

На правах рукописи



Лядова Марина Александровна

**Персонализация терапии злокачественных опухолей на основе применения
ингибиторов контрольных точек иммунитета**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Поддубная Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Феденко Александр Александрович – член-корреспондента РАН, доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лекарственного лечения опухолей руководитель отдела

Титов Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, ведущий научный сотрудник

Зуков Руслан Александрович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «26» ноября 2026г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Фатьянова Анастасия Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В 2022 году онкологические заболевания стали причиной 9,7 млн летальных исходов (Bray F, 2024), что делает их второй по распространенности причиной смерти в мире. Несмотря на значительные успехи развитых стран в профилактике и борьбе с онкологическими заболеваниями (Siegel R.L. et al., 2024), онкологическая заболеваемость превысила 20 миллионов случаев в год и по некоторым прогнозам вырастет до 30,3 млн пациентов к 2040 году (Su M. et al., 2021).

Иммунотерапия (ИТ) на основе ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) является инновационным лечебным подходом и радикально отличается от таких традиционных методов лечения рака, как лучевая и химиотерапия, поскольку противоопухолевый эффект при ее применении реализуется через динамическую регуляцию иммунного ответа пациента (Джанян И.А. и др., 2023, Юдин Д.И., 2024, Bondhopadhyay B, 2020). Принцип действия ИКТИ основан на регуляции иммунного микроокружения опухолевых клеток, которая обеспечивает клеткам иммунной системы пациента возможность распознавать и элиминировать клетки рака (Marin-Acevedo J.A. et al., 2018). Контрольные точки иммунитета располагаются на поверхности Т-лимфоцитов или опухолевых клеток и представляют собой мишень для подавления чрезмерной активации Т-лимфоцитов. В нормальных условиях белок, подавляющий контрольную точку иммунитета, предотвращает аутоиммунное повреждение, однако при возникновении опухоли он не позволяет Т-лимфоцитам приближаться к опухоли, ослабляя способность иммунной системы распознавать и уничтожать опухолевые клетки (Filin IY et al., 2020). Применение ИКТИ позволяет активировать Т-клеточный иммунитет и восстановить противоопухолевую иммунную реакцию.

Клиническая эффективность ИКТИ зависит от множества факторов, среди которых важнейшую роль играют особенности иммунитета человека и, несомненно, индивидуальные молекулярно-генетические признаки опухолевых клеток (Osipov A. et al., 2019).

Установлено, что эффективность контрольных точек иммунитета обычно выше у пациентов с низкой гетерогенностью опухолевых неоантигенов и большим количеством клональных неоантигенов (Sambi M. et al, 2019).

В настоящее время проводятся многочисленные исследования, оценивающие эффективность сочетанного применения ИКТИ и традиционной противоопухолевой терапии либо сочетания нескольких препаратов этой группы на различных этапах лечения целого ряда опухолей (Bergman P.J., 2024). В то же время, исследовательский фокус постепенно смещается от оценки эффективности к поиску индивидуальных предикторов ответа на лечение, изучению и профилактике специфической иммуноопосредованной токсичности ИКТИ, встраиванию данного метода лечения в рамки персонализированной медицины.

Степень разработанности темы исследования

Персонализированный подход к лечению, при котором выбор оптимальной терапевтической схемы формируется на основе комплексных данных, охватывающих генетические, фенотипические, психосоциальные особенности пациента, является современной парадигмой лечения злокачественных новообразований. Достигнуты определенные успехи в отношении персонализации назначения ИКТИ с целью обеспечения максимального эффекта и снижения числа иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ).

Несмотря на высокую клиническую значимость прогнозирования потенциальных неблагоприятных последствий терапии ИКТИ, существует ограниченное число посвященных этому вопросу исследований. Определение предиктивных и прогностических факторов эффективности ИКТИ позволит персонализировать проведение ИТ. Углубленное исследование данного вопроса также позволит определить пациентов с повышенной вероятностью развития иоНЯ 3–4 ст. и в перспективе предложить для них более безопасные варианты терапии.

Недостаточная прогностическая и предикторная точность изученных на сегодняшний день биомаркеров эффективности и токсичности ИКТИ приводит к продолжающимся спорам в отношении показаний к проведению ИТ в связи с определенной непредсказуемостью терапевтического эффекта, высокой стоимостью лечения, случаями развития тяжелых и жизнеугрожающих побочных эффектов. Все вышеперечисленное обусловило цель и задачи данного исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Разработка персонализированного подхода к применению ИКТИ при злокачественных опухолях различного гистогенеза.

Задачи исследования:

1. Оценить непосредственные и отдаленные результаты (частоту, длительность объективного ответа, общую выживаемость) при лечении ИКТИ злокачественных опухолей различных локализаций.
2. Выявить клинические, лабораторные и молекулярно-генетические предикторы эффективности ИКТИ.
3. Изучить спектр иоНЯ при лечении ИКТИ злокачественных опухолей различных локализаций.
4. Изучить клинико-лабораторные предикторы токсичности ИКТИ.
5. Оценить частоту и влияние псевдопрогрессирования и саркопении на результаты применения ИКТИ.
6. Изучить возможности прогнозирования результатов терапии ИКТИ на основе использования искусственного интеллекта.
7. Разработать алгоритм персонализированной оценки риска развития токсичности 3–4 степени на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета у пациентов со злокачественными опухолями различного гистогенеза.

Научная новизна

В настоящем исследовании обобщен уникальный опыт использования ИТ с использованием ИКТИ в лечении онкологических заболеваний различной нозологии в реальной клинической практике.

Проведена оценка эффективности различных схем применения ИКТИ при меланоме кожи, опухолях желудочно-кишечного тракта, раке легкого, почки, шейки матки в условиях реальной клинической практики; изучена частота иоНЯ в данных группах пациентов.

Впервые в мире дана комплексная оценка влияния саркопении на показатели эффективности (объективный ответ, время до прогрессирования, общая выживаемость) ИКТИ у больных злокачественными опухолями.

Разработана модель прогнозирования объективного ответа, а также развития иоНЯ 3–4 ст. с учетом анамнестических и клинических факторов. Выявлены предикторы развития иоНЯ различных систем и органов на фоне терапии ИКТИ у пациентов с меланомой кожи, опухолями желудочно-кишечного тракта, раком легкого, почки, шейки матки.

Впервые с помощью искусственного интеллекта разработаны модели достижения объективного ответа, контроля над заболеванием, развития иоНЯ 3–4 ст., а также прогрессирования заболевания.

На основании полученных данных разработаны и обоснованы общие принципы рациональной персонализированной ИТ пациентов со злокачественными новообразованиями.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокий профиль эффективности и безопасности ИКТИ у пациентов с меланомой кожи, опухолями желудочно-кишечного тракта, раком легкого, почки, шейки матки в реальной клинической практике.

Выявленные в исследовании данные о предикторах эффективности и вероятности развития иоНЯ различных органов и систем имеют непосредственное практическое значение, позволяют оптимизировать тактику применения ИКТИ.

Полученные, в том числе с помощью методов искусственного интеллекта данные позволяют определять оптимальную группу больных для проведения ИТ, а также оптимизировать тактику лечения ИКТИ с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования является комплексный структурный анализ результатов клинических, лабораторных, статистических методов исследования. Диссертационная работа по своему дизайну является ретроспективным

нерандомизированным клиническим исследованием, объектом которого являются пациенты с различными злокачественными опухолями, получавшие терапию ИКТИ. Предметом исследования явились эффективность (объективный ответ по системе RECIST 1.1, выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ)) и токсичность (спектр и частота иоНЯ) у больных меланомой кожи, опухолями желудочно-кишечного тракта, раком легкого, почки, шейки матки на фоне ИТ.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе исследования установлено, что в реальной клинической практике частота объективного ответа терапии злокачественных опухолей ИКТИ разнится при опухолях различных локализаций и составляет 9,5%–40,5%. Вероятность достижения объективного ответа повышается у пациентов более молодого возраста, с меньшим статусом ECOG и более высоким индексом массы тела.

2. Показано, что частота развития иоНЯ 3–4 ст. на фоне терапии ИКТИ невелика - не превышала 9,1%. Вероятность их развития повышается у более молодых пациентов, при увеличении функционального статуса ECOG, при снижении индекса массы тела.

3. Установлено, что дополнительными факторами неблагоприятного прогноза при проведении терапии ИКТИ являются наличие на момент начала лечения саркопении (вероятность достижения объективного ответа снижается в 1,6 раза - $p=0,003$), нейтрофильно-лимфоцитарного отношения $\geq 3,0$ (повышается вероятность прогрессирования в 1,9 раз - $p=0,015$ и частота развития иоНЯ 3–4 ст. в 5,0 раз - $p=0,043$); в то же время развитие у пациента феномена псевдопрогрессирования не влияет на частоту развития общего ответа (28,3% против 37,8% - $p>0,05$) при оптимальной трактовке данных и оптимальном режиме мониторингования.

4. Показана перспективность применения методов искусственного интеллекта, включая машинное обучение на основе градиентного бустинга деревьев решений, для персонализированного определения на основе стандартных клиничко-лабораторных показателей (линия терапии, локализация опухоли, медиана наилучшего ответа, возраст пациента, ИМТ, уровень гемоглобина, нейтрофилов, тромбоцитов, креатинина) когорты пациентов с высокой вероятностью достижения объективного ответа, контроля над заболеванием или, напротив, прогрессирования (точность на обучающей выборке 80%).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечивается достаточным объемом клинического материала, подвергнутого всестороннему анализу, а также применением корректных методов статистической обработки данных. Материалы диссертационной работы являются результатом самостоятельного исследования, их анализ выполнен с высокой степенью детализации, что позволило обеспечить соответствие полученных результатов поставленным цели и задачам. Выбранная методология подтверждает обоснованность выводов, а применение комплексного подхода к решению поставленных вопросов позволило полностью реализовать программу исследования.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 4 июня 2026 года (протокол №5 от 04.06.2026).

Основные результаты работы доложены и обсуждены на 14 конференциях: IX Конференции RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта» (Москва, 03-04 февраля 2023); Научно-практической конференции «Диагностика и лечение опухолей торакоабдоминальной локализации» (Москва 14 апреля 2023); XX Конференции «Актуальные вопросы хирургической и терапевтической пульмонологии», посвященной 100-летию со дня рождения члена-корреспондента РАН профессора Николая Васильевича Путова (Санкт-Петербург, 13 апреля 2023); XII Съезде онкологов России (Самара, 18-20 мая 2023); II научно-практической конференции Молодежного совета (Москва, 23 октября 2023); ASCO Annual Meeting 2024 (Chicago, May 31-June 4, 2024); Межрегиональной конференции «Практические аспекты лекарственного лечения злокачественных опухолей» (Нижний Новгород, 29 июня 2024); Межрегиональной междисциплинарной научно-практической онкологической конференции «Волжские огни VII» (Нижний Новгород, 10-13 октября 2024); Научно-практической конференции, посвященной 60-летию больницы: Пущинские чтения. Актуальные вопросы онкологии (Москва, 26 октября 2024); III Поволжском онкологическом Форуме (8-9 ноября 2024, Уфа); Форуме онкологов Сибири и Дальнего Востока (Новокузнецк, 13-14 марта 2025); III Российском конгрессе «Безопасность Фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» (Москва, 20-23.05.25); Московском онкологическом форуме 2025 (Москва, 18-20 июня

2025); VIII Международном форуме онкологии и радиотерапии (15-19 сентября 2025, Москва).

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимала участие во всех этапах диссертационного исследования, в том числе проводила лечение онкологического заболевания с использованием ИКТИ у пациентов, включенных в исследование, осуществляла наблюдение в течение проводимой терапии и после, проанализировала состояние научной проблемы на основании сравнительного изучения современной литературы, сформулировала цель, задачи и дизайн исследования. Автором был реализован комплексный методический подход к решению поставленных задач, проведена разработка протоколов исследования, осуществлена интерпретация полученных результатов, были подготовлены основные публикации по выполненной работе. Самостоятельно проведены статистическая обработка электронной базы результатов, систематизация и описание клинико-лабораторных и инструментальных данных, интерпретация результатов исследования, формулировка выводов, практических рекомендаций и основных положений, выносимых на защиту.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Результаты исследования соответствуют пункту №10 («Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов») паспорта специальности, так как в рамках работы детально изучены эффективность и безопасность ИТ на основе использования ИКТИ при лечении широкой панели солидных злокачественных новообразований, определены предикторы исходов лечения, проанализированы показатели отдаленной ОВ и ВБП.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в практику отделений химиотерапии Онкологического центра №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ».

Основные положения диссертации внедрены в педагогический процесс, используются в образовательных программах высшего и дополнительного профессионального медицинского образования кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедры онкологии НГИУВ – филиала РМАНПО Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 23 печатные работы, из них 11 научных статей в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, 9 иных публикаций. Также 2 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 363 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования и 10 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 495 источника, из них 64 отечественных и 431 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 50 рисунками и 92 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

За период с января 2017 по декабрь 2024 гг. проведено ретроспективное исследование, в которое был включено 1009 пациентов (мужчины 58,4%, женщины 41,5%) в возрасте от 21 до 91 года (средний возраст $62,4 \pm 12,0$ лет). Исследование включало пациентов со злокачественными новообразованиями различной этиологии: меланома кожи ($n=315$), рак почки ($n=255$), рак ЖКТ ($n=96$), немелкоклеточный рак легкого ($n=247$), мелкоклеточный рак легкого ($n=33$), рак шейки матки ($n=63$) – которые проходили обследование и лечение в отделениях химиотерапии Онкологического центра

№1 ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ» (ранее ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ») и ООО «Московский центр восстановительного лечения».

