ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лядова Марина Александровна

Персонализация терапии злокачественных опухолей на основе применения ингибиторов контрольных точек иммунитета

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН
Поддубная Ирина Владимировна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 9
ГЛАВА 1. ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 19
1.1 Бремя онкологических заболеваний и роль ингибиторов контрольных точек иммунитета в их лечении 19
1.2 Сигнальный путь рецептора программируемой клеточной гибели 1 и его лиганда: роль в лечении опухолей 21
1.3 Результаты основных клинических исследований эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета при солидных опухолях 24
1.3.1 Меланома 24
1.3.2 Рак толстой кишки 31
1.3.3 Рак желудка 35
1.3.4 Гепатоцеллюлярный рак 42
1.3.5 Немелкоклеточный рак легкого 48
1.3.6 Мелкоклеточный рак легкого 53
1.3.7 Почечно-клеточный рак 54
1.3.8 Рак шейки матки 57
1.3.9 Результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунитета в условиях реальной клинической практики 58
1.4 Факторы, влияющие на эффективность иммунотерапии 70
1.4.1 Экспрессия лиганда программированной клеточной смерти 1 70
1.4.2 Опухолевая мутационная нагрузка 70
1.4.3 Микросателлитная нестабильность 71
1.4.4 Псевдопрогрессирование 72
1.4.5 Саркопения 76
1.4.6 Соотношение уровня нейтрофилов и лимфоцитов 77
1.4.7 Молекулярные маркеры 78
1.5 Иммуноопосредованные нежелательные явления 79

1.6 Искусственный интеллект в онкологии 82
1.6.1 Основные понятия 82
1.6.2 Методы опорных векторов, случайного леса, дополнительных деревьев, k ближайших соседей 84
1.6.3 Гибридные модели на основе системной биологии и искусственного интеллекта 85
1.6.4 Прогнозирование иммуноопосредованных нежелательных явлений 87
1.7 Заключение 89
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 90
2.1 Дизайн исследования 90
2.2 Методы исследования 92
2.2.1 Клиническое обследование 92
2.2.2 Морфологические и молекулярно-генетические методы 93
2.2.3 Инструментальные методы 94
2.2.4 Оценка иммуноопосредованных нежелательных явлений 95
2.3 Методы лечения 97
2.4 Методы искусственного интеллекта 98
2.5 Методы статистической обработки результатов 102
ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ 104
3.1 Клиническая характеристика пациентов 104
3.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета при лечении метастатической меланомы кожи 106
3.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления 118
3.4 Анализ факторов, влияющих на завершение иммунотерапии 122
3.5 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии 124

3.6 Прогностические модели эффективности и безопасности ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с метастатической меланомой кожи 127
3.6.1 Влияние показателей гемограммы на развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с меланомой 127
3.7 Заключение по главе 129
ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА 131
4.1 Клиническая характеристика пациентов и результаты лечения рака желудка 131
4.1.1 Характеристика пациентов 131
4.1.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета при лечении рака желудка 133
4.1.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления у больных раком желудка 137
4.2 Клиническая характеристика пациентов и результаты лечения рака толстой кишки 138
4.2.1 Характеристика пациентов 138
4.2.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета при лечении пациентов с колоректальным раком 140
4.2.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления у пациентов с колоректальным раком 144
4.3 Клиническая характеристика пациентов и результаты лечения рака печени 145
4.3.1 Характеристика пациентов 145
4.3.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета у больных раком печени 147
4.3.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления у больных раком печени 149

4.4 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта 151
4.5 Прогностические модели безопасности ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта 152
4.6 Заключение по главе 154
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО 156
5.1 Мелкоклеточный рак легкого 156
5.1.1 Характеристика пациентов и результаты лечения пациентов с мелкоклеточным раком легкого 156
5.1.2 Анализ эффективности иммунотерапии у пациентов с мелкоклеточным раком легкого 158
5.1.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления у пациентов с мелкоклеточным раком легкого 160
5.1.4 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии 161
5.2 Немелкоклеточный рак легкого 162
5.2.1 Характеристика пациентов 162
5.2.2 Эффективность иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого 165
5.2.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления у пациентов с немелкоклеточным раком легкого 173
5.2.4 Поиск биомаркеров ответа на ингибиторы контрольных точек иммунитета при немелкоклеточном раке легкого с помощью методов геномного профилирования 175
5.2.5 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии рака легкого 181
5.2.6 Прогностические модели эффективности и безопасности ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с немелкоклеточным раком легкого 183

5.3 Заключение по главе 183
ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА ПРИ РАКЕ ПОЧКИ 185
6.1 Характеристика пациентов и результаты лечения 185
6.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета 187
6.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления 197
6.4 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии 200
6.5 Прогностические модели эффективности и безопасности иммунотерапии у пациентов с раком почки 202
6.6 Заключение по главе 203
ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ 205
7.1 Характеристика пациентов и результаты лечения 205
7.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациенток с метастатическим раком шейки матки 206
7.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления 209
7.4 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии 211
7.5 Прогностические модели безопасности иммунотерапии у пациенток с метастатическим раком шейки матки 213
7.6 Заключение по главе 214
ГЛАВА 8. ВЛИЯНИЕ САРКОПЕНИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА 216
ГЛАВА 9. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА 219
9.1 Заключение по главе 221

ГЛАВА 10. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА 224
10.1 Вероятность достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии 224
10.2 Вероятность летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии 226
10.3 Вероятность развития иммуноопосредованных нежелательных явлений 3-4 степени тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии 228
10.4 Влияние нейтрофильно-лимфоцитарного отношения на эффективность иммунотерапии у пациентов со злокачественными опухолями 231
10.5 Роль индекса массы тела у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации 232
10.6 Роль системного иммунно-воспалительного индекса у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации 236
10.7 Характеристика пациентов с длительной стабилизацией 237
ГЛАВА 11. РАЗРАБОТКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К НАЗНАЧЕНИЮ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 242
11.1 Достижение объективного ответа на фоне иммунотерапии пациентами со злокачественными новообразованиями 242
11.2 Развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений 3-4 степени на фоне применения ингибиторов контрольных точек иммунитета 246
11.3 Достижение контроля над заболеванием на фоне иммунотерапии пациентами со злокачественными новообразованиями 255
11.4 Прогрессирование на фоне иммунотерапии пациентами со злокачественными новообразованиями 258
ГЛАВА 12. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 264

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 297
ВЫВОДЫ 300
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 304
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 306
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 308

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В 2022 году онкологические заболевания стали причиной 9,7 миллионов летальных исходов [207], что делает их второй по распространенности причиной смерти в мире. Несмотря на значительные успехи развитых стран в профилактике и борьбе с онкологическими заболеваниями, онкологическая заболеваемость превысила 20 миллионов случаев в год и по некоторым прогнозам вырастет до 30,3 миллионов пациентов к 2040 году [383].

Иммунотерапия 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 [2, 6, 124]. Принцип действия ИКТИ заключается в модуляции имунного микроокружения опухоли, в результате чего имунные клетки пациента восстанавливают способность распознавать и эффективно элиминировать опухолевые клетки [123]. 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 [149]. 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 [319].

Гетерогенность опухолевых неоантигенов, их количество, общая мутационная нагрузка опухоли в значительной степени определяют терапевтический эффект. Установлено, что эффективность контрольных точек иммунитета обычно выше у пациентов с низкой гетерогенностью опухолевых неоантигенов и б**о**льшим количеством клональных неоантигенов [424].

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 [116]. В то же время, исследовательский фокус постепенно смещается от оценки эффективности к поиску индивидуальных предикторов ответа на лечение, изучению и профилактике специфической иммуно-опосредованной 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 иммуно-опосредованных 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 иммунотерапии. 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 иммунотерапии 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 ингибиторов контрольных точек иммунитета при злокачественных опухолях различного гистогенеза.

Задачи исследования:

1. Оценить непосредственные и отдаленные результаты (частоту, длительность объективного ответа, общую выживаемость) при лечении ингибиторами контрольных точек иммунитета злокачественных опухолей различных локализаций.
2. Выявить клинические, лабораторные и молекулярно-генетические предикторы эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета.
3. Изучить спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений при лечении ингибиторами контрольных точек иммунитета злокачественных опухолей различных локализаций
4. Изучить клинико-лабораторные предикторы токсичности ингибиторов контрольных точек иммунитета.
5. Оценить частоту и влияние псевдопрогрессирования и саркопении на результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунитета.

6. Изучить возможности прогнозирования результатов терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета 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 иммунотерапии с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета 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 иммуноопосредованных нежелательных явлений 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 иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4 ст. с учетом анамнестических и клинических факторов. Выявлены предикторы развития иммуноопосредованных нежелательных явлений различных систем и органов на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета 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 иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4 ст., а также прогрессирования заболевания.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокий профиль эффективности и безопасности ингибиторов контрольных точек иммунитета 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 иммуноопосредованных нежелательных явлений различных органов и систем имеют непосредственное практическое значение, позволяют оптимизировать тактику применения ингибиторов контрольных точек иммунитета.

Полученные, в том числе с помощью методов искусственного интеллекта данные позволяют определять оптимальную группу больных для проведения иммунотерапии, а также оптимизировать тактику лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета 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 ингибиторами контрольных точек иммунитета. Предметом исследования явились эффективность (объективный ответ по системе RECIST 1.1, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость) и токсичность (спектр

и частота иммуноопосредованных нежелательных явлений) у больных меланомой кожи, опухолями желудочно-кишечного тракта, раком легкого, почки, шейки матки на фоне иммунотерапии.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе исследования установлено, что в реальной клинической практике частота объективного ответа терапии злокачественных опухолей ингибиторами контрольных точек иммунитета 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 иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4 ст. на фоне терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета 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 ингибиторами контрольных точек иммунитета 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 иммуноопосредованных НЯ 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 мониторирования.

4. Показана перспективность применения методов искусственного интеллекта, включая машинное обучение на основе градиентного бустинга деревьев решений, для персонализированного определения на основе стандартных клинико-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%).

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимала участие во всех этапах диссертационного исследования, в том числе проводила лечение онкологического заболевания с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета 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 публикаций 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 научной специальности, так как в рамках работы детально изучены эффективность и безопасность иммунотерапии на основе использования ингибиторов контрольных точек иммунитета при лечении широкой

панели солидных злокачественных новообразований, определены предикторы исходов лечения, проанализированы показатели отдаленной общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенных исследований

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 результатов исследования

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).

Апробация диссертации состоялась на совместном межкафедральном заседании и заседании научно-проблемной комиссии НГИУВ-филиала РМАНПО Минздрава России г.Новокузнецк (протокол №5 от 04.06.2026).

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 теме диссертации опубликовано 23 научные 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 издании, индексируемом в международной базе 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 источников, из них 64 отечественных и 431 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 50 рисунками и 92 таблицами.

ГЛАВА 1. ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Бремя онкологических заболеваний и роль ингибиторов контрольных точек иммунитета в их лечении

В 2024 году в мире было зарегистрировано более 20 миллионов новых случаев онкологических заболеваний и 9,7 миллионов обусловленных ими летальных исходов [436]. В РФ в 2024 году впервые было выявлено 698 693 случая злокачественных новообразований, что на 3,6% больше, чем в 2023 г. [47]. По прогнозам, к 2040 году в мире число новых случаев превысит 30 млн: на 47% больше, чем в 2020 году [383]. Злокачественные новообразования являются одним из наиболее значимых факторов, определяющих смертность в развитых странах. Хирургическое вмешательство остается наиболее значимым с точки зрения эффективности методом лечения большинства типов опухолей. Однако у значительного числа пациентов поздняя диагностика, особенности естественного течения заболевания или его прогрессирование приводят к невозможности применения локальных методов контроля [444]. Лекарственная терапия является основой лечения в этой группе пациентов, а также все чаще используется в качестве предоперационного компонента терапевтического алгоритма.

Многие опухоли характеризуются выраженной геномной нестабильностью, сопровождающейся накоплением точечных мутаций и крупных структурных перестроек генома [365]. Такие геномные вариации могут привести к появлению неоантигенов, которые иммунная система потенциально может распознать как чужеродные и активировать ответные клеточные иммунные реакции [122]. Иммунная система играет центральную роль в контроле опухолевого роста [281], поскольку клетки адаптивного и врожденного иммунитета проникают в микроокружение опухоли и модулируют процессы пролиферации, инвазии и метастазирования [169]. Адаптивный иммунитет функционирует за счет лимфоцитов, включающих В- и Т-клетки, причем В-клетки играют важную роль в

гуморальных, а Т-клетки – в клеточно-опосредованных иммунных реакциях [281, 492]. Эффективный иммунный ответ способен как уничтожать опухолевые клетки напрямую, так и индуцировать изменения их фенотипа, повышающие имунную восприимчивость [122]. В связи с этим опухолевые клетки развили множество механизмов имунного уклонения от противоопухолевого иммунного ответа, включая нарушение презентации антигена, экспрессию иммуносупрессивных молекул, привлечение регуляторных Т-клеток, миелоид-супрессивных клеток и др. [164, 389].

Появление иммунотерапевтических препаратов, способных активировать естественный противоопухолевый иммунитет, произвело революцию в лечении злокачественных опухолей [46]. Несмотря на то, что идея активации иммунной системы организма-хозяина для лечения онкологических заболеваний возникла достаточно давно [117], лишь в начале XXI века злокачественные опухоли различных локализаций продемонстрировали устойчивый клинический ответ на современные иммунотерапевтические подходы [343, 98, 484].

В последние годы таргетные иммунотерапевтические препараты, такие как ингибиторы рецептора PD-1 и его лиганда (PD-1/PD-L1), показали беспрецедентные результаты в области терапии онкологических заболеваний [55, 145]. В результате в отчете о прогрессе в борьбе с онкологическими заболеваниями за 2019 год, опубликованном Американской ассоциацией исследований рака (American Association for Cancer Research) [434], иммунотерапия наряду с хирургией, химиотерапией, лучевой и таргетной терапией была включена в число пяти основных методов лечения онкологических заболеваний.

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) в настоящее время являются важнейшим компонентом лечения различных солидных опухолей [11]. ИКТИ блокируют тормозные механизмы Т-лимфоцитов, что приводит к мощной активации иммунной системы и развитию эффективного противоопухолевого иммунного ответа [112]. Несмотря на то, что Т-клетки являются основной мишенью при терапии ИКТИ, эти препараты также реализуют свои функции благодаря активации других клеток врожденного и адаптивного звеньев

иммунитета, обеспечивая комплексное воздействие на опухоль. Изменения иммунного ответа, вызванные ИКТИ, наблюдаются внутри опухоли, а также во внутренних органах и периферической крови пациентов [112].

1.2 Сигнальный путь рецептора программируемой клеточной гибели 1 и его лиганда: роль в лечении опухолей

Сигнальный путь PD-1/PD-L1 контролирует индукцию и поддержание иммунной толерантности в микроокружении опухоли. Активность PD-1 и его лигандов PD-L1 или PD-L2 ответственна за регуляцию активации, пролиферацию и цитотоксическую секрецию Т-клеток, а также за подавление противоопухолевого имунного ответа при онкологических заболеваниях [8, 27].

PD-1 представляет собой трансмембранный белок массой 55 кДа, содержащий 288 аминокислот с внеклеточным N-концевым IgV-подобным доменом, проникающим через мембрану доменом и цитоплазматическим хвостом, расположенным на N- и C-концах соответственно, с двумя тирозиновыми основаниями [55, 282]. Этот белок, также называемый CD279, был впервые обнаружен в лишенных интерлейкина-3 (IL-3) клеточных линиях LyD9 (гемопоэтические стволовые клетки-предшественницы мышей) и 2B4-11 (Т-клеточная гибридома мышей) в 1992 году [232]. PD-1 на 15% сходен с аминокислотной последовательностью CD28, на 20% — с CTLA4 и на 13% — с индуцированным ко-стимулятором Т-клеток [127]. PD-1 является ингибитором как адаптивного, так и врожденного иммунного ответа и экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, NK-клетках, В-лимфоцитах, макрофагах, ДК и моноцитах [467]. Консервативные вышестоящие регуляторные области B и C (CR-B и COR-C) важны для экспрессии гена PD-1. В регионе CR-C имеется сайт связывания, который ассоциирован с NFATc1 (NFAT2) в единицах TCD4 и TCD8 [410]. PD-1 является репрезентативной иммуносупрессивной контрольной точкой, экспрессия которой характерна для макрофагов, В-лимфоцитах, ДК, моноцитах, опухолеспецифических активированных Т-клетках, миелоидных клетках и в

натуральных киллерах (NK-клетках) в условиях постоянного воздействия антигена [379, 326, 443].

Лиганд PD-1 (PD-L1) принадлежит к группе B7 и представляет собой трансмембранный гликопротеин типа 1 массой 33 кДа, содержащий 290 аминокислот с доменами Ig- и IgC во внеклеточной области [425]. PD-L1 обычно экспрессируется макрофагами, некоторыми активированными Т-клетками и В-клетками, дендритными и некоторыми эпителиальными клетками, особенно при воспалительных реакциях [452]. Кроме того, PD-L1 экспрессируется опухолевыми клетками в рамках адаптивного иммунного механизма, позволяющего им ускользать от противоопухолевого ответа [379, 215, 495]. PD-L1 считается связанным с CD8-положительными Т-клетками, продуцирующими цитокины Th1 и другие химические факторы, а также интерфероны и специфические факторы экспрессии генов [330].

Было продемонстрировано, что интерферон-гамма (IFN-γ) вызывает активацию PD-L1 в опухолевых клетках при раке яичников и таким образом способствует прогрессированию заболевания. Напротив, ингибирование рецептора IFN-γ 1 типа может снижать экспрессию PD-L1 в моделях острого миелолейкоза у мышей посредством MEK/регулируемой внеклеточными сигналами киназы (ERK) и MYD88/TRAF6 [216]. IFN-γ индуцирует изоформу-2 протеинкиназы D (PKD2), которая важна для регуляции активности PD-L1. Ингибирование активности PKD2 тормозит экспрессию PD-L1 и способствует мощному противоопухолевому иммунному ответу. NK-клетки секретируют IFN-γ через пути янус-киназ JAK1, JAK2 и преобразователя сигнала и активатора транскрипции 1 (STAT1), увеличивая экспрессию PD-L1 на поверхности опухолевых клеток [236]. Исследования на клетках меланомы показали, что IFN-γ, секретируемый Т-клетками по пути JAK1/JAK2-STAT1/STAT2/STAT3-IRF1, может регулировать экспрессию PD-L1. Т- и NK-клетки, по-видимому, секретируют IFN-γ, который индуцирует экспрессию PD-L1 на поверхности клеток-мишеней, включая опухолевые клетки [235]. Таким образом, PD-L1 действует в опухолевых клетках как проонкогенный фактор посредством связывания с их рецепторами и активации

сигнальных путей, влияющих на пролиферацию и выживание [470]. Кроме того, было показано, что PD-L1 оказывает неиммунное пролиферативное действие на различные типы опухолевых клеток. Например, PD-L1 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход и обеспечивает фенотип, подобный стволовым клеткам, в клетках рака почки, что указывает на связь внутреннего сигнального каскада PD-L1 и прогрессирования данного онкологического заболевания [67].

В настоящее время механизмы иммунотерапии антителами против PD-1/PD-L1 изучены достаточно глубоко [318, 329]. В целом, контрольные точки иммунитета, ингибирующие ось PD-1/PD-L1, подавляют опосредованную Т-клеточными рецепторами цитотоксичность и пролиферацию CD8+ Т-клеток путем взаимодействия с лигандом PD-L1, предотвращая тем самым иммуногенную гибель опухолевых клеток и реализацию иммунного надзора [240, 87]. Недавние исследования показали, что после активации лигандом PD-L1 PD-1 фосфорилируется протеин-тирозинкиназой Lck для рекрутирования тирозинфосфатазы Shp2 (фосфатаза, гомологичная Src 2) и последующего дефосфорилирования TCR и CD28, что в свою очередь приводит к ингибированию сигнальных путей, ассоциированных с Т-клетками [328, 489]. Когда на этот каскад воздействуют ингибиторы PD-1/PD-L1, внутримембранный домен PD1 не фосфорилируется протеин-тирозинкиназой (Lck), что приводит к невозможности рекрутирования клетками Shp2. Дефосфорилирование TCR и CD28 также блокируется, что в конечном итоге стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток и обеспечивает реализацию их иммунной функции [448, 483]. Интересно, что некоторые опухолевые клетки также экспрессируют собственный белок PD-1, что способствует возникновению и прогрессированию опухолей независимо от работы адаптивного иммунитета организма-хозяина. ИКТИ, направленные против PD-1, также могут блокировать связывание собственного PD-1 и его лиганда PD-L1, подавляя рост опухоли [85, 494].

Отдельным механизмом ускользания клеток опухоли от иммунной защиты является утрата способности презентировать опухолевые антигены, чтобы избежать распознавания цитотоксическими Т-клетками и АПК [254]. Рядом

исследователей показано, что главный комплекс гистосовместимости I и II класса (MHC-I и MHC-II) необходим для презентации опухолевого антигена и осуществления иммунного надзора [206, 214, 86]. Однако связь между наличием этого биомаркера и клинической эффективностью лечения неоднозначна и варьирует при различных типах опухолей [134].

Несмотря на значительную эффективность ингибиторов PD-1/PD-L1 при лечении многих опухолей, остаются такие проблемы, как наличие или развитие лекарственной устойчивости, а также специфических для данного вида терапии иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ). [411]. Активация естественной противоопухолевой защитной функции иммунной системы при использовании ИКТИ неизбежно приводит к развитию иоНЯ за счет иммуноопосредованных нарушений в нормальных тканях организма [219]. Следовательно, одним из путей улучшения результатов лечения с использованием ИКТИ является накопление и анализ данных о спектре и тяжести иоНЯ при лечении опухолей различных локализаций [1, 30, 52,12, 24, 29, 41, 42, 45, 20, 48, 22].

1.3 Результаты основных клинических исследований эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета при солидных опухолях

1.3.1 Меланома

В многоцентровом двойном слепом исследовании CheckMate 066 III фазы 418 пациентов с ранее нелеченной неоперабельной меланомой III-IV стадии с диким типом мутации BRAF были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения ниволумабом в дозировке 3 мг/кг каждые 2 нед. или дакарбазином (1000 мг/м^2) каждые 3 нед. Пятилетние показатели ОВ составили 39% для ниволумаба и 17% для дакарбазина, а ВБП – 28% против 3% в пользу ниволумаба [199].

