего развития нового вида лекарственного противоопухолевого лечения. Идут исследования по комбинированному применению иммунопрепаратов с химиотерапией и с различными таргетными средствами. Иммунотерапия сможет перевести смертельно больных людей в категорию пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, а некоторым даст возможность выздороветь.

Иммунный надзор против злокачественных опухолей

Издавна велись научные изыскания, посвященные определению роли иммунной системы в развитии различных злокачественных опухолей. Накопленная информация привела к созданию в конце 50-х гг. XX в. Бернетом и Томасом (Bernet, Thomas) теории иммунного надзора. Представление об иммунологическом надзоре – не более чем предположение, гипотеза, ибо абсолютных доказательств правильности этой концепции пока не существует. Имеется ряд фактов как подтверждающих эту гипотезу, так и противоречащих ей. Тем не менее, она оказалась чрезвычайно плодотворной и вызвала к жизни множество экспериментов, поставленных с целью как подтвердить ее состоятельность, так и опровергнуть [1].

Концепция иммунологического надзора, выдвинутая лауреатом Нобелевской премии Ф. Бернетом, является одним из важнейших положений современной иммунологии. По современным представлениям одной из основных функций иммунной системы, если не главной, является иммунологический надзор, то есть способность распознавать и отторгать измененные (чаще всего в результате генетических



мутаций) клетки собственного организма. Центральной мишенью для механизмов, обеспечивающих иммунологический надзор, являются опухолевые клетки. Итак, иммунологический надзор осуществляет контроль за генетическим постоянством внутренней среды организма на протяжении жизни каждого индивидуума. Ф. Бернет предположил, что в процессе эволюции у позвоночных система иммунитета сформировалась преимущественно как механизм, предотвращающий распространение мутаций и, следовательно, развитие злокачественных опухолей. Основной клеткой, осуществляющей иммунный надзор, он назвал Т-лимфоцит. Бернет считал клиническим доказательством своей правоты то обстоятельство, что наблюдаемое после пересадки почек и других органов учащение возникновения злокачественных опухолей связано с массивной иммунодепрессивной терапией против отторжения пересаженных органов. В последующие годы клинические наблюдения за пациентами, перенесшими по жизненным показаниям трансплантацию внутренних органов, выявили возрастание в 4–10 раз частоты возникновения неходжкинских лимфом на фоне лекарственной иммуносупрессии по поводу трансплантации почки и 40-кратное увеличение развития других злокачественных опухолей после комплексных трансплантаций органов. Отмечено многократное увеличение риска возникновения различных опухолей при первичном иммунодефиците ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако нельзя считать правильным утверждение, будто иммунодепрессия способствует резкому увеличению частоты развития злокачественных опухолей. Оказалось, что сами по себе иммунодепрессоры вызывают лишь умеренное увеличение частоты развития опухолей или вовсе не оказывают действия. Резкое ускорение роста опухолей наблюдается, как правило, при сочетании иммунодепрессии и пересадок органов [2].

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

В конце XX в. в области экспериментальной иммунологии произошли два независимых открытия, положивших начало развитию нового направления в противоопухолевом лечении онкологических пациентов. В 1992 г. Tasuku Honjo из университета в Киото открыл антиген PD-1 (белок программируемой клеточной смерти) на поверхности Т-лимфоцитов и установил его способность подавлять иммунный ответ. В 1995 г. James S. Allison из Калифорнийского университета открыл и описал антиген цитотоксических Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4). Оба открытия были удостоены в 2018 г. Нобелевской премии в области медицины. Они позволили создать концепцию

«иммунного редактирования» рака, которая объясняет механизмы ускользания опухоли от ответной иммунной реакции организма [3]. Установлено, что опухолевая клетка для «ускользания» от иммунного надзора либо уменьшает, либо блокирует экспрессию атипичных антигенов на своей поверхности. В качестве антигенов опухолевая клетка секретирует цитокины (TGF – трансформирующий фактор роста, ИЛ-10, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов), которые ингибируют функцию Т-эффекторов и NK (натуральных киллеров) клеток. Иммунная активность Т-лимфоцитов контролируется посредством иммунных контрольных точек (CTLA-4 и PD-1), «включающих и выключающих» иммунные реакции. Опухоль уклоняется от иммунного надзора с использованием путей, опосредованных иммунными контрольными точками CTLA-4 и PD-1.

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

PD-1 (CD 279-кластер дифференцировки) – это ингибитор пролиферации Т-клеток в тканях. Его физиологическая роль состоит в ограничении аутоиммунитета и ограничении повреждения тканей в ходе воспаления. PD-1 в основном регулирует эффекторную фазу Т-клеточного иммунного ответа за счет активированных в периферических тканях Т-, В- и NK-клеток. PD-1 – это основной «агент» иммунного противостояния в пределах опухолевого микроокружения. На поверхности опухолевой клетки экспрессируются лиганды PDL-1 и PDL-2. Они могут избыточно экспрессироваться на поверхности опухолевых клеток (лиганды к PD-1, который находится на поверхности Т-лимфоцита). Связывание лигандов PDL-1 и PDL-2 с ингибирующим рецептором PD-1, его инактивация, происходит на поверхности опухолевых клеток.