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; гистологически верифицированные опухоли ЖКТ (рак желудка, толстой кишки, печени), почки, меланомы кожи, рак легкого (мелкоклеточный и немелкоклеточный), рак шейки матки; наличие таргетных очагов (не менее 1), поддающихся оценке по системе iRECIST1.1; ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 недель; наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний, ограничивающих проведение терапии; согласие на обработку и использование персональных данных.

Критерии не включения пациентов в исследование: симптомные метастазы в ЦНС и/или метастазы по оболочкам головного и спинного мозга; беременность и кормление грудью; наличие активного инфекционного процесса; обширное хирургическое вмешательство в анамнезе в течение 4 недель до включения в исследование; несоответствие критериям включения.

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка: ВБП.

Вторичные конечные точки: объективный ответ (ОО) – доля пациентов, достигших полного ответа (ПО) или частичного ответа (ЧО); ОВ; частота контроля заболевания (ЧКЗ); время до ответа; длительность объективного ответа.

Назначение ИКТИ проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ (<https://rosoncweb.ru/standarts/minzdrav/>) по решению междисциплинарного онкологического консилиума.

Стадирование и наблюдение за пациентами в процессе лечения проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями с использованием компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии, а также ПЭТ-КТ.

Оценка эффективности проводилась каждые 3 месяца лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью вышеуказанных инструментальных методов диагностики. ИТ проводилась до прогрессирования заболевания или иоНЯ 3-5 ст., либо прекращалась после 2 лет лечения при наличии контроля над заболеванием.

Псевдопрогрессирование регистрировалось после второй оценки эффекта лечения у пациентов с неподтвержденным прогрессированием в случае достижения ПО и ЧО либо стабилизации по критериям RECIST/iRECIST. В случае подтверждения прогрессирования при второй оценке по сравнению с первой регистрировалось подтвержденное прогрессирование.

Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST. Оценка иоНЯ проводилась с использованием шкалы токсичности CTCAE v.5.0.

Для диагностики саркопении использовали рентгенологические критерии (определение СМИ по аксиальному срезу КТ на уровне L3 позвонка).

Методы искусственного интеллекта. Чтобы определить наилучшую модель производительности среди искусственных нейронных сетей (ИНС), метода опорных векторов (SVM), а также алгоритмов деревьев решений (DT) и случайного леса (RF), каждый эксперимент проводился в условиях стратифицированной 5-кратной перекрестной проверки. Для обеспечения достоверности и надежности результатов провели случайное разделение набора данных, создав обучающую выборку из 70% данных и тестовую из 30% данных. Для поставленной задачи классификации мы решили использовать метод случайного леса (RF). Для проведения анализа взаимосвязей между предикторами и прогнозируемыми результатами использовали индекс аддитивных объяснений Шепли (SHAP), который является инструментом для количественной оценки вклада и важности каждой функции в модели прогнозирования.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics Standard Edition 23.0. Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и 95% доверительных интервалов данных процентных долей. Сравнение значимости различий количественных учетных признаков между группами проводилось с помощью критерия Манна–Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков – с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Многофакторный анализ выполнялся с помощью метода бинарной логистической регрессии. Качество построенных прогностических моделей анализировалось на основании построения ROC-кривых. Прогностическое значение различных клинико-лабораторных показателей оценивалось на основании ROC-анализа,

с определением площади под кривой (AUC), также с определением его специфичности и чувствительности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и переносимость ИКТИ иммунитета у пациентов с меланомой кожи

Доля пациентов со статусом ECOG 0 составила на момент начала лечения ИКТИ 15,9% (n=50), у большинства больных отмечен статус ECOG 1 – 78,4% (n=247). Реже лечение начинали пациенты с показателями ECOG 2 – 5,7% (n=18). Пациенты со статусом ECOG 3 в анализируемой выборке отсутствовали.

Большинство пациентов с метастатической меланомой кожи получало ИКТИ в 1-й линии (n=244, 77,5%), у 65 (20,6%) ИКТИ были назначены во 2-й линии, у 6 (4,6%) больных ИТ проводилась в 3-й и последующих линиях.

Монотерапию получали 222 (70,5%) пациента (168 (68,9%) и 76 (31,1%) в 1-й и 2-й и более линиях лечения, соответственно), комбинированное лечение – 93 (29,5%) (54 (76,1%) и 17 (23,9%) в 1-й и 2-й и более линиях лечения, соответственно). Основные клинические характеристики пациентов с метастатической меланомой кожи представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов и схем лечения метастатической меланомы

Показатели	1-я линия (n=244)	2 и последующие линии (n=71)	Всего (n=315)
Пол, мужской / женский (%)	119 (48,8) / 125 (51,2)	39 (54,9) / 32 (45,1)	158 (50,2) / 157 (49,8)
Средний возраст, лет $\pm$ ст. откл. (диапазон)	67,0 $\pm$ 14,4 (29-93)	62,0 $\pm$ 11,9 (30-84)	63,5 $\pm$ 14,0 (29–93)
ИМТ, кг/м ² $\pm$ ст. откл. (диапазон)	26,5 $\pm$ 5,2 (15,1-49,5)	28,3 $\pm$ 7,1 (16,9-53,5)	27,3 $\pm$ 5,7 (15,1–53,5)
Схема лечения			
Ипилимумаб 3 мг/кг + Ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед (%)	74 (30,3%)	17 (23,9%)	91 (28,9%)
Ниволумаб 240 мг каждые 2 нед в/в капельно (%)	95 (38,9%)	38 (53,5%)	133 (42,2%)
Пембролизумаб 200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день (%)	46 (18,9%)	13 (18,3%)	59 (18,7%)
Пролголимаб 1 мг /кг в/в капельно каждые 14 дней длительно	29 (11,9%)	3 (4,2%)	32 (10,2%)

Частота ОО по системе RECIST 1.1 составила 29,5% (ПО – 13,0%, ЧО – 16,5%). Стабилизация наблюдалась в 41,9% случаев, прогрессирование – у 27,0% пациентов. Таким образом, КЗ достигнут у 73,0% пациентов. Статистически значимых различий между пациентами в зависимости от линии лечения выявлено не было ($p>0,05$).

Медиана наблюдения составила 36,6 мес [95% ДИ, 35,9-43,4], продолжительности ИТ - 22,7 мес [95% ДИ, 22,6-26,8], времени до ответа - 4,7 мес [95% ДИ, 4,6-5,5], длительности ответа - 24,6 мес [95% ДИ, 24,5-33,1].

ВБП у пациентов с метастатической меланомой кожи, получающих ИКТИ в рамках 1-й линии лечения (прогрессирование наблюдалось у 114 (46,7%)), составила 46,3 [95% ДИ 18,8-73,8] мес, а на 2-й и более линиях (прогрессирование наблюдалось у 38 (53,5%)) – 32,4 [7,6-57,1] мес ($p=0,685$) (Рисунок 1).

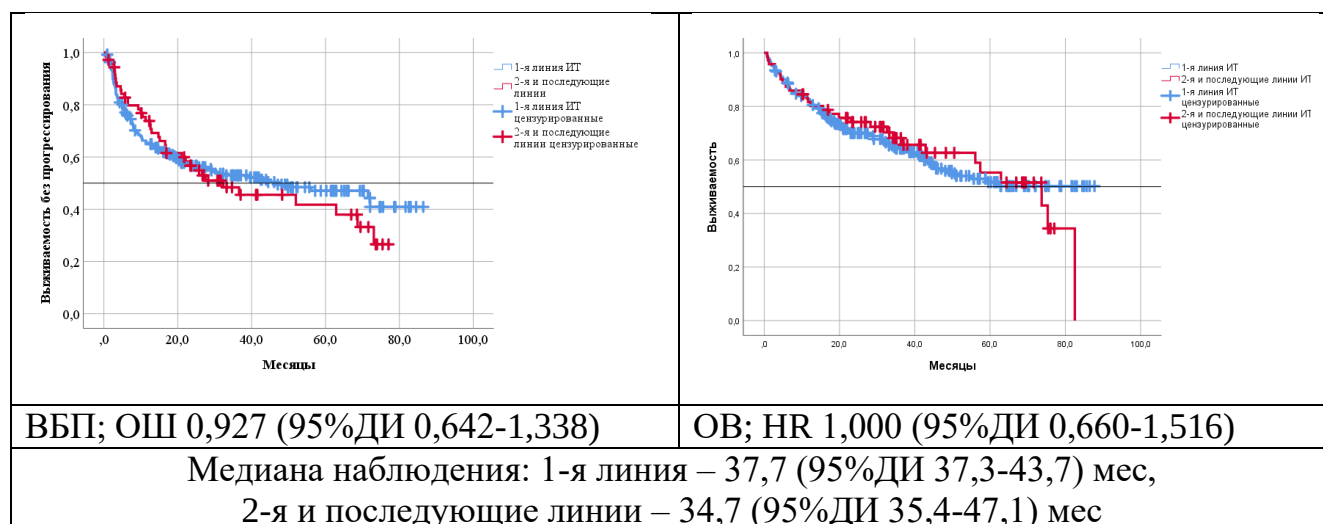


Рисунок 1– ВБП и ОВ у пациентов с метастатической меланомой в зависимости от линии лечения

ОВ среди всех пациентов с метастатической меланомой кожи составила 73,7 мес. [95% ДИ, 59,1-88,3 мес] (при 1-й линии – не достигнута (умерло 96 (39,3%) пациентов), при 2 и более (умерло 29 (40,8%) пациентов) – 73,7 мес. [95% ДИ, 47,0-100,4 мес]).

Частота иоНЯ составила 81% (255 пациентов). ИоНЯ были представлены преимущественно 1-2 ст., которые были выявлены у 255 (81%), из них у 82 (32,2%) пациентов отмечен 1 вид токсичности, у 75 (29,3%) – 2, у 48 (18,8%) – 3, у 29 (11,4%) – 4, у 15 (5,9%) – 5, у 5 (2,0%) – 6 и у 1 пациентов – 7 видов токсичности. Серьезные иоНЯ 3-4 ст. наблюдались редко - у 8 (2,5%) пациентов, при этом у всех них было выявлено несколько видов токсичности (у 2 пациентов – 2, у 3 – 3, у 2 – 5 и у 1 пациента – 6 видов

токсичности). Анализ частоты иоНЯ у пациентов с метастатической меланомой выявил, что самыми частыми иоНЯ была гематологическая токсичность (56,8%), а также усталость 1-2 ст. (38,9%). иоНЯ 3-4 ст. наблюдались у 8 (2,5%) пациентов.

За анализируемый период 88,6% пациентов с метастатической меланомой завершили ИТ.

На основе ROC-анализа было показано, что у пациентов с метастатической меланомой кожи и уровнем лейкоцитов ниже $6,31 \times 10^9/\text{л}$ предполагается повышенный риск развития иоНЯ со стороны ЖКТ (чувствительность 61,2% и специфичность 72,7%). У пациентов с уровнем АСТ выше 32,5 ЕД/л предполагался повышенный риск развития иоНЯ 3–4 ст. со стороны печени (чувствительность 80,0% и специфичность 75,0%). У пациентов с уровнем креатинина ниже 80,37 ЕД/л предполагается повышенный риск развития иоНЯ со стороны эндокринной системы (чувствительность 66,7% и специфичность 71,6%).

Эффективность и переносимость ИКТИ у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта

В исследование было включено 96 пациентов с опухолями ЖКТ, из которых 33 (34,4%) страдали раком желудка, 42 (43,8%) – раком толстой кишки и 21 (21,8%) – раком печени.

Рак желудка

У пациентов с раком желудка при медиане наблюдения 29,42 мес. случаев ПО на лечение отмечено не было, ЧО был достигнут у 5 (15,2%) пациентов (2 (25%) и 3 (12%), получавших ИКТИ в 1-й и 2-й и более линиях, соответственно). Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 12 (36,4%) пациентов (4 (50%) и 8 (32%), получавших ИКТИ в 1-й и 2-й и более линиях, соответственно). Таким образом, контроль над заболеванием был достигнут у 17 (51,6%) больных (6 (75%) и 11 (44%), получавших ИКТИ в 1-й и 2-й и более линиях лечения, соответственно).

Медиана наблюдения составила 29,42 мес [95% ДИ, 16,32-37,09], продолжительности ИТ - 18,95 мес [95% ДИ, 11,97-23,92], времени до ответа - 2,35 мес [95% ДИ, 1,74-3,28], длительности ответа - 17,39 мес [95% ДИ, 9,95-30,31].

Медиана ВБП (прогрессирование заболевания отмечалось у 78,8% пациентов; n=26) достигла 6,51 мес. (95% ДИ 3,06-9,96 мес). Медиана ОВ (всего за период

наблюдения умерло 48,5% пациентов; n=16) при раке желудка составила 29,06 [95%ДИ 18,65-39,47] мес. (Рисунок 2).