Сравнение монотерапии ниволумабом и комбинации ниволумаба и ипилимумаба проведено в исследовании CheckMate 067: 945 ранее нелеченных пациентов с неоперабельной меланомой III–IV стадии были рандомизированы в

группы только ниволумаба, ниволумаба в комбинации с ипилимумабом и только ипилимумаба. Медиана ВБП составила 11,5 мес. (95% ДИ, 8,9–16,7) при использовании комбинации против 2,9 мес. (95% ДИ, 2,8–3,4) при использовании ипилимумаба и 6,9 мес. (95% ДИ, 4,3–9,5) при использовании только ниволумаба. При минимальном сроке наблюдения 48 мес. медиана ОВ в группе комбинации не была достигнута (95% ДИ 38,2 - NE), составила 36,9 мес. (28,3 - NE) в группе ниволумаба и 19,9 мес. (16,9–24,6) в группе ипилимумаба. Авторы сделали вывод, что двойная терапия ИКТИ способствует значительному улучшению ОВ и ВБП по сравнению с монотерапией ниволумабом [141]. Эти данные были подтверждены в исследовании CheckMate 069, где медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп (коэффициент риска 0,74, 95% ДИ 0,43–1,26; p=0,26) при медиане наблюдения 24,5 мес., при этом ОВ в течение 2 лет составила 63,8% (95% ДИ 53,3–72,6) при использовании комбинации ниволумаба и ипилимумаба против 53,6% (95% ДИ 38,1–66,8) в группе только ипилимумаба [142].

В таблице 1 представлены результаты РКИ эффективности использования ИКТИ при метастатической и местно-распространенной меланоме.

Таблица 1 - Рандомизированные исследования эффективности применения ИКТИ при метастатической и местно-распространенной меланоме

Название исследования/ автор	Схема лечения	Показания	Фаза исследования	Число пациентов	Эффективность	Контроль заболевания	Медиана ВБП (мес)	Медиана ОВ (мес)
CheckMate 067 [250]	Ниволумаб + Ипилимумаб	Метастатическая меланома (BRAF+/-)	III	945	58% (полный/частичный ответ)	5-летняя ВБП: 36%; 6-летняя ОВ: 56%	не была достигнута (более 120 мес)	72,1
	Ниволумаб (моно)		III		44%	5-летняя ВБП: 29%; 6-летняя ОВ: 50%	49,4	36,9
	Ипилимумаб (моно)		III		19%	5-летняя ВБП: 8%; 6-летняя ОВ: 26%	21,9	19,9
CheckMate 066 [199]	Ниволумаб	Метастатическая меланома (BRAF дикий тип)	III	418	40%	5-летняя ВБП: 39%	5,1	37,5
	Дакарбазин		III		13,9%	5-летняя ВБП: 17%	2,2	11,2
DREAMseq [139]	Иммунотерапия → Таргетная терапия (BRAF-мутация)	Метастатическая меланома с BRAF-мутацией	III	265	ЧОО: 46% (старт с ИКТ) vs 41% (старт с таргетной)	3-летняя ОВ: 62% (старт с ИКТ) vs 39% (старт с таргетной)	18,6 vs 9,7	

Продолжение таблицы 1

MIRACULUM [314]	Пролголимаб (моно) - Пролголимаб (1 мг/кг каждые 2 нед)	Метаст-атическая или нерезекта-бельная меланома	II	126 (63/63)	38,1%	3-х летняя ОВ пациентов, получавших пролголимаб в дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 нед, составила 43,1%, медиана ОВ составила 26,1 мес. (95% ДИ, 18,3 – не достигнута) ОВ у пациентов, получавших пролголимаб в первой линии терапии, составила 55%, медиана ОВ не была достигнута (95% ДИ, 23,2 – НД)	8,8	26,1
FORA [56]	Пролголимаб	Метаста-тическая или нерезекта-бельная меланома		700	ЧОО 42%		8	32
LEAP-004 [355]	Ленватиниб + Пембролизумаб	Резистентная метаста-тическая меланома после PD-1/PD-L1 ингибитора	II	103	ЧОО 21,4% (ПО - 2,9%/ ЧО 19%)		4,2	14

Продолжение таблицы 1

F.Kryukov с соавт. (2024) [72]	BCD-145 (нурулимаб)	Метастатическая или нерезектабельная меланома	I	добавить	н/д	н/д	н/д	н/д
FLAT [53, 73]	пролголимаб 1 мг/кг 1 раз в 1 нед и фиксированная доза 250 мг 1 раз в 3 нед	Метастатическая меланома	III	добавить	32,8% (95%ДИ 21,3-46,0) vs 33,3% (95%ДИ 24,8%-42,8%)	н/д	н/д	н/д
OpACIN-neo (2019) [415]	ИпилимумаБ3мг/кг +ниволумаб 1мг/кг каждые 3 нед 2 дозы vs Ипилимумаб1мг/кг +ниволумаб 3мг/кг каждые 3 нед 2 дозы vs ИпилимумаБ3мг/кг каждые 3 нед 2 дозы далее ниволумаб 1мг/кг каждые 2 нед	Стадия III, местно-распространённая меланома (неоадъювант)		30 30 26	pCR 47% 57% 23%			

Продолжение таблицы 1

PRADO (2021–2023) [224]		Стадия III, местно-распрост-ранённая меланома (неоадъю-вант)		99	pCR 72% (60 (61%) с выраженным патоморфологическим ответом и 11 (11%) с частичным (>10 – ≤50% жизнеспособной опухолевой ткани			
SWOG S1801 (2022) [293]		Резекта-бельная стадия III–IVB меланома (нео- и адъювант)		НАТ (154) АТ (159)	pCR 21%			pCR 21% 2лет выживаемость 72% vs 49% пембро только после операции

Продолжение таблицы 1

Д.О. Юрлов с соавт. (2022) [28]	Пролголимаб	Меланома кожи 3 ст.	добавить	добавить	ОО 18,75%, стабили-зация процесса 75%, прогрес-сирование заболевания 6,25%			
Примечание: н/д – нет данных								

Наконец, в открытом многоцентровом исследовании 2 фазы CheckMate 204 участвовали пациенты с метастазами меланомы в головном мозге (0,5–3,0 см в диаметре). Выживаемость без внутричерепного прогрессирования в течение 3 лет в группе А (101 бессимптомный пациент) составила 54,1% (95% ДИ 42,7–64,1) при ОВ 71,9% (61,8–79,8). В группе из 18 пациентов с симптомными метастазами эти показатели составили 18,9% (95% ДИ 4,6–40,5) и 36,6% (14,0–59,8), соответственно. Авторы сделали вывод об эффективности ниволумаба при лечении пациентов с метастазами меланомы в головном мозге [259].

1.3.2 Рак толстой кишки

Наибольшую эффективность применение иммунотерапии демонстрирует в подгруппе пациентов с MSI-H/dMMR колоректальным раком.

Исследование NICHE – одно из первых клинических исследований неоадъювантной иммунотерапии при раке ободочной кишки [292]. В это исследование фазы II включили пациентов с резектабельным колоректальным раком (стадии I–III), разделённых на две когорты: dMMR/MSI-H (32 пациента) и pMMR/MSS (30 пациентов). Всем участникам перед операцией проводилась краткосрочная иммунотерапия: однократная инфузия ипилимумаба 1 мг\кг и две инфузии ниволумаба 3 мг\кг с последующим оперативным лечением. Во всех опухолях dMMR был достигнут патоморфологический регресс – 100% пациентов с MSI-H имели значимый патоморфологический ответ (≤10% жизнеспособной опухоли), причём у 69% из них наблюдался полный патоморфологический ответ (pCR, отсутствие опухолевых клеток). Ни у одного пациента в когорте dMMR не было рецидива заболевания. Неблагоприятные иоНЯ 3-й степени наблюдались у 12% пациентов. При этом иоНЯ 4-й степени или неожиданных хирургических осложнений не наблюдалось [292].

Эти обнадеживающие данные послужили основанием для расширения исследования в многоцентровый проект NICHE-2 и заложили концепцию неоадъювантной иммунотерапии при раке ободочной кишки. Это многоцентровое исследование II фазы включило 111 пациентов с локально-распространённым операбельным раком ободочной кишки dMMR/MSI-H [288]. Пациенты получили неоадъювантный режим: ипилимумаб (1 мг/кг, однократно), ниволумаб (3 мг/кг, две дозы) перед операцией. Среди 111 пациентов, включенных в анализ эффективности, патологический ответ наблюдался у 109 (98%; 95% ДИ, 94–100), включая 105 (95%) с серьезным патологическим ответом (определяемым как ≤10% остаточной жизнеспособной опухоли) и 75 (68%) с полным патологическим ответом (0% остаточной жизнеспособной опухоли). При медиане наблюдения 26 мес. (диапазон 9–65) ни у одного пациента не было рецидива заболевания.

Токсичность иммунотерапии была приемлемой: лишь 3% имели нежелательные явления 3–4 степени, минимально повлиявшие на сроки операции.

KEYNOTE-016 стало пилотным исследованием, продемонстрировавшим принципиальную эффективность блокады PD-1 при MSI-H/dMMR мКРР и отсутствие какого-либо значимого эффекта у MSS мКРР [327]. В исследование было включено 32 пациента (11 с MSI-H/dMMR мКРР и 21 с MSS мКРР). У пациентов MSI-H/dMMR мКРР наблюдались выраженные и длительные ответы на пембролизумаб: ЧОО составила около 40%, тогда как ни у одного пациента с MSS опухолью объективного ответа отмечено не было.

KEYNOTE-164 – многоцентровое несравнительное исследование II фазы, оценивающее монотерапию пембролизумабом у ранее леченных пациентов с MSI-H/dMMR мКРР. Дизайн включал две когорты: когорта A (61 пациент) – пациенты, получившие ≥2 предшествующие линии терапии, когорта B (63 пациента) – ≥1 предшествующая линия [356]. После медианы наблюдения 5 лет в обеих когортах получены сопоставимые результаты эффективности. В когорте A ЧОО составила 32,8%, в когорте B – 34,9%. Примечательно, что доля полных ответов была выше при использовании пембролизумаба в более ранней линии: 4,9% пациентов достигли полного ответа в когорте A против 14,3% в когорте B. Медиана ВБП оказалась выше у менее предлеченных больных (4,1 мес в когорте B против 2,3 мес в когорте A). Аналогично, медиана ОВ была лучше в когорте B (≈47 мес) по сравнению с когортой A (≈31 мес). Эти результаты подтверждают, что эффективность иммунотерапии выше при её более раннем применении.

NIPICOL – несравнительное многоцентровое исследование II фазы эффективности комбинированной иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб) у пациентов с MSI-H/dMMR мКРР, ранее получивших как минимум две линии химиотерапии. В исследование включено 57 пациентов с MSI-H/dMMR мКРР [408]. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба в предлеченной популяции продемонстрировала исключительно длительный контроль заболевания. По результатам наблюдения с медианой 34,5 мес., 3-летняя ВБП составила 70%, а 3-

летняя ОВ достигла 73%. Подавляющее большинство пациентов, достигших ответа на терапию, сохраняли ремиссию на протяжении нескольких лет.

Целью исследования CheckMate-142 было изучение эффективности ниволумаба в монорежиме, а также в комбинации с ипилимумабом или релатлимабом (ингибитор контрольной точки LAG-3) у пациентов с MSI-H/dMMR КРР. В группе из 119 пациентов, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг и ипилимумаб 1 мг/кг, при 4-летнем сроке наблюдения медиана ОВ и ВБП не была достигнута. Показатель КЗ составил 81% (95% ДИ 72 – 87) при ЧОО 65% (95% ДИ 55 – 73). Частота полных ответов составила 13%, прогрессирование было отмечено лишь у 12% пациентов. У 32% пациентов развились иоНЯ 3-4 ст. и лишь у 13% пациентов возникла необходимость отмены терапии [312].

Отдельный анализ результатов лечения 45 пациентов, получавших вышеуказанную комбинацию в первой линии терапии в рамках исследования CheckMate-142 подтвердил показатели КЗ 84% (95% ДИ 70,5 – 93,5) и ЧОО 69% (95% ДИ 53 – 82), при этом у 74% пациентов, ответивших на лечение, дальнейшее прогрессирование заболевания не отмечалось. Медианы ОВ и ВБП не были достигнуты при минимальном периоде наблюдения 24,2 мес. [195].

Анализировались результаты применения пембролизумаба в сравнении с химиотерапией при MSI-H/dMMR КРР в рамках исследования KEYNOTE-177: при длительности наблюдения 44,5 мес. медиана ОВ в группе пембролизумаба не была достигнута, медиана ВБП составила 16,5 против 8,2 мес.; ОР 0,60; 95% ДИ 0,45–0,80; p=0,0002). Частота иоНЯ 3–4 ст. в группе пембролизумаба составила 22% [344].

SAMCO-PRODIGE 54 – рандомизированное исследование II фазы, проведённое во Франции (2018–2021 гг.) в 49 центрах в популяции dMMR/MSI-H мКРР [110]. Пациенты с прогрессированием после первой линии химиотерапии рандомизировались во второй линии либо на продолжение стандартной химиотерапии по выбору врача, либо на иммунотерапию авелумабом (ингибитор PD-L1). В исследование включено 122 пациента: 61 в группу авелумаба, 61 – в контрольную группу. Несмотря на то, что медиана ВБП при использовании

авелумаба не превысила ВБП в группе химиотерапии (4,1 против 6,2 мес.) из-за раннего прогрессирования части пациентов на иммунотерапии, авелумаб демонстрировал лучшие долгосрочные результаты. К 12-му месяцу наблюдения были живы без прогрессирования 31,2% пациентов в группе авелумаба против 19,4% в группе химиотерапии; к 18 месяцам разрыв ещё увеличился: 27,4% против 9,1%. ЧОО не различалась между группами: 29,5% в группе авелумаба против 26,2% в группе химиотерапии (p=0,45). Однако ответы на лечение авелумабом оказались более продолжительными: 75,7% пациентов в группе авелумаба сохраняли эффект спустя 18 мес. против 19,1% в группе химиотерапии. Кроме того, иммунотерапия значительно лучше переносилась: тяжёлые (≥3 степени) НЯ отмечены у 32% больных против 53% в группе химиотерапии [110].

Результаты клинических исследований использования ИКТИ у пациентов с раком толстой кишки представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты клинических исследований применения ИКТИ у пациентов с раком толстой кишки

Исследование	Препарат	Количество пациентов	ЧОО	ВБП, мес	ОВ
KEYNOTE-016 [327]	Пембролизумаб	32 (11 MSI-H, 21 MSS)	40% (MSI-H)	не достигнута (MSI-H)	не достигнута
KEYNOTE-164 [356]	Пембролизумаб	124	32–35%	2,3–4,1	31–47 мес
CheckMate-142 [312]	Ниволумаб ± Ипилимумаб	238 (74+119+45)	34–69%	6,6 – не достигнута	не достигнута
NIPICOL [408]	Ниволумаб + Ипилимумаб	57	60–65%	3-летняя ~70%	3-летняя ~73%
SAMCO-PRODIGE 54 [110]	Авелумаб vs XT	122	29,5% vs 26.2%	4,1 vs 6,2	-
KEYNOTE-177 [344]	Пембролизумаб vs XT	307	44% vs 33%	16,5 vs 8,2	не достигнута (кроссовер)

Примечание: XT – химиотерапия, ОВ – общая выживаемость, ЧОО – частота объекивного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования

1.3.3 Рак желудка

Одним из первых исследований, изучавших применение иммунотерапии в неоадъювантном режиме при раке желудка, стало французское мультицентровое исследование фазы II (GERCOR) [291]. В исследование были включены 32 пациента с местно-распространённой резектабельной аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода (ГЭП) с MSI-H/dMMR. Пациентам проводили неоадъювантную иммунотерапию: ниволумаб 240 мг каждые 2 нед (6 введений) в комбинации с низкодозовым ипилимумабом 1 мг/кг каждые 6 недель (2 введения). После радикальной гастрэктомии пациенты получали адъювантный ниволумаб (480 мг каждые 4 нед.) в течение года. Исследование достигло своей цели по основной точке – показатель pCR составил 59% (17 из 29 оперированных пациентов), что значительно превышает порог 20%, заложенный в дизайне. Ещё у 4 пациентов отмечена почти полная регрессия (<10% остаточной опухоли), таким образом суммарно полный или почти полный патоморфоз был достигнут у 79% пациентов. Эти впечатляющие результаты свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной иммунотерапии у MSI-H подтипа рака желудка. При медиане наблюдения 15 мес. большинство пациентов с pCR оставались без признаков болезни, что породило дискуссию о возможности стратегии «watch and wait» без операции у отдельных пациентов с полным ответом [291].

Международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы III KEYNOTE-585 изучало эффективность добавления иммунотерапии к периоперационной химиотерапии. Стандартная периоперационная химиотерапия (неоадъювантно и адъювантно; схемы на основе цисплатина/фторпиримидинов или режим FLOT) была проведена 804 пациентами при рандомизации 1:1 в основную группу против плацебо. Добавление пембролизумаба привело к значимому росту pCR. В основной когорте (химиотерапия на основе цисплатина) pCR достигнут у 13,4% пациентов против лишь 2,0% в контрольной группе (p<0,00001). Таким образом, неоадъювантная иммунотерапия достоверно увеличила долю полных патоморфологических регрессий. Однако промежуточный

анализ не подтвердил статистически значимого улучшения выживаемости. Медиана ВБП в группе пембролизумаба составила 44,4 мес. против 25,3 мес. в группе плацебо (HR 0,81), но при установленном многомерном пороге значимости разница не достигла статистической значимости (p=0,0198, при требуемом более строгом уровне). На момент публикации наблюдалась тенденция к улучшению ОВ в основной группе (медиана 71,8 против 55,7 мес., HR 0,86), однако данные были незрелыми и достоверное превосходство пембролизумаба по ОВ не достигнуто [283].

Международное рандомизированное исследование фазы II O-6 EORTC 1707 VESTIGE изучало эффективность добавления адъювантной иммунотерапии у пациентов высокого риска. Был включен 191 пациент с аденокарциномой желудка или ГЭП, у которых после неоадъювантной химиотерапии и радикальной резекции выявлены факторы высокого риска рецидива: *yp*N+ (поражение лимфоузлов в резецированном препарате) и/или R1-резекция (микроскопически позитивный край). Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы иммунотерапии (ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 6 нед. в течение 1 года) и стандартной адъювантной химиотерапии. В июне 2022 г. после включения 191 из запланированных 240 пациентов независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал досрочно прекратить набор из-за отсутствия признаков эффективности. Финальный анализ подтвердил отсутствие пользы от иммунотерапии в этой группе высокого риска. Медиана ВБП составила 11,4 мес. в группе ниволумаб+ипилимумаб против 20,8 мес. в группе химиотерапии (HR = 1,55; одностороннее p = 0,99). Годичная ВБП также была значительно ниже на иммунотерапии (47,1% против 64,0%). Различий по профилю токсичности или частоте преждевременного прекращения лечения между группами не отмечено [315].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III ATTRACTION-5 было включено 755 пациентов с резецированной (D2-лимфодиссекция) аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода стадии III. После радикальной операции все

пациенты получили стандартную адъювантную химиотерапию (капецитабин + оксалиплатин или S-1). Экспериментальная группа получала дополнительно ниволумаб 360 мг каждые 3 нед., а контрольная – плацебо в течение одного года адъювантной терапии. Добавление ниволумаба не улучшило результаты адъювантного лечения. Через 3 года наблюдения годичная ВБП составила 68,4% в группе ниволумаба против 65,3% в группе плацебо (различие статистически незначимо. Нежелательные явления, связанные с лечением, отмечены у 366 (99%) из 371 пациента в группе ниволумаба и у 364 (98%) из 374 пациентов в группе плацебо. Прекращение лечения из-за нежелательных явлений чаще происходило в группе ниволумаба (34 [9%] из 371 пациента), чем в группе плацебо (13 [4%] из 374 пациентов). Наиболее распространенными НЯ, связанными с лечением, были снижение аппетита, тошнота, диарея, нейтропения и периферическая сенсорная нейропатия [82].

В многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы CheckMate 649 был включен 1581 пациент с ранее нелеченным метастатическим или нерезектабельным HER2-негативным раком желудка, гастроэзофагеального соединения или пищевода. Пациенты рандомизировались в группы ниволумаба в комбинации с химиотерапией (FOLFOX или CapeOX) против группы только химиотерапии; стратификация проводилась по экспрессии PD-L1 (CPS ≥ 5 для основного анализа). Комбинация ниволумаба с химиотерапией достоверно улучшила выживаемость. У пациентов с PD-L1 CPS ≥5 медиана ОВ составила 14,4 мес. против 11,1 мес. на одной химиотерапии (ОШ=0,71; p<0,0001). Медиана ВБП улучшилась до 7,7 мес. против 6,1 мес. (ОШ=0,68; p<0,0001). Положительный эффект отмечен и в широкой популяции (CPS ≥1 и все рандомизированные). Частота объективного ответа была выше в группе ниволумаба (60% против 45% на химиотерапии). Профиль токсичности комбинации был сопоставим с химиотерапией. Частота НЯ 3–4 степени была выше при добавлении ниволумаба (59% пациентов) против группы химиотерапии (44%). Иммуноопосредованные НЯ (например, эндокринопатии, кожные реакции) были в основном 1–2 степени [191].