Таким образом, современное представление о механизме уклонения опухолевой клетки от иммунного надзора трактуется как совокупность следующих этапов: утрата опухолевыми клетками специфических антигенов на своей поверхности; секреция иммуносупрессивных цитокинов и привлечение иммуносупрессивных клеток; использование сигнальных путей, опосредованных иммунными контрольными точками CTLA-4 и PD-1. Сигналы поступают как от опухолевых клеток, так и от иммунокомпетентных клеток (дендритные клетки, тканевые макрофаги, лимфоциты). Взаимодействие PD-1 на активированных Т-лимфоцитах с его лигандами (PDL-1 и PDL-2) приводит к постепенному истощению Т-клеток, ингибированию местного противоопухолевого Т-клеточно-опосредованного иммунного ответа. Блокада сигнала, опосредованного PD-1 с его лигандами PDL-1 и PDL-2, позволяет иммунной системе атаковать опухоль.

Современная роль иммунотерапии в лечении злокачественных опухолей

Иммунотерапия в отличие от других видов лечения использует собственные возможности иммунной системы пациента для уничтожения опухолевых клеток. Следовательно, это метод фармакологической стимуляции противоопухолевого иммунного надзора, приводящий к модуляции иммунного ответа и к проявлению таких специфических свойств иммунной системы, как специфичность (гарантированное узнавание антигена), адаптируемость (основана на генетических



и молекулярно-биологических изменениях), память (обеспечивает длительный иммунный ответ даже после прекращения иммунотерапии). Лечебный эффект иммунопрепаратов осуществляется опосредованно через Т-лимфоциты и другие иммунокомпетентные клетки, например, дендритные. Появление иммунных противоопухолевых препаратов – ингибиторов контрольных точек иммунного ответа – кардинально изменило подходы к лечению целого ряда химиорезистентных злокачественных опухолей (см. рисунок). Более того, возникла концепция лечения онкологических пациентов на основе разработки трансформационных иммуноонкологических препаратов, способных увеличивать продолжительность жизни пациентов с особо тяжелыми формами рака и улучшать качество их жизни.

Иммунотерапия с использованием моноклональных антител, направленных на такие мишени, как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4) и рецептор-1 запрограммированной клеточной смерти (PD-1) с его лигандом PD-L1, меняет возможности лечения некоторых химиорезистентных злокачественных опухолей. Рецептор PD-1 является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание



Онкологические заболевания, в лечении которых применяются иммунные противоопухолевые препараты
Oncological diseases in the treatment of which immune antineoplastic drugs are used

PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются опухолевыми клетками и клетками микроокружения опухоли, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Разработка иммунотерапевтических противоопухолевых агентов стала многообещающим прорывом по многим направлениям в клинической онкологии. К 2016 г. в США и в Европе были одобрены для клинического применения сразу 5 иммунопрепаратов: атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, ниволумаб и пембролизумаб.

Первый в мире иммунопрепарат – это ниволумаб. Приоритетными иммунотерапевтическими агентами для лечения солидных опухолей являются анти-CTLA-4 антитело (препарат ипилимумаб) и два анти-PD-1 антитела (препараты ниволумаб и пембролизумаб). Все названные иммунопрепараты обладают разными механизмами действия, но в итоге блокируют супрессорное влияние опухоли на иммунную систему. Десятилетия ушли на то, чтобы понять механизмы сложного взаимодействия опухолевых клеток с клетками иммунной системы. Благодаря научным изысканиям установлено, что раковые клетки в прямом контакте взаимодействуют с Т-лимфоцитами через их рецепторы CTLA-4, PD-1 и PD-L1, вызывая таким образом подавление иммунной защиты. Иммунотерапевтические противоопухолевые агенты не активируют в целом иммунную систему; они блокируют сигнал, посылаемый раковыми клетками к Т-лимфоцитам.

CTLA-4-ингибиторы: ипилимумаб одобрен при метастатической меланоме и проходит клинические испытания при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и при мелкоклеточном раке легкого (МКРЛ). Тремелимумаб находится в разработке при НМРЛ.

PD-L1-ингибиторы: в разработке находятся различные агенты, включая атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб. Эти агенты и другие соединения включены в клинические испытания при различных солидных опухолях. Анти-PD-1 и анти-PD-L1 имеют различные изоформы антител: либо IgG1, либо IgG4. Это оказывает различное влияние на механизм реализации противоопухолевого эффекта иммунных агентов.

PD-1-ингибиторы: ниволумаб одобрен в США и Европе для НМКРЛ, а пембролизумаб – в США только для PD-L1-позитивного НМКРЛ. Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, предназначенным блокировать взаимодействие между рецептором программной клеточной смерти PD-1 и его лигандами (PD-L1, PD-L2). Ниволумаб представляет собой иммуноглобулин G4 (IgG4). Метаболизм ниволумаба не описан, но предполагается, что за счет идентичности структуры ниволумаба с человеческим моноклональным антителом IgG4 происходит распад ниволумаба на аминокислоты в каталитическом пути обмена белка. Ниволумаб потенцирует иммунный ответ, что приводит к уменьшению роста опухоли. Комбинированное применение ниволумаба (анти-PD-1) и ипилимумаба (анти-CTLA-4) усиливает активацию Т-клеток за счет двойной блокады.