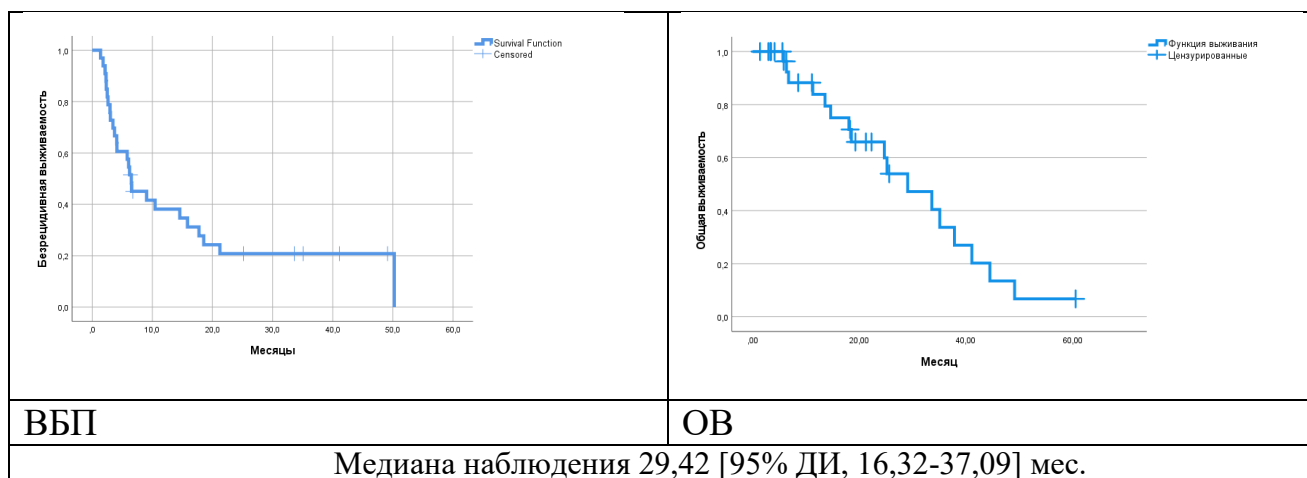


Рисунок 2 – ВБП и ОВ в группе больных раком желудка

Общая частота иоНЯ составила - 87,9% (n=29), в 100% случаев в виде иоНЯ 1-2 ст. При этом 2 вид токсичности был зарегистрирован у 8 (27,6%) пациентов, 2 – у 11 (37,9%), 3 – у 7 (24,1%) и 4 – у 3 (10,4%). Наиболее частыми иоНЯ были гематологическая токсичность (57,6%), усталость (36,4%), реже всего отмечалось поражение почек (3,0%).

Рак толстой кишки

ПО на лечение ИКТИ был достигнут у 7 (16,7%), ЧО – у 10 (23,8%) пациентов. Таким образом, ОО на лечение был зарегистрирован у 17 (40,5%) пациентов. Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 19 (45,2%) больных, что позволило в совокупности достигнуть КЗ у 85,7% пациентов.

Медиана ОВ (умерло 28,6% пациентов; n=12) в группе пациентов с РТК не была достигнута. Медиана ВБП (прогрессирование заболевания отмечалось у 28,6% пациентов; n=12, из которых умерло 9 пациентов) не была достигнута.

Медиана наблюдения составила 43,12 мес [95% ДИ, 34,74-49,05], продолжительности ИТ - 18,18 мес [95% ДИ, 17,39-27,63], времени до ответа - 2,91 мес [95% ДИ, 3,0-4,7], длительности ответа - 37, 55 мес [95%ДИ, 27,56-43,09].

Среди пациентов с РТК на момент завершения исследования ИТ была завершена у 40 (95,2%) пациентов, 2 продолжали лечение ИКТИ.

Частота развития иоНЯ составила в этой группе пациентов 95,2% (n=40). У 40 (95,2%) пациентов были выявлены иоНЯ 1–2 ст. (1 вид токсичности – у 13 (32,5%), 2 вида – у 5 (12,5%), 3 – у 8 (20%), 4 – у 6 (15%) и 5 и более видов токсичности – у 8 (20%)

пациентов), а тяжёлые иоНЯ 3–4 ст. (усталость, кожная токсичность, гепатит) наблюдались лишь у 3 (7,2%) больных, из них у 2 пациентов было 3 вида токсичности и у одного - 7. Наиболее распространенными иоНЯ 1–2 ст. были усталость (57,1%) и нарушения показателей крови (47,6%), наиболее редко встречалось поражение почек (2,4%).

Рак печени

ПО не был достигнут ни у одного пациента с ГЦК, ЧО был зафиксирован у 2 (9,5%) пациентов, стабилизация - у 7 (33,3%) больных. Таким образом, КЗ на фоне применения ИКТИ был достигнут в 42,8% случаев.

Медиана ОВ (умерло 76,2% пациентов; $n=16$) в группе пациентов с ГЦР составила 15,55 мес. [95% ДИ 2,47–28,63]. Медиана ВБП (прогрессирование заболевания) отмечалось у 95,2% пациентов; $n=20$) составила 4,96 мес. [95% ДИ 1,03–8,9].

Медиана наблюдения составила 21,99 мес [95% ДИ, 14,8–32,9], продолжительности ИТ - 4,57 мес [95% ДИ, 2,99–8,24], времени до ответа - 2,7 мес [95% ДИ, 2,17–3,74], длительности ответа - 4,7 мес [95% ДИ, 2,2–23,7].

За анализируемый период все пациенты завершили ИТ.

Частота развития иоНЯ равна 100% и была представлена преимущественно иоНЯ 1–2 ст., наиболее частыми из которых были усталость (66,7%) и гематологические нарушения (42,9%). Один вид токсичности наблюдался у 3 (14,3%) пациентов, 2 – у 8 (38,1%), 3 – у 4 (19%), 4 – у 3 (14,3%) и 5 и более – у 3 (14,3%). Тяжёлые иоНЯ 3–4 ст. наблюдались крайне редко — только у 1 (4,6%) пациента (гепатит), у которого всего было выявлено 5 видов токсичности.

В многофакторном регрессионном анализе Кокса статистически значимыми независимыми предикторами ВБП у пациентов с опухолями ЖКТ оказались уровень АСТ ($HR = 1,056$; $p = 0,027$), пол ($HR = 0,412$ для женского пола; $p = 0,040$) и уровень лейкоцитов ($HR = 1,328$; $p = 0,008$). Факторами, влияющими на ОВ, оказались уровни общего белка ($HR = 1,066$; $p = 0,045$) и лейкоцитов ($HR = 1,206$; $p = 0,030$), возраст ($HR = 1,046$; $p = 0,003$), пол ($HR = 0,493$; $p = 0,042$).

На основе ROC-анализа сформирован ряд математических моделей, позволяющих прогнозировать развитие различных видов иоНЯ. Установлено, что имеется повышенный риск развития иммуноопосредованной эндокринопатии при уровне нейтрофилов выше $3,74 \times 10^9$ г/л (чувствительность 81,8% и специфичность 67,5%), кожной токсичности при

уровне общего белка выше 69,79 г/л (чувствительность 83,3% и специфичность 70,5%), а также уровне тромбоцитов выше $209,0 \times 10^9$ г/л (чувствительность 83,3% и специфичность 72,0%).

Эффективность и переносимость ИКТИ при раке легкого

Всего в исследование было включено 280 пациентов в возрасте от 37 до 87 лет, включая 247 (88,2%) больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и 33 (11,8%) пациента с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ).

Мелкоклеточный рак легкого

Частота ОО у пациентов с МРЛ составила 42,5% за счет 2 пациентов с полным клиническим ответом на лечение и 12 пациентов, которым удалось достичь ЧО. Прогрессирование заболевания отмечено у 3 больных. Таким образом, КЗ удалось добиться у 90,9% пациентов.

Медиана наблюдения составила 13,2 мес [95% ДИ, 12,3; 25,9], продолжительности ИТ - 7,8 мес [95% ДИ, 6,9; 21,6], времени до ответа - 2,4 мес [95% ДИ, 2,0; 2,6], длительности ответа - 5,8 мес [95% ДИ, 5,1; 19,6].

Показатель ВБП (к моменту cut off прогрессирование было зафиксировано у 26 (78,8%) человек) у пациентов с МРЛ составил 8,02 мес. (95% ДИ 6,0–10,0 мес.). Показатель выживаемости (к моменту cut off умерло 28 (84,8%) человек) у пациентов с МРЛ составил 12,3 мес (95% ДИ 7,8–16,8 мес.) (Рисунок 3).

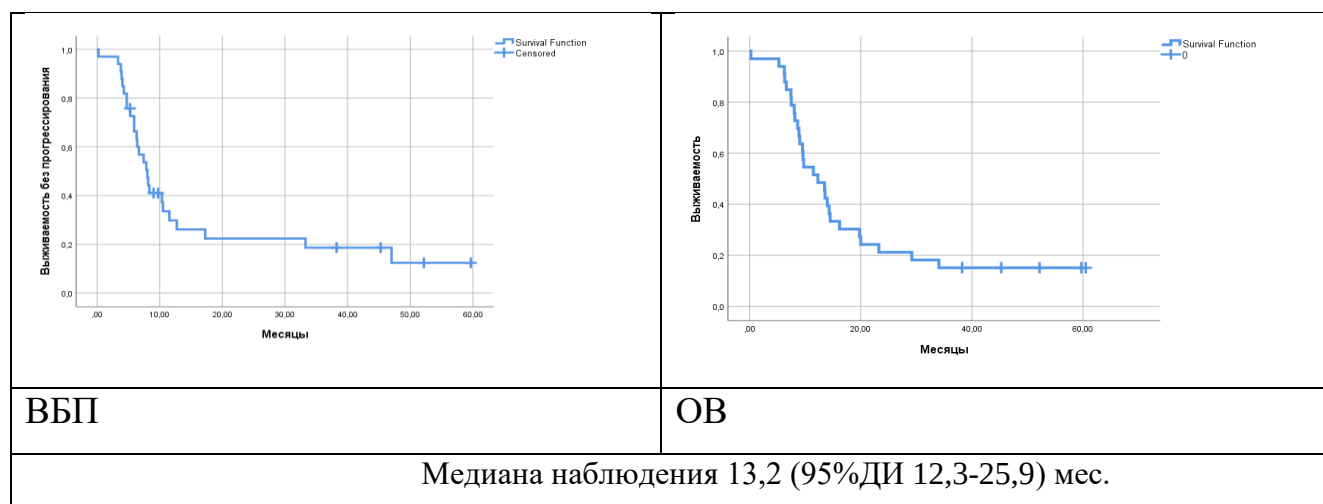


Рисунок 3 – ВБП и ОВ пациентов с МРЛ

Частота развития иоНЯ равна 97% (n=32). Нежелательные явления 1–2 ст. зарегистрированы у 32 (97,0%) пациентов, из которых 1 вид токсичности наблюдался у 6 (18,8%) человек, 2 вида – у 4 (12,5%), 3 – у 4 (12,5%), 4 – у 9 (28,1%) и 5 и более видов

токсичности – у 9 (28,1%) пациентов. Тяжёлые иоНЯ 3–4 ст. наблюдались значительно реже — у 3 (9,1%) больных, включая один случай гепатита и два случая гематологических нарушений. К моменту окончания исследования лечение завершили 29 (87,9%) пациентов.

Немелкоклеточный рак легкого

В анализ было включено 247 пациентов с НМРЛ, из которых ИКТИ в 1-й линии лечения были назначены 170 пациентам и во 2-й и более линиях - 77.

ЧОО у пациентов с НМРЛ составила 24,7%, преимущественно за счет пациентов, которым удалось достичь ЧО на ИТ. Прогрессирование заболевания при НМРЛ наблюдалось в 22,3% случаев, КЗ добилось 76,9% пациентов.

Медиана наблюдения составила 21,27 мес [95% ДИ, 20,95; 27,6], продолжительности ИТ - 11,1 мес [95% ДИ, 10,79; 17,22], времени до ответа - 3,10 мес [95% ДИ, 2,83; 3,36], длительности ответа - 16,92 мес [95% ДИ, 14,72; 19,12].

У пациентов с НМРЛ медиана ВБП (к моменту cut off прогрессирование наблюдалось у 158 (64,2%) пациентов) составила 11,74 мес. (95% ДИ 7,98–15,5). Медиана ОВ (к моменту cut off умерло 127 (51,4%) пациентов) у пациентов с НМРЛ составила 25,48 мес. (95% ДИ 19,74–31,22 мес.) (Рисунок 4).

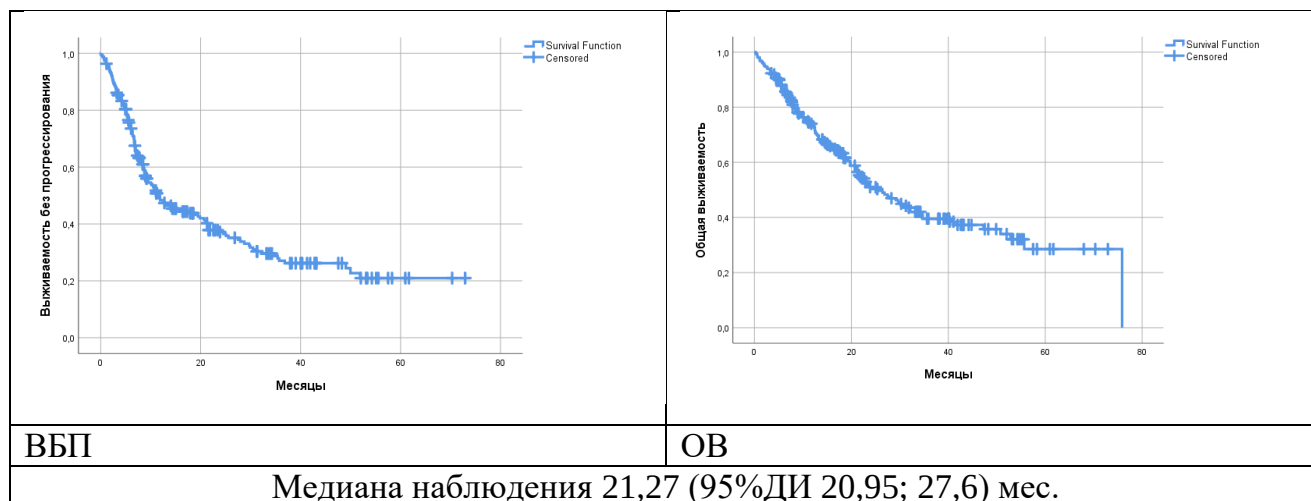


Рисунок 4 – ВБП и ОВ пациентов с НМРЛ

Частота развития иоНЯ составила – 91,5% (n=226): иоНЯ 1-2 ст. выявлены у 226 (91,5%) пациентов. При этом 1 вид токсичности был зарегистрирован у 48 (21,2%) пациентов, 2 – у 59 (26,1%), 3 – у 52 (23%), 4 – у 35 (15,5%) и 5 и более – у 32 (14,25%)

пациентов. У 5 (2,02%) пациентов были выявлены иоНЯ 3–4 ст.: гепатит – 3, неврологические изменения – 1, гематологические нарушения – 1. К моменту окончания исследования лечение завершили 209 (84,6%) пациентов (141 (82,9%) и 68 (88,3%) на 1-й и 2-й и более линиях ИТ, соответственно).