В рандомизированное контролируемое исследование III фазы KEYNOTE-062 включены 763 пациента с впервые диагностированной метастатической/нерезектабельной аденокарциномой желудка/ГЭ-соединения. Пациенты распределены в три группы: пембролизумаб в монотерапии, пембролизумаб + химиотерапия (цисплатин + 5-ФУ/капецитабин) и только химиотерапия. Комбинированная группа была плацебо-контролируемой для сохранения частичного ослепления. Пембролизумаб в монотерапии не уступал химиотерапии по ОВ в популяции CPS ≥1: медиана ОВ 10,6 против 11,1 мес., но не превзошёл ее статистически (p=0,42 двустороннее). У пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (CPS ≥10) наблюдалась тенденция к повышению ОВ на пембролизумабе (17,4 против 10,8 мес., ОШ=0,69). Добавление пембролизумаба к химиотерапии не дало значимого улучшения ОВ по сравнению с одной химиотерапией: в группе CPS ≥1 ОВ 12,5 против 11,1 мес. ВБП также не улучшилась статистически (6,9 против 6,4 мес.). ЧОО в группе химиотерапии составила 36–40%, при добавлении пембролизумаба – около 45–50% (различие незначимо), при монотерапии пембролизумабом ЧОО была ниже (15%), хотя ответы были более длительными. Пембролизумаб в монорежиме переносился значительно лучше, чем химиотерапия: НЯ 3–5 степени отмечены лишь у 17% пациентов на пембролизумабе против 69% на химиотерапии. В комбинации частота тяжелых НЯ была сопоставима (73% против 69%) [176].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы в Китае (ORIENT-16) было включено 650 пациентов с метастатическим или местно-распространенным нерезектабельным раком желудка/ГЭ-соединения без HER2, ранее не получавших системной терапии. Пациенты были рандомизированы 1:1 получить либо синтилимаб (анти-PD-1) + химиотерапию (XELOX: капецитабин + оксалиплатин), либо плацебо + химиотерапию. Индукционная терапия проводилась до 6 циклов, затем пациенты получали поддержку синтилимабом или плацебо. Добавление синтилимаба достоверно увеличило ОВ. В общей популяции медиана ОВ составила 15,2 мес. в группе синтилимаба против 12,3 мес. в контрольной группе (ОШ=0,77; p=0,009). В

подгруппе с CPS ≥5 медиана ОВ составила 18,4 против 12,9 мес. (ОШ=0,66; p=0,002). Частота объективного ответа возросла с 48,4% до 58,2% в общей группе (p=0,02) и особенно в группе PD-L1 CPS ≥5: ЧОО 63,6% против 49,4% в группе химиотерапии (p=0,008). Профиль токсичности комбинации синтилимаба с XELOX соответствовал ожидаемому. НЯ ≥3 степени включали тромбоцитопению (24,7% против 21,3%) и нейтропению (19,5% против 15,8%). Серьёзные НЯ возникали сопоставимо часто и в целом добавление синтилимаба не привело к непредвиденному росту токсичности [440].

В рандомизированном многоцентровом исследовании II/III фазы в Восточной Азии (ATTRACTION-4) 724 пациента были случайным образом распределены на группы лечения: 362 пациента в группу ниволумаба плюс химиотерапия и 362 пациента в группу плацебо плюс химиотерапия. В промежуточном анализе комбинация ниволумаба с химиотерапией значимо увеличила ВБП: медиана 10,5 против 8,3 мес. (ОШ=0,68; p=0,0007). Однако по итогам финального анализа улучшение общей выживаемости не достигло статистической значимости: ОВ в обеих группах оказалась близкой (ОШ=0,90; p=0,257). Вероятной причиной отсутствия разницы по ОВ считается частое последующее применение иммунопрепаратов в контрольной группе. Частота объективного ответа в группе ниволумаба была высокой (66% по промежуточным данным). Профиль безопасности соответствовал ожидаемому для сочетания химиотерапии с PD-1-блокадой. Частота серьезных НЯ не превышала таковую в группе только химиотерапии, иммуно-опосредованные эффекты (сыпь, нарушения функции щитовидной железы) встречались умеренно часто [304].

Рандомизированное открытое исследование III фазы (JAVELIN Gastric 100) оценивало поддерживающую иммунотерапию авелумабом после индукционной химиотерапии первой линии. Все пациенты изначально получали 12 недель платиносодержащей химиотерапии. Всего 805 пациентов прошли индукцию; 499 были рандомизированы в группы авелумаба (n = 249) или продолжения химиотерапии (n = 250). В общей популяции медиана ОВ после рандомизации не увеличилась при применении авелумаба по сравнению с продолжением

химиотерапии: 10,4 против 10,9 мес. (ОШ=0,91; p=0,178). В пост-хок анализе в подгруппе PD-L1 CPS ≥1 отмечена тенденция к улучшению ОВ с авелумабом (медиана 14,9 против 11,6 мес.). Поддерживающая иммунотерапия лучше переносилась, чем продолжение химиотерапии. Частота любых НЯ и тяжелых НЯ была ниже в группе авелумаба [360].

Рандомизированное открытое контролируемое исследование III фазы (KEYNOTE-061) сравнивало пембролизумаб с паклитакселом в качестве терапии второй линии. В исследование включено 592 пациента с прогрессированием рака желудка или пищеводно-желудочного перехода после платиносодержащей химиотерапии 1-й линии. Первичные анализы проводились в популяции опухолей с PD-L1 CPS ≥1 (395 пациентов). Пациенты получали либо пембролизумаб 200 мг каждые 3 нед. (до 35 циклов), либо еженедельный паклитаксел. В общей PD-L1 CPS ≥1 популяции пембролизумаб не дал статистически значимого выигрыша по ОВ относительно паклитаксела. Медиана ОВ составила 9,1 мес. в группе пембролизумаба против 8,3 мес. в группе паклитаксела (ОШ=0,82; односторонний p=0,0421). Пембролизумаб существенно лучше переносился, чем паклитаксел. НЯ 3–5 степени возникли у 14% пациентов на пембролизумабе против 35% на паклитакселе. Также общая частота любых НЯ была ниже (53% против 84%) [349].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы (ATTRACTION-2) включено 493 пациента из Японии, Южной Кореи и Тайваня с метастатическим раком желудка/ГЭО, которые получили ≥2 линий химиотерапии. Рандомизация 2:1 в пользу ниволумаба (3 мг/кг каждые 2 нед) или плацебо. Ниволумаб достоверно увеличил ОВ по сравнению с плацебо. Медиана ОВ: 5,3 мес. против 4,1 мес. в контроле (ОШ=0,62; p<0,0001). Годичная ОВ составила 27% в группе ниволумаба против 11% в группе плацебо. Медиана ВБП была короткой в обеих группах (1,6 против 1,5 мес.), при этом у части пациентов в группе ниволумаба отмечалось псевдопрогрессирование (ПсП). У 11% пациентов в группе ниволумаба отмечен объективный ответ (включая 1–2% полных ответов), тогда как в группе плацебо объективных ответов практически не было. Ниволумаб в целом хорошо переносился в данной популяции. Частота НЯ 3–

4 степени была лишь немногим выше чем в группе плацебо. По данным 2-летнего анализа, серьезные токсические эффекты, связанные с лечением, отмечены у 11% пациентов в группе ниволумаба и 7% в группе плацебо [304].

Несколько позже были представлены результаты схожего по дизайну исследования 2 фазы KEYNOTE-059: было показано, что применение пембролизумаба позволяет достичь у получавших ранее не менее 2 линий терапии пациентов показателя ЧОО 11,6% (95% ДИ 8,0-16,1), а при наличии PD-L1-положительного статуса опухоли ЧОО достигла 15,5% (95% ДИ 10,1-22,4). НЯ 3-5 ст. были отмечены у 17,8% пациентов [421].

Результаты клинических исследований использования ИКТИ при раке желудка представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Результаты клинических исследований применения ИКТИ при раке желудка

Исследование	Препараты	Линия	PD-L1 (CPS)	ОВ	ВБП	ЧОО
CheckMate 649 [191]	Ниволумаб + химиотерапия	1	≥5 (основной анализ)	14,4 vs 11,1	7,7 vs 6,1	60% vs 45%
KEYNOTE-062 [176]	Пембролизумаб ± химиотерапия	1	≥1	10,6 vs 11,1	6,9 vs 6,4	15% (моно) / 50% (комбо)
ORIENT-16 [440]	Синтилимаб + XELOX	1	≥5	18,4 vs 12,9	7,7 vs 5,8	63,6% vs 49,4%
ATTRACTION-4 [304]	Ниволумаб + химиотерапия	1	Не отбирался	12,3 vs 12,3	10,5 vs 8,3	66%
JAVELIN Gastric 100 [360]	Авелумаб (поддержка)	1	≥1 (пост-хок)	14,9 vs 11,6	3 vs 5	13,3% vs 14,4%
KEYNOTE-061 [349]	Пембролизумаб vs паклитаксел	2	≥1	9,1 vs 8,3	1,5 vs 4,1	16,3% vs 13,6%
ATTRACTION-2 [304]	Ниволумаб vs плацебо	3	Не отбирался	5,3 vs 4,1	1,6 vs 1,5	11%
KEYNOTE-059 [421]	Пембролизумаб (моно)	3	≥1	5,6	—	11,6%

1.3.4 Гепатоцеллюлярный рак

Первый опыт применения иммунотерапии был опубликован B. Sangro и соавт. в 2013 году. Открытое пилотное исследование (фаза II) изучало применение анти-CTLA-4 антитела тремелимумаба у 20 пациентов с распространенным ГЦК на фоне вирусного гепатита С. Тремелимумаб в дозе 15 мг/кг внутривенно каждые 90 дней вводился до прогрессирования опухоли или тяжелой токсичности. У 43% наблюдалось изменение функции печени (класс В по Child-Pugh). В процессе лечения был зафиксирован хороший профиль безопасности, у некоторых пациентов наблюдалось временное, хотя и интенсивное повышение трансаминаз после первой дозы, но не после последующих циклов. Частичный ответ достигнут у 3 из 17 оцененных пациентов (17,6%), общий контроль болезни составил 76%. Медиана времени до прогрессирования – 6,5 мес. Кроме того, у ряда пациентов снижалась вирусная нагрузка HCV и усиливался противовирусный иммунитет [66].

В 2018 году представлены результаты открытого многоцентрового исследования II фазы KEYNOTE-224. Пациенты с прогрессированием после сорафениба (n=104) получили пембролизумаб (антитело PD-1) 200 мг каждые 3 нед. Подтвержденный объективный ответ достигнут у 18 пациентов (17%), включая 1 полный ответ. Стабилизация заболевания отмечена в 44% случаев. НЯ, связанные с лечением, наблюдались у 76 (73%) из 104 пациентов, из которых у 16 (15%) пациентов они были серьезными. События 3-й степени, связанные с лечением, были зарегистрированы у 25 (24%) из 104 пациентов [337].

В 2020 году были опубликованы результаты многоцентрового исследования фазы I/II CheckMate 040. Целью исследования стала оценка эффективности и безопасности комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов с прогрессирующей ГЦК, ранее получавших лечение сорафенибом. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы ниволумаба 1 мг/кг плюс ипилимумаба 3 мг/кг, вводимых каждые 3 нед. (4 дозы), а затем ниволумаба 240 мг каждые 2 нед. (группа А); ниволумаба 3 мг/кг плюс ипилимумаба 1 мг/кг, вводимых каждые 3 нед. (4 дозы), а затем ниволумаба 240 мг каждые 2 нед. (группа В); или

ниволумаба 3 мг/кг каждые 2 нед. плюс ипилимумаба 1 мг/кг каждые 6 недель (группа С). Всего было рандомизировано 148 пациентов (50 в группу А и по 49 в группы В и С). Уровень объективного ответа составил 32% (95% ДИ, 20% -47%) в группе А, 27% (95% ДИ, 15% -41%) в группе В и 29% (95% ДИ, 17% -43%) в группе С. Медианная (диапазон) продолжительность ответа не была достигнута (8,3-33,7+) в группе А и составила 15,2 мес. (4,2-29,9+) в группе В и 21,7 мес. (2,8-32,7+) в группе С. НЯ любой степени, связанные с лечением, были зарегистрированы у 46 из 49 пациентов (94%) в группе А, 35 из 49 пациентов (71%) в группе В и 38 из 48 пациентов (79%) в группе С; была 1 смерть, связанная с лечением (группа А; пневмонит) [175].

В исследовании I-II фазы CheckMate 040 проводилась оценка безопасности и эффективности ниволумаба у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком. Показатель ЧОО составил 20% (95% ДИ 15–26) у пациентов, получавших ниволумаб в дозировке 3 мг/кг на этапе клинического расширения [298]. В последующем исследовании 3 фазы CheckMate 459 было проведено сравнение эффективности ниволумаба и сорафениба в качестве терапии первой линии у 743 пациентов с неоперабельным ГЦР. Медиана ОВ составила 16,4 мес. (95% ДИ 13,9–18,4) для ниволумаба и 14,7 мес. (95% ДИ 11,9–17,2), что не позволило достичь запланированного уровня статистической значимости (p=0,075) [311].

Также в рамках исследования CheckMate 040 была изучена эффективность различных схем введения комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов, ранее получавших сорафениб. Режим ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 нед. (4 дозы), затем ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. позволил достичь ЧОО 32% (95% ДИ 20-47), при этом медиана длительности ответа достигнута не была. Связанные с лечением НЯ были при этом выявлены у 94% пациентов [175].

Также в 2020 году были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы IMbrave150. Пациенты с неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой, которые ранее не получали системного лечения, были случайным образом распределены в соотношении 2:1 для получения либо атезолизумаба плюс бевацизумаб, либо сорафениба до возникновения

неприемлемых токсических эффектов или потери клинической пользы. Были рандомизированы 336 пациентов в группу атезолизумаба–бевацизумаба и 165 пациентов в группу сорафениба. Комбинация продемонстрировала значительное преимущество по ОВ: на момент анализа медиана ОВ не достигнута в группе атезолизумаб+бевацизумаб против 13,2 мес. в группе сорафениба (ОШ=0,58; p<0,001). Медиана ВБП в группе комбинации также оказалась статистически значимо выше: 6,8 против 4,3 мес. (ОШ 0,59; p<0,001). Частота объективного ответа по RECIST 1.1 составила 27% против 12%. НЯ 3 или 4 степени наблюдались у 56,5% из 329 пациентов, получивших хотя бы одну дозу атезолизумаба–бевацизумаба, и у 55,1% из 156 пациентов, получивших хотя бы одну дозу сорафениба. Гипертензия 3 или 4 степени наблюдалась у 15,2% пациентов в группе атезолизумаба–бевацизумаба; другие токсические эффекты высокой степени наблюдались редко [103].

В 2021 году были опубликованы результаты рандомизированного исследования II/III фазы ORIENT-32. Пациенты с нерезектабельным ГЦК (преимущественно HBV-ассоциированным) без предшествующей терапии (n=541) получили синтилимаб (анти-PD-1) + биоаналог бевацизумаба (IBI305) либо сорафениб. На момент окончания сбора данных (15 августа 2020 г.) медиана наблюдения составила 10,0 мес. (межквартильный размах 8,5–11,7) в группе синтилимаба–бевацизумаба и 10,0 мес. (8,4–11,7) в группе сорафениба. Пациенты в группе биоаналога синтилимаба–бевацизумаба имели значительно более длительную медиану ВБП (4,6 мес.), чем пациенты в группе сорафениба (2,8 мес.), ОШ 0,56, p<0,0001). В первом промежуточном анализе ОВ биоаналог синтилимаба–бевацизумаба показал значительно более длительную выживаемость, чем сорафениб (медиана не достигнута по сравнению с 10,4 мес.; ОШ 0,57, p<0,0001). Наиболее распространенными НЯ 3–4 степени, возникшими во время лечения, были гипертония (55 [14%] из 380 пациентов в группе биоаналога синтилимаба–бевацизумаба по сравнению с 11 [6%] из 185 пациентов в группе сорафениба) и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (ни одного по сравнению с 22 [12%]). У 123 (32%) пациентов в группе биоаналога синтилимаба–

бевацизумаба и у 36 (19%) пациентов в группе сорафениба наблюдались серьезные НЯ [439].

В 2022 г. представлены результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы CheckMate 459. В исследование включено 743 пациента с распространенной ГЦК, ранее не получавших системного лечения. Пациенты были рандомизированы по группам лечения (ниволумаб, n=371; сорафениб, n=372). Медиана ОВ составила 16,4 мес. в группе ниволумаба против 14,7 мес. в группе сорафениба (ОШ 0,85; p = 0,075). Первичная конечная точка по ОВ не достигла статистической значимости (необходимый порог p<0,0419 не пройден). Наиболее распространенными НЯ 3-й степени или выше, связанными с лечением, были ладонно-подошвенная эритродизестезия (1 [<1%] из 367 пациентов в группе ниволумаба против 52 [14%] пациентов в группе сорафениба), повышение аспартатаминотрансферазы (22 [6%] против 13 [4%]) и гипертония (0 против 26 [7%]). Серьезные побочные эффекты, связанные с лечением, были зарегистрированы у 43 (12%) пациентов, получавших ниволумаб, и 39 (11%) пациентов, получавших сорафениб [311].

В 2022 г. также были представлены результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы HIMALAYA. Пациенты с нерезектабельным ГЦК без предшествующей терапии (n=1171) разделены на 3 группы: STRIDE–режим (одно введение тремелимумаба 300 мг + поддержка дурвалумабом 1500 мг q4w), монотерапия дурвалумабом или сорафениб. Режим STRIDE достоверно улучшил ОВ по сравнению с группой сорафениба: медиана ОВ составила 16,4 против 13,8 мес.; ОШ 0,78; p = 0,0035. 3-летняя выживаемость составила 30% в группе STRIDE против 20% в группе сорафениба. Дурвалумаб в монотерапии не уступил сорафенибу. Медиана ВБП существенно не отличалась во всех трех группах. НЯ 3/4 степени, возникшие во время лечения, наблюдались у 50,5% пациентов в режиме STRIDE, у 37,1% в группе дурвалумаба и у 52,4% в группе сорафениба [466].

Кроме того, в 2022 г. Marron и соавт. представили первые результаты применения ИКТИ в неоадъювантном режиме. Пациенты с резектабельным ГЦК

(стадии I–III, n=21) получили 2 дозы цемиплимаба (анти-PD-1) с интервалом 3 нед. перед операцией, затем продолжили до 8 доз послеоперационно. Успешно прооперированы после неоадъювантной терапии 20 из 21 пациента. Патоморфоз ≥70% некроза опухоли достигнут у 4 (20%) пациентов, частичный регресс по КТ – у 3 (15%) пациентов**.** У 20 (95%) пациентов наблюдалось НЯ любой степени, возникшее во время лечения, в на этапе неоадъювантного лечения. Наиболее частыми НЯ были повышение АСТ (у четырех пациентов), повышение КФК крови (у трех), запор (у трех) и усталость (у трех). У семи пациентов наблюдались НЯ 3 степени, включая повышение КФК крови (у двух пациентов) и гипоальбуминемию (у одного). Событий 4 или 5 степени не наблюдалось. У одного пациента развился пневмонит, что привело к задержке операции на 2 нед [285].

В азиатском исследовании III фазы KEYNOTE-394 453 пациента с распространенной ГЦК после прогрессирования на сорафенибе были рандомизированы 2:1 в группы пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 нед. против плацебо. Медиана ОВ была достоверно выше в группе пембролизумаба: 14,6 против 13,0 мес., ОШ 0,79; p = 0,0180. Медиана ВБП также выше в группе пембролизумаба: 2,6 против 2,3 мес.; ОШ 0,74; p = 0,0032. Объективный ответ достигнут у 12,7% против 1,3% в группе плацебо (p<0,0001). Токсичность соответствовала предыдущим данным: НЯ ≥III ст. у 13,3% в группе пембролизумаба против 5,9% в группе плацебо [342].

В 2023 г. были представлены результаты рандомизированного открытого международного исследования III фазы CARES-310. Медиана ВБП была значительно улучшена при использовании камрелизумаба–ривоцераниба по сравнению с сорафенибом (5,6 мес. по сравнению с 3,7 мес., ОШ 0,52 односторонний p<0,0001). Медиана ОВ была значительно увеличена при использовании камрелизумаба–ривоцераниба по сравнению с сорафенибом (22,1 мес. по сравнению с 15,2 мес.; ОШ 0,62; односторонний p<0,0001). Наиболее распространенными НЯ 3 или 4 степени, связанными с лечением, были гипертония (102 [38%] из 272 пациентов в группе камрелизумаба–ривоцераниба по сравнению с 40 [15%] из 269 пациентов в группе сорафениба), синдром ладонно-подошвенной

эритродизестезии (33 [12%] по сравнению с 41 [15%]), повышение АСТ (45 [17%] по сравнению с 14 [5%]) и повышение АЛТ (35 [13%] по сравнению с восемью [3%]). Серьезные НЯ, связанные с лечением, были зарегистрированы у 66 (24%) пациентов в группе камрелизумаба–ривоцераниба и 16 (6%) в группе сорафениба [121].

В 2023 г. представлены результаты открытого, многоцентрового исследования III фазы IMbrave050: 668 пациентов с высоким риском рецидива после радикальной резекции или абляции печени (макрососудистая инвазия, множественные очаги и т.д.) рандомизированы в группы атезолизумаба 1200 мг + бевацизумаб 15 мг/кг (каждые 3 нед. в течение 1 года) и наблюдения. Адъювантная иммунотерапия достоверно увеличила медиану выживаемости без рецидива: на момент промежуточного анализа медианы не достигнуты ни в одной группе, однако риск рецидива снизился на 28% (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,53–0,98; p = 0,012). Однолетняя ВБП составила 79% в группе комбинации против 66% в группе наблюдения. Частота НЯ ≥III ст. выше в группе терапии (41% против 13%), в основном за счет гипертензии и повышений АЛТ/АСТ; летальность, связанная с лечением, составила 0,6%. IMbrave050 стало первым успешным исследованием III фазы по применению адъювантной терапии у пациентов с ГЦК высокого риска после операции [104].

В таблице 4 представлены результаты основных исследований по эффективности применения ИКТИ у пациентов с ГЦР.

Таблица 4 - Результаты исследований по эффективности применения ИКТИ у пациентов с ГЦР

Исследование/ Автор	Фаза	Режим терапии	Линия терапии	Кол-во пациентов	Объек-тивный ответ (ORR), %	Медиана ОВ, мес
B. Sangro с соавт. [66]	II	Тремелимумаб	≥2 линия	20	17,6	–
KEYNOTE-224 [337]	II	Пембролизумаб	≥2 линия	104	17	–
CheckMate-040 [175]	I/II	Ниволумаб	≥2 линия	262	15–17	15

Продолжение таблицы 4

IMbrave150 [103]	III	Атезолизумаб + бевацизумаб	1-я линия	501	27	не достигнута (>13,2)
ORIENT-32 [439]	II/III	Синтилимаб + биоаналог бевацизумаба	1-я линия	571	25	не достигнута (>10,4)
CheckMate-459 [311]	III	Ниволумаб vs сорафениб	1-я линия	743	15	16,4
HIMALAYA [466]	III	Тремелимумаб + дурвалумаб	1-я линия	1171	20	16,4
T.U. Marron с соавт. [285]	II	Цемиплимаб (анти-PD-1), неоадъювантно	Неоадъювантная	21	20	–
KEYNOTE-394 [342]	III	Пембролизумаб	≥2 линия	453	12,7	14,6
CARES-310 [121]	III	Камрелизумаб (анти-PD-1) + ривоцераниб (ингибитор VEGFR)	1-я линия	543	25	22,1
IMbrave050 [104]	III	Атезолизумаб + бевацизумаб	Адъювантная	668	–	Не достигнута (риск рецидива снижен на 28%)

Целью клинического исследования 3 фазы KEYNOTE-240 было сравнение пембролизумаба с плацебо у пациентов, получавших ранее сорафениб. Медиана ОВ составила 13,9 мес. (95% ДИ 11,6–16,0) для пембролизумаба по сравнению с 10,6 мес. (95% ДИ 8,3–13,5) для плацебо (HR, 0,781; 95% ДИ, 0,611–0,998; p=0,0238). В целом, в данном исследовании показатели ОВ и ВБП не достигли намеченного уровня статистической значимости, хотя последовавший анализ 3-летней ОВ показал тенденцию к ее увеличению в группе пембролизумаба по сравнению с плацебо (17,7 против 11,7%) [333].