В 2016 г. ниволумаб был одобрен в качестве монотерапии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, у пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ после платиносодержащей терапии и у пациентов с распространенным почечноклеточным раком после предшествующей системной терапии. В 2017 г. к этим показаниям добавились еще три: адъювантная терапия пациентов с меланомой и метастазами в регионарных лимфоузлах, монотерапия пациентов с рефрактерной или рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина



после трансплантации стволовых клеток и терапии брентуксимабом ведотин или после 3 и более линий системного лекарственного лечения с аутологичной пересадкой стволовых клеток. В 2018 г. ниволумаб зарегистрирован по следующим дополнительным показаниям: монотерапия местнораспространенного неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также у пациентов с диагнозом местнораспространенного неоперабельного или метастатического уротелиального рака с прогрессированием в течение 12 мес. после неоадьювантной или адьювантной платиносодержащей химиотерапии; монотерапия гепатоцеллюлярного рака после предшествующей таргетной терапии сорафенибом; монотерапия метастатического колоректального рака (КРР) с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSHI) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана; в качестве монотерапии у пациентов с диагнозом плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей химиотерапии, и, наконец, в комбинации с ипилимумабом при неоперабельной или метастатической меланоме.

Активно продолжают исследования эффективности и безопасности комбинации ниволумаба с низкодозным ипилимумабом у пациентов с ранним и метастатическим КРР с высоким и низким уровнем микросателлитной нестабильности. В результате появилось предположение, что неоадьювантная иммунотерапия при высоком уровне микросателлитной нестабильности (MSHI) КРР способна изменить ранее принятые стандарты лечения. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба является пока единственной комбинацией иммуноингибиторов для лечения меланомы.

Биомаркеры влияния иммунотерапии на результаты лечения онкологических пациентов

Важный аспект при попытках эффективного лечения – это правильный подбор пациентов для иммунотерапии. Препараты являются дорогостоящими и имеют серьезные побочные эффекты. Первичная резистентность при терапии почечноклеточного рака и НМРЛ препаратами анти-PD-(L)1 и анти-CTLA-4 моноклональными антителами наблюдается у 35–44% пациентов. Хотя определение микросателлитной нестабильности в опухоли считается достоверным предсказателем ответа на иммунотерапию, использование этого теста ограничено небольшой частотой встречаемости MSHI, и при этом ее отсутствие не означает резистентности к применению иммунопрепаратов.

Одним из главных индикаторов ответа на применение иммунопрепаратов, который изучается как биомаркер чувствительности к ингибиторам PD-1 и PD-L1, является сама экспрессия PD-L1 как опухолевыми клетками, так и иммунными клетками, инфильтрирующими опухолевую ткань. Степень экспрессии PD-L1 различна при разных типах солидных опухолей. Для правильного подбора пациентов планировалось использовать до начала лечения данный потенциальный предиктор ответа на иммунотерапию. Проводилась оценка корреляции уровня экспрессии PD-L1 с уровнем чувствительности пациентов к терапии ингибиторами контрольных иммунных точек. Оказалось, что предсказательная эффективность предложенного теста неоднозначна: даже при высокой экспрессии маркера в опухоли (более 50% клеток) ответ на иммунотерапию гарантирован далеко не всем пациентам. В то же время некоторые пациенты с уровнем экспрессии маркера в опухоли 1% клеток и менее

проявляют ответ на иммунотерапию. Дальнейшие поиски универсального предиктора клинического ответа на иммунотерапию привели к возникновению гипотезы о том, что состав кишечной микрофлоры онкологического пациента способен изменять состояние местной иммунной системы. Длительная антибактериальная терапия в большинстве случаев приводит к дисбиозу в результате уничтожения одних видов микрофлоры и экспансии других.

Экспериментально было показано, что фекальная микробиота пациентов, получавших анти-PD-1 моноклональные антитела, обогащена бактериями вида *Akkermansia muciniphila*, при этом определение у пациентов с почечноклеточным и НМРЛ наличия в составе кишечной микрофлоры бактерии *Akkermansia muciniphila* ассоциировалось с лучшими результатами иммунотерапии. Пациенты, у которых развивался антибиотико-ассоциированный дисбиоз, имели более низкие показатели выживаемости без прогрессирования и показатели общей выживаемости. Даже если принять во внимание дополнительное влияние на состояние микрофлоры кишечника различных пищевых предпочтений пациентов или приема других медикаментов, то уже на этом этапе можно рекомендовать избегать по возможности необязательной антибактериальной терапии в течение месяца до начала иммунотерапии. Открытие бактерии *Akkermansia muciniphila*, способной изменять микрофлору в нужном направлении, послужит концептуально новому обоснованию эффективной иммунотерапии.