На основе ROC-анализа было показано, что у пациентов с НМРЛ в возрасте старше 66,5 лет и при уровне альбумина менее 39,07 г/л предполагается повышенный риск развития иммуноопосредованного суставного синдрома (чувствительность 66,0% и специфичность 55,3% для возраста; чувствительность 80,0% и специфичность 78,6% для уровня альбумина).

Поиск биомаркеров ответа на ИКТИ при НМРЛ с помощью методов геномного профилирования

Мы провели исследование прогностического потенциала нескольких существующих и предполагаемых биомаркеров ответа на ИТ в когорте из 48 пациентов (12 пациентов с аденокарциномой, 21 – с плоскоклеточным раком легкого, 14 с МРЛ и 1 – смешанный вариант). Биообразцы опухоли были получены до начала лечения и профилированы с помощью полноэкзомного секвенирования и тотального РНК-секвенирования. В исследуемой выборке 45 потенциальных молекулярных маркеров были статистически значимо связаны с ВБП и 44 - с ответом на лечение, из них восемь были общими. Общие гены были использованы для разработки новой оригинальной экспрессионной сигнатуры.

Выявлена более высокая эффективность новой разработанной оригинальной экспрессионной генной сигнатуры по сравнению с любым из отдельных исследованных экспрессионных или мутационных биомаркеров, в том числе - ее отдельных компонентов. Во всех группах НМРЛ (аденокарцинома и плоскоклеточный рак легкого) экспрессионная генная сигнатура показала высокие значения ОР [0,39, $p=0,018$ для общей выборки РЛ ($n=48$) и 0,39, $p=0,05$ для подвыборки НМРЛ ($n=34$)].

Эффективность и переносимость ИКТИ при раке почки

Статус 0–1 по шкале ECOG отмечался у 238 (93,3%) пациентов, еще у 17 (6,7%) отмечен статус 2. У 169 (66,3%) пациентов на момент начала ИТ имелись сердечно-сосудистые заболевания, у 54 (21,2%) - эндокринные расстройства, у 6 (2,4%) - хронический вирусный гепатит. Отдаленные метастазы были выявлены в 1 органе у 24,7% ($n=63$) пациентов. ИКТИ были назначены в 1 линии терапии у 189 (74,1%)

пациентов, остальные 66 (25,9%) пациентов получали их во 2 и более линиях терапии. Монотерапия была назначена 24,7% (n=63) пациентам, остальные 192 (75,3%) получали комбинацию.

Частота ОО при почечно-клеточном раке составила 33,3%, КЗ был достигнут в 84,3% случаев.

Медиана наблюдения составила 31,8 мес [95% ДИ, 30,5-34,8], продолжительности ИТ - 18,1 мес [95% ДИ, 18,6; 22,5], времени до ответа - 2,76 мес [95% ДИ, 2,9-3,54], длительности ответа - 17,6 мес [95% ДИ, 16,3-23,6].

Медиана ВБП (прогрессирование отмечалась у 160 (62,7%) пациентов) у пациентов с почечно-клеточным раком составила 20,71 мес. (95% ДИ 16,00–25,43 мес): у пациентов, получающих ИКТИ в 1 линии (прогрессирование отмечалась у 116 (61,4%) пациентов) – 21,07 мес. (95% ДИ 15,04-27,1 мес), во 2-й и более (прогрессирование отмечалась у 44 (66,7%) пациентов) – 19,7 мес. [95% ДИ 11,3-28,0 мес; $p=0,924$]. Медиана ОВ (к моменту cut-off умерло 126 (49,4%) пациентов) у пациентов с почечно-клеточным раком составила 39,55 мес. (95% ДИ 31,5–47,6 мес): у пациентов, получающих ИКТИ в 1-й линии терапии (к моменту cut-off умерло 95 (50,3%) пациентов) – 34,9 мес. (95% ДИ 28,18–41,71 мес), во 2-й и более (к моменту cut-off умер 31 (47,0%) пациент) – 61,5 мес. (95% ДИ 33,06-47,57 мес; $p=0,075$) (Рисунок 5).

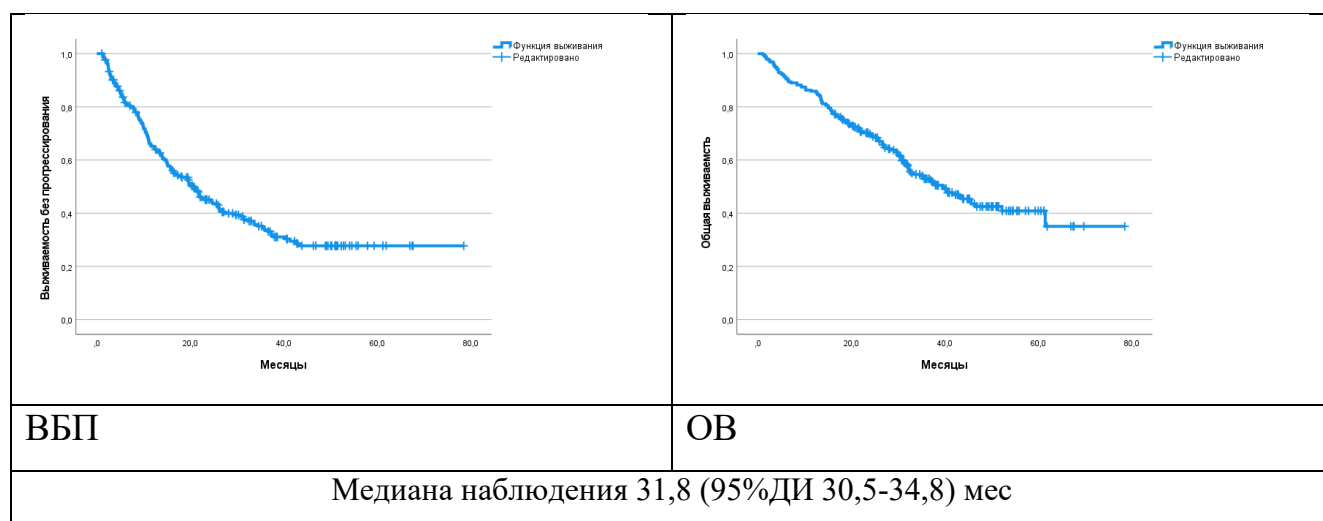


Рисунок 5 – ВБП и ОВ у пациентов с почечно-клеточным раком

В целом иоНЯ 1-2 ст. развились у 93,3% пациентов, 3-4 ст. – у 8,2%. Пациентов с иоНЯ 1-2 ст., у которых в процессе ИТ наблюдались иоНЯ со стороны 1-2 органов и

систем было 114 (44,8%), а в остальных 124 (48,7%) у пациентов иоНЯ 1-2 ст. были со стороны 3 и более органов и систем. Наиболее частыми иоНЯ были усталость (51%), гематологическая токсичность (31%) и нарушения со стороны эндокринной системы (29,4%). иоНЯ 3-4 ст. выявлялись в 8,2% случаев со стороны органов ЖКТ, кожи, почек, крови, а также проявлялись в виде иммуноопосредованного гепатита.

К моменту окончания исследования лечение ИКТИ было завершено у 218 (85,5%) пациентов из 255: 160 (84,7%) и 58 (87,9%) пациентов на 1-й и 2-й и более линиях терапии, соответственно; $p > 0,05$.

На основе многофакторного регрессионного анализа Кокса было выявлено, что единственным независимым предиктором ОВ у пациентов с ПКР на фоне ИТ оказалось ТЛО ($HR = 1,005$; 95% ДИ 1,003–1,008; $p < 0,001$), а ВБП - тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение ($HR = 1,002$; 95% ДИ 1,000–1,004; $p = 0,016$), метастазы в почке ($HR = 3,092$; 95% ДИ 1,262–7,574; $p = 0,014$) и местный рецидив ($HR = 0,280$; 95% ДИ 0,124–0,634; $p = 0,002$).

На основе ROC-анализа было показано, что у пациентов с ПКР при уровне креатинина менее 96,5 ЕД/л предполагается повышенный риск развития эндокринных иоНЯ (чувствительность 71,6% и специфичность 63,6%), а выше 117,5 ЕД/л – со стороны мочевыводящей системы (чувствительность 74,2% и специфичность 74,3%).

Эффективность и переносимость ИКТИ при раке шейки матки

Нами были изучены результаты лечения 63 пациенток, страдающих метастатическим раком шейки матки. Большинство пациенток получали пембролизумаб ($n=62$; 98,4%) и 1 пациентка (1,6%) - ниволумаб. В большинстве случаев статус ECOG был 0–1 ($n=48$; 76,2%). Терапия ИКТИ являлась 1-й линией лечения у 23,8% ($n=15$) пациенток, 2-й и более – у 76,2% ($n=48$).

ОО удалось достигнуть в 20,6% случаев, КЗ – в 55,9%.

Медиана наблюдения составила 19,0 мес [95% ДИ, 30,5–34,8; 17,9; 30,2], продолжительности ИТ - 8,9 мес [95% ДИ, 7,8; 20,4], времени до ответа - 2,9 мес [95% ДИ, 2,2; 7,5], длительности ответа - 9,0 мес [95% ДИ, 8,3; 23,2].

Медиана ОВ (всего за оцениваемый период умерло 66,7% ($n=42$) человек) среди пациенток с метастатическим РШМ составила 19,99 мес. (95% ДИ 11,4–28,6 мес.): на 1-й линии лечения (умерло 7 (46,7%) женщин) – 13,1 мес (95% ДИ 0–35,2 мес.), на 2 и более линии (умерло 35 (72,9%) женщин) – 20,0 мес. (95% ДИ 10,4–29,6 мес.). Медиана ВБП (к

моменту cut off прогрессирование наблюдалось у 74,6% (n=47) человек) у пациенток с метастатическим РШМ составила 8,6 мес. (95% ДИ 5,3–12,0 мес), на 1-й линии (прогрессирование наблюдалось у 66,7% (n=10) человек) – 5,3 мес. (95% ДИ 3,8-6,9 мес.), на 2-й и более линиях (прогрессирование наблюдалось у 77,1% (n=37) человек) – 9,0 мес. (95% ДИ 4,6-13,5 мес.) (Рисунок 6).

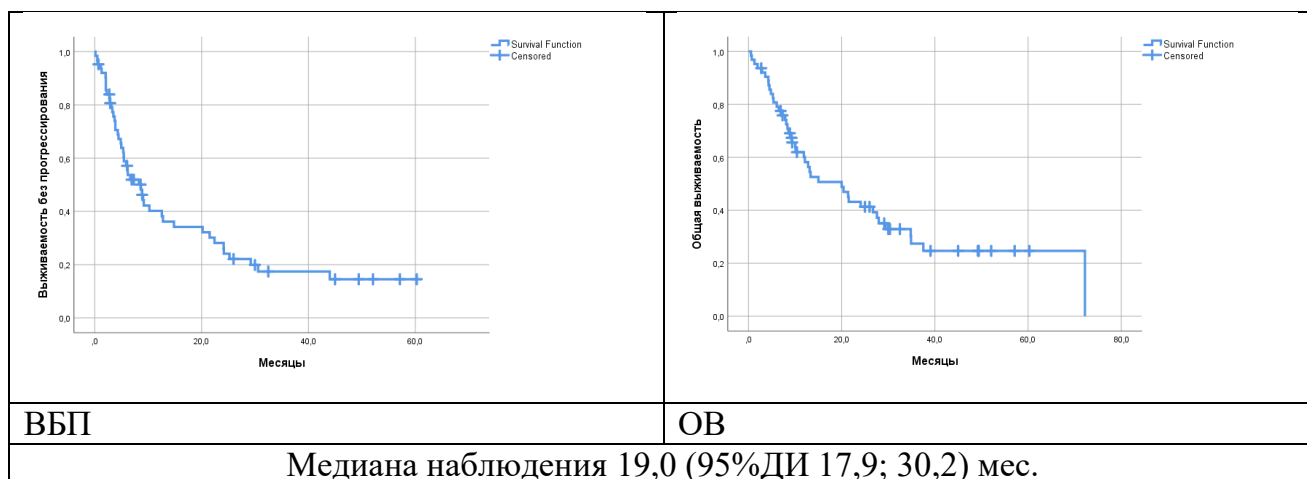


Рисунок 6 – ВБП и ОВ у пациенток с метастатическим РШМ

иоНЯ были выявлены у 50 (79,4%) пациенток, из них 1 вид токсичности наблюдался у 24 (48%) человек, 2 вида – у 14 (28%), 3 – у 8 (16%), 4 – у 3 (6%) и 5 – у 1 (2%) пациентки. Всего у 49 (77,8%) пациенток были выявлены иоНЯ 1-2 ст., и у 5 (7,9%) – 3-4 ст. (из них у 1 пациентки был 1 вид токсичности, у 1 – 2 вида, у 2 – 3 вида и у 1 – 4).