1.3.5 Немелкоклеточный рак легкого

Целью исследования, проведенного M. Reck с соавт. (2016), было сравнение пембролизумаба с химиотерапией у пациентов с НМРЛ и высокой экспрессией PD-L1 (≥50%). Медиана ВБП составила 10,3 мес. (95% ДИ 6,7 – не достигнут) в группе пембролизумаба против 6,0 мес. (95% ДИ, 4,2–6,2) в группе химиотерапии (коэффициент риска для прогрессирования заболевания или смерти, 0,50; 95% ДИ, 0,37–0,68; p<0,001). Расчетная частота ОВ через 6 мес. составила 80,2% в группе

пембролизумаба против 72,4% в группе химиотерапии (коэффициент риска для смерти, 0,60; 95% ДИ, 0,41–0,89; p=0,005) [345].

В исследовании KEYNOTE-024 показатель ОР для ВБП составил 0,25 (95% ДИ, 0,10–0,64; p=0,001), для ОВ 0,39 (95% ДИ, 0,17–0,91) [196].

В исследовании M. Reck с соавт. (2021) медиана ОВ составила 26,3 мес. (95% ДИ: 18,3–40,4) для пембролизумаба и 13,4 мес. (9,4–18,3) для химиотерапии (коэффициент риска 0,62; 95% ДИ: 0,48–0,81) [200].

В предварительно запланированном промежуточном анализе исследования CheckMate 9LA, целью которого была оценка эффективности ниволумаба и ипилимумаба в комбинации с химиотерапией при медиане наблюдения 9,7 мес. ОВ у всех пациентов была значительно выше в экспериментальной группе, чем в контрольной: медиана 14,1 мес. (95% ДИ 13,2–16,2) по сравнению с 10,7 мес. (96,71% ДИ 0,55–0,87]; p=0,00065) [193].

По результатам исследования KEYNOTE-407, в котором анализировалась эффективность пембролизумаба в комбинации с карбоплатином и паклитакселом/наб-паклитакселом, после медианы наблюдения в 14,3 мес. пембролизумаб в сочетании с химиотерапией продолжал демонстрировать клинически значимое улучшение по сравнению с плацебо в сочетании с химиотерапией в отношении ОВ: медиана 17,1 мес. (95% ДИ: 14,4–19,9) по сравнению с 11,6 мес. (95% ДИ: 10,1–13,7) – а также ВБП: медиана 8,0 мес. (95% ДИ: 6,3–8,4) по сравнению с 5,1 мес. (95% ДИ: 4,3–6,0). Отдельно было отмечено увеличение времени от рандомизации до прогрессирования на следующей линии лечения/смерти у пациентов, рандомизированных в первую линию терапии пембролизумабом в сочетании с химиотерапией (ОР 0,59 [95% ДИ: 0,49–0,72]) [75].

Целью исследования KEYNOTE-189 была оценка эффективности комбинации пеметрексед + пембролизумаб + платина у пациентов с НМРЛ без мутаций EGFR/ALK. Было показано, что препараты имеют управляемую токсичность при длительном лечении. Хотя частота почечной токсичности была немного выше в группе комбинации пембролизумаба по сравнению с пеметрекседом, этот показатель не увеличивался по мере роста числа циклов

лечения, что подтвердило безопасность вышеупомянутого режима комбинированной терапии [423].

В рамках данного исследования было также показано, что медиана (95% ДИ) ОВ составила 22,0 (от 19,5 до 25,2) мес. в группе комбинации с пембролизумабом против 10,7 (от 8,7 до 13,6) мес. в группе комбинации с плацебо (коэффициент риска, 0,56; 95% ДИ, 0,45–0,70]). Медиана (95% ДИ) ВБП составила 9,0 (от 8,1 до 9,9) мес. и 4,9 (от 4,7 до 5,5) мес., соответственно (ОР 0,48; 95% ДИ, 0,40–0,58) [474].

Целью последующего исследования M. Reck с соавт. (2021) было изучение комбинации ниволумаб + ипилимумаб у пациентов с НМРЛ и высокой опухолевой мутационной нагрузкой. У пациентов с экспрессией PD-L1≥1% было продемонстрировано улучшение качества жизни и ослабление симптомов заболевания по сравнению с группой химиотерапии [194]. Применение комбинации ниволумаб + ипилимумаб позволило M.D. Hellmann с соавт. (2019) достичь медианы ОВ 17,1 мес. (95% ДИ, 15,2–19,9) против 13,9 мес. (95% ДИ, 12,2–15,1) в группе химиотерапии [305].

Целью исследования M.A. Socinski с соавт. (2021) была оценка эффективности атезолизумаба в комбинации с карбоплатином и паклитакселом (режим ACP) и бевацизумабом (режим ABCP) у пациентов с НМРЛ. В окончательном анализе исследования IMpower150 данный режим показал статистически незначимое улучшение ОВ по сравнению с контролем, причем при дальнейшем наблюдении в течение 20 мес. прирост ОВ продолжился [229]. Изучается потенциальное положительное влияние режима ACP + бевацизумаб на задержку развития метастазов в головном мозге [228].

Кроме того, по данным H. West с соавт. (2019) в популяции с мутацией «дикого типа» наблюдалось значительное улучшение медианы ОВ (18,6 мес., 95% ДИ 16,0–21,2) в группе атезолизумаба в сочетании с химиотерапией и 13,9 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,79, (95% ДИ 0,64–0,98; p=0,033) и медианы ВБП (7,0 мес., 95% ДИ 6,2–7,3) в группе атезолизумаба в сочетании с химиотерапией и 5,5 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,64, 95% ДИ 0,54–0,77; p<0·0001) [101].

В таблице 5 представлены наиболее значимые исследования эффективности ИКТИ у пациентов с НМРЛ.

Таблица 5 - Рандомизированные исследования по изучению эффективности ИТ у пациентов с НМРЛ

Исследования	Схемы	N	Медиана ОВ, мес	Медиана ВБП, мес
Keynote 024 [345]	пембро/ХТ	154/151	30,0 vs 14,2 (PD-L1≥50%)	10,3 vs 6
Keynote 042 [346]	пембро/ХТ	1274	20,0 vs 12,2 (PD-L1≥50%)	7,1 vs 6,4
			13,4 vs 12,1 (PD-L1≥1%)	
IMpower 110 [100]	Атезо/ХТ	107/98	20,2 vs 13,1 (PD-L1≥50%)	8,1 vs 5,0
CheckMate 026 [190]	Ниво/ХТ	541	14,4 vs 13,2 (PD-L1≥1%)	
Keynote 189 [343]	Пембро + Пеметрексед + Карбо/ ПемКарбо	616	22,0 vs 10,6	9 vs 4,9
Keynote 407 [75]	Пембро + ТС/ ТС	559	15,9 vs 11,3	6,4 vs 4,8
IMpower 150 [229]	Атезо+Бев+ТС/ Бев+ТС	1202	19,2 vs 14,7	8,3 vs 6,8
DoMajor [59, 316]	Пеметрексед+препараты платины+ пролголимаб/ пеметрексед+ препараты платины	292	Не достигнута при медиане наблюдения 18мес/14,6мес	
CheckMate 227 [305]	1а- часть PD-L1≥1%: Ниволумаб +ипилимумаб vs Ниволумаб vs ХТ 1б- часть PDL1<1% ниволумаб+ипилимумаб Vs ниволумаб+ХТ vs ХТ	 397 396 396 187 186 177	 17,1 15,7 14,9 17,2 15,2 12,2	

Продолжение таблицы 5

CheckMate 9LA [193]	Ниволумаб + ипилимумаб +ХТ vs ХТ	361vs 358	15,6/10,9	
IMpower 150 [229]	Атезолизумаб+бевацизумаб +ХТ vs бевацизумаб +ХТ	356 vs 336	19,5 vs 14,7	8,3 vs 6,8
ATTLAS [253]	Атезолизумаб + бевацизумаб +/- ХТ	228	20,63 vs 20,27	8,48 vs 5,62
ORIENT-13 [253]	Синтилимаб +/- IBI305 + ХТ	476	21,1 vs 19,2	7,2 vs 4,3
CheckMate 017/057 [198]	Нивоумаб vs доцетаксел	854	13,4/2,6	5 летняя выживаемость 8/0
Keynote 010 [197]	Пембролизумаб vs доцетаксел	691vs343	11,8/8,4	-
ОАК [107]	Атезолизумаб vs доцетаксел	850	13,8/9,6	5 летняя выживаемость 25%vs 8,2%
CheckMate-159 [457]	Ниволумаб №2	21	45% (наибольший патоморфологический ответ)	Не достигнута
LCMC3 [284]	Атезолизумаб (2 цикла перед операцией)	181	20% (наибольший патоморфологический ответ)	Не достигнута
NADIM [286]	карбоплатин, паклитаксел и ниволумаб с последующей адъювантной терапией ниволумабом в течение 12 мес	51	56% (наибольший патоморфологический ответ)	Не достигнута
NEOSTAR [289]	Ниволумаб vs ниволумаб + ипилимумаб	44	38% vs 22% (наибольший патоморфологический ответ)	-
CheckMate 816 [290]	Ниволумаб + ХТ с платиной (до 3 циклов перед операцией)	350	24% (наибольший патоморфологический ответ)	0,65 (0,47–0,90)

Продолжение таблицы 5

IMpower 030 [227]	Атезолизумаб + ХТ vs ХТ	374	20% (наибольший патоморфоло-гический ответ)	
Keynote 671 [351]	Пембролизумаб + ХТ (4 цикла перед операцией), пембролизумаб (до 13 циклов после операции)	786	30% (наибольший патоморфоло-гический ответ)	0,58 (0,46–0,72); p<0,001
PACIFIC [201]	Дурвулумаб	713	18 мес выживаемость 44,2% vs 27,0%	16,8 vs 5,6
IMpower 010 [81]	Атезолизумаб 1200 мг в/в 16 циклов с интервалом 21 день + 4 курса адьювантной химиотерапии	1005 (507:405)	ВБП: снижение риска рецидива (все пациенты) на **21%** (HR = 0,79; 95% ДИ: 0,64–0,96) с PD-L1 ≥ 1%- Снижение риска рецидива на **34%** с PD-L1 ≥ 50% Снижение риска рецидива на **57%**	
PEARLS/KEYNOTE-091 [350]	Пембролизумаб 200 мг каждые 3 нед в течение 1 года vs плацебо	590/587		53,6 vs 42 (HR) = **0,81**; 95% ДИ: 0,68–0,96

1.3.6 Мелкоклеточный рак легкого

В рандомизированном исследовании 3 фазы IMpower133 (403 пациента) оценивалась эффективность атезолизумаба в комбинации с химиотерапией (карбоплатин и этопозид) у пациентов с впервые выявленным распространенным МРЛ. Медиана ОВ составила 12,3 мес. в группе атезолизумаба против 10,3 мес. в группе только химиотерапии (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,60–0,95; p=0,0154). Выживаемость через 1,5 года от начала лечения составила 34% против 21% в группе контроля. На основании результатов исследования атезолизумаб в комбинации с химиотерапией стал первым иммунотерапевтическим препаратом, одобренным для лечения МРЛ [478].

Результаты основных РКИ по эффективности использования ИКТИ у пациентов с МРЛ представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты эффективности применения ИКТИ у пациентов с МРЛ

Исследование (Фаза III)	Исследуемый препарат	Число пациентов	Линия терапии	Эффективность (ОВ/ВБП), мес
IMpower133 [188]	Атезолизумаб + карбоплатин/ этопозид	403	1	ОВ: 12,3 vs 10,3 (HR 0,70, p=0,007)
CASPIAN [168]	Дурвалумаб + платина/ этопозид (+/- тремелимумаб)	537	1	ОВ: 13,0 vs 10,3 (HR 0,75, p=0,003)
KEYNOTE-604 [339]	Пембролизумаб + платина/ этопозид	453	1	ВБП: 4,8 vs 4,3 (HR 0,73, p=0,0023)
ASTRUM-005 [172]	Серпулимаб + химиотерапия	585	1	ОВ: 15,4 vs 10,9 (HR 0,63, p<0,001)
CAPSTONE-1 [80]	Адебрилимаб + карбоплатин/ этопозид	462	1	ОВ: 15,3 vs 12, 8 (HR 0,72, p=0,0017)
ETER701 [114]	Анлотиниб + бенмелстобарт плюс химиотерапия против химиотерапии	738	1	ОВ: 19,3 vs 11.9 (HR 0,61; p=0,0002)
CheckMate 331 [433]	Ниволумаб vs химиотерапии	569	2	ОВ: 7,5 vs 8.4 (HR 0,86, p=0,11)
TAHOE [177]	Ровалпи-тузумаб тезирин vs топотекана	444	2 (DLL3-high)	ОВ: 6,3 vs 8,6 (HR 1,46)
ATLANTIS [140]	Лурбинектин + доксорубицин в сравнении с химиотерапией	613	2	ОВ: 8,6 vs 7,6 (HR 0,97, p=0,70)

1.3.7 Почечно-клеточный рак

R.J. Motzer с соавт. (2022) проанализировали результаты исследования III фазы, в котором сравнивали комбинацию ниволумаба и ипилимумаба с сунитинибом у пациентов с ранее нелеченым ПКР. Медиана наблюдения составила 67,7 мес.; медиана ОВ 55,7 против 38,4 мес. (ОР 0,72), медиана ВБП - 12,3 против 12,3 мес. (ОР 0,86) и ЧОО 39,3% против 32,4%, соответственно [144].

В исследовании CheckMate 214 после минимального периода наблюдения 4 года показатель ОВ был выше при использовании ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с сунитинибом у пациентов, которым было назначено лечение (0,69; 0,59–0,81), и пациентов с промежуточным/высоким риском заболевания (0,65; 0,54–0,78). Вероятность четырехлетней ВБП составила 31,0% против 17,3% (пациенты, которым было назначено лечение) и 32,7% против 12,3% (пациенты с промежуточным/высоким риском заболевания) [306].

В исследовании 3 фазы KEYNOTE-426 оценивалась комбинация пембролизумаба и акситиниба по сравнению с сунитинибом у пациентов с распространенным ПКР. Было выявлено, что пациенты, получающие комбинацию пембролизумаба и акситиниба, подвержены более высокому риску повышения уровня печеночных ферментов, который, тем не менее можно скорректировать [129].

R. Motzer с соавт. (2021) проанализировали результаты исследования 3 фазы, в котором оценивалась комбинация ленватиниба (ингибитор тирозинкиназы) и пембролизумаба по сравнению с сунитинибом у пациентов с распространенным ПКР. Показатель ВБП был выше при использовании ленватиниба и пембролизумаба, чем при использовании сунитиниба (23,9 против 9,2 мес.; ОР прогрессирования заболевания или смерти 0,39; 95% ДИ 0,32–0,49; p<0,001), а также дольше при использовании ленватиниба и эверолимуса, чем при использовании сунитиниба (14,7 против 9,2 мес.; ОР 0,65; 95% ДИ от 0,53 до 0,80; p<0,001). Медиана ОВ была выше при использовании ленватиниба и пембролизумаба (коэффициент риска смерти 0,66; 95% ДИ от 0,49 до 0,88; p=0,005), но не ленватиниба и эверолимуса (коэффициент риска 1,15; 95% ДИ от 0,88 до 1,50; p=0,30) [256].

В таблицах 7-8 представлены основные результаты клинических исследований ИКТИ у пациентов с ПКР.

Таблица 7 - Эффективность и безопасность применения комбинированной иммунотерапии и иммунотаргетной терапии в 1 линии лечения распространенного ПКР

Название исследования	Схема лечения	Фаза исследо-вания	ЧОО/ ПО, %	ЧОО, %	ВБП, мес	ОВ, мес	HR (95% ДИ)
CheckMate 214 [307]	Ниволумаб + ипилимумаб (ITT n 550)	III	39,1/ 10,7	35,9	12,4	НД	0,89
KEYNOTE-426 [341]	Пембролизумаб + акситиниб (n 861)	III	60,6/ 11,6	60,4	15,7	47,2	0,69
JAVELIN Renal 101 [109]	Авелумаб + акситиниб (PD-L1+ n 560)	III	59,3/ 4,8	55,2	13,9	НД	0,67
CheckMate-9ER [302]	Ниволумаб + кабозатиниб (n 651)	III	55,7 /13,6	56	16,4	46,5	0,58
CLEAR [256]	Пембролизумаб + ленватиниб (n 1069)	III	71,3 /17,2	71	23,9	53,7	0,47

В рандомизированном открытом исследовании III фазы CheckMate 025, сравнивалась эффективность ниволумаба с эверолимусом у пациентов с прогрессирующим ПКР после предшествующей терапии. При минимальном периоде наблюдения 64 мес. ниволумаб сохранил преимущество по ОВ по сравнению с эверолимусом (медиана 25,8 мес. [95% ДИ, 22,2–29,8 мес.] по сравнению с 19,7 мес. [95% ДИ, 17,6–22,1 мес.]; ОР 0,73; 95% ДИ, 0,62–0,85). Результаты исследования также показали, что преимущество ниволумаба по сравнению с эверолимусом у ранее леченных пациентов с распространенным раком почки сохраняется в долгосрочной перспективе [310].

Таблица 8 - Эффективность и безопасность применения иммунотерапии несветлоклеточного ПКР

Название исследования/ автор	Схема лечения	Тип исследования	ЧОО, %	ВБП, мес	ОВ, мес
R. Gupta с соавт. (2019) [136]	Ниволумаб + ипилимумаб	Р	33,3	7,1	64,2
Y. Bando с соавт. (2022) [*143*]	Ниволумаб + ипилимумаб	Р	30	3,5	19,6
Checkmate-920 [419]	Ниволумаб + ипилимумаб	П	19,6	3,7	21,2
B.A. McGregor с соавт. (2020) [*412*]	Атезолизумаб +бевацизумаб	П	34	8,4	н/д
COSMIC-021 [270]	Атезолизумаб +кабозатиниб	П	53	19,5	н/д
C-H. Lee с соавт. (2022) [*358*]	Ниволумаб + кабозатиниб	П	47,5	12,5	28
CALYPSO [135]	Дурвалумаб+ саволитиниб	П	29	4,9	12,9
Примечание: н/д – нет данных; Р – ретроспективное; П - проспективное					

1.3.8 Рак шейки матки

Целью исследования KEYNOTE-158 была оценка эффективности пембролизумаба в дозе 200 мг каждые 3 нед. у пациентов с MSI-H/dMMR раком неколоректального происхождения. При анализе результатов лечения 98 пациенток с распространенным раком шейки матки отмечена ЧОО 12,2% (95% ДИ 6,5–20,4) при медиане ОВ 23,5 мес. (95% ДИ 13,5 – не достигнута). Пембролизумаб показал значительную активность у пациенток с PD-L1-положительными опухолями [178].

В исследовании I-II фазы CheckMate 358 изучалась эффективность ниволумаба у пациентов с HPV-ассоциированными опухолями, в том числе вульвы, влагалища и шейки матки. Медиана ОВ для 24 гинекологических пациенток составила 21,9 мес. (95% ДИ 15,1 – не достигнута) при ЧОО 26,3% (95% ДИ 9,1–51,2) [418].

В таблице 9 представлены основные результаты клинических исследований ИКТИ у пациенток с раком шейки матки.

Таблица 9 - Клинические исследования применения ингибиторов контрольных точек иммунитета при раке шейки матки

Название исследования	Фаза	Схема лечения	Эффективность
KEYNOTE-028 [420]	I	Пембролизумаб 10 мг/кг каждые 2 нед	ОТ 17%; медиана продолжительности ответа 5,4 мес
KEYNOTE-A18 [340]	III	Пембролизумаб + химиолучевая терапия	27% снижение риска смерти; 1-летняя ОВ 87%
NRG-GY002 [354]	II	Ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед	Частичный ответ 4%; стабилизация 36%
CheckMate 358 [418]	I/II	Ниволумаб 240 мг каждые 2 нед	ОО 26,3% вне зависимости от PD-L1/HPV
BEATcc [102]	III	Атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия	медиана ОВ составила 32,1 мес (95% ДИ 25,3–36,8) против 22,8 мес (20,3–28,0) соответственно (HR 0,68 [95% ДИ 0,52–0,88]; p=0,0046).
NACI [287]	II	Камрелизумаб + химиотерапия → операция	ОО 81%; 1-летняя ВБП 90,6%; иоНЯ 3-4 ст. 12,7%
ChiCTR2200061097 [132]	II	Камрелизумаб + ХТ → ХЛТ + поддержка ИКТ	98,1% полных ремиссий; 1-летняя ВБП 90,6%; иоНЯ 3-4 ст. 12,7%

1.3.9 Результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунитета в условиях реальной клинической практики

Клинические исследования, проводимые в строго контролируемых экспериментальных условиях, дали объективную оценку эффективности и безопасности различных ИКТИ и стали основой для одобрения их применения в клинической практике. Быстрый переход к клиническому использованию ИКТИ привел к расширению их применения у пациентов, не полностью соответствующих критериям включения/исключения регистрационных клинических исследований (РКИ) [165]. Пациенты, получающие ИКТИ в реальной клинической практике, могут по ряду признаков отличаться от пациентов, включенных в клинические испытания, включая возраст, расу, функциональный статус и сопутствующую патологию.

Хотя такое расширение клинического использования препаратов не является чем-то необычным для новых методов лечения онкологических заболеваний, оно может быть особенно значимым для ИКТИ, учитывая их приемлемый профиль токсичности по сравнению с другими методами лечения и чрезвычайно благоприятные отдаленные результаты в некоторых группах пациентов [166].

Эмпирические исследования реального использования ИКТИ показали, что 35-70% пациентов не соответствуют строгим критериям РКИ. Так, было показано, что 55% пациентов с меланомой и 70% пациентов с НМРЛ не удовлетворяют критериям РКИ. ИКТИ используются в реальной клинической практике в качестве терапии вне рекомендаций (off-label) на основе предварительных публикаций или национальных руководств, например, для паллиативной или поддерживающей терапии, а также в качестве альтернативы для пациентов, которые не могут переносить стандартную терапию [217, 189]. Расхождения между реальной практикой и контролируемыми клиническими испытаниями требуют лучшего понимания того, какие пациенты получают ИКТИ в клинических условиях и какова эффективность такой терапии [181].