В то время как химиотерапия продлевает выживаемость пациентов до определенного предела, новая генерация обсуждаемых таргетных препаратов способствует дальнейшей пролонгации выживаемости. Иммунотерапия поднимает кривую выживаемости на 5–30% даже при проведении лечения пациентам с генерализованным опухолевым процессом. Результаты иммунотерапии демонстрируют сдвиг в лечении определенных локализаций злокачественных опухолей, первично и вторично резистентных к химиотерапии, в сторону продления жизни пациентов при наличии признаков распространенной опухолевой болезни.

Феномены псевдопрогрессии и гиперпрогрессии

В связи со специфическим биологическим механизмом действия ингибиторов контрольных точек иммунитета ответы на лечение весьма разнообразны. В частности, методом компьютерной томографии (КТ) описан и иллюстрирован уникальный феномен псевдопрогрессии опухолевого процесса на фоне иммунотерапии.

Феномен псевдопрогрессирования заключается в увеличении размера опухолевого очага в первые два месяца от начала иммунотерапии препаратами PD-1. Предполагается, что это именно тот период времени, в течение которого происходит инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами. На послойных снимках опухоли легкого прослеживается увеличение размера опухолевого очага с его последующей частичной регрессией через 24 недели и полной регрессией через 52 недели. На изображениях видна только краевая граница между опухолевой массой и легочной тканью, но установить местонахождение Т-лимфоцитов среди опухолевых клеток не представляется возможным. Феномен псевдопрогрессии описан у 7–10% онкологических пациентов. Другой методики обнаружения этого феномена, кроме КТ, пока не предлагается. В будущем планируется разработать метод обнаружения инфильтрации опухолевой ткани Т-лимфоцитами, экспрессирующими PD-1 и PD-L1, и таким образом детально



изучить феномен псевдопрогрессии. По данным Ferrara R., Mezquita L., Texier M., et al., 2018, Nishino M., Giobbie-Hurder A., Manos M.P., et al., 2017, частота развития псевдопрогрессирования составляет примерно 10% при меланоме и 5% при НМРЛ [1, 4].

У пациентов с установленным псевдопрогрессированием в дальнейшем возможно развитие длительного объективного ответа на иммунотерапию. Наибольшая частота атипичного отсроченного ответа на иммунотерапию описывается при лечении меланомы. Этот факт связывают как с биологическими особенностями меланомы, так и с наибольшим числом наблюдений результатов ее лечения. Принципиально важным является проведение биопсии появившихся опухолевых очагов или увеличившихся прежних с целью дифференциальной диагностики псевдопрогрессирования и истинного прогрессирования.

Гиперпрогрессирование представляет собой внезапный ускоренный рост имеющихся у пациента очагов опухоли на фоне иммунотерапии. Немногочисленные научные публикации (Champiat S., Dercfe L., Ammari S., et al., 2017) подразумевают под гиперпрогрессированием увеличение скорости роста опухоли не менее чем в два раза по сравнению с ранее наблюдавшейся скоростью [5]. Скорость роста опухоли рассматривается как изменение суммы размеров целевых очагов за единицу времени – 1 мес. При появлении новых очагов их размеры не суммируются с прежними очагами. Предполагается, что скорость роста опухоли примерно одинакова у каждого конкретного пациента, и если лечение эффективно, то она остается прежней. В настоящее время в научной литературе нет сложившейся величины изменения скорости роста опухоли, которая бы дифференцировала гиперпрогрессирование от естественного течения болезни на фоне неэффективного лечения. Многие авторы склоняются к увеличению скорости роста опухоли на 50% от исходной в течение первого месяца иммунотерапии. Принято считать, что гиперпрогрессирование серьезно ухудшает клинический прогноз опухолевой болезни. Эти наблюдения поднимают значение определения предиктивных и прогностических маркеров возможного развития гиперпрогрессирования у части пациентов. При исследовании данного феномена не было обнаружено корреляции между экспрессией PD-L1 в опухолевой ткани и гиперпрогрессированием. Феномен гиперпрогрессирования наблюдался при многих типах опухолей, включая меланому, уротелиальный рак, колоректальный рак, лимфомы, НМРЛ, что свидетельствует об отсутствии зависимости этого феномена от гистологического типа опухоли.

Возможные варианты назначения иммунотерапии в плане паллиативного лекарственного лечения

Многочисленные дискуссии по поводу очередности назначения химиотерапии и иммунотерапии поднимают вопрос о повторном назначении химиотерапии после иммунотерапии. Результаты нескольких крупных клинических исследований (Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., et al., 2015, Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., et al., 2015) положительно отвечают на этот вопрос и утверждают, что от 1/3 до 1/2 пациентов могут благополучно вернуться к стандартной химиотерапии после иммунотерапии [6, 7]. Ранее изученные CTLA-4-ингибиторы и анти-PD-1-ингибиторы нашли свое место в лечении местнораспространенной и метастатической опухолевой болезни, получив дальнейшее одобрение по применению во 2-й и 3-й линиях системного противоопухолевого лечения. В первой линии лечения метастатической опухолевой

болезни типичным стандартом является химиотерапия, а в случае ее неэффективности можно использовать иммунотерапию. Теперь, когда стала очевидной высокая эффективность иммунотерапии на поздних линиях лечения, возник огромный интерес к выяснению, насколько будут действенны и безопасны эти препараты в первой линии лечения или в комбинации с цитостатиками с момента начала лечения.