За анализируемый период терапию завершили 59 (93,7%) пациенток.

С помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса были выявлены предикторы ОВ (нейтрофильно-лимфацитарное отношение (HR 1,519, 95% ДИ 1,058-2,181; $p=0,023$), уровень моноцитов (HR 42,678, 95% ДИ 1,322-77,511; $p=0,034$)) и прогрессирования (тромбоцитарно-лимфацитарное (HR 0,995, 95% ДИ 0,991-0,999; $p=0,010$) и нейтрофильно-лимфацитарное отношение (HR 1,717, 95% ДИ 1,285-2,295; $p<0,001$), количество гемоглобина (HR 0,967, 95% ДИ 0,941-0,992; $p=0,011$) и моноцитов (HR 25,647, 95% ДИ 2,415-72,381; $p=0,007$)) пациентов с метастатическим РШМ на фоне лечения ИКТИ. С помощью ROC-анализа было выявлено, что уровень гемоглобина ниже 107,5 г/л является риском развития усталости (чувствительность 71,4%, специфичность 64,7%), ниже 118,0 г/л – гематологических иоНЯ (чувствительность 68,2% и специфичность 78,3%), ниже 105,5 г/л - иоНЯ со стороны почек (чувствительность 83,3%

и специфичность 66,7%). Также было продемонстрировано, что уровень общего белка выше 76,4 г/л повышает риск развития иоНЯ со стороны печени (чувствительность 81,1% и специфичность 66,7%).

Влияние саркопении на эффективность и токсичность ИКТИ

Саркопения была выявлена у 218 (65,7%) пациентов с неодинаковой частотой при разной патологии: рак легкого – 118 случаев (35,5%), ПКР – 104 (31,3%), меланома – 65 (19,6%), ЖКТ – 23 (6,9%), метастатическом РШМ – 22 (6,6%). Для диагностики саркопении использовали вышеописанные рентгенологические критерии (определение СМИ по аксиальному срезу КТ на уровне L3 позвонка).

При статистическом анализе выявлено, что при наличии саркопении пациенты достигали ОО реже, чем при ее отсутствии, в 1,6 раза ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Эффективность ИКТИ в зависимости от наличия саркопении

Эффективность, абс. число (%)	Саркопения	
	Нет (n=114)	Есть (n=218)
Объективный ответ	32 (28,1)	Объективный ответ
Полный ответ	10 (8,8)	Полный ответ
Частичный ответ	22 (19,3)	Частичный ответ
Стабилизация	53 (46,5)	Стабилизация
Прогрессирование	19 (16,7)	Прогрессирование
КЗ, n (%)	95 (83,3)	КЗ, n (%)

Среди пациентов с и без саркопении за анализируемый промежуток времени умерло 34 (15,6%) и 15 (13,2%) пациентов ($p > 0,05$). Медиана ОВ была выше у пациентов без саркопении – 16,04 мес. (95% ДИ 14,04–18,04 мес) против 13,97 мес. (95% ДИ 12,27–15,67 мес.), $p = 0,024$. У пациентов без саркопении медиана ВБП также была значимо выше – 16,67 мес. 95% ДИ 15,77–17,57 мес) по сравнению с пациентами с саркопенией – 13,97 мес. 95% ДИ 12,25–15,70 мес.; $p = 0,024$ (Рисунок 28). Прогрессирование было одинаковым независимо от наличия или отсутствия саркопении: без саркопении на фоне ИТ частота прогрессирования равна 36,0% (41 случай), при ее наличии – в 36,2% (n=79) ($p > 0,05$) (Рисунок 7).

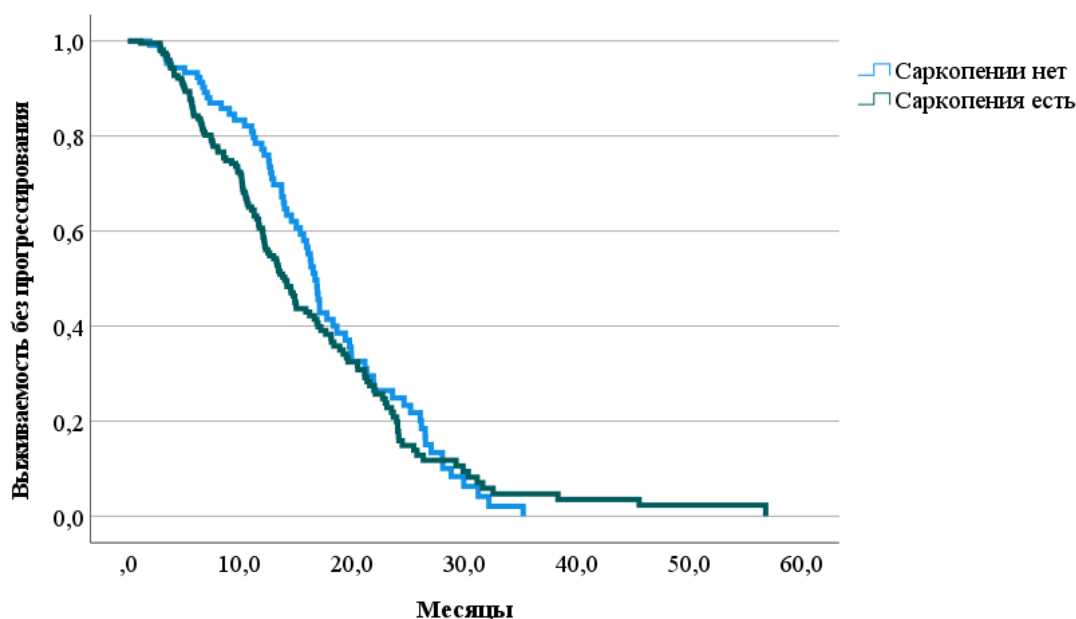


Рисунок 7 – ВБП в зависимости от наличия или отсутствия саркопии
 Медиана наблюдения: нет саркопии – 14,1 (95%ДИ 4,4-17,3) мес., есть саркопии – 12,15 (95%ДИ 13,2-15,8) мес.; ОШ 1,17 (95% ДИ 0,883-1,562)

Выявлено, что усталость 1–2 ст. статистически значимо чаще развивалась у пациентов при наличии саркопии ($p=0,044$), тогда как другие анализируемые иоНЯ развивались с одинаковой частотой вне зависимости от ее наличия ($p>0,05$).

Частота развития псевдопрогрессирования и его влияние на результаты применения ИКТИ

В проведенном нами исследовании диагноз псевдопрогрессирования устанавливался при следующих критериях: у пациентов с неподтверждённым клиническим прогрессированием, у которых при повторной (второй) оценке эффективности лечения был зафиксирован ПО, ЧО или стабилизация заболевания по критериям RECIST/iRECIST.

У пациентов с метастатической меланомой неподтвержденное прогрессирование, не приведшее к отмене ИТ, было выявлено у 42 (13,3%) пациентов. После второго контроля эффективности ИТ было выявлено, что истинная частота псевдопрогрессирования составила 7,6%. При раке желудка неподтвержденное прогрессирование наблюдалось у 10 пациентов, частота истинного псевдопрогрессирования составила 9,1%. В группе РТК неподтвержденное прогрессирование наблюдалось у 6 пациентов, частота доказанного

псевдопрогрессирования - 11,9%. У пациентов с ГЦР неподтвержденное прогрессирование наблюдалось у 2 пациентов, частота истинного псевдопрогрессирования составила 4,8%. Таким образом, при опухолях ЖКТ истинное псевдопрогрессирование зарегистрировано в 9,1% случаях при раке желудка, у 11,9% больных с РТК и 4,8% пациентов с ГЦР. При НМРЛ неподтвержденное прогрессирование было отмечено во время первого контрольного обследования у 28 (11,3%) пациентов. После повторного контроля частота псевдопрогрессирования составила 5,3%. При МРЛ частота неподтвержденного прогрессирования составила 9,1% (n=3), при этом при повторном контроле у всех пациентов отмечалось прогрессирование заболевания, т.е. частота доказанного псевдопрогрессирования составила 9,1%. У пациентов с почечно-клеточным раком неподтвержденное прогрессирование наблюдалось у 56 (22,0%) пациентов, после повторного контроля частота истинного псевдопрогрессирования составила 7,1%. При РШМ не наблюдалось пациенток с неподтвержденным прогрессированием.

Прогностические модели эффективности и безопасности ИКТИ

Вероятность достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ

При анализе зависимости вероятности достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ в зависимости от анамнестических факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель (1):

$P = 1 / (1 + e^{-z})$, где

$$z = -0,017 * X_{\text{возраст}} - 0,168 * X_{\text{ЕСОГ}} + 0,038 X_{\text{ХИМТ}} - 0,873 \quad (1)$$

P – вероятность достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ в долях единицы, $X_{\text{возраст}}$ – возраст пациента на момент начала ИТ; $X_{\text{ЕСОГ}}$ – статус ECOG; $X_{\text{ХИМТ}}$ – индекс массы тела.

Характеристики влияния каждого фактора на шансы регрессии приступов сопоставлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Характеристики влияния факторов, включенных в прогностическую модель 1 на вероятность достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ

Наименование фактора	ОШ (AOR)	95% ДИ	P
Возраст	0,984	0,971-0,996	0,011
Статус ECOG	0,845	0,634-1,126	0,250
ИМТ	1,039	1,011-1,067	0,05

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p=0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкера, в модели были учтены 26,0% факторов, оказывающих влияние на достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ и баллам по разработанной модели, составила $0,577 \pm 0,021$ с 95% ДИ: 0,535-0,619. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off составило 0,246 балл. При P равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ. При заданном пороговом значении прогностической функции P чувствительность метода составила 60,7%, а специфичность - 50,1%.

Вероятность летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ

При анализе зависимости вероятности летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ в зависимости от анамнестических факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), \text{ где}$$

$$z = -0,013 \cdot X_{\text{возраст}} + 0,785 \cdot X_{\text{ECOG}} - 0,025 \cdot X_{\text{ИМТ}} + 0,329 \cdot X_{\text{пол}} - 0,120 \cdot X_{\text{BRAF}} - 2,015$$

(2)

P – вероятность летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ в долях единицы, Хвозраст – возраст пациента на момент начала ИТ; ХЕСОG – статус ECOG;

ХИМТ – индекс массы тела; Хпол – пол (1 – мужской, 2 – женский); ХBRAF – мутация в гене BRAF (1- да, 2 – нет).

Характеристики влияния каждого фактора на шансы регрессии приступов сопоставлены в Таблице 4.

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкера, в модели были учтены 47,0% факторов, оказывающих влияние на вероятность летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ.

Таблица 4 – Характеристики влияния факторов, включенных в прогностическую модель 1 на вероятность летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ

Наименование фактора	ОШ (AOR)	95% ДИ	P
Возраст	0,987	0,970-1,005	0,155
Статус ECOG	2,193	1,496-3,215	<0,001
ИМТ	0,975	0,938-1,015	0,281
Пол	1,390	0,908-2,128	0,130
Мутация в гене BRAF	0,887	0,683-1,151	0,366

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ и баллам по разработанной модели, составила $0,600 \pm 0,033$ с 95% ДИ: 0,535-0,664. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off составило 0,0889 баллов. При P равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ. При заданном пороговом значении прогностической функции P чувствительность метода составила 64,0%, а специфичность - 51,5%.

Вероятность развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ

При анализе зависимости вероятности развития иоНЯ 3–4 ст. тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ в зависимости от анамнестических факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель (3):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}), \text{ где}$$

$$z = -0,043 * X_{\text{возраст}} + 0,935 * X_{\text{ECOG}} - 0,068 X_{\text{ИМТ}} - 0,496 X_{\text{кардио}} + 0,310 \quad (3)$$

P – вероятность развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ в долях единицы; X_{возраст} – возраст пациента на момент начала ИТ; X_{ECOG} – статус ECOG; X_{ИМТ} – индекс массы тела; X_{кардио} – сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (0-нет, 1 – есть).

Характеристики влияния каждого фактора на шансы регрессии приступов сопоставлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Характеристики влияния факторов, включенных в прогностическую модель, на вероятность развития иоНЯ 3–4 ст. тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ

Наименование фактора	ОШ (AOR)	95% ДИ	P
Возраст	0,958	0,931-0,985	0,003
Статус ECOG	2,548	1,387-4,682	0,003
ИМТ	0,935	0,869-1,005	0,067
Сердечно-сосудистые заболевания	0,609	0,380-0,978	0,040

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации R^2 Найджелкера, в модели были учтены 11,8% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития иоНЯ 3–4 ст. тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития иоНЯ 3–4 ст. тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на

фоне ИТ и баллам по разработанной модели, составила $0,730 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,631–0,828. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off составило 0,026 баллов. При Р равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне ИТ.

При заданном пороговом значении прогностической функции Р чувствительность метода составила 75,0%, а специфичность - 65,3%.

Характеристика пациентов с длительной стабилизацией

Длительная стабилизация (Long-term Stable Disease) — это состояние в процессе ИТ, при котором в течение продолжительного периода времени (6 месяцев и более) сохраняются критерии стабилизации согласно стандартизированным системам оценки (RECIST 1.1, iRECIST).