Данные реальной клинической практики позволяют получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности ИКТИ. Вместе с тем их анализ и интерпретация сопряжены с рядом методологических ограничений, в частности с отсутствием рандомизации и целенаправленным назначением терапии [147, 111]. Исследования, изучающие использование реальных данных, показали обнадеживающие результаты относительно согласованности реальных конечных точек с результатами клинических испытаний [84]. В некоторых исследованиях оценивались реальные результаты у пациентов, прошедших лечение ИКТИ. В отдельных ранних статьях анализировались небольшие когорты пациентов, проходивших лечение в определенных клиниках, и сообщалось о результатах терапии [119, 451]. Анализ данных из онкологических клиник, где рассматривались результаты лечения 1344 пациентов с НМРЛ, получавших лечение ингибиторами PD-1, показал, что реальные пациенты были старше на момент начала лечения и имели более короткую ОВ, чем те, кто участвовал в РКИ

[128, 405]. Анализ еще большей когорты из 5257 пациентов с распространенным НМРЛ показал, что в клинической практике наблюдалось быстрое внедрение ИКТИ в качестве терапии первой линии и у пациентов, получавших ингибиторы PD-L1, наблюдались лучшие результаты [406]. Другой анализ результатов лечения 1256 пожилых пациентов с НМРЛ из базы данных SEER показал, что у пациентов, получавших ИКТИ, как правило, имелось несколько сопутствующих заболеваний [407]. Хотя эти исследования предоставили актуальные данные о реальном клиническом опыте, лишь немногие из них предлагают всесторонний обзор опыта лечения пациентов с несколькими типами опухолей или предоставляют данные о больших выборках с долгосрочным наблюдением. В большинстве существующих исследований также не рассматривалась оценка результатов относительно групп внутреннего контроля из той же популяции пациентов, получавших стандартные схемы лечения без применения ИКТИ.

Применение ИКТИ в реальной клинической практике при НМРЛ продемонстрировало различные показатели эффективности: так, S. Khozin с соавт. (2019) сообщили о медиане ВБП длительностью 3,2 мес. в то время как M.C. Areses с соавт. (2018) - 4,8 мес. [394, 406]. Опыт применения ИКТИ в реальной клинической практике А.В. Новик с соавторами (2020) свидетельствует о более низких результатах терапии по сравнению с результатами регистрационных исследований, что авторы связывают с включением в них более широкого круга больных меланомой [50]. По сравнению с группой пациентов с почечно-клеточным раком, получавших ниволумаб в исследовании Checkmate 025, в популяции российских пациентов, пролеченных в условиях реальной клинической практики, отмечалась меньшая частота возникновения иоНЯ любой степени. Также особенностью данного исследования было преобладание пациентов с неблагоприятными прогностическими характеристиками, ранее получившие 2 и более линий терапии (58%) и статусом ECOG >1 (75% больных) [26]. В исследовании К.К. Лактионова с соавт. (2024) в условиях реальной клинической практики была показана сопоставимая эффективность препарата Пемброриа у

пациентов с НМРЛ по сравнению с результатами клинических исследований пембролизумаба [36].

Y. Urun с соавт. в 2019 году исследовали прогностические факторы у 97 пациентов с метастатической меланомой, получавших лечение ипилимумабом. В вышеупомянутом ретроспективном исследовании, представляющем реальные клинические данные, медиана ОВ составила 9,7 мес. Кроме того, в результате многофакторного анализа абсолютное количество лимфоцитов (>1500/мм^3) и количество пораженных метастазами органов (<3) были признаны значимыми независимыми прогностическими факторами для более длительной выживаемости [375]. В другом исследовании, проведенном в Корее, было установлено, что ВБП у пациентов с метастатической меланомой, получавших терапию ипилимумабом, составила 2,7 мес. Вышеупомянутое исследование включало 104 пациента, среди которых были случаи увеальной меланомы и меланомы слизистых оболочек, в то время как меланома кожи была лишь у 26% пациентов. Таким образом, более низкие показатели эффективности, наблюдаемые в сравнении с другими исследованиями, были обусловлены распределением пациентов [241]. S. Parakh с соавт. (2019) изучили реальные данные об эффективности комбинированной терапии ипилимумабом и ниволумабом у пациентов с метастатической меланомой в Австралии. В данном исследовании, включавшем 45 пациентов, общая частота ответа составила 29%, медиана ВБП - 5,8 мес., медиана ОВ — 17,4 мес., частота иоНЯ 3–4 ст. - 54%. Высокая частота иоНЯ в этом исследовании была обусловлена тем, что пациенты получали комбинированную терапию [402]. В другом исследовании, проведенном N. Asher с соавт. (2019), были проанализированы реальные данные 172 пациентов из Израиля, получавших терапию ипилимумабом и ниволумабом по поводу метастатической меланомы. Общая частота ответа составила 61%, медиана ВБП - 12,2 мес., в то время как медиана ОВ не была достигнута. Частота иоНЯ 3–4 ст. составила 59%. Более высокая эффективность, наблюдаемая в вышеупомянутом исследовании, была обусловлена тем, что большинство пациентов получали комбинированную терапию в качестве терапии первой линии [396]. Недавно в исследовании Staeger и соавт. изучались реальные

клинические данные: 5-летняя выживаемость у пациентов с метастатической меланомой, получавших терапию анти-PD1 препаратами, составила 46,5%, а у пациентов, получавших комбинированную терапию анти-CTLA4/PD1 препаратами, она составила 52,4%. Исследование также показало, что у пациентов с метастазами в головном мозге и повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке прогноз был хуже [399].

В условиях реальной клинической практики также были обнаружены различия по частоте иоНЯ по сравнению с результатами РКИ [171, 199, 347]. Например, частота развития пневмонии, гепатита, острого повреждения почек (ОПП), гипотиреоза и явлений нейротоксичности (включая нейропатии) при различных онкологических заболеваниях оценивалась в 5%, 2–5%, 2%, 4–10% и 6,1%, соответственно, на основе РКИ [482, 486]. Кардиологические осложнения, такие как миокардит и сердечная недостаточность, которые часто наблюдались при использовании комбинаций ИКТИ, и явления гематологической токсичности, такие как нейтропения и тромбоцитопения, были редки и наблюдались в <1% и <10%, соответственно [204, 269]. В ретроспективном анализе 139 серий случаев и отчетов, где в 77 случаях ниволумаб использовался вне комбинаций препаратов, наиболее распространенными наблюдаемыми осложнениями, связанными с использованием ИКТИ, были сахарный диабет 1-го типа (15,8%; n = 22), ОПП (11,5%; n = 16), колит (10,1%; n = 14), гипофизит (8,6%; n = 12), гепатит (7,9%; n = 11), инфаркт миокарда (7,2; n = 10) и гипотиреоз (5%; n = 7) [83], и это подтверждает идею о том, что в клинических испытаниях по сравнению с исследованиями, проводимыми в реальных условиях, показатели частоты развития осложнений различаются. В исследовании A. Alwhaibi с соавт. (2025) наиболее часто наблюдались респираторные осложнения, т.е. пневмония, составляя 10% от общего числа осложнений, за ними следовали почечные (ОПП) — 8,2%, печеночные (гепатит) — 7,9%, гематологические (нейтропения и тромбоцитопения) — 5,4%, эндокринные (гипотиреоз и гипертиреоз) — 4,2%, желудочно-кишечные (колит) — 3,3% и сердечно-сосудистые осложнения — 1,2% [77].

Таким образом, исследования, основанные на данных реальной клинической практики, предоставляют информацию для понимания результатов лечения пациентов за пределами клинических испытаний и лучшего принятия решений о тактике лечения [393].

В таблице 10 представлены результаты наиболее значимых исследований применения ИКТИ в реальной клинической практике как в РФ, так и за рубежом.

Таблица 10 - Результаты исследований по реальной клинической практике использования ИКТИ

№	Автор(ы)	Тип исследования	Нозология	Линия терапии	Режим лечения	Кол-во больных	Эффективность	Токсичность
1	Оганесян Л.В. и др., 2023 [23]	Практический опыт	Метастатическая меланома	1-я линия	Монотерапия (пролголимаб)	11	Частичный регресс: 9,09%, Стабилизация: 45,5%, Прогресс: 54,5% Медиана ОВ — 37,5 мес, Медиана наблюдения — 11 мес.	Гипотиреоз: 9,09% (1 случай)
2	Новик А.В. и др., 2020 [50]	Ретроспективный анализ, исследование РЕПРИЗА	Меланома	Адъювантная и паллиативная (комбинированное исследование)	Различные (таргетная, иммунотерапия, химиотерапия)	1375	Адъювантная: Наилучшие результаты — при использовании геномодифицированных вакцин (медиана ВБП — 40,5 мес, медиана ОВ не достигнута). Химиотерапия увеличивала риск прогрессирования и смерти. В паллиативной терапии: Лучшая эффективность анти-PD1 препараты (ЧОО — 33,3%, медиана ОВ — 25,5 мес.), Таргетная терапия и анти-CTLA4 также эффективны.	Зависят от вида терапии; худшая переносимость при химиотерапии
3	Wang Y. et al., 2025 [76]	Ретроспективное когортное	Разные онкологические заболевания	Различные	Монотерапия/ Комбинированная	9193 в финальном анализе — 6526 пациентов	Частота иоНЯ: 56,2%, тяжелые иоНЯ: 284 случаев Комбинация CTLA-4 + PD-1 ингибиторов увеличивала риск иоНЯ на 35% по сравнению с PD-1 ингибиторами	Основные иоНЯ: кожные, ЖКТ, печень, эндокринные; 284 тяжелых случая

Продолжение таблицы 10

№	Автор(ы)	Тип исследования	Нозология	Линия терапии	Режим лечения	Кол-во больных	Эффективность	Токсичность
4	Raschi E. et al., 2020 [257]	Обзор, фармаконадзор	Разные онкологические заболевания	Различные	Монотерапия/ Комбинированная	Нет данных		Самые частые иоНЯ: эндокринопатии (до 8,6%), пневмонит (2,7%), гипотиреоз (1,8%), колит (1,5%). Высокая летальность у миокардита (до 62,5% при сочетании с миозитом и миастенией). Медиана времени до развития иоНЯ — 46 дней (при комбинированной терапии быстрее).
5	Gunturu K. et al., 2020 [395]	Ретроспективный анализ	Разные онкологические заболевания	2-я и последующие	Секвенирование моно и комбинированных ICI	22	Частота смены терапии из-за прогрессирования: 73%; ЧОО не указана	3 случая иоНЯ стали причиной смены терапии
6	Jurlander R.S. et al., 2024 [221]	Проспективное когортное исследование	Меланома (адъювантная терапия)	Адъювантная	Монотерапия (ниволумаб)	792	иоНЯ: 88%, тяжелые: 15%, смерть от токсичности 5 больных (0,6%)	иоНЯ у 88% тяжелые иоНЯ (3-4ст) у 15%
7	La J. et al., 2020 [404]	Ретроспективное исследование на основе данных электронной медицинской карты (EHR).	Множественные злокачественные опухоли	Различные	Монотерапия/ Комбинированная	11888	ОВ ниже, чем в регистрационных КИ, но выше, чем при стандартной терапии НМРЛ пембролизумаб + платина: медиана ОВ — 10,6 мес. Меланома ниволумаб: медиана ОВ — 25,5 мес.	Токсичность характерна для ICIs, данные обобщены

Продолжение таблицы 10

8	Райс А.Б. и др., 2024 [61]	Наблюдательное многоцентровое исследование.	Метастатический рак желудка	2-я и последующие	Монотерапия (ниволумаб/пембролизумаб)	122	6-месячная ВБП: 31.6%, медиана ВБП: 3 мес, медиана ОВ: 7 мес. ЧОО — 10,6%; При MSI медиана ОВ — 25 мес против 6 мес при MSS.	
9	Lenehan J.G. et al., 2024 [381]	Проспективное наблюдательное исследование	Метастатическая меланома	1-я и 2-я линии	Монотерапия/ Комбинированная	529 (401 в 1-й линии и 128 во 2-й линии)	ОВ и ВБП выше при терапии PD-1 по сравнению с С-ТТ; 3-летняя ОВ: PD1 - 55%, С-IO - 42%, С-ТТ - 20%	Тяжелые иоНЯ выше при С-IO и С-ТТ
10	Miao K. et al., 2022 [398]	Ретроспективное наблюдательное исследование	НМРЛ	1-я и последующие	Монотерапия /Комбинированная	351	Медиана ВБП: 9,5 мес., ЧОО: 47,3%	Частота иоНЯ: 17%, тяжелые иоНЯ: 9,7%
11	Юдин Д.И. и др., 2024 [6]	Ретроспективное наблюдательное исследование	Метастатический НМРЛ	1-я и 2-я линии	пембролизумаб/атезолизумаб + химиотерапия	232	Медиана ОВ в 1-й группе — 21,0 мес., во 2-й группе — 22,4 мес. 3-летняя ОВ:40% (1-я группа) и 36,6% (2-я группа). Значимых различий по ОВ между группами не выявлено.	Факторы риска: мужской пол, метастазы в печень, плохое общее состояние
12	Reynolds KL,, et al., 2021 [220]	Обзор, рекомендации	Разные злокачественные опухоли	Различные	Монотерапия/ Комбинированная	Нет данных	Обзор данных по иоНЯ; до 86% пациентов имеют иоНЯ	Тяжелые иоНЯ (3-4 ст.): до 29%, чаще при комбинированной терапии
13	Alwhaibi A. et al., 2025 [77]	Ретроспективное наблюдательное исследование	Разные злокачественные опухоли	Любая линия	Монотерапия (anti-PD-1/PD-L1)	428	Частота осложнений: Пневмония — 10%, Гепатит — 7,9%	Самая частая побочная реакция — утомляемость и боли в мышцах/суставах (39,5%)

Продолжение таблицы 10

14	Kehl K.L. et al., 2021 [94]	Ретроспективное когортное исследование	Метастатический НМРЛ	1-я линия	Монотерапия/ Комбинированная	19529	Медиана ОВ: пембролизумаб - 11,4 мес химиоиммунотерапия- 12.9 мес	Переносимость хуже, чем в РКИ; ОВ значительно ниже, чем в клинических исследованиях
15	Ozgun A. et al., 2025 [401]	Ретроспективное мультицентровое исследование	Метастатическая меланома	Различные	Монотерапия/ Комбинированная	249	ЧОО: 37,7%, медиана ВБП: 7 мес, медиана ОВ: 61 мес ОВ лучше у пациентов с ответом на терапию и без метастазов в мозг	иоНЯ 3-4 ст.: 7,2%, прекращение терапии из-за токсичности: 2,8%
16	Siozopoulou V. et al., 2025 [480]	Мультицентровое наблюдательное исследование с применением машинного обучения	Метастатическая меланома	Различные	Монотерапия/ Комбинированная	273 пациента (210 из клинических исследований и 63 из реальной практики)	Использование панели из10 молекулярных маркеров позволило предсказать исходы лечения по RECIST 1.1 и раннюю смертность с точностью 73–78% (ROC AUC).	
17	Schwartzberg L. et al., 2019 [397]	Ретроспективное когортное исследование	Метастатический НМРЛ	2-я линия	Монотерапия (PD-L1 ингибиторы)	4240 (4 240 пациентов в текущей когорте (2015–2017), 2 357 пациентов в исторической когорте (2011–2013)	Медиана общей выживаемости (ОВ) во 2-й линии: Текущая когорта — 9,4 месяца; Историческая когорта — 7,3 месяца Риск смерти снижен на 15% в текущей когорте по сравнению с исторической	Тяжелые иоНЯ: около 15%

Продолжение таблицы 10

18	Моисеенко Ф.В. и др., 2020 [40]	Ретроспективное наблюдательное исследование	НМРЛ	1-я и 2-я линии	Монотерапия/ Комбинированная	287 (1 линия-230 2 линия-100)	**Медиана ВБП:** Монохимиотерапия — 4,1 мес; Платиновые дуплеты — 6,2 мес; Химиоиммунотерапия — 6,5 мес; Моноиммунотерапия — не достигнута. **Медиана ОВ:** Монохимиотерапия — 7,4 мес; Платиновые дуплеты — 20,1 мес; Химиоиммунотерапия и моноиммунотерапия — не достигнута. **ЧОО:** Монохимиотерапия — 10%, Платиновые дуплеты — 21%, Химиоиммунотерапия — 33,3%, Моноиммунотерапия — 32%	ЧКБ: 36,6%, ЧОО: 10,6%, тяжелая токсичность не указана
19	Belkaïd S. et al., 2024 [403]	Ретроспективное когортное исследование оценки мониторинга PRO	Метастатическая меланома	Адъювантная, 1 и более линии	Монотерапия /Комбинированная	136	Использование ImmuCare-PRO позволило в среднем на 4 дня раньше диагностировать тяжёлые иоНЯ	иоНЯ≥ 2 степени — у 36,8% пациентов 3-4 ст. — у 8,8%
20	Жукова Н.В. и др., 2022 [5]	Ретроспективное исследование (опыт реальной клинической практики)	Метастатическая меланома	1-я и последующие	Монотерапия (ниволумаб)	12	6-летняя ВБП: 40%, 6-летняя ОВ: 50%, медиана ОВ: 64 мес.	Токсичность не превышала известных профилей, серьезные иоНЯ не зафиксированы
21	Гамаюнов С.В. и др., 2022 [25]	Ретроспективное исследование	Мелкоклеточный рак легкого	1-я линия	Комбинированная (атезолизумаб + химиотерапия)	33	Медиана ВБП: 6 мес, ОВ: 29,5 мес	

Продолжение таблицы 10

22	Загидуллина А.А. и др., 2024 [37]	Открытое, нерандомизированное клиническое исследование II фазы	Колоректальный рак (MSI/dMMR)	Неоадъювантная	Пролголимаб 1 мг/кг каждые 2 недели	26	ЧОО: 100%, pCR: 77,8% среди прооперированных, медиана наблюдения: 5 мес MPR (TRG1–2) достигнут у всех оперированных (100%) Частота полных клинических ответов — 40%	иоНЯ 3-4 ст.: 3,8% (1 случай аутоиммунного гепатита) НЯ 1-2 ст. — у 4 пациентов (15,4%): тиреоидит, гипотиреоз, диарея
23	Карпова Н.В. и др., 2021 [26]	Ретроспективное исследование	Метастатический почечно-клеточный рак	2-я и последующие	Монотерапия (ниволумаб)	75	ЧОО: 21,3%, медиана ВБП: 5,5 мес., медиана ОВ не достигнута	иоНЯ 28,1% пациентов иоНЯ 3-4 ст.: 13,3%
24	Юдин Д.И. и др., 2023 [7]	Ретроспективное исследование	Метастатический НМРЛ	1 и 2 линии	Монотерапия/ Комбинированная	167	Медиана ОВ в группе с низким LIPI — 22,7мес) При промежуточном LIPI — 16,8 мес, При высоком LIPI — 6,2 мес (p < 0,0001)	Оценка токсичности не проводилась, исследование прогностических индексов
25	Pasello G. et al., 2020 [393]	Систематический обзор реальной клинической практики (RWE) с PRISMA-анализом	НМРЛ	1 и 2 линии, неоадъювантная и адъювантная терапия	Монотерапия/ Комбинированная	40 исследований	ВБП: от 1,8 до 4,9 мес., ОВ: от 7,9 до 14,6 мес. ЧОО варьирует от 17% до 54,5% в зависимости от популяции и линии терапии	иоНЯ всех степеней 17-78% пациентов 3-4ст-18,3% 5ст-0-1,4%
26	Лактионов К.К. и др., 2024 [36]	Проспективное, неинтервенционное, многоцентровое наблюдательное исследование	Метастатический НМРЛ	1 линия	Монотерапия (пембролизумаб/Пемброриа)	83 (нпНМРЛ — 40 пациентов, пНМРЛ — 46 пациентов	ЧОО: 55% (нпНМРЛ), 47,8% (пНМРЛ)	НЯ -8,4% пациентов, серьезных НЯ не было
27	Демидов Л.В. и др., 2024 [53]	Многоцентровое несравнительное открытое исследование фазы III	неоперабельная или метастатическая меланома	1 линия	Пролго 250 мг (n=114) Пролго 1 мг/кг (n=61)	175	ПО – 3,5%/ 6,5% ЧО – 29,8%/26,2 Прогрессия – 28,9%/42,6%	НЯ 74,6%/77,0% НЯ ≥3 ст. 18,4%/23,0% иоНЯ 21,9%/32,8% иоНЯ ≥3 ст. 0/6,6%

Примечание: ВБП – выживаемость без прогрессирования; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; иоНЯ – иммуноопосредованные нежелательные явления; КИ – клинические исследования; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ОВ – общая выживаемость; ЧОО – частота объективного ответа; ЧКБ – частота контроля болезни; С-ИО - анти-CTLA4; С-ТТ - комбинация ингибиторов BRAF и MEK; LIPI - легочный иммунный прогностический индекс; MSI - микросателлитная нестабильность; ICI – ингибиторы иммунных контрольных точек

1.4 Факторы, влияющие на эффективность иммунотерапии

Накоплены научные данные о различных маркерах, влияющих на эффективность иммунотерапии, таких как экспрессия лиганда программированной клеточной смерти 1 (PD-L1), опухолевая мутационная нагрузка (TMB), микросателлитная нестабильность, активность и состав микробиоты, уровень гипоксии в опухоли, активность компонентов внеклеточного матрикса и ряд других. Внедрение в практику валидированных предикторных моделей на основе этих маркеров является одним из основных направлений при внедрении персонализированных подходов к лечению ИКТИ [218].

1.4.1 Экспрессия лиганда программированной клеточной смерти 1

Экспрессия PD-1 и его лиганда PD-L1 достаточно широко изучалась в клинических испытаниях при поиске биомаркеров для оценки эффективности ИКТИ [456, 450]. Исследование KEYNOTE-024 показало, что применение фиксированной дозы пембролизумаба 200 мг по сравнению с химиотерапией привело к улучшению показателей ОВ и ВБП, а также снижению числа НЯ у пациентов с НМРЛ при уровне экспрессии PD-L1≥50% [345]. Кроме того, в исследовании KEYNOTE-048 было показано, что уровень экспрессии PD-L1 является предиктором ответа на терапию пембролизумабом у пациентов с рецидивирующим/метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи [332].