Приобретает особое значение определение места и роли иммунотерапии в общем комплексе противоопухолевых мероприятий, так как последовательность применения может оказывать различное влияние на результаты.

В 2018 г. Food and Drug Administration (FDA, U. S.) в ускоренном порядке одобрило применение пембролизумаба в комбинации с пеметрекседом и препаратами платины в первой линии лечения пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ с отсутствием мутации EGFR или перестройки ALK. Данное решение FDA основывается на результатах рандомизированного двойного слепого исследования KEYNOTE-189, в которое было включено 616 пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пембролизумаба составила 8,8 мес., а в контрольной группе плацебо + химиотерапия – 4,9 мес. Медиана длительности объективного ответа на лечение составила 11,2 и 7,8 мес. соответственно. Нежелательные иммунообусловленные явления имели место у $\geq 20\%$ пациентов. Среди них наиболее частыми были слабость, тошнота, запоры, снижение аппетита, диарея, сыпь, рвота, кашель, диспноэ и пирексия. Рекомендуемый режим применения пембролизумаба для пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ – 200 мг внутривенно инфузией в течение 30 мин. каждые 3 недели.

В связи с высокой летальностью метастатического МКРЛ (5-летняя выживаемость составляет 1–3%) были предприняты попытки повлиять на результаты лечения с помощью добавления атезолизумаба в первой линии лекарственной терапии в рандомизированном двойном слепом исследовании 3-й фазы IMpower133 (Horn L., Mansfield A.S., Szczerba A., et al., 2018). Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1. Первая группа получила 4 курса химиотерапии по схеме: карбоплатин AUC5 + этопозид 100 мг/м² каждые три недели + атезолизумаб 1200 мг (в качестве индукции). После этого пациенты получали поддерживающую терапию атезолизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Вторая группа пациентов получала аналогичное лечение, но атезолизумаб был замещен на плацебо. Медиана наблюдения составила 13,9 мес. Почти все группы пациентов, которые получали атезолизумаб, имели преимущество в 2 мес. в медиане общей выживаемости и 1 мес. в медиане выживаемости без прогрессирования, за исключением пациентов с метастазами в головной мозг. Несмотря на это, атезолизумаб клинически значительно снизил риск смерти на 30% [8].

В третьей фазе исследования ОАК (Fehrenbacher L., von Pawel J., Park K., et al., 2018) по изучению сравнительной эффективности и безопасности атезолизумаба и доцетаксела при лечении пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ было показано, что атезолизумаб достоверно эффективнее стандартной химиотерапии при любом уровне экспрессии PD-L1 [9]. Во второй линии терапии НМРЛ атезолизумаб увеличивает медиану длительности ответа на лечение до 23,9 мес., в то время как доцетаксел только до 6,3 мес. Объективный ответ на иммунотерапию атезолизумабом достигается у 14% пациентов, и у 35% достижима стабилизация



заболевания. Очевидно, разработка универсальных схем еще нуждается в дальнейшем совершенствовании.

Общие аспекты проявления иммуноопосредованных нежелательных явлений. Предварительный отбор пациентов и оценка их общесоматического статуса

Важно отметить не только положительные моменты применения иммунотерапии в отношении онкологического процесса, но и возможность переносимости лечения пациентом. В большинстве клинических ситуаций иммунообусловленные побочные реакции проявляют себя в период от нескольких недель до 3 мес. от начала применения иммуноблокаторов. Однако впервые наблюдение иммуноопосредованных побочных реакций было документировано через 1 год после прекращения лечения. Роль биопсии тканей в диагностике иммунообусловленных побочных реакций не установлена. В тех случаях, когда есть сомнение в происхождении осложнений и необходимости их лечения, некоторые рекомендации допускают выполнение биопсии тканей при 3-й и 4-й степени токсичности (кожа, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), печень, почка, легкие). При этом патоморфолог должен быть информирован о причинах выполнения биопсии.

Большое значение имеет индивидуальный подход к назначению препаратов для предотвращения возможных рисков их применения. Достаточно высокий риск развития иммуноопосредованных побочных реакций предполагает предварительную оценку общесоматического состояния пациентов и выяснение в анамнезе факта наличия или отсутствия аутоиммунных заболеваний. Должны быть выполнены основные лабораторные тесты, сделаны рентгенологическое обследование и компьютерное исследование органов грудной и брюшной полости, таза, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Пациенты, у которых в анамнезе имеются аутоиммунные заболевания, при этом они в недавнем времени подвергались специальному лечению имеющихся заболеваний, рискуют получить ухудшения присущей им данной патологии, кроме дополнительного риска развития иммунообусловленных побочных реакций. Пациенты, у которых были зафиксированы нежелательные иммунообусловленные явления на фоне лечения ипилимумабом, находятся в группе риска повторного возникновения этих побочных эффектов при назначении таргетных анти-PD-1-препаратов, и наоборот. Клиническое исследование, посвященное сравнительной оценке частоты побочных эффектов иммунотерапии и химиотерапии на примере сравнения токсичности ниволумаба и доцетаксела, показало, что иммунотерапия переносится легче, чем химиотерапия: частота побочных эффектов для ниволумаба составила 69%, а для доцетаксела – 88% [7]. Побочные эффекты иммунотерапии III–IV степени отмечены в 10% случаев, прекращение иммунотерапии имело место в 5% случаев. Побочные эффекты химиотерапии III–IV степени возникли у 54% пациентов и привели к прекращению лечения у 15% пациентов. Следует отметить, что развитие побочных эффектов на фоне иммунотерапии иногда непредсказуемо и может случиться как в процессе лечения, так и после его завершения. Эти нежелательные явления обратимы с помощью кортикостероидов.