В нашем исследовании 211 (20,9%) пациентов завершили ИТ по причине длительной стабилизации или ПО или ЧО, из которых 95 (45,0%) получали ИТ не менее 9 мес и до 2 лет [Me 18,6 мес (9 - 23,9 мес)], тогда как 116 (55%) пациентов - более 2 лет [Me 36,7 мес (24,1-78,5 мес)].

У пациентов с ПО ($n=65$; 30,8%) противоопухолевый эффект сохранялся на протяжении всего периода последующего наблюдения (точка cut off 29.04.2025), за исключением одного случая, в котором через 14 месяцев после завершения ИТ было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления метастаза в левом надпочечнике. В данной группе зарегистрирован один летальный исход, не связанный с прогрессированием опухолевого процесса (инсульт).

У пациентов с ЧО ($n=65$; 30,8%) эффект лечения сохранялся в течение всего периода наблюдения (точка cut off 29.04.2025). У 10 пациентов (15,4% от 65) в сроки от 13 до 30 месяцев после завершения ИТ было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Из этих пациентов 3 умерли вследствие прогрессирования через 15, 17 и 21 месяц после окончания ИТ. В данной подгруппе зарегистрировано 4 летальных исхода без признаков опухолевого прогрессирования. Таким образом, 51 пациент остается жив без признаков прогрессирования.

У пациентов с длительной СЗ ($n=81$; 38,4%) контроль над заболеванием сохранялся в течение всего периода наблюдения (точка cut off 29.04.2025). В 14 случаях (17,3%) в сроки от 9 до 34 месяцев после завершения ИТ было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Из этих пациентов 6 умерли вследствие прогрессирования в интервале от 11 до 34 месяцев. В данной группе зарегистрировано 4 летальных исхода без признаков опухолевого прогрессирования.

Частота летальных исходов и прогрессирования среди пациентов, завершивших ИТ по причине достижения длительной СЗ, ПО или ЧО, не различалась в зависимости от длительности терапии (≤ 2 лет и >2 лет) ($p=0,750$ и $p=0,959$ соответственно).

Основными причинами летального исхода у пациентов с длительной стабилизацией были прогрессирование ($n=9$; 4 и 5 пациентов, получающих ИТ 2 года и более 2 лет, соответственно), сопутствующая патология: ОНМК/инфаркт миокарда ($n=7$; 2 и 5 пациентов, получающих ИТ 2 года и менее и более 2 лет, соответственно).

Большинство пациентов, которые завершили ИТ по причине длительной стабилизации/ПО/ЧО, были с метастатической меланомой ($n=103$; 48,8%), в связи с чем мы рассмотрели частоту летальных исходов и прогрессирования в зависимости от длительности ИТ в данной подгруппе отдельно.

103 пациента с метастатической меланомой завершили ИТ по причине длительной стабилизации, из которых 42 (40,8%) получали ИТ 2 года и менее [Me 18,7 мес (10-23,9 мес)], а 61 (59,2%) – более 2 лет [Me 38,9 мес (24,1-71,7 мес)]

Частота летальных исходов и прогрессирования среди пациентов с метастатической меланомой, длительно получающих ИКТИ, была сопоставима среди пациентов, получающих ИТ 2 года и менее, и более 2 лет ($p=0,496$ и $p=0,236$, соответственно).

Отсутствие статистически значимых различий между группами различной длительности терапии при наличии тенденции к более высоким абсолютным показателям неблагоприятных исходов в группе более длительного лечения, вероятно, отражает влияние факторов отбора. В частности, пациенты, продолжающие терапию более 2 лет, могут представлять клинически более сложную когорту с исходно менее благоприятным течением заболевания или более высоким риском прогрессирования, влияющих на решение врача о продолжении лечения.



Рисунок 9 – Важность признаков (features) для модели XGBoost, основанная на F-score

Развитие иоНЯ 3-4 ст. на фоне применения ИКТИ

Первым этапом работы искусственного интеллекта было построение дерева решений, позволяющего оценить развитие иоНЯ 3-4 ст. на фоне ИТ (Рисунок 10).

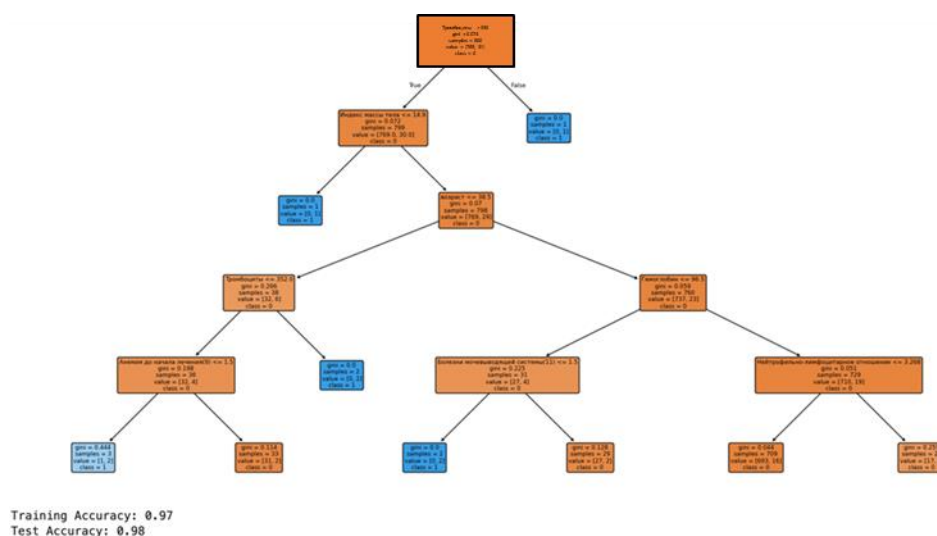


Рисунок 10 – Дерево решений в отношении развития иоНЯ 3-4 ст.

Следующим этапом была проанализирована значимость предикторов развития иоНЯ 3-4 ст. на фоне ИТ у пациентов со злокачественными новообразованиями (Рисунок 11).

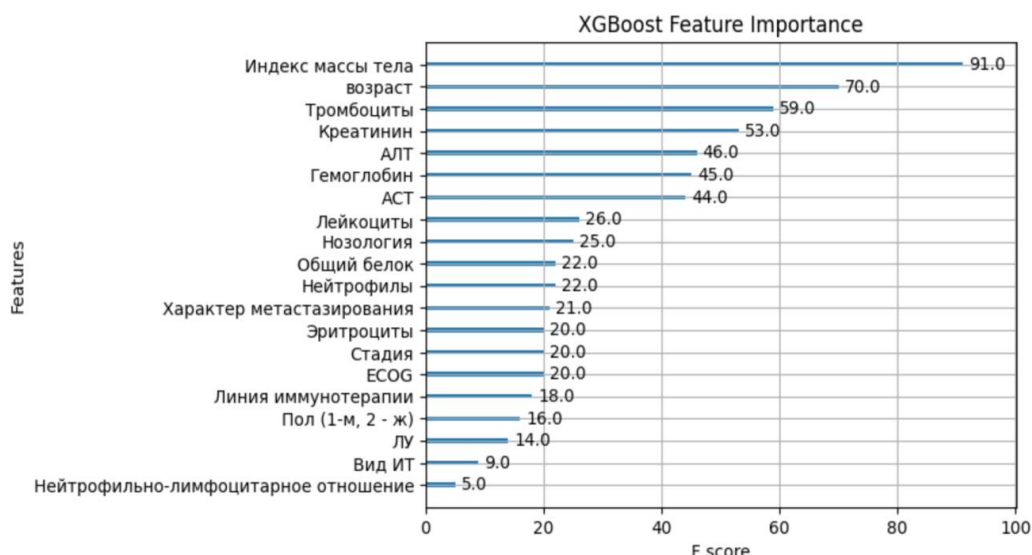


Рисунок 11 – Важность признаков (features) для модели XGBoost, основанная на F-score

Наиболее значимыми предикторами развития иоНЯ 3-4 ст. были ИМТ (F-score – 91), возраст (F-score – 70), а также уровни тромбоцитов (F-score – 59), креатинина (F-score – 52) и аланинаминотрансферазы (АЛТ; F-score – 46), т.е. при оценке предикторов развития иоНЯ 3-4 ст. необходимо учитывать в первую очередь именно эти параметры.

Достижение контроля над заболеванием на фоне ИТ пациентами со злокачественными новообразованиями

Следующим этапом было построение дерева решений, позволяющего оценить факторы, влияющие на достижение контроля над заболеванием на фоне ИТ пациентами со злокачественными новообразованиями (Рисунок 12).

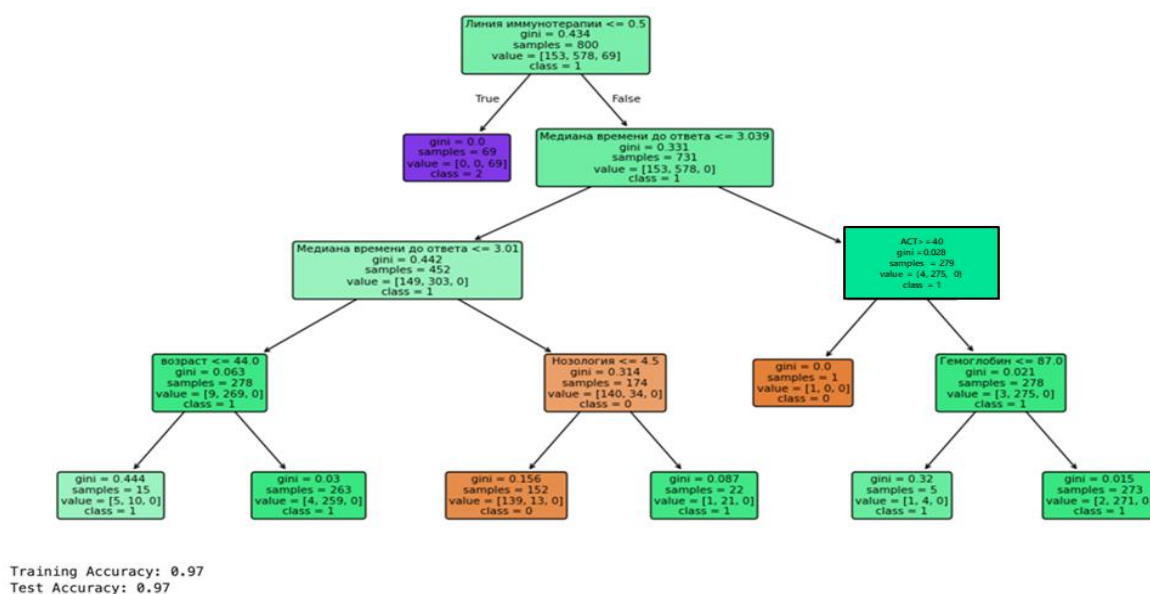


Рисунок 12 – Дерево решений достижения контроля над заболеванием на фоне ИТ пациентами со злокачественными новообразованиями

Основными признаками, оказывающими влияние на достижение контроля над заболеванием, оказались линия ИТ, медиана времени до ответа, уровень АСТ, гемоглобина и возраст, которые оказывают сильное влияние на разделение данных и предсказания модели. Модель очень эффективно разделяет данные по классам, используя эти ключевые признаки.

Далее был построен график, который представляет собой важность признаков (Feature Importance) модели XGBoost. На графике показана важность каждого признака на основе F score (чем выше значение, тем более важен признак для модели) (Рисунок 13).

Наиболее важными признаками, при анализе достижения контроля над заболеванием оказались медиана времени до ответа (F-score – 236), ИМТ (F-score – 144), а также возраст пациентов (F-score – 129).

Таким образом, использование разработанных моделей позволит оптимизировать процесс ИТ у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей.

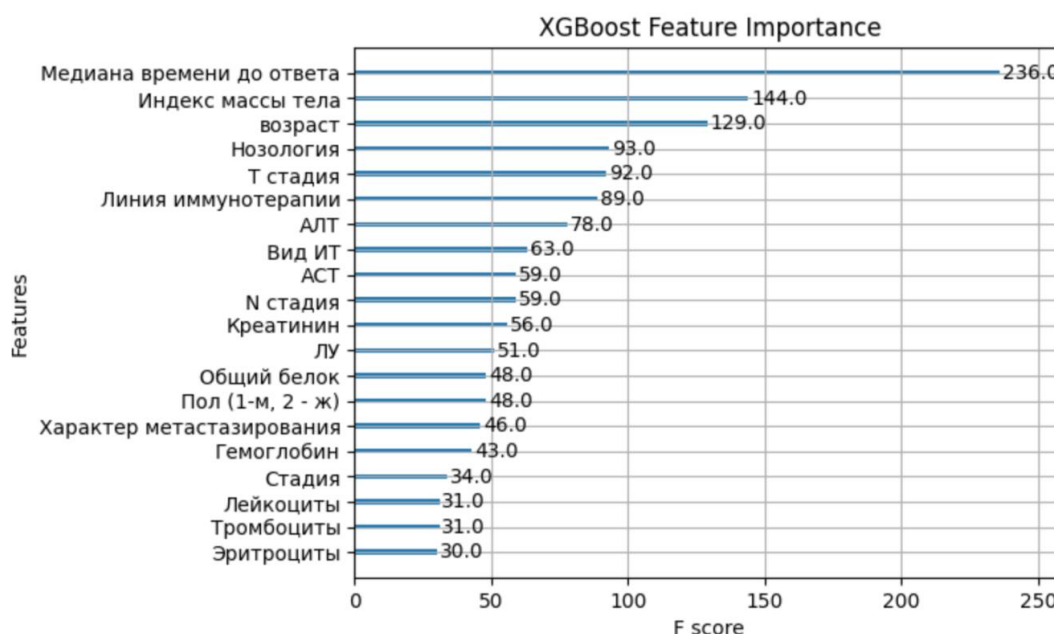


Рисунок 13 – Важность признаков (features) для модели XGBoost, основанная на F-score

На основании собранной базы данных пациентов и результатов, полученных в ходе анализа данных, нами был разработан «Калькулятор риска развития токсичности 3-4 ст.» для пациентов с злокачественными новообразованиями различной локализации, получающих ИКТИ, который представляет результат в виде:

- ✓ вероятности тяжёлой токсичности с категорией риска (низкий $< 0,10$; умеренный $0,10–0,25$; высокий $\geq 0,25$;
- ✓ 95% доверительного интервала для вероятности;
- ✓ пиктограммы из 100 «пациентов»: зелёные/янтарные/красные фигурки визуально показывают сколько из 100 похожих пациентов столкнутся с тяжёлой токсичностью»;
- ✓ положение конкретного пациента на фоне всего распределения риска (по имеющейся базе данных; медиана, квантили) (Рисунок 14).