1.4.2 Опухолевая мутационная нагрузка

TMB - это показатель количества генных мутаций, который обычно характеризуется как общее количество несинонимичных соматических мутаций в экзоме опухоли [437] или в расчете на 1 мегабазу ДНК [468, 275]. Большое количество

мутаций в соматических экзонных областях приводит к увеличению продукции неоантигенов, некоторые из которых являются иммуногенными и могут распознаваться Т-клетками, что приводит к улучшению противоопухолевого иммунного ответа [187, 323].

Показано, в частности, что у пациентов с НМРЛ при TMB ≥10 мут/Mb комбинация ниволумаба и ипилимумаба приводила к наилучшей ЧОО независимо от уровня экспрессии PD-L1 [150]. TMB ≥ 10 мут/Mb также может быть предиктором более высоких показателей выживаемости на фоне лечения ИКТИ мелкоклеточного рака легких (МРЛ) [373]. В исследовании KEYNOTE-158 также была отмечена более высокая эффективность пембролизумаба при TMB ≥10 мут/Mb вне зависимости от локализации опухоли [97]. TMB была одобрена в качестве биомаркера эффективности пембролизумаба для лечения взрослых и детей с нерезектабельными или метастатическими солидными опухолями. Анализ Foundation One CDx был также одобрен в качестве сопутствующего диагностического теста [182].

Кроме того, был предложен ряд новых биомаркеров, включая различные генные сигнатуры, с целью поиска более эффективных и точных биомаркеров, подходящих для более широкой популяции пациентов с опухолями, включая иммунологически холодные опухоли [187]. Кроме того, предложен ряд сигнальных молекул (в том числе цитокины), в качестве предполагаемых биомаркеров ответа на терапию ИКТИ [156, 258].

1.4.3 Микросателлитная нестабильность

Наиболее частой причиной микросателлитной нестабильности (MSI) является дефект системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR), которая является ключевым механизмом распознавания и исправления несоответствий оснований и ошибок включения, возникающих во время репликации ДНК [175]. Следовательно, любые нарушения в этой системе могут привести к накоплению мутаций, в т.ч при

формировании опухолевого процесса [273]. Наличие микросателлитной нестабильности является фактором благоприятного прогноза при назначении терапии ИКТИ, особенно при таких видах злокачественных опухолей, как рак толстой кишки, желудка и эндометрия [392].

1.4.4 Псевдопрогрессирование

Псевдопрогрессирование (ПсП) определяется как увеличение опухолевого процесса при контрольном исследовании на фоне иммунотерапии, которое не подтверждается в динамике при следующем контрольном обследовании [323]. Радиологическая оценка реакции опухоли у пациентов при использовании ИКТИ может быть затруднена и трактуется ошибочно как ПсП [313]. Основная гипотеза, лежащая в основе феномена ПсП, заключается в том, что ИКТИ могут вызывать массивное привлечение Т-клеток в область опухоли, что приводит к временному увеличению ее размера. Распознавание ПсП и способы отличить ее от истинного прогрессирования имеют решающее значение для предотвращения неоправданного прекращения применения эффективного препарата или, наоборот, продолжения неэффективного и потенциально токсичного лечения. Поэтому для адекватной трактовки этого явления были разработаны новые радиологические критерии. Согласно критериям iRECIST, ПсП определяется как радиологическое прогрессирование опухоли, которое не подтверждается с течением времени, но сопровождается устойчивой стабильностью или ответом на лечение [242]. Основным изменением для критериев iRECIST является концепция «неподтвержденного прогрессирующего заболевания» (iuPD), определяемая на основе версии 1.1 Критериев оценки ответа при солидных опухолях (RECIST 1.1) как прогрессирование заболевания (ПЗ), требующее подтверждения [Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al., 2017]. Частота ПП во время терапии ИКТИ плохо изучена и варьирует в зависимости

от типов опухоли и используемых препаратов, но никогда не превышает 15% [416, 390, 183, 441].

В исследование R. Colle с соавт. (2021) было включено 123 пациента с MSI/dMMR мКРР. У 36 пациентов (29%) наблюдалось неподтвержденное прогрессирование в соответствии с критериями RECIST 1.1 в течение медианного периода наблюдения 22,3 мес. (95% ДИ, 1,5–62,2), в том числе у 22 пациентов в первые 3 мес (первичное прогрессирование по рентгенологическим данным), 29 пациентов продолжили терапию ИКТИ после ПсП. Медиана времени до ПсП составила 5,7 недель (95% ДИ, 4,1–11,4). Через 3 мес. ПсП не наблюдалось. Частота ПсП составила 14,8% у пациентов, получавших только анти-PD1 препараты (n=9/61), и 4,8% в случае приема комбинации анти-PD1 и анти-CTLA-4 препаратов (n=3/62). У 8 пациентов с ПсП наблюдался объективный ответ на терапию ИКТИ: двухлетние показатели ВБП и ОВ для пациентов с ПсП составили 70,0% (95% ДИ, 32,9-89,2) и 75,0% (95% ДИ, 29,8-93,4), соответственно [386].

В исследовании S.E. Won с соавт. (2020) из 189 пациентов у 7 человек (3,7%) наблюдалось ПсП, которое диагностировали через 3 мес. после начала терапии. Медиана ВБП была значительно выше у пациентов с ПсП (не достигнута), чем у пациентов без ПсП (3,8 мес., p=0,02) [225].

K. Kagohashi с соавт. (2021) выявили случай ПсП при успешном повторном назначении ИКТИ у пациента с НМРЛ. Как было показано в представленном клиническом случае, ПсП может развиться даже у пациентов с повторным назначением ИКТИ [384].

В серии клинических случаев, представленных V. Michalarea с соавт. (2019) у 5 из 83 (6%) пациентов со злокачественными новообразованиями ЖКТ, лечившихся ИКТИ, наблюдалось ПсП. Авторы отметили, что при раке желудка ПсП было обнаружено при первом КТ-сканировании после начала терапии, в то время как у пациента с КРР картина ПсП наблюдалась через 6 мес. после начала лечения. Нет

четкого объяснения этих изменений, и это требует исследования на большем количестве пациентов [388].

В систематическом обзоре H.J. Park с соавт. (2020) было проанализировано 17 исследований, включающих 3402 пациента с различными солидными опухолями. Объединенная частота ПсП составила 6,0% (95% ДИ: 5,0%, 7,0%). Феномен ПсП был разделен на четыре категории: прогрессирующее заболевание с последующим частичным ответом (ЧО) или полным ответом (ПО), но не стабильным течением заболевания (СТЗ) по критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) 1.1 (6 исследований); прогрессирующее заболевание с последующим ЧО или ПО по критериям RECIST 1.1 (5 исследований); прогрессирующее заболевание с последующим ЧО или ПО по критериям RECIST 1.0 (3 исследования); и прогрессирующее заболевание с последующим ЧО или ПО по критериям irRC (3 исследования). Частота ПсП варьировала от 4,5% до 8,0% и составила 5,6% при монотерапии ингибитором PD-1. Авторы сделали вывод о том, что общая частота ПсП составила 6,0% и всегда менее 10% в подгруппах в зависимости от определения ПсП, типа опухоли и применяемого ИКТИ. Различия в определениях ПсП между исследованиями указывают на необходимость разработки единых критериев ПсП для солидных опухолей [231].

В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании J.S. Park с соавт. (2023) проанализировали 37 пациентов с меланомой IV стадии, получавших лечение ингибиторами PD-1 или CTLA. 5 пациентов (13,5%) соответствовали традиционным критериям ПсП iRECIST, а 9 пациентов (24,3%) соответствовали критериям LT-iRECIST. Двухлетние шансы выживания для истинного прогрессирования, ПсП и регресса опухоли составили 20%, 80% и 66,7%, соответственно, по традиционным критериям iRECIST и 12,5%, 88,9% и 58,3% по критериям LT-iRECIST. Коэффициенты риска для ПсП и регресса составили 0,329 ($p<0,1$) и 0,296 ($p<0,1$), соответственно, по традиционным критериям iRECIST и 0,111 ($p<0,01$) и 0,269 ($p<0,05$) по критериям LT-iRECIST. Авторы пришли к заключению, что

использование первых двух КТ-сканирований для повторного стадирования и снижение порога с 20% до 5% в критериях iRECIST привело к выявлению группы пациентов, у которых развитие ПсП связано со значительным улучшением выживаемости. При запущенной меланоме, пролеченной с помощью ИКТИ, принятие этой модификации критериев iRECIST может позволить распознавать феномен ПсП и прогнозировать связанный с ним благоприятный исход [320].

Существует два основных объяснения развития ПсП при назначении ИКТИ. Во-первых, время, необходимое для формирования адаптивного иммунного ответа при лечении ИКТИ, может достигать 2–3 мес., в течение которых продолжается рост опухоли [205]. Во-вторых, назначение ИКТИ может приводить к развитию лимфоцитарной инфильтрации опухоли, что приводит к ложному увеличению размера опухоли при контрольном исследовании [462].

Интересно, что у пациентов, получавших лечение после прогрессирования, не сообщалось об увеличении иммунноопосредованной токсичности [106]. Кроме того, пациенты, у которых наблюдалось ПсП, имели более длительный период выживаемости, чем пациенты, у которых наблюдалась стандартное течение заболевания без прогрессирования [296, 322], и это позволяет предположить, что пациенты с феноменом ПсП получают значительную пользу от лечения. Однако это преимущество в выживаемости ограничено тем фактом, что пациенты, которых лечили после прогрессирования заболевания, тщательно отбирались в исследования на основании лучшего общесоматического статуса, меньшего количества сопутствующих заболеваний и, возможно, менее агрессивного течения онкологического заболевания [465]. В связи с этим корректный дифференциальный диагноз между ПсП и истинным развитием заболевания имеет большое значение не только с точки зрения течения заболевания в целом, но и с точки зрения эффективности лечения [321, 209].

1.4.5 Саркопения

Саркопения – патология скелетных мышц, характеризующаяся снижением мышечной силы и количества мышечной ткани [Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, 2019]. Нередко саркопению определяют как индекс скелетной массы (СМИ, $см^2/м^2$) ниже более, чем на два стандартных отклонения от среднего показателя здорового взрослого человека. Диагностика саркопении является недорогим, неинвазивным и легко воспроизводимым методом. Рутинная диагностическая визуализация с использованием компьютерной томографии (КТ) позволяет точно оценить мышечную массу и может выполняться в повседневной клинической практике. Для определения СМИ используется отношение площади поперечного сечения скелетных мышц брюшной полости на аксиальном срезе КТ на уровне третьего поясничного позвонка (L3) к квадрату роста пациента.

В настоящее время исследования, посвященные оценке влияния состава тела на прогноз, все шире проводятся в различных областях онкологии. В мета-анализе S.S. Shachar с соавт. (2016) была продемонстрирована взаимосвязь между саркопенией и худшей общей выживаемостью, а также выживаемостью без прогрессирования у пациентов с онкологическими заболеваниями различной этиологии. Кроме того, все большее число исследований фокусируется на влиянии саркопении на эффективность терапии ИКТИ [228]. Однако большинство предыдущих исследований на данную тему имели ретроспективный дизайн и включали небольшое количество пациентов, у которых для диагностики саркопении применялись различные методы.

Исследование результатов лечения 117 пациентов с МРЛ, получавших химиотерапию или химиолучевую терапию, показало, что саркопения и высокий уровень нейтрофильно-лимфоцитарного отношения были независимыми предикторами низких показателей ОВ и ВБП [426]. Было обнаружено, что пациенты с меланомой и саркопенией с большей вероятностью сталкиваются с токсическими эффектами ипилимумаба, тогда как группа пациентов с распространенным НМРЛ и

саркопенией, получавших ниволумаб или пембролизумаб, имела худшие показатели выживаемости и ответа на лечение [226]. Выживаемость пациентов с саркопенией на фоне рака пищевода [374] и меланомы [428] также значительно ниже, чем у пациентов без саркопении. Кроме того, сообщалось, что саркопения является неблагоприятным фактором прогноза у пациентов с НМРЛ, получающих терапию ингибиторами PD-1 [96].

1.4.6 Соотношение уровня нейтрофилов и лимфоцитов

Соотношение уровня нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови (НЛО) широко исследовалось в качестве прогностического маркера при нескольких типах онкологических заболеваний. Было показано, что показатели НЛО отражают характерное для опухолевых процессов воспаление и являются надежным прогностическим инструментом для оценки выживаемости пациентов на всех стадиях заболевания и при использовании различных терапевтических подходов.

В работе M.A. Bilen с соавт. (2019) было показано, что увеличение показателей НЛО и тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения (ТЛО) было связано с худшими результатами лечения в группе пациентов, получавших иммунотерапию в 1 фазе клинических исследований [460].

В ретроспективном исследовании, включавшем 221 пациента с распространенным НМРЛ и высокой экспрессией PD-L1 (≥50%), получавших пембролизумаб в качестве первой линии терапии, была установлена роль НЛО как независимого фактора неблагоприятного прогноза [260]. Независимое влияние значений НЛО на ОВ у пациентов с НМРЛ, почечно-клеточным раком и меланомой стабильно определялось в субанализе исследования INCIDIa-2, которое показало значительно более длительную ОВ у пациентов с низкими уровнями НЛО. Следовательно, определение уровня НЛО в сочетании с другими биомаркерами ответа на иммунотерапию, такими агентами как анти-PD-L1, опухолевая

мутационная нагрузка, число опухоль-ассоциированных иммунных клеток, может позволить дополнительно стратифицировать пациентов с различной вероятностью достижения клинического эффекта [294].

1.4.7 Молекулярные маркеры

CXCR3 — это хемокиновый рецептор, имеющий 3 лиганда: CXCL9, CXCL10 и CXCL11. CXCL9 и CXCL10 связывают аналогичный сайт на рецепторе CXCR3, отличающийся от сайта CXCL11 [238]. CXCR3 в первую очередь экспрессируется на CD4+ и CD8+ Т-клетках и в некоторой степени на определенных дендритных клетках (ДК) [491], макрофагах [154], NK-клетках [276] и эпителиальных клетках [173]. Таким образом, этот рецептор также связан с миграцией Tregs, в том числе в пределах опухоли [151].

CXCL9, -10, -11 и CCL5 также были идентифицированы как кандидаты на роль биомаркеров при адоптивной Т-клеточной терапии при метастатической меланоме [155]. Для иммунотерапии опухолей с помощью вакцины MAGE-A3 F. Ulloa-Montoya с соавт. (2013) предположили, что предварительный уровень экспрессии CXCL9, -10 отражает прогноз клинического ответа у пациентов с меланомой или НМРЛ посредством анализа сигнатуры экспрессии генов [371]. Кроме того, сообщалось о связи этой антигенной оси с иммунотерапией, например, с терапией вакциной на основе дендритных клеток или терапией введением IL-2 [184] или IL-7 [414], что показало значимость оси CXCL9, -10, -11/CXCR3 в эффективности иммунотерапии. Хотя имеется незначительное количество сообщений, демонстрирующих эпигенетическое участие в этой оси, сообщалось, что miR21, онкогенная микроРНК, является регулятором лигандов CCL5 и CXCL10 в клетках рака молочной железы [274].

При многочисленных видах онкологических заболеваний, среди которых меланома, НМРЛ, рак яичников, рак желудка и КРР, высокие уровни лигандов

CXCL9/CXCL10 указывают на благоприятный, а их низкие уровни - на негативный прогноз [239, 364]. Более того, пациенты с меланомой, у которых выявляется низкий уровень экспрессии CXCL9 или CXCL10 (либо в крови, либо в области опухоли), плохо реагируют на терапию ИКТИ, а пациенты с высокими уровнями экспрессии CXCL9/CXCL10 реагируют на иммунотерапию более благоприятно [239]. S. Seitz с соавт. (2021) сообщили, что CXCL9 подавляет рост опухоли и улучшает прогноз терапии анти-PD-L1 препаратами при раке яичников [152], кроме того, CXCL9 может быть потенциальным биомаркером иммунной инфильтрации, связанной с благоприятным прогнозом при эстроген-рецептор-отрицательном раке молочной железы [153]. Результаты панели in vivo и ex vivo 3D-моделей опухолей показывают, что помимо приведения CD8+ Т-клеток в состояние истощения, основная роль PD-1 и CTLA-4 заключается в ограничении механизма самопитания опухоли на основе потенцирования CXCR3 рецептора Т-клеток [324].

1.5 Иммуноопосредованные нежелательные явления

Несмотря на значительный терапевтический потенциал ИКТИ, у многих пациентов в процессе лечения развиваются побочные эффекты, что существенно ограничивает их применение и не позволяет полностью реализовать эффект иммунотерапии [54, 49, 432]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что даже при очевидном клиническом эффекте ИКТИ тяжесть иоНЯ может перевесить пользу от их применения [32, 272].

Иммуноопосредованные НЯ часто наблюдаются в процессе терапии ИКТИ, поскольку сам механизм их действия неизбежно вызывает местные и системные реакции иммунной системы [19]. Наиболее часто выявляемые иоНЯ среди пациентов, получавших ИКТИ, включают слабость (43%), скелетно-мышечную боль (27%), нарушения стула (23%), боль в животе (22%) и снижение аппетита (21%). ИоНЯ, требующие отмены терапии и начала лечения глюкокортикоидами, наблюдаются у

10-55% пациентов в зависимости от схемы применения ИКТИ и локализации опухоли [157].

Проведенные систематические обзоры показали, что частота возникновения иоНЯ любой степени тяжести была выше у пациентов, получавших ИКТИ, нацеленные на CTLA-4 (53,8%), чем ИКТИ, нацеленные на PD-1 (26,5%) или PD-L1 (17,1%). ИоНЯ 3-4 степени (тяжелые и опасные для жизни) также чаще встречались при использовании ИКТИ, нацеленных на CTLA-4 (31%), по сравнению с PD-1 (10%) [471]. Колит любой степени выраженности (ОШ 8,7, 95% ДИ 5,8–12,9), гипофизит (ОШ 6,5, 95% ДИ 3,0–14,3) и кожная сыпь (ОШ 2,0, 95% ДИ 1,8–2,3) чаще встречались при терапии блокаторами CTLA-4; пневмонит (ОШ 6,4, 95% ДИ 3,2–12,7), гипотиреоз (ОШ 4,3, 95% ДИ 2,9–6,3), артралгия (ОШ 3,5, 95% ДИ 2,6–4,8) и витилиго (ОШ 3,5, 95 % ДИ 2,3-5,3) – при терапии блокаторами PD-1/PD-L1 [471]. Было показано, что среди иммунотерапевтических препаратов, блокирующих PD-1/PD-L1, дурвалумаб имеет значительно более высокий риск развития иоНЯ по сравнению с атезолизумабом (ОШ 0,22, 95% ДИ, 0,10–0,50) и пембролизумабом (ОШ 3,12, 95% ДИ, 1,27–7,64) у пациентов с МРЛ [133]. Мета-анализ, включающий исследования иммунотерапии при НМРЛ и уротелиальной карциноме, показал, что прием ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб и цемиплимаб) был связан с более высокой частотой возникновения колита любой степени тяжести по сравнению с приемом ингибиторов PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб) при анализе всех типов опухолей (ОР 1,80, 95% ДИ 1,22–2,67 для колита всех степеней тяжести, 0,85% против 0,34%, ОР 2,52, 95% ДИ 1,46–4,37 для колита 3–4 степени) [230].

ИоНЯ развиваются не у всех пациентов благодаря присутствию в опухоли ингибирующих стромальных элементов, таких как регуляторные Т-клетки (Treg), М2-макрофаги и миелоидные супрессорные клетки. Воздействие на микроокружение опухоли исследуется как метод профилактики токсичности или неэффективности ИКТИ [244]. ИоНЯ возникают в результате гиперактивации иммунного ответа [454]. Хотя клинические проявления иоНЯ можно устранить с помощью глюкокортикоидов

(ГКС), эти препараты, в свою очередь, могут вызвать инфекционные осложнения, например, туберкулез [430].

Персонализированный подход к назначению ИКТИ неизбежно подразумевает выделение пациентов с низкой вероятностью ответа на лечение или, напротив, высокой вероятностью развития иоНЯ, и, следовательно, определение оптимальной схемы применения иммунопрепаратов [3, 34, 382].

Ниже приведены основные рекомендации по мониторингу иоНЯ, связанных с приемом ИКТИ, в зависимости от степени тяжести [463]. Приведенное ниже определение степеней токсичности соответствует Терминологии Критериев Нежелательных Явлений (версия 5.0) [249].

Рекомендовано уделять внимание обучению пациентов. Медицинские работники должны объяснять пациентам и лицам, осуществляющим уход, простым и доступным языком механизм действия конкретного препарата. Необходимость принятия позиции «презумпции вины»: любой новый симптом (или нежелательная реакция) у пациента, получающего иммунотерапию, должен рассматриваться как крайне подозрительный в связи с возможностью связи с приемом ИКТИ [31-33].

Как правило, при возникновении иоНЯ 1 степени тяжести пациенты должны продолжать прием ИКТИ при условии тщательного наблюдения специалистов. К исключениям относятся неблагоприятные кардиологические, неврологические и гематологические явления, при которых необходимо приостановить лечение.

При возникновении иоНЯ 2 степени тяжести лечение следует прекратить. Следует рассмотреть возможность возобновления терапии, когда симптомы и/или лабораторные показатели пациента снижаются до критериев иоНЯ 1 степени или ниже. При наличии иоНЯ пациенты должны получать ГКС (т.е. преднизолон или его эквивалент) в начальной дозе от 0,5 до 1 мг/кг в день. Рекомендуется проявлять осторожность при возобновлении введения ИКТИ после того, как симптомы пациента или лабораторные показатели вернутся к критериям степени токсичности ≤ 1. Врачам следует проявлять особую бдительность при попытке возобновить лечение

пациентов, у которых наблюдались ранние нежелательные явления. Коррекция дозировки ИКТИ не рекомендуется [31-33].

При любых иоНЯ 3 степени тяжести лечение ИКТИ следует прекратить. Такие пациенты должны получать высокие дозы ГКС, которые необходимо постепенно снижать в течение как минимум 4–6 недель. При некоторых иоНЯ можно использовать инфликсимаб, если состояние пациента не улучшается в течение 48–72 часов после начала лечения высокими дозами ГКС.

При возникновении иоНЯ 4 степени тяжести рекомендуется полное прекращение приема ИКТИ, за исключением эндокринопатий, которые можно контролировать с помощью заместительной гормональной терапии (например, левотироксин при гипотиреозе). Фактически, эндокринопатии, вызванные ИКТИ, чаще всего легко компенсируются заместительной гормональной терапией (в случае гормонального дефицита) или симптоматическим лечением (в случае гиперфункции эндокринных желез). Коррекция дозировки ИКТИ не рекомендуется [31-33].