Многообразие иммунообусловленных побочных эффектов

Многообразие побочных эффектов, возникающих в результате иммунотерапии онкологических пациентов, представляется более важным, чем их частота. Этот факт

объясняется тем, что подобные осложнения не наблюдаются при других методах противоопухолевого лечения. Среди осложнений иммунотерапии регистрируют синдром Guillain – Barre, миастению, гастриты, панкреатиты, недостаточность надпочечников, ретиниты. Теоретически любой орган может пострадать в процессе иммунотерапии.

Выделяют три особо опасные категории токсичности иммунотерапии: кардиоваскулярная (миокардиты, перикардиты и васкулиты), неврологическая (нейропатии и энцефалопатии), гематологическая (гемолитические анемии, тромбоцитопения и апластическая анемия). Даже при I степени токсичности пациентам должно быть незамедлительно назначено соответствующее лечение и проведено всестороннее обследование. Из-за потенциального риска энцефалопатии пациенты при появлении неврологических симптомов должны немедленно прекратить иммунотерапию и пройти МРТ-исследование головного мозга. Также рекомендуется провести лабораторный тест с паранеопластическими антителами с целью своевременного обнаружения злокачественной опухоли ЦНС. За исключением этих трех категорий токсичности пациенты с проявлениями I степени токсичности других побочных эффектов могут продолжать иммунотерапию с обязательным последующим регулярным обследованием. Промежуток времени в 10 недель от начала лечения принято считать пограничной зоной времени, когда необходимо проводить диагностику возможных нежелательных явлений иммунотерапии. Факт возникновения побочных эффектов на любом этапе иммунотерапии вызывает потребность производить мониторинг проявлений иммунотоксичности на протяжении всего периода лечения. Наиболее частым побочным эффектом является утомляемость, патогенез которой до конца неясен, и только у незначительного числа пациентов проявление утомляемости может быть отнесено на счет гипотиреоза.

В исследовании Noidoo J., Page D.B., Li B.T., et al., 2015, отмечено, что терапия анти-PD-1 сопровождается повышенной утомляемостью у 16–37% пациентов, а терапия анти-PD-L1 – в 12–24% случаев [10]. Тяжелые степени проявления иммунотоксичности от ниволумаба или пембролизумаба (анти-PD-1-препараты) являются менее общими по сравнению с ипилимумабом – агентом, блокирующим CTLA-4. Для ниволумаба побочные эффекты зарегистрированы у 74–85% пациентов, из них 3–4-я степень токсичности – у 12–20% пациентов с метастатической меланомой. Существует избирательное отличие побочных эффектов иммунотерапии в зависимости от типа иммунопрепаратов. Иммунообусловленные побочные эффекты наиболее характерны для CTLA-4-ингибиторов, причем характерны не только кожные реакции, но также гастроинтестинальные побочные эффекты 3–4-й степени, особенно колиты, и, таким образом, чтобы справиться с этой проблемой, требуется участие гастроэнтеролога.

При лечении анти-PD-1-препаратами имеет место совсем другой характер иммунотоксичности. Для этой группы препаратов характерны пневмониты, тиреоидиты и артралгии. Для иммуносупрессоров из группы анти-PD-L1 частота побочных эффектов наименьшая [11]. Характер проявлений иммунотоксичности также разнообразен в зависимости от видов злокачественных опухолей. Установлено, что в результате иммунотерапии меланомы наиболее частыми являются проявления кожной токсичности в виде витилиго (около 10%). Считается, что это связано с хорошим клиническим ответом на иммунотерапию. В специальной научной



литературе (Belam V.R., Benhur B., Postov M.A., et al., 2016) подчеркивалось, что витилиго наблюдали у 8% пациентов с меланомой, леченных анти-PD-L1 моноклональными антителами или в комбинации с ингибиторами CTLA-4, но при монотерапии ипилимумабом витилиго встречалось редко [3]. Кроме витилиго, в качестве побочных реакций со стороны кожи описаны сыпь, пруриты (зуд кожи) и как редкие проявления токсичности – кругловидное облысение, стоматиты и патологическая сухость (ксерозы). У пациентов с диагнозом НМРЛ и карциномой почки наиболее ожидаемыми побочными явлениями иммунотерапии являются пневмониты. Иммунотерапия тимомы сопровождается развитием миокардитов менее чем в 0,5% случаев. Пневмониты, индуцированные иммунотерапией, были документированы при ретроспективном анализе и также в больших проспективных исследованиях, в расширенных доступных программах лечения меланомы, НМРЛ, карциномы почки. Частота пневмонитов в 1–2 раза выше на фоне лечения анти-PD-1-препаратами по сравнению с монотерапией ипилимумабом, о чем сообщалось в обзорах результатов лечения меланомы [12]. Комбинация анти-PD-1 и анти-PD-L1 моноклональных антител с CTLA-4-ингибиторами значительно (почти в 3 раза) повышает риск возникновения пневмонитов. В дифференциальной диагностике возможно выполнение биопсии легочной ткани.