Оценка индивидуального риска токсичности 3–4 ст.

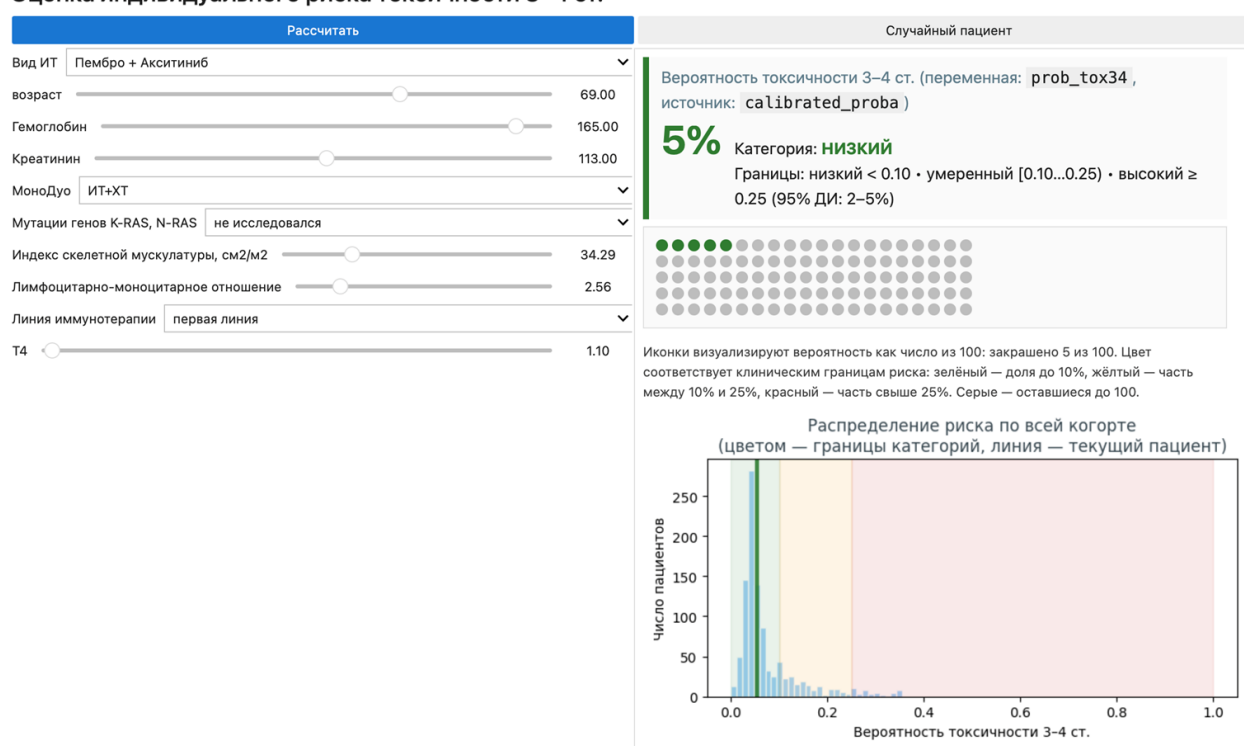


Рисунок 14 – «Калькулятор риска развития токсичности 3–4 ст.»

Таким образом, нами разработан наглядный «Калькулятор риска развития токсичности 3–4 ст.» для пациентов с злокачественными новообразованиями различной локализации, получающих ИКТИ, использование которого позволит наиболее эффективно проводить ИТ в реальной клинической практике.

Следующим этапом нами был разработан алгоритм персонализированного ведения пациентов со злокачественными новообразованиями на основе разработанного «Калькулятора токсичности».

На первом этапе перед началом ИТ пациенту проводится базовая оценка (клинический статус, лабораторные показатели, инструментальные данные). На втором этапе с помощью «Калькулятора токсичности» осуществляется расчет риска развития иоНЯ 3–4 ст. с распределением пациентов на три категории: низкий ($<0,10$), умеренный ($0,10\text{--}0,25$) и высокий ($\geq 0,25$) риск.

В зависимости от категории риска пациенту назначается персонализированная программа мониторинга. При низком риске достаточно стандартного наблюдения перед каждым циклом (осмотр, проведение ОАК и БАК, КТ каждые 8–12 недель). При умеренном риске мы рекомендуем усиленный контроль: дополнительные осмотры через 7–10 дней, лабораторные исследования (ОАК и БАК) каждые 2 недели, КТ каждые 8 недель. При высоком риске показан интенсивный мониторинг: осмотры через каждые 5–7 дней после введения, лабораторные исследования (ОАК и БАК) каждые 7–10 дней, КТ каждые 6–8 недель (Рисунок 15).

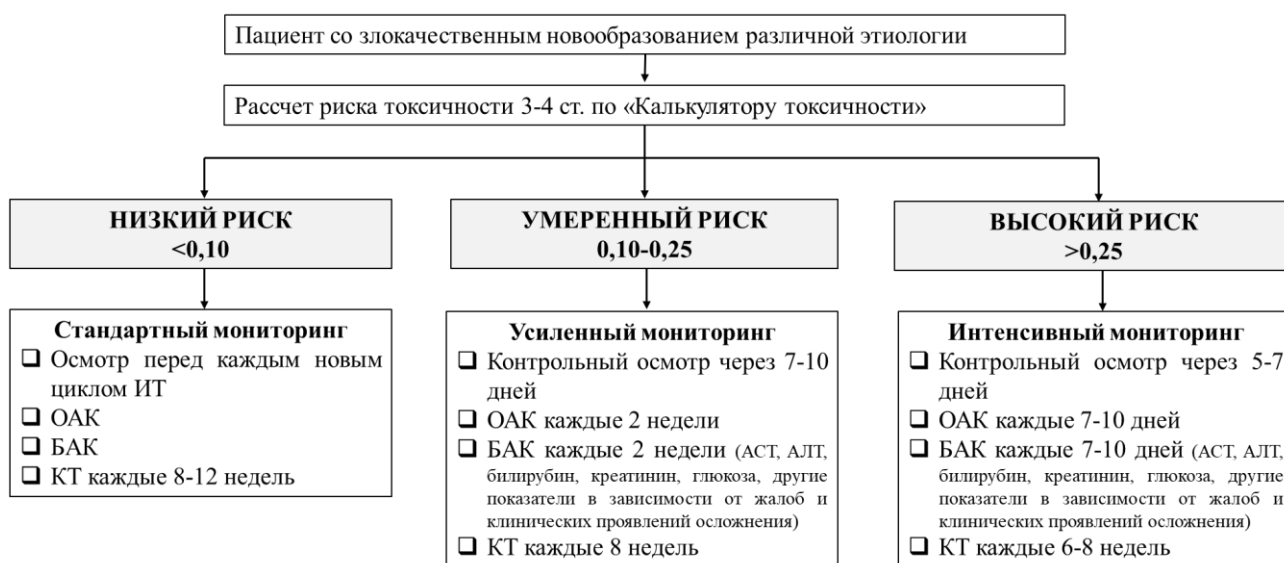


Рисунок 15 – Алгоритм персонализированного ведения пациентов со злокачественными новообразованиями на основе разработанного «Калькулятора токсичности»

ВЫВОДЫ

1. При лечении злокачественных опухолей различных локализаций ингибиторами контрольных точек иммунитета показатели частоты и длительности объективного ответа значительно различаются: эффективность значительно выше при раке толстой кишки (40,5% и 37,55 мес.), раке почки (33,3% и 18,1 мес.), метастатической

меланоме (29,5% и 22,2 мес.), немелкоклеточном раке легкого (24,7% и 16,92 мес.), чем при раке желудка (15,2% и 17,3 мес.), раке печени (9,5% и 4,6 мес.), мелкоклеточном раке легкого (42,4% и 5,8 мес.) и раке шейки матки (20,6% и 8,9 мес.). Медиана общей выживаемости при раке толстой кишки не достигнута; этот показатель выше при метастатической меланоме (73,7 мес.), раке почки (39,55 мес.), раке желудка (29,06 мес.) и немелкоклеточном раке легкого (25,5 мес.) в отличие от рака печени (15,55 мес.), мелкоклеточного рака легкого (12,3 мес.) и рака шейки матки (19,99 мес.).

2. У пациентов с длительной стабилизацией медиана продолжительности иммунотерапии составила 23 мес. независимо от линии терапии, что отражает возможность длительного применения ингибиторов контрольных точек иммунитета при наличии контроля над заболеванием. Медиана времени до объективного ответа (полного или частичного по критериям RECIST 1.1) составила 4,7 мес. в группах пациентов с длительностью терапии ≤ 2 лет и > 2 лет, то есть клинически значимый эффект, как правило, формируется в течение первых 4–6 месяцев терапии. Медиана длительности объективного ответа превышает 2 года, что подчеркивает устойчивость достигнутого эффекта у ответивших пациентов. При завершении иммунотерапии по причине длительной стабилизации или полного регресса отсутствуют статистически значимые различия в частоте летальных исходов и прогрессирования в зависимости от длительности терапии (≤ 2 лет или > 2 лет): $p=0,750$ и $p=0,959$ соответственно.

3. Предикторы эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета различаются при опухолях разного гистогенеза: предиктором общего ответа при меланоме является ИМТ $> 27,6$ кг/м² ($p=0,003$). При избыточной массе тела и ожирении (ИМТ ≥ 25 кг/м²) выше частота объективного ответа, а также медиана общей выживаемости (47,3 и 27,95 мес; $p<0,001$) и времени до прогрессирования (22,6 и 13,48 мес; $p<0,001$). При низком индексе системного воспаления (SII < 750) медиана общей выживаемости статистически значимо выше по сравнению с SII ≥ 750 (41,7 и 20,0 мес; $p<0,001$). При наличии саркопении (диагностированная у 65,7% пациентов) в 1,6 раза снижаются эффективность (частота ОО 17,4% против 28,1%, $p=0,003$) и показатель ОВ (13,97 против 16,04 мес, $p=0,024$). При НМРЛ - высокую точность прогнозирования полного и частичного ответа обеспечивает экспрессионная генная сигнатура, состоящая из шести генов (CD3D, CD3G, NCAM1, CXCL9, CXCL11, CXCR3) (AUC=0,71).

4. Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета 1-2 степени составляет 77,8-100%, 3-4 степени – до 9,1% в зависимости от локализации опухоли. Спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений различается при опухолях разной локализации: усталость является самым частым иммуноопосредованным нежелательным явлением при раке печени (66,7%), колоректальном раке (57,1%), почечно-клеточном раке (51%) и раке шейки матки (42,9%), гематологическая токсичность чаще всего развивается у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (62,8%), раком желудка (57,6%) и метастатической меланомой (56,8%), тогда как при мелкоклеточном раке легкого чаще всего развиваются пульмонологические осложнения (78,8%).

5. Клинико-лабораторные предикторы токсичности ИКТИ различаются при опухолях различного гистогенеза: возраст старше 64,5 лет повышает риск развития кожной и неврологической токсичности при меланоме кожи и суставного синдрома при НМРЛ; уровень нейтрофилов $<3,7$ и лейкоцитов ниже $6,3 \times 10^9/\text{л}$ увеличивает вероятность развития гастроинтестинальной токсичности при меланоме, а уровень нейтрофилов $>3,74$ повышает риск эндокринопатий при опухолях ЖКТ; низкий уровень гемоглобина увеличивает риск развития гематологической токсичности при опухолях ЖКТ (<135 г/л) и раке шейки матки (<107 г/л); высокий уровень общего белка ($>69,8$ г/л) способствует развитию кожной токсичности и суставного синдрома при опухолях ЖКТ, гипопроteinемия (<72 г/л) приводит к развитию гастроинтестинальной токсичности при НМРЛ. Избыточная масса тела и ожирение ($\text{ИМТ} \geq 25$ кг/м²) обуславливают более низкую частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений 3-4 ст. (5,4% и 9,7%; $p=0,009$). При наличии саркопении пациенты чаще страдали от усталости 1–2 ст. (46,9% против 31,7%, $p=0,044$).