Период между началом лечения и появлением иоНЯ также различается при приеме различных ИКТИ. При применении ингибиторов PD-1/PD-L1 симптомы обычно наблюдаются через 4–12 недель после начала лечения, но при сочетании ингибиторов CTLA-4/PD-1 побочные реакции обычно возникают раньше [120].

1.6 Искусственный интеллект в онкологии

1.6.1 Основные понятия

Искусственный интеллект (ИИ) – программное обеспечение, позволяющее вычислительным машинам воспринимать окружающую среду и устанавливать связи между переменными на основе имеющихся данных, а также самообучаться [91]. В онкологии объемные базы данных с большим количеством показателей требуют анализа на основе машинного обучения (МО), которое является одним из ведущих

признаков систем ИИ, для выработки рекомендаций и персонализированных решений по тактике ведения пациентов. ИИ и МО часто используются в качестве взаимозаменяемых терминов, что позволяет объединить их одним определением «системы обучения в области здравоохранения» [479].

В целом, технологии на основе ИИ применяются в онкологии для разработки обоснованных клинических решений на основе специализированных алгоритмов, которые могут анализировать и интегрировать разнообразные форматы информации, облегчая компиляцию данных из различных источников. Объединение вычислительных мощностей и математических алгоритмов со знаниями предметной области и контекстно-специфической информацией позволяет масштабировать и обобщать данные. Это помогает экспертам-онкологам в решении ключевых задач диагностики и лечения рака [126, 203].

Несмотря на беспрецедентные успехи иммунотерапии опухолей человека, высокая частота развития иоНЯ и недостаточная частота объективных ответов на лечение ИКТИ требуют разработки существенно более эффективных прогностических шкал и моделей. Так, скорость ответа различна у каждого конкретного пациента, а известные биомаркеры ответа, как, например, высокая мутационная нагрузка, не являются в достаточной мере точными [99, 275]. Учитывая, что аналитические подходы с применением ИИ позволяют извлекать многомерные скрытые закономерности из мультиомиксных данных, их применение для изучения прогностических маркеров эффективности терапии ИКТИ представляется совершенно необходимым [279, 69]. Эти модели обычно подразумевают сбор и отбор данных, проектирование признаков, построение моделей, их проверку, оптимизацию и оценку. На сегодняшний день различные алгоритмы ИИ использовались для прогнозирования эффективности иммунотерапии онкологических заболеваний, включая линейную и логистическую регрессию, методы опорных векторов (SVM – support vector machine), случайного леса, дополнительных деревьев, k ближайших

соседей (KNN – k-nearest neighbours), искусственную нейронную сеть (ИНС), глубокое обучение и др. [245].

1.6.2 Методы опорных векторов, случайного леса, дополнительных деревьев, k ближайших соседей

Методы опорных векторов, случайного леса, дополнительных деревьев и k ближайших соседей применялись для прогнозирования ответа на ИКТИ [370, 271]. SVM находит гиперплоскости с максимальным запасом среди различных классов данных, в то время как алгоритмы случайного леса выполняют задачи классификации или регрессии, строя множество деревьев решений [88]. Одним из преимуществ метода случайного леса является возможность оценивать важность признаков при обучении высокоточной модели, а процесс обучения при этом достаточно быстр [186, 431]. Метод дополнительного дерева использует ряд деревьев решений для составления окончательных прогнозов о классе или категории, к которой принадлежит точка данных, но он использует всю исходную выборку, а не подвыборку и замену данных, как метод случайного леса [130]. Метод k-ближайших соседей — это простой и эффективный алгоритм, который находит K ближайших соседей тестового образца в пространстве признаков и классифицирует образец на основе большинства классов его соседей, однако данный метод требует больших затрат вычислительного времени и требований к памяти, что делает его менее подходящим для больших наборов данных [174].

Часто для прогнозирования ответа на терапию ИКТИ строятся несколько моделей ИИ, а затем выбирается наиболее эффективный для идентификации потенциальных биомаркеров алогоритм. Например, S. Shang с соавт. (2021) разработали модель прогнозирования ответа на иммунотерапию при НМРЛ на основе иммунных оценок метилирования ДНК с использованием моделей регрессии лассо, SVM и случайного леса, причем модель регрессии лассо показала наилучшие

результаты (площадь под кривой - 0,801, случайный лес – 0,792, SVM – 0,751) [271]. Z. Peng с соавт. (2020) разработали несколько моделей классификации на основе набора данных микробиома кишечника пациентов с опухолями ЖКТ, включая методы эластичной сети, SVM, случайного леса, дополнительного дерева и KNN. Точность всех моделей, за исключением SVM, была выше 0,9, и это говорит о том, что микробиом имеет превосходный потенциал в качестве биомаркера для прогнозирования лечебного эффекта блокаторов PD-1/PD-L1 [453].

T. Lu с соавт. (2021) построили модель на основе трансферного обучения, названную сетью прогнозирования связывания pMHC-TCR (pMTnet), для прогнозирования специфичности TCR-связывающих неоантигенов и антигенов Т-клеток в целом, представленных главными комплексами гистосовместимости класса I (pMHC). Применив pMTnet к данным геномики опухолей человека, авторы обнаружили, что неоантигены, как правило, более иммуногенны, чем собственные антигены, но HERV-E, особый тип собственного антигена, который повторно активируется при раке почки, более иммуногенен, чем неоантигены. Авторы также обнаружили, что пациенты с клонально расширенными Т-клетками, демонстрирующими лучшее сродство к стволовым, а не субклональным неоантигенам, имели более благоприятный прогноз и ответ на лечение иммунотерапевтическими препаратами при меланоме и раке легких, но не при раке почки [159].

1.6.3 Гибридные модели на основе системной биологии и искусственного интеллекта

M. Przedborski с соавт. (2021) предложили новый интегративный вычислительный подход, объединяющий методы системной биологии и нейронные сети для персонифицированного прогнозирования терапевтических эффектов ИКТИ. В рамках данного подхода создаваемая прогностическая модель основывается на

данных системной биологии (геномики, транскриптомики и т.д.) и клинических характеристиках пациентов, ответивших на лечение, с последующим применением стратегии трансферного обучения с использованием реальных клинических данных для повышения предсказательной способности модели [447]. Фактически, технологии ИИ позволяют обрабатывать и анализировать полученные методами системной биологии мультиомиксные данные с целью построения наиболее точных прогностических моделей [114].

A. Prelaj с соавт. (2024) провели систематический обзор исследований, изучающих прогнозирование эффективности ИКТИ у онкологических больных по пяти модальностям данных: геномика (включая геномику, транскриптомику и эпигеномику), радиомика, цифровая патология (патомика), а также клинические и мультиомиксные данные. Было включено 90 исследований, опубликованных преимущественно в 2021–2022 гг. Почти половина исследований (37) была посвящена геномике. Стандартные методы ИИ использовались в 72% исследований, методы глубокого обучения — в 22%, в 6% работ эти подходы были объединены. Наиболее частой моделью для исследований был НМРЛ (36%), реже – меланома (16%), а 25% исследований были посвящены различным опухолям. Авторы пришли к заключению, что методы ИИ расширили горизонты для открытия новых биомаркеров, продемонстрировав возможность интеграции мультимодальных данных для открытия новых комплексных биомаркеров [90].

B. Li с соавт. (2024) сообщили, что их радиомическая модель глубокого обучения обладает высокой предсказательной способностью (площадь под кривой 0,867, 95% ДИ: 0,724-,.952) в отношении экспрессии PD-L1 у пациентов с НМРЛ (для разработки модели анализировали данные 136 пациентов) [157]. S. Yolchuyeva с соавт. (2023, 2024) с помощью машинного обучения смогли объединить клинические показатели и профили экспрессии цитокинов в единую прогностическую модель для эффективного прогнозирования показателей ОВ и ВБП при терапии ИКТИ [74, 277]. R.S. Vanguri с соавт. (2022) и B.X. He с соавт. (2022) интегрировали с помощью

машинного обучения мультимодальные данные, включая КТ-изображения, геномные особенности и клинические показатели, для построения моделей, превосходящих прогностическую точность отдельных биомаркеров, включая мутационную нагрузку [211, 278]. A. Prelaj с соавт. (2022) использовали методы eXplainable AI (XAI) и машинное обучение для разработки модели, предсказывающей скорость достижения контроля заболевания, ОВ и ВБП [264, 400]. Целый ряд исследований был направлен на попытку объединить данные радиомики и клинико-лабораторные показатели [262, 376, 179], схожие подходы разрабатываются при попытке прогнозировать эффективность терапии ИКТИ, объединяя геномные и клинические показатели [92, 372, 158, 369].

В качестве примера можно привести исследование Z. Lu с соавт. (2020), в рамках которого образцы опухолей пациентов с метастатическими опухолями ЖКТ были секвенированы, а полученные данные объединены с применением стратегии линейного опорного вектора с целью построения сигнатуры РНК (для оценки иммуноонкологического профиля) в качестве предсказательной модели. Примечательно, что общая точность данной модели в отношении оценки стойкости клинического эффекта терапии ИКТИ у 96 пациентов с метастатическим раком ЖКТ достигла 94% и 83% соответственно, а статистическая оценка показала превосходную предсказательную ценность с более высоким отношением шансов, чем традиционные биомаркеры [370].

1.6.4 Прогнозирование иммуноопосредованных нежелательных явлений

Профиль и тяжесть иоНЯ на фоне терапии ИКТИ часто связаны с такими факторами как локализация опухоли, используемый препарат, возраст пациента, его аутоиммунный анамнез, НЛО, уровни ЛДГ и альбумина, ИМТ, статус ECOG, поражение метастазами определенных органов. Результаты исследования S.P. Lewinson с соавт. (2021) показали, что машинное обучение обладает высокой

чувствительностью и способностью предсказывать кожные иоНЯ на ранних стадиях иммунотерапии с положительной прогностической ценностью (PPV) 76,5% (±10,5%), отрицательной прогностической ценностью (NPV) 79,4% (±11,9%), чувствительностью 85,3% (±8,8%) и специфичностью 67,6% (±15,8%) [338]. В другом исследовании использовалось дерево решений XGBoosted для прогнозирования вероятности развития кардиологических иоНЯ у пациентов, получающих PD-1 или PD-L1 терапию, путем изучения 356 анамнестических показателей в качестве потенциальных факторов риска. В это исследование было включено 4960 пациентов, получающих PD-1/PD-L1 терапию, среди которых 418 перенесли сердечно-сосудистые осложнения. Окончательная модель показала, что пожилой возраст, прием ГКС и препаратов для лечения кардиологических заболеваний, низкая масса тела, низкий процент содержания лимфоцитов и высокий процент содержания нейтрофилов коррелировали с возникновением кардиологических иоНЯ, но модель имела ограниченную прогностическую ценность с площадью под кривой (AUC) равной 0,65 [349]. Для прогнозирования развития иоНЯ у пациентов с прогрессирующим НМРЛ, получавших атезолизумаб, использовались семь методов машинного обучения для изучения роли 21 сывороточного маркера. Методы XGBoost и LASSO показали наилучшие результаты: AUC при использовании метода XGBoost для 10 маркеров составила 0,692. Однако даже после сужения диапазона маркеров до комбинации С-реактивного белка, соотношения тромбоцитов к лимфоцитам и тиреотропного гормона прогностический эффект все еще не был удовлетворительным, несмотря на высокую согласованность между обучающим и тестовым наборами [329].

Таким образом, применение технологий ИИ для прогнозирования развития иоНЯ пока не позволило добиться результатов, сопоставимых с эффективностью стандартных статистических моделей для прогнозирования показателей выживаемости и ответа на лечение.

1.7 Заключение

В последние годы терапия ИКТИ позволила добиться заметного улучшения результатов лечения различных распространенных солидных опухолей. В то же время целый ряд пациентов не получает пользы от применения ИКТИ, что требует персонализации анти PD-1/PD-L1 терапии с помощью разработки разнообразных прогностических моделей. Этот процесс может быть основан как на стандартизации уже изученных предикторов, например, экспрессии PD-L1 или количества опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), так и на поиске иных биомаркеров, в том числе с применением мультиомиксных данных. С нашей точки зрения, дальнейшее повышение эффективности применения ИКТИ обязательно потребует применения методов системной биологии и технологий искусственного интеллекта для анализа колоссального объема накапливаемых данных. Однако лишь тщательный анализ данных собственной рутинной клинической практики может стать основой для разработки персонализированного подхода к применению ИКТИ и интеграции результатов клинических исследований в повседневную онкологическую практику.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

За период с января 2017 по декабрь 2024 гг. проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 1009 пациентов (мужчины 58,4%, женщины 41,5%) в возрасте от 21 до 91 года (медиана возраста 62,4 года). 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) – обследованных и получивших 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» (Рисунок 1).

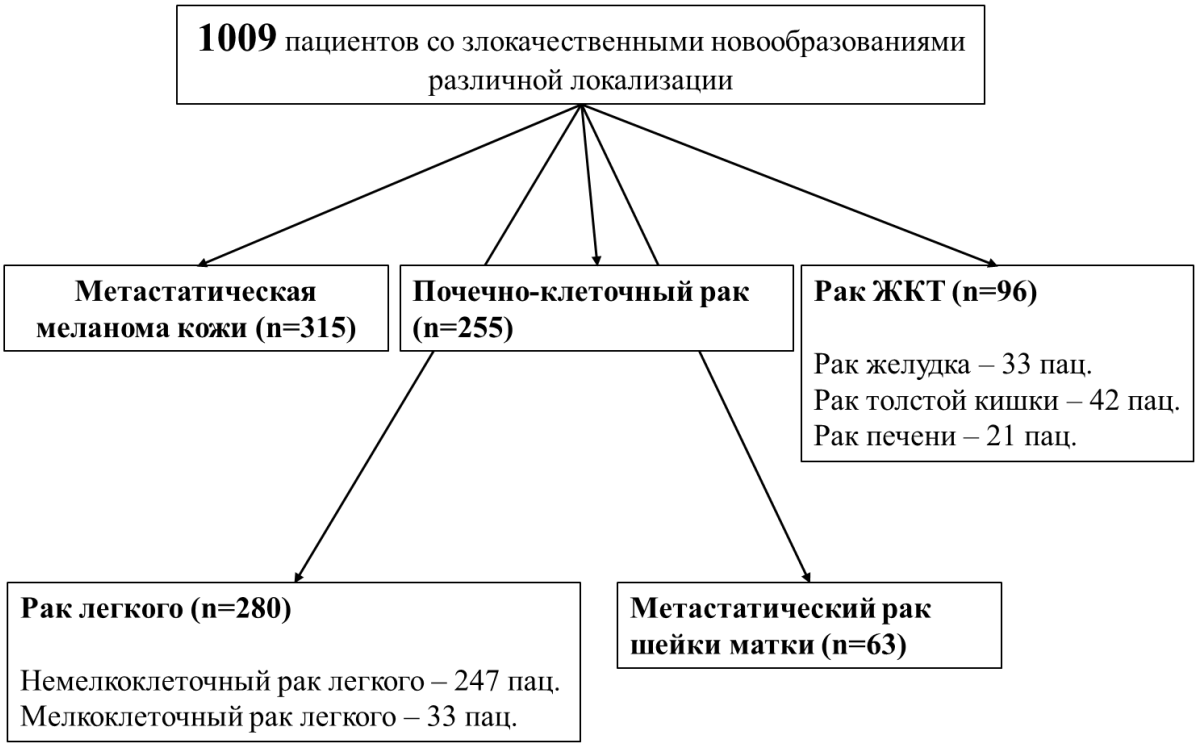


Рисунок 1 - Распределение пациентов по локализации опухолевого процесса

Критерии включения пациентов в исследование

- возраст старше 18 лет;

- гистологически верифицированные опухоли ЖКТ (рак желудка, толстой кишки, печени), почки, меланома 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;

- отсутствие тяжёлых сопутствующих заболеваний, ограничивающих проведение терапии;

- согласие на обработку и использование персональных данных.

Критерии невключения 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

- выживаемость без прогрессирования (ВБП) – время от даты начала терапии до констатации прогрессирования, смерти или даты завершения исследования (мес);

Вторичные конечные точки

- объективный ответ (ОО) – доля пациентов, достигших полного ответа (ПО) и\или частичного ответа (ЧО);

- общая выживаемость – время от даты начала терапии до даты смерти. При отсутствии данных о смерти пациента данные цензурировались последней датой контакта с ним (мес);

- частота контроля заболевания (ЧКЗ) – доля пациентов, достигших ПО, ЧО и стабилизации заболевания;

- время до ответа – время от даты начала исследуемой терапии до даты регистрации обьективного эффекта (мес);

- длительность объективного ответа – рассчитана только для пациентов, достигших эффекта, как разница между датой прогрессирования или последней оценки эффекта для пациентов без прогрессирования и датой регистрации обьективного эффекта.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиническое обследование

Сбор демографических данных (дата рождения, возраст, пол), медицинского анамнеза (перенесенные / сопутствующие заболевания), исходных характеристик основного заболевания (дата постановки диагноза, клиническая и патоморфологическая стадия), предшествующей и сопутствующей терапии (название препарата, разовая доза, кратность применения, дата начала и окончания терапии) осуществлялся с использованием медицинской документации.

Оценка общего состояния пациента проводилась с использованием 5-балльной шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group):

- 0 баллов – пациент полностью активен, способен выполнять любую работу, как и до заболевания;

- 1 балл – пациент не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую и сидячую работу;

- 2 балла – пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении;

- 3 балла – больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования;

- 4 балла – инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.

Всем пациентам до начала лечения, а также перед каждым введением ИКТИ врачом-онкологом проводились электрокардиография, лабораторные тесты, включая общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы), биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, АЛС, ЛСТ, общий и прямой билирубин, ЛДГ, калий, натрий, кальций, магний), тиреотропный гормон, общий анализ мочи).

При наличии показаний проводились консультации профильных специалистов (кардиолог, невролог, эндокринолог, гастроэнтеролог, дерматовенеролог и т.д.), а также такие инструментальные исследования как УЗИ щитовидной железы, ЭХО-КГ, ФВД, пульсоксиметрия, ЭГДС, ФКС.

2.2.2 Морфологические и молекулярно-генетические методы

Морфологический тип опухоли определялся по данным гистологического исследования опухолевого материала. При необходимости для уточнения диагноза использовалось иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Наличие

микросателлитной нестабильности определяли с помощью ИГХ, включая оценку уровня экспрессии PD-L(1). При сомнительных результатах ИГХ дефицит генов репарации ДНК (d-MMR) диагностировали с помощью молекулярно-генетического исследования (МГИ). Также МГИ применяли для диагностики мутаций в генах KRAS и BRAF.

Определение кандидатных генов для формирования сигнатуры проводилось на основании предварительного биоинформатического анализа экспериментального набора данных, включавшего транскриптомные профили опухолевой ткани, полученные методом RNA-seq. В процессе анализа были выделены гены, ассоциированные с иммунным ответом и активностью Т-клеточного звена (*CD3D, CD3G, NCAM1, CXCL9, CXCL11, CXCR3*), которые вошли в состав финальной сигнатуры. Для каждого образца выполнялось выравнивание ридов и подсчёт экспрессии с использованием стандартного пайплайна (HISAT2/STAR – featureCounts/HTSeq). Экспрессионные данные преобразовывались в z-score относительно всего набора данных. Индивидуальный сигнатурный балл для каждого образца рассчитывался как среднее значение нормализованных экспрессий указанных генов. В качестве дополнительного подхода проводился расчёт сигнатурного показателя методом single-sample Gene Set Enrichment Analysis (ssGSEA), что позволило подтвердить устойчивость результатов к выбору алгоритма.

2.2.3 Инструментальные методы

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (или ПЭТ-КТ) проводилась всем пациентам с опухолями легкого, а также в рамках стадирования при других локализациях первичной опухоли.

КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием проводилась всем пациентам со

злокачественными образованиями органов ЖКТ, почки, шейки матки, а также при других локализациях рака при подозрении на наличие отдаленных метастазов.

С целью анализа влияния саркопении на эффективность ИТ проводился анализ состава тела. Площадь мышечной ткани определялась по аксиальному срезу на уровне 3-го поясничного позвонка на нативном КТ-изображении [Shen W, Punyanitya M, Wang Z, et al., 2004, 2004б]. С помощью программы Slice-O-Matic (Монреаль, Канада) полуавтоматическим способом рассчитывали площадь всех поперечнополосатых мышц на данном срезе после выделения их на изображении (диапазон единиц Хаунсфилда (HU) для скелетных мышц составляет от 150 до –29 HU). Далее рассчитывался скелетно-мышечный индекс L3 (СМИ L3) как отношение полученной площади скелетной мускулатуры в $см^2$ к квадрату роста пациента. Саркопению диагностировали при показателе СМИ L3 ниже пороговых значений 54,4 $см^2/м^2$ для мужчин и 38,5 $см^2/м^2$ для женщин в соответствии с результатами исследования C.M. Prado с соавт. [238].

МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием проводилась всем пациенткам при наличии рака шейки матки, а также при раке прямой кишки и подозрении на наличие отдаленных метастазов в малом тазу.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) и МРТ головного мозга выполнялись по мере клинической необходимости в соответствии с клиническими рекомендациями по стадированию соответствующих опухолей.

2.2.4 Оценка иммуноопосредованных нежелательных явлений

Тяжесть иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) оценивалась в соответствии со шкалой токсичности CTCAE v.5.0 основные терминологические критерии побочных реакций [U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.]. Их развитие регистрировали с момента первого применения исследуемого/ых препарата/ов и до

окончания периода сбора данных. Анализировались следующие иоНЯ:

- общие синдромы (слабость, утомляемость, лихорадка);

- кожные и подкожные нарушения (сыпь, зуд, крапивница, болезненность кожи, изъязвление слизистых);

- нарушения функции ЖКТ (сухость во рту, жажда, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, запоры, иммуноопосредованный колит);

- поражение легких (иммуноопосредованный пневмонит, плеврит, одышка, боль в грудной клетке, кашель);

- поражение нервной системы (нейропатия, головная боль, головокружение, судороги);

- нарушение функции печени (иммуноопосредованный гепатит, повышение АСТ, повышение АЛТ);

- нарушение функции почек (нефрит, гематурия, уремия, гиперкреатининемия);

- поражение органов эндокринной системы (гипотиреоз, гипертиреоз, гипергликемия, изменение уровня других гормонов);

- гематологические нарушения;

- нарушения со стороны опорно-двигательной системы (иммуноопосредованный артрит, боль в суставах);

- поражение сердечно-сосудистой системы (миокардит, кардиотоксичность).