Рентгенологическая диагностика побочных иммунообусловленных пневмонитов не является патогномоничной. Гастроинтестинальная иммунообусловленная токсичность – одна из наиболее частых и наиболее тяжелых. Обычно уже первое проявление этого побочного эффекта приводит к прекращению иммунотерапии. Более подробно изучена гастроинтестинальная иммунообусловленная токсичность анти-CTLA-4-ингибиторов иммунных контрольных точек. Установлено, что диарея встречается у 27–54% пациентов, частота колитов достигает 8–22% [2]. У 1–1,5% пациентов с меланомой, получающих ипилимумаб, случается перфорация толстой кишки. У пациентов с почечноклеточной карциномой перфорация толстой кишки имеет место в 6% случаев. От осложнений, связанных с энтероколитами на фоне приема ипилимумаба, умирает 1,1% пациентов [13]. Возникновение симптомов гастроинтестинальной токсичности может иметь место в период получения от одной до десяти инъекций анти-CTLA-4-препарата [14]. Энтероколиты могут возникать даже через несколько месяцев после последней дозы ипилимумаба. Период полураспада ипилимумаба составляет две недели, но биологический эффект сохраняется. Следует отличать иммунообусловленные энтероколиты от инфекционного и от опухолевого поражения кишечника, но все-таки гастроинтестинальные метастазы не характерны для пациентов с диссеминированной меланомой и НМРЛ. Кроме того, были описаны (Gupta A., De Felice K.M., Loftus Jr. E.V., Khanna S., 2015) случаи гастроинтестинальной токсичности со стороны верхних отделов ЖКТ в виде дисфагии, эпигастральных болей, а при эндоскопии обнаруживались изъязвления пищевода, гастриты, дуодениты [2]. Из других дополнительных симптомов могут наблюдаться абдоминальные боли, примесь крови в кале, снижение веса тела, рвота, повышение температуры тела. С проявлениями гастроинтестинальной токсичности могут быть связаны анемия, изъязвления слизистой полости рта, трещины, абсцессы и фистулы анального отдела кишечника, а также артралгии, перикардиты, нефриты, гепатиты и панкреатиты, эндокринная патология.

Взаимосвязь иммунотоксичности, дозы иммунопрепаратов и результатов иммунотерапии

Зависимость иммунотоксичности от дозы иммунопрепаратов была установлена только для анти-CTLA-4-ингибиторов иммунных контрольных точек. Но при лечении анти-PD-1 и анти-PD-L1 не удалось обнаружить зависимости побочных эффектов от дозы препаратов. В клинической практике (Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D., 2018) использовали уменьшение частоты приема иммунопрепарата, чтобы повлиять на проявления токсичности. Однако такая попытка корреляции проявлений иммунотоксичности не оправдалась, так как не повлияла на показатели выживаемости, свободной от прогрессирования, и общей выживаемости [11].

Высказывались предположения, что появление признаков иммунотоксичности указывает на эффективность лечения. Всесторонний анализ результатов исследований (Weber J.S., Hodi F.S., Wolchok J.D., et al., 2017), связанных с применением ниволумаба у пациентов с прогрессированием меланомы, показал, что появление иммунообусловленных побочных эффектов было связано с более высокой ответной реакцией на иммунотерапию по сравнению с результатами лечения тех пациентов, у которых не наблюдалось признаков иммунотоксичности: 48,6% против 17,8% ($p < 0,0001$) [15]. Это означает, что появление признаков иммунотоксичности в определенной мере можно рассматривать как показатель ответа на иммунотерапию.

Факторы риска возникновения иммунотоксичности

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

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

Противопоказаний к назначению иммунотерапии не существует, но на практике важно уточнить вышеупомянутые моменты. Особую проблему для проведения иммунотерапии представляют пациенты с наличием в анамнезе аутоиммунных заболеваний. Например, среди пациентов с диагнозом НМРЛ у 13,5% отмечено наличие аутоиммунных болезней разного рода, включая ревматоидные артриты и язвенные колиты [16]. При назначении иммунотерапии эти пациенты находятся в риске обострения аутоиммунной болезни. Риск составляет 30–40% [17, 18]. В подобных случаях еще до начала иммунотерапии целесообразно обсудить состояние пациента со специалистом и уточнить, насколько хорошо контролируется аутоиммунное заболевание у данного пациента. Наличие в анамнезе аутоиммунного заболевания не является противопоказанием к назначению иммунотерапии, поскольку показатели общей выживаемости онкологических пациентов с наличием аутоиммунного заболевания и без такового схожи [19].