6. Псевдопрогрессирование наблюдается с разной частотой при опухолях разной локализации: при раке толстой кишки – 11,9%, раке желудка – 9,1%, меланоме кожи – 7,6%, раке почки – 7,1%, немелкоклеточном раке легкого – 5,3%, гепатоцеллюлярном раке – 4,8%. Псевдопрогрессирование отсутствует при раке шейки матки и мелкоклеточном раке легкого. Адекватное клиническое мониторирование псевдопрогрессирования позволяет увеличить эффективность иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета за счет уменьшения необоснованных случаев отказа от продолжения лечения.

7. Персонализированный подход при терапии ИКТИ в общей выборке пациентов со злокачественными опухолями возможен на основе применения следующих прогностических моделей: 1. для прогнозирования ОО: вероятность достижения объективного ответа повышается у пациентов более молодого возраста (ОШ 0,984; 95% ДИ 0,971–0,996), с меньшим статусом ECOG (ОШ 0,845; 95% ДИ 0,634–1,126) и более высоким ИМТ (ОШ 1,039; 95% ДИ 1,011–1,067); 2. для прогнозирования летального исхода: вероятность летального исхода увеличивается у пациентов молодого возраста (ОШ 0,987; 95% ДИ 0,970–1,005), с большим статусом ECOG (ОШ 2,193; 95% ДИ 1,496–3,215), с меньшим ИМТ (ОШ 0,975; 95% ДИ 0,938–1,015), наличием мутаций в гене BRAF (ОШ 0,887; 95% ДИ 0,683–1,151), а также у женщин (ОШ 1,390; 95% ДИ 0,908–2,128); 3. для прогнозирования тяжелой токсичности: вероятность развития иоНЯ 3–4 ст. повышается у пациентов более старшего возраста (ОШ 0,958; ДИ 0,931–0,985), с более высоким показателем ECOG (ОШ 2,548; ДИ 1,387–4,682), низким ИМТ (ОШ 0,935; ДИ 0,869–1,005), а также при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 0,609; ДИ 0,380–0,978) в анамнезе.

8. Применение машинного обучения на основе алгоритма градиентного бустинга деревьев решений позволяет выявить наиболее значимые признаки для достижения объективного ответа, которыми являются ИМТ (F-score – 472), возраст (F-score – 365), уровни креатинина (F-score – 185), тромбоцитов (F-score – 178) и гемоглобина (F-score – 163); контроля над заболеванием – медиана времени до ответа (F-score – 236), ИМТ (F-score – 144), а также возраст пациентов (F-score – 129); развития иоНЯ 3–4 ст. – ИМТ (F-score – 91), возраст (F-score – 70), а также уровни тромбоцитов (F-score – 59), креатинина (F-score – 52) и АЛТ (F-score – 46).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска развития гематологических иоНЯ у пациентов с НМРЛ рекомендовано использовать разработанную прогностическую модель. Кроме того, рекомендовано учитывать выявленные факторы, повышающие риск развития иоНЯ со стороны различных систем и органов (возраст, уровни общего белка и альбуминов).

2. Для оценки вероятности достижения контроля над заболеванием, а также оценки риска развития иоНЯ со стороны ЖКТ у пациентов с раком почки рекомендовано

использовать разработанные прогностические модели. Кроме того, рекомендовано учитывать выявленные факторы, повышающие риск развития иоНЯ со стороны различных систем и органов (креатинин, тромбоциты).

3. Для оценки риска развития иоНЯ со стороны различных систем и органов на фоне ИТ у пациентов с опухолями ЖКТ рекомендовано учитывать выявленные факторы (уровни гемоглобина, креатинина, мочевины, нейтрофилов и общего белка).

4. Для оценки риска развития гематологических иоНЯ у пациентов с меланомой рекомендовано использовать разработанную прогностическую модель. Кроме того, рекомендовано учитывать выявленные факторы, повышающие риск развития иоНЯ со стороны различных систем и органов (возраст, уровни нейтрофилов, лейкоцитов, АСТ и креатинина).

5. Рекомендовано учитывать факторы, повышающие риск развития ИоНЯ со стороны различных систем и органов (уровень гемоглобина и общего белка) у пациенток с раком шейки матки.

6. Рекомендовано использовать разработанные на основе искусственного интеллекта модели персонализированного подхода к назначению терапии ИКТИ у пациентов со злокачественными опухолями.

7. Разработанный калькулятор токсичности рекомендовано использовать для персонализированной оценки риска развития иоНЯ у пациентов, получающих терапию ИКТИ, с целью своевременной коррекции режима наблюдения и профилактики тяжелых осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Терапия ИКТИ играет важную роль в лечении злокачественных опухолей различной этиологии. Данный вид терапии, как правило, эффективен и позволяет пациентам достигнуть оптимальных показателей объективного ответа и контроля над заболеванием. Учитывая большой спектр и частоту иоНЯ персонализированный подход к назначению ИКТИ позволит оптимизировать лечение, а также эффективно прогнозировать ожидаемые результаты, риски и преимущества у каждого конкретного пациента. Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы: продолжить исследование эффективности ИКТИ в лечении злокачественных опухолей различной этиологии; продолжить использование ИИ для

создания персонализированного подхода к ИТ пациентов со злокачественными новообразованиями различной этиологии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Лядова М.А.**, Пардабекова О.А., Шакиров Р.Р., Лядов В.К., Федянин М.Ю. Ниволумаб в реальной клинической практике. // **Research'n Practical Medicine Journal**. 2019;6(4):84-91.
2. **Лядова М.А.**, Пардабекова О.А., Вихрова Н.Б. Клинический случай применения пембролизумаба у пациентки с метастатическим раком шейки матки в поздних линиях лекарственной терапии. Онкогинекология. 2020; 4 (36); 11-19.
3. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021612698**, Российская Федерация. Программа персонифицированной иммунотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы : № 2021611879 : заявл. 18.02.2021 : **опубл. 24.02.2021** / **Лядова М.А.**, Дмитриев В.Н., Емельянова Г.В., Королева И.А., Шаманов А.В. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности – **Бюллетень № 3**
4. **Лядова М.А.**, Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литератур. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 319–326.
5. **Лядова М.А.**, Нерсесова Т.А., Федянин М.Ю. Комбинированная иммунотерапия колоректального рака у молодой пациентки с микросателлитной нестабильностью. Медицинский алфавит. 2021;(10):16-21.
6. **Лядова М.А.**, Лядов В.К., Пардабекова О.А., Покатаев И.А., Иванников М.Е., Королева Я.В., Чернышова Е.С., Лядов К.В. Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у онкологических больных. // **Медицинский Совет**. 2021;(20):18-23.
7. **Лядова М.А.**, Лядов В.К. Иммунотерапия пожилых пациентов. Медицинский Совет. 2021;(9):26-32.
8. **Лядова М.А.**, Герус А.Ю., Лядов В.К. Развитие некроза фаланг пальцев рук при назначении ингибиторов иммунных контрольных точек у пациента с лимфомой ходжкина. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2021, Т. 10, №2, с. 50-54.

9. Лядов В.К., Нерсесова Т.А., Покатаев И.А., **Лядова М.А.** Предикторы развития иммуноопосредованных нежелательных явлений при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2021, Т. 10, №2, с. 55-61.

10. Дмитриев В.Н., Лядов В.К., **Лядова М.А.**, Шаманов А.В. Конституциональные особенности онкологических пациентов как предиктор эффективности иммунотерапии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022;11 (3); 57-64.

11. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022666997**, Российская Федерация. Программа персонифицированной иммунотерапии у пациентов с меланомой : № 2022665682 : заявл. 25.08.2022 : **опубл. 13.09.2022 / Лядова М.А., Дмитриев В.Н., Шаманов А.В. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности – Бюллетень № 9**

12. **Лядова М.А.**, Кучевская О.А., Куликова Е.А. Клинический случай осложнения иммунотерапии – энцефалит. Современная онкология. 2023; 25 (1); 140-144.

13. **Лядова М.А.**, Федоринов Д.С., Носова М.В., Тулейко В.М., Орлова А.С., Вознюк Д.А., Лядов К.В., Галкин В.Н. Эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой. // **Медицинский Совет.** 2023. Т. 17. № 22. С. 146-153.

14. **Лядова М.А.**, Денисова Е.А., Федоринов Д.С., Есаков Ю.С., Орлова А.С., Вознюк Д.А., Лядов К.В., Галкин В.Н. Эффективность иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. // **Медицинский совет.** 2023; 17 (22); 30-39.

15. **Лядова М.А.**, Федоринов Д.С., Лядов В.К., Шакирова Д.С., Шакиров Р.Р., Текеева А.И., Эйнуллаева Т.Р., Иванников М.Е., Чернышова Е.С., Лядов К.В., Галкин В.Н. Эффективность и безопасность иммунотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта. // **Поволжский онкологический вестник.** 2023; 14 (4); 37-48.

16. Покатаев И.А., Строяковский Д.Л., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., Стативко О.А., Андреяшкина И.И., Волкова М.И., Волконский М.В., Польшина Н.И., Котова Е.В., Кравчук Д.А., Быстров А.А., Антонова Т.Г., **Лядова М.А.**, Кузьмина Е.С., Партс С.А., Салпагаров М.Х., Галкин В.Н., Климов А.В. Комбинация леватиниба и пембролизумаба при лечении пациентов метастатическим раком почки и факторами неблагоприятного прогноза: опыт клиник города Москвы. // **Современная онкология.** 2024; 26 (3): 367–373.

17. **Лядова М.А.**, Федоринов Д.С., Мансурова Ю.С., Кузьмина Е.С., Есаков Ю.С., Лядов К.В., Галкин В.Н., Поддубная И.В. Эффективность иммунотерапии при мелкоклеточном раке легкого. // **Consilium Medicum**. 2024; 26 (6): 362-367.

18. Райс А.Б., Федянин М.Ю., Попов Д.В., Покатаев И.А., **Лядова М.А.**, Жукова Л.Г., Строяковский Д.Л., Волконский М.В., Гаврилова Д.А., Бесова Н.С., Трякин А.А. Эффективность иммунотерапии при распространенном раке желудка: предварительные результаты многоцентрового наблюдательного исследования. // **Злокачественные опухоли**. 2024;14(2):9–18.

19. **Lyadova M.**, Poddubskaya E., Suntsova M., Luppov D., Guryanova A., Lyadov V., Garazha A., Sorokin M., Semenova A., Shatalov V., Biakhova M., Simonov A., Moisseev A., Buzdin A. Biomarkers of success of anti-PD-(L)1 immunotherapy for non-small cell lung cancer derived from RNA- and whole-exome sequencing: results of a prospective observational study on a cohort of 85 patients. *Front. Immunol.* 2024; 15:1493877. doi: 10.3389/fimmu.2024.1493877

20. Райс А.Б., Федянин М.Ю., Попов Д.В., Покатаев И.А., **Лядова М.А.**, Жукова Л.Г., Строяковский Д.Л., Волконский М.В., Абдулаева Р.Ш., Карасев И.А., Трякин А.А. Факторы, ассоциированные с эффективностью иммунотерапии в монорежиме, у пациентов с метастатическим раком желудка. // **Хирургия и онкология**. 2024; 14(4); 73-85.

21. **Lyadova M.**, Fedorinov D., Pardabekova O., Nosova M., Tuleiko V., Lyadov V., Kuzmina E., Antonova T., Lyadov K., Galkin V., Poddubnaya I. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer with pseudoprogression // **Journal of Clinical Oncology**. 2024. Т. 42. № 16_suppl. С. 2620. [Scopus]

22. Денисова Е.А., **Лядова М.А.**, Кузьмина Е.С., Антонова Т.Г. Эффективность химиоиммунотаргетной терапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике. // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена**. 2025. Т. 14. № 3. С. 63-70.

23. **Лядова М.А.**, Федоринов Д.С., Нерсесова Т.А., Гриднева Я.В., Волкова М.И., Лядов К.В., Кузьмина Е.С., Антонова Т.Г., Покатаев И.А., Галкин В.Н., Поддубная И.В. Эффективность и безопасность иммунотерапии метастатического почечно-клеточного рака. // **Современная онкология**. 2025. Т. 27. № 1. С. 36-41.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
АПК - антигенпрезентирующие клетки
ВБП - выживаемость без прогрессирования
ГКС - глюкокортикостероиды
ГЦК - гепатоцеллюлярная карцинома
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДИ – доверительный интервал
ДК – дендритные клетки
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГХ – иммуногистохимия
ИИ – искусственный интеллект
ИКТИ - ингибиторы контрольных точек иммунитета
ИМТ – индекс массы тела
иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления
ИС – интеллектуальные системы
КРР - колоректальный рак
КРРП - кастрационно-резистентный рак простаты
КТ – компьютерная томография
МО – машинное обучение
МРЛ - мелкоклеточный рак легкого
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЛО - нейтрофильно-лимфоцитарное отношение
НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого
ОВ – общая выживаемость
ОО – объективный ответ
ОР - относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПКК - почечно-клеточная карцинома
ПсП – псевдопрогрессирование
РКИ - рандомизированное клиническое исследование

РТК – рак толстой кишки

РШМ – рак шейки матки

СМИ – скелетно-мышечный индекс

ТЛО - тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение

ЧОО - частота объективного ответа

IFN- γ - интерферон-гамма

МАРК - mitogen activated protein kinase - митоген-активируемая протеинкиназа

МНС – major histocompatibility complex - главный комплекс гистосовместимости

MSI - microsatellite instability - микросателлитная нестабильность

PTEN - Phosphatase and tensin homolog - гомолог фосфатазы и тензина

TCR - T-cell receptor - Т-клеточный рецептор

XAI - eXplainable AI - объяснимый искусственный интеллект

TMB - tumor mutational burden - опухолевая мутационная