Пациенты, у которых иммунотерапия препаратом ипилимумаб сопровождалась развитием побочных эффектов, находятся в риске повторного возникновения побочных эффектов при лечении таргетными анти-PD-1 препаратами, и наоборот. Ретроспективный анализ свидетельствует о том, что в этих случаях у 35% пациентов наблюдается иммунообусловленная токсичность 3-й и 4-й степени. С учетом длительности полураспада моноклональных антител важное клиническое значение приобретает величина промежутка времени между последней дозой первого иммунопрепарата и инициацией второго таргетного препарата. Другой проблемный аспект связан с внезапной активацией метастатического процесса на фоне иммунотерапии у некоторых пациентов. При этом отмечается почти двукратное увеличение степени прогрессии опухоли по сравнению с исходным состоянием опухолевого процесса. В специальной научной литературе такой феномен обсуждается как новый образец прогрессирования болезни, наблюдаемый у пациентов, принимающих анти-PD-1 и анти-PD-L1 препараты. В одном из клинических исследований (Champiat S., Derclé L., Attmari S., et al., 2016) наблюдали и описали внезапное сверхагрессивное течение опухолевой болезни в течение первых двух недель лечения у 9% пациентов, получавших иммунопрепараты [5]. Этот феномен присутствовал независимо от вида опухоли, был общим для пациентов пожилого возраста и связан со снижением общей выживаемости. Важно своевременно определить угрозу ускорения прогрессирования и переключить пациента на альтернативные виды лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия онкологических заболеваний за последнее десятилетие доказала свою эффективность во множестве клинических исследований.

Впервые потенциал антиген-специфичных Т-лимфоцитов удалось эффективно использовать благодаря генно-инженерным методам, посредством ингибирования иммунных контрольных точек. Терапевтический спектр будет и дальше расширяться путем внедрения новых технологий. В то время как решение значительного числа задач еще впереди, Т-клеточная терапия обладает значительным терапевтическим потенциалом при ограниченных побочных эффектах.

Перспективным представляется сочетание нескольких иммунотерапевтических стратегий, в том числе с включением антител к иммунным чекпойнтам CTLA-4 и PD-1/PD-L1, а также препаратов, направленных на модуляцию опухолевого микроокружения. Учитывая расширение знаний о биологии и иммунологии опухолей, а также большое количество текущих клинических исследований, в ближайшие годы можно ожидать внедрения новых лечебных опций и существенного изменения парадигмы лечения злокачественных опухолей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferrara R, Mezquita L, Texier M. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncology*. 2018;4(11):1543–1552. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3676.
2. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Manos M.P. Immune-related tumor response dynamics in melanoma patients treated with pembrolizumab: identifying markers for clinical outcome and treatment decisions. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(16):4671–4679. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0114.

3. Champiat S., Derce L., Ammari S. Hyperprogressive Disease is a new Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(8):1920–28. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
4. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):123–135. DOI:10.1056/nejmoa1504627.
5. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(17):1627–1639. DOI:10.1056/nejmoa1507643.
6. Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in ExtensivStage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(23):2220–2229. DOI:10.1056/NEJMoa1809064.
7. Fehrenbacher L., von Pawel J., Park K. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(8):1156–1170. DOI:10.1016/j.jtho.2018.04.039.
8. Naidoo J., Page D.B., Li B.T. Toxicities of the anti PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Annals of Oncology*. 2015;26:2375–2391. DOI:10.1093/annonc/mdv383.
9. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(2):158–168. DOI:10.1056/nejmra1703481.
10. Belam V.R., Benhur B., Postov M.A. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *European Journal of Cancer*. 2016;60:12–25. DOI:10.1016/j.ejca.2016.02.010.
11. Robert C., Schachter J., Long G.V. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:2521–2532. DOI:10.1056/NEJMoa1503093.
12. Gupta A., De Felice K.M., Loftus Jr E.V., Khanna S. Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42:406–417. DOI:10.1111/apt.13281.
13. Eggermont A.M., Chiarion Sileni V., Grob J.J. Prolong survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *New England Journal of Medicine*. 2016;375:1845–1855. DOI:10.1056/NEJMoa1611299.
14. Beck K.E., Blansfield J.A., Tran K.Q. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24:2283–2289. DOI:10.1200/JCO.2005.04.5716.
15. Weber J.S., Hodi F.S., Wolchok J.D. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients with Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(7):785–792. DOI:10.1200/jco.2015.66.1389.
16. Khan S.A., Pruitt S.L., Xuan L., Gerber D.E. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer. *JAMA Oncology*. 2016;2(11):1507–1508. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.2238.
17. Johnson D.B., Sullivan R.J., Ott P.A. Ipilimumab Therapy in Patients with Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders. *JAMA Oncology*. 2016;2(2):234–240. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.4368.
18. Menzies A.M., Johnson D.B., Ramanujam S. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Annals of Oncology*. 2017;28(2):368–376. DOI:10.1093/annonc/mdw443.
19. Danlos F-X., Voisin A-L., Dyevre V. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *European Journal of Cancer*. 2018;91:21–29. DOI:10.1016/j.ejca.2017.12.008.