В зависимости от объективных и субъективных проявлений различных видов токсичности и в соответствии со шкалой CTCAE v.4.03 выделялись следующие степени токсичности:

- 0 – токсичность отсутствует;

- 1 – слабая токсичность;

- 2 – умеренная токсичность;

- 3 – выраженная токсичность;

- 4 – угрожающая жизни токсичность;

- 5 – смерть

Диагностика и ведение пациентов с развившимися иоНЯ проводились в соответствии с Практическими рекомендациями RUSSCO, часть 2. «Иммуноопосредованные нежелательные явления» [Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Вастльев Д.А., 2023]. В случае отмены терапии по причине развития иоНЯ дальнейшее лечение и наблюдение за пациентом осуществлялось следующим образом: пациент наблюдался до полного разрешения иоНЯ, возвращения к исходным показателям либо до стабилизации состояния.

2.3 Методы лечения

Назначение ИКТИ осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ (https://rosoncoweb.ru/standarts/minzdrav/) по решению междисциплинарного онкологического консилиума. Использованные схемы лечения представлены далее в соответствующих главах. В работе использовались следующие клинические рекомендации:

1. Клинические рекомендации. Меланома кожи и слизистых, 2021 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/546_3

2. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почек, 2021 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_4)

3. Клинические рекомендации. Рак желудка, 2021 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/574_1;

4. Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования легких и бронхов, 2021 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_3

5. Клинические рекомендации. Рак шейки матки, 2021 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/537_1)

Стадирование заболевания и оценка эффекта в процессе лечения проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями с использованием КТ и/или МРТ, а также ПЭТ-КТ. Оценка эффективности проводилась каждые 3 месяца лечения или

ранее при появлении клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью вышеуказанных инструментальных методов диагностики.

Неподтвержденное прогрессирование регистрировалось после первой оценки эффекта лечения по данным рентгенологических методов исследования (КТ/МРТ) и/или физикального осмотра пациента при увеличении обьема опухоли или появлении новых метастатических очагов (прогрессирование по критериям RECIST) на фоне стабильного или улучшающегося клинического состоянии пациента и продолжения иммунотерапии.

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

Иммунотерапия проводилась до прогрессирования заболевания или развития иммуноопосредованной токсичности 3–5 ст., либо прекращалась после 1–2 лет лечения при наличии контроля над заболеванием.

Таким образом, были сформулированы следующие критерии отмены терапии:

- требование пациента прекратить лечение;
- подтвержденное прогрессирование заболевания;
- иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4 ст.;
- необходимость длительной терапии ГКС (более 3 месяцев).

2.4 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, при которой случайные 80% обучающего набора данных использовались для обучения и оставшиеся 20% обучающего набора данных использовались для тестирования. Целевые соотношения классов в фолдах были сохранены. Для оценки производительности классификаторов SVM и DT каждый алгоритм запускался 100 раз; 100 × 5-кратная перекрестная проверка привела к получению 500 прогнозов. Все измерения проводились отдельно для каждого набора данных и для каждого значения параметра модели, чтобы определить наиболее эффективные параметры для классификаторов, а также оптимальный метод предварительной обработки данных. После определения оптимального набора данных и параметров модели была проведена проверка с помощью тестового набора данных.

В качестве дополнительного метода оценки производительности использовали площадь под кривой ошибок (AUC ROC), которая отражает чувствительность и специфичность модели. Площадь под кривой (AUC) рассчитывалась на основе средних значений из 5 кривых. После определения оптимального набора данных и параметров модели был проведен подробный ROC-анализ (100 х 5-кратная перекрестная проверка) для установления оптимального порога вероятности для присвоения метки. Модели классификации в scikit-learn (Python-библиотека для машинного обучения), включая метод случайного леса (RF), использовались для предиктивного анализа с применением определенных параметров.

Для обеспечения достоверности и надежности результатов дополнительно провели случайное разделение набора данных, создав обучающую выборку из 70% данных и тестовую из 30% данных. Для поставленной задачи был использован метод случайного леса (RF), широко признанный и мощный алгоритм в области искусственного интеллекта. Метод RF работает путем построения ансамбля классификаторов дерева решений, каждый из которых обучен на отдельном подмножестве набора данных. Используя ансамблевый подход и концепцию усреднения, метод RF значительно повышает прогностическую точность

классификации, эффективно снижая риск переобучения и позволяя включать неструктурированные медицинские данные наряду со структурированным.

Дерево принятия решений — это популярный метод искусственного интеллекта, который используется для решения задач классификации и регрессии. Это древовидная структура, где каждый узел представляет собой вопрос о значении определённого признака, ветви — возможные ответы на этот вопрос, а листья — итоговые решения (классы или значения).

Основные понятия:

1. Корневой узел – начальная точка дерева, с которой начинается процесс принятия решений. В корневом узле выбирается признак, который наиболее эффективно разделяет данные на подгруппы.

2. Внутренние узлы – вопросы о значениях признаков, на основании которых данные разделяются на более однородные группы.

3. Листовые узлы – конечные узлы дерева, где принимается окончательное решение о классе или значении (в случае регрессии). В них содержится предсказанный результат.

4. Ветви – связи между узлами, которые представляют возможные ответы на вопрос, заданный в узле. Каждый путь от корневого узла к листовому узлу представляет собой последовательность решений, которая приводит к конкретному предсказанию.

Для проведения анализа взаимосвязей между предикторами и прогнозируемыми результатами использовали индекс аддитивных объяснений Шепли (SHAP), инструмент для количественной оценки вклада и важности каждой функции в модели прогнозирования. Значения SHAP для каждого признака рассчитывались как средний вклад, который каждый признак вносит во все возможные комбинации признаков, при этом различные перестановки признаков получали равный вес. Значения SHAP обеспечивают интерпретируемый способ справедливого распределения значения (в данном случае прогноза) среди признаков

в модели прогнозирования. Индекс SHAP дает ценную информацию о роли, которую играет каждая функция в прогностической модели. Он позволяет выделить ключевые предикторы, оказывающие наибольшее влияние на итоговую классификацию.

Для машинного анализа использовались только записи с однозначно установленным исходом на момент контрольной оценки. Это определяет различие объёмов по задачам: для объективного ответа сформировано 316 наблюдений (87 положительных и 229 отрицательных случаев), для контроля заболевания – 800 наблюдений (69/731). Прогрессирование и токсичность 3–4 степени рассматривались как отдельные бинарные конечные точки. Все этапы подготовки данных и построения моделей реализованы в воспроизводимом конвейере с жёсткой изоляцией обучающих и тестовых процедур.

В анализ включались пациенты с завершённой оценкой исхода и доступными базовыми клинико-лабораторными параметрами. Исключались записи с неразрешимой неопределённостью метки к моменту отсечки. Таким образом, итоговые объёмы по задаче зависят от доступности валидной метки, а не от исходного размера реестра.

Данные стратифицированно делились на обучающую и отложенную тестовую части (стратификация по целевому исходу). Внутренняя оценка и подбор гиперпараметров выполнялись на обучающей части по out-of-fold-оценкам в 5-кратной перекрёстной проверке. Тестовая часть использовалась однократно для финальной проверки без какого-либо участия в обучении, отборе признаков и настройке порогов.

Числовые переменные унифицировались по представлению пропусков (приведение к float с использованием np.nan), очищались от артефактов записи (десятичные запятые, неразрывные пробелы), далее выполнялась медианная импутация и стандартизация. Категориальные переменные очищались от технических значений, импутировались по моде и кодировались индикаторными признаками с безопасной обработкой редких/неизвестных уровней. Конвейер предобработки

встраивался в состав модели, что обеспечивало идентичные трансформации при обучении и инференсе.

Сопоставлялись (i) логистическая регрессия с смешанной L1/L2-регуляризацией и учётом весов классов и (ii) градиентный бустинг по гистограммам (Histogram Gradient Boosting). Первичной целевой метрикой использовалась площадь под кривой «точность–полнота» (PR-AUC) как чувствительная к дисбалансу классов. ROC-AUC применялась вспомогательно. Рабочий порог классификации подбирался на обучающих данных для достижения заданного минимального значения точности (precision) при сохранении приемлемой полноты (recall).

Для приведения модельных вероятностей к наблюдаемой частоте события применялась калибровка: при достаточном объёме – изотоническая регрессия, при ограниченном – логистическая (Platt). Корректность калибровки контролировалась по кривой надёжности. Калибровка проводилась внутри кросс-валидации с последующим обучением финальной откалиброванной модели на полной обучающей части.

Для глобальной важности использовалась пермутационная оценка на тестовой части (в условиях фиксированного пайплайна). Для локальных объяснений вычислялись SHAP-значения с табличным маскером на репрезентативной подвыборке, согласованной по пространству признаков с моделью.

2.5 Методы статистической обработки результатов

Обработка первичных данных осуществлялась с применением пакета Microsoft Excel и программы статистического анализа SPSS Statistics Standard Edition 26.0. Для непрерывных количественных признаков, подчиняющихся закону нормального распределения (критерий Колмогорова–Смирнова), описательная статистика была представлена в виде среднего арифметического (M) с указанием стандартного отклонения (±SD) и ошибки среднего (m). В случаях отклонения распределения от

нормального использовались медиана (Me) с указанием межквартильного интервала (25-й и 75-й перцентили).

При проведении аналитической статистики для сравнения количественных данных с нормальным распределением применялся двусторонний t-критерий Стьюдента, для непараметрических выборок — критерии Уилкоксона и Манна–Уитни. Анализ качественных признаков осуществлялся с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) и знакового критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Многофакторный анализ реализован методом бинарной логистической регрессии с построением регрессионных моделей. Оценка качества разработанных прогностических моделей производилась на основе ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), определением чувствительности и специфичности, а также установлением оптимальной пороговой точки (cut-off). Статистическая значимость регрессионных моделей подтверждалась при $p\leq0,05$. Для определения вклада факторов, включенных в модели, использовался коэффициент детерминации Найджелкерка.

Прогностическая значимость разработанных моделей в отношении вероятности развития иммуноопосредованных нежелательных явлений, достижения объективного ответа и контроля над заболеванием оценивалась с помощью ROC-анализа, позволяющего определить диагностическую эффективность каждой модели.

ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

В группу пациентов с установленным диагнозом метастатической меланомы кожи, которые получали терапию ИКТИ, было включено 315 пациентов (50,2% мужчин и 49,8% женщин) в возрасте от 29 до 93 лет (медиана возраста 63,5 года). Медиана наблюдения - 36,6 мес (95% ДИ: 35,9-43,4 мес) [62].

3.1 Клиническая характеристика пациентов

Исследуемая группа представляла собой клинически гетерогенную, но функционально сохранную популяцию пациентов. 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 (Таблица 11).

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 больных ИТ проводилась в 3-й и последующих линиях.

Пациенты, получающие ИТ во 2-й и последующих линиях лекарственного лечения, на 1-й линии получали комбинированное лечение дабрафенибом и траметинибом (n=35; 49,3%), интерферон (n=11; 15,5%), декарбазин (n=7; 9,9%), вемурафениб (n=5; 7,0%), вемурафениб+кобиметиниб (n=5; 7,0%), темозоламид (n=3; 4,2%), дабрафениб (n=3; 4,2%) и блеомицин в сочетании с винбластином (n=2; 2,9%). Можно отметить что для данной группы пациентов иммунотерапия была назначена впервые и была 1 линией иммунотерапии

Таблица 11 - 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)
Медиана возраста, лет (диапазон)	67,0 (29-93)	62,0 (30-84)	63,5 (29–93)
ИМТ, кг/м^2 ± ст. откл. (диапазон)	26,5±5,2 (15,1-49,5)	28,3±7,1 (16,9-53,5)	27,3 ± 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)

Монотерапию получали 224 (71,1%) пациента (170 (75,9%) и 54 (24,1%) в 1-й и 2-й и более линиях лечения, соответственно), комбинированное лечение – 91 (28,9%) (74 (81,3%) и 17 (18,7%) в 1-й и 2-й и более линиях лечения, соответственно). Таким образом, в реальной практике ИКТИ преимущественно использовались в качестве терапии первой линии, при этом в большинстве случаев назначалась монотерапия анти-PD-1, тогда как комбинация применялась почти у трети больных.

Тестирование на наличие мутации в гене *BRAF* было проведено 283 (89,8%) пациентам, из которых у 124 (43,8%) она была выявлена (у 77 (34,8%) и 47 (75,8%) пациентов, получающих ИКТИ в 1-й и 2-й и более линиях). Высокая частота тестирования и доля BRAF- позитивных опухолей отражают современную клиническую практику стратификации пациентов с меланомой.

У пациентов метастатической меланомой кожи отмечалась выраженная коморбидность, что следует учитывать при оценке переносимости терапии и клинических исходов иммунотерапии. Анализ сопутствующей патологии выявил, что сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь

сердца, мерцательная аритмия) были диагностированы у 61,3% (n=193) пациентов, эндокринные расстройства (сахарный диабет 2 типа, заболевания щитовидной железы) – у 22,9% (n=72) больных, наличие хронического вирусного гепатита отмечено у 0,6% (n=2) пациентов.

Таблица 12 - Локализация отдаленных метастазов у пациентов с метастатической меланомой

Локализация, n (%)	1-я линия ИТ (n=244) (%)	2 и последующие линии (n=71) (%)	Всего (n=315) (%)
Лимфатические узлы	149 (61,1)	43 (60,6)	192 (61)
Легкие	90 (36,9)	27 (38,0)	117 (37,1)
Мягкие ткани	59 (24,2)	22 (31)	81 (25,7)
Кости	34 (13,9)	7 (9,9)	41 (13,0)
Печень	47 (19,3)	10 (14,1)	57 (18,1)
Головной мозг	28 (11,5)	12 (16,9)	40 (12,7)
Надпочечники	9 (3,7)	4 (5,6)	13 (4,1)
Брюшная полость	14 (5,7)	6 (8,5)	20 (6,3)
Другие	20 (8,2)	10 (14,1)	30 (9,5)

Опухолевый процесс был весьма распространенным. Среди пациентов с метастатической меланомой кожи вторичное поражение одной анатомической зоны отмечено в 44,4% (n=140) случаев, у остальных пациентов (55,6%; n=175) было поражено несколько различных органов и систем (Таблица 12). Наиболее часто выявлялись метастазы в лимфатические узлы (61%), легкие (37,1%), мягкие ткани (25,7%), печень (18,1%) и головной мозг (12,7%), что соответствует типичной картине диссеминации меланомы

3.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета при лечении метастатической меланомы кожи

Частота ОО по системе RECIST 1.1 составила 29,5%, включая полную регрессию у 13% и частичную- у 16,5% пациентов. Стабилизация заболевания

зарегистрирована в 41,9% случаев, прогрессирование- у 27% пациентов. Контроль заболевания был достигнут у 73% больных.

При сравнении эффективности иммунотерапии в первой и последующих линиях лекарственного лечения статистически значимых различий по частоте ОО и КЗ не выявлено: 29,5% и 29,6% для ОО; 71,7% и 77,5% для КЗ соответственно (p>0,05).

Частота ОО у пациентов на 1-й линии составила 29,5%, на 2-й – 27,7%, КЗ удалось достичь 71,7% и 76,2% пациентам, получающих ИКТИ в 1-й и 2-й линиях, соответственно. Медиана ОВ на 1-й линии терапии не была достигнута, на 2-й составила 73,7 мес. (95%ДИ 48,2-99,2). Медиана ВБП составила 46,3 (95% ДИ 18,8-73,8) и 27,5 (95%ДИ 12,9-42,1%) на 1-й и 2-й линиях ИТ, соответственно (Таблица 13).

Таблица 13 - Эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой

Эффективность, n (%)	1 линия, n = 244 (%)	2 линия, n=65 (%)	3 и последующие линии, n=6 (%)
Объективный ответ	72 (29,5)	18 (27,7)	3/6
Полная регрессия	32 (13,1)	8 (12,3)	1/6
Частичная регрессия	40 (16,4)	10 (15,4)	2/6
Стабилизация	100 (41)	30 (46,2)	2/6
Прогрессирование	69 (28,3)	15 (23,1)	1/6
Контроль над заболеванием	175 (71,7)	48 (76,2)	5/6
Не оценивался	3 (1,2)	2 (3,1)	-
Медиана общей выживаемости	не достигнута	73,7 (95%ДИ 48,2-99,2)	75,3 (95% ДИ не достигнут)
Медиана выживаемости без прогрессирования	46,3 (95% ДИ 18,8-73,8)	27,5 (95%ДИ 12,9-42,1%)	не достигнута

Таким образом, при лечении метастатической меланомы отмечались хорошие результаты иммунотерапии как на 1-й, так и на 2-й линиях лекарственного лечения (после получения лекарственных препаратов с другим механизмом действия).

При анализе эффективности в зависимости от конкретной схемы лечения частота ОО варьировала от 12,5% при пролголимабе до 39% при пембролизумабе, однако статистически значимых различий между основными схемами лечения

(ипилимумаб+ниволумаб, ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб) не получено (p>0,05), что отражает сопоставимую вероятность достижения обьективного ответа в условиях реальной клинической практики (Таблица 14).

Таким образом, различий по ответу в зависимости от вида и линии терапии у пациентов с метастатической меланомой не было выявлено. У пациентов, которым была назначена монотерапия ИКТИ, объективный ответ наблюдался в 34,2% (n=76) случаев (полный ответ – 16,2%, частичный – 18,0%), стабилизация – в 41,9% (n=93) и прогрессирование заболевания – в 22,5% (n=50). У пациентов, которым была назначена двойная терапия, объективный ответ наблюдался в 18,3% (n=17) случаев, включая полный ответ у 5,4% (n=5) пациентов. Частота ПР была невысока, но достигалась в 3 раза чаще при использовании моноиммунотерапии (16,2% против 5,4%).

Таблица 14 - Эффективность лечения в зависимости от схемы ИТ

Эффективность, n (%)	Ипилимумаб + ниволумаб, n = 91 (%)	Ниволумаб, n = 133 (%)	Пембролизумаб, n = 59 (%)	Пролголимаб, n = 32 (%)
Объективный ответ	15 (16,5)	51 (38,3)	23 (39)	4 (12,5)
Полная регрессия	4 (4,4)	20 (15)	17 (28,8)	0
Частичная регрессия	11 (12,1)	31 (23,3)	6 (10,2)	4 (12,5)
Стабилизация	39 (42,9)	53 (39,8)	24 (40,7)	16 (50)
Прогрессирование	35 (38,5)	27 (20,3)	12 (20,3)	11 (34,4)
Контроль над заболеванием	54 (59,3)	104 (78,2)	47 (79,7)	20 (62,5)
Не оценивался	2 (2,2)	2 (1,5)	-	1 (3,1)

У большинства пациентов, получающих двойную ИТ, отмечалась стабилизация заболевания – 41,9% (n=39) и прогрессирование – у 37,6% (n=35) пациентов (Таблица 15).

При монотерапии полный ответ развивался в 1,9 раза чаще, чем при двойной терапии (16,1% в сравнении с 6,6% в 1 линии и 16,7% частота полного ответа во второй линии в монорежиме) ($p<0,05$), учитывая то, что комбинированную иммунотерапии в нашем исследовании получали соматически более тяжелые пациенты, а также с метастазами в головной мозг, мы не можем однозначно говорить о том, что двойная комбинация менее эффективна в целом.

Таблица 15 - Эффективность лечения в зависимости от вида и линии ИТ у пациентов с метастатической меланомой кожи

Эффективность, n (%)	Вид иммунотерапии			
	Монотерапия, n=222		Двойная иммунотерапия, n=93	
	1 линия (n=168) (%)	2 и более линии (n=54) (%)	1 линия (n=76) (%)	2 и более линии (n=17) (%)
Объективный ответ	57 (34)	19 (35,2)	15 (19,8)	2/17
Полная регрессия	27 (16,1)	9 (16,7)	5 (6,6)	0
Частичная регрессия	30 (17,9)	10 (18,5)	10 (13,2)	2/17
Стабилизация	69 (41,1)	24 (44,4)	31 (40,8)	8/17
Прогрессирование	40 (23,8)	10 (18,5)	29 (38,2)	6/17
Контроль над заболеванием, n(%)	126 (75)	44 (79,6)	46 (60,5)	10/17
Не оценивался	2 (1,2)	1 (1,9)	1 (1,3)	1/17

Эффективность лечения у пациентов, получавших ИТ в 1-й линии была сопоставима при монорежиме и комбинированом лечении ($p>0,05$). У пациентов, находящихся на 2-й линии ИТ при монорежиме ОО удалось достичь в 32,6% случаев, а при комбинированном лечении – в 12,5%, однако различия не были статистически значимыми ($p>0,05$). Медианы ОВ и ВБП были выше при монорежиме, при этом медиана ВБП была статистически значимо больше по сравнению с комбинированным режимом терапии ($p<0,05$) (Таблица 16).

Таблица 16 - Эффективность лечения в зависимости от вида и линии ИТ у пациентов с метастатической меланомой кожи

Эффективность, n (%)	Линия ИТ			
	1 линия, n = 244		2 линия, n=65	
	Монотерапия (n=168) (%)	Комбинированная иммунотерапия (n=76) (%)	Монотерапия (n=46) (%)	Комбинированная иммунотерапия (n=16) (%)
Объективный ответ	57 (34)	19 (35,2)	16 (32,6%)	2 (12,5%)
Полная регрессия	27 (16,1)	9 (16,7)	8 (16,3%)	0
Частичная регрессия	30 (17,9)	10 (18,5)	8 (16,3%)	2 (12,5%)
Стабилизация	69 (41,1)	24 (44,4)	23 (46,9%)	7 (43,8%)
Прогрессирование	40 (23,8)	10 (18,5)	9 (18,4%)	6 (37,5%)
Контроль над заболеванием n(%)	126 (75)	44 (79,6)	36 (80%)	9 (60%)
Не оценивался	2 (1,2)	1 (1,9)	1 (2,0%)	1 (6,3%)
Медиана общей выживаемости	Не достигнута	45,2 (95%ДИ 24,9-65,5)	73,7 (95%ДИ 50-97,5)	56,1 (95% ДИ 0-112,2)
Медиана выживаемости без прогрессирования	72,1 (95% ДИ не достигнут)	23,1 (95%ДИ 0-50,4)	36,59 (95%ДИ 2,27-70,9)	12,92 (95%ДИ 3,3-22,6)

Таким образом, при метастатической меланоме у пациентов на 1-й линии эффективность лечения при монорежиме сопоставима с комбинированным лечением. У пациентов, получающих 2-ю линию ИТ медиана ВБП статистически значимо выше у пациентов, находящихся на монотерапии по сравнению с комбинированной иммунотерапией ($p<0,05$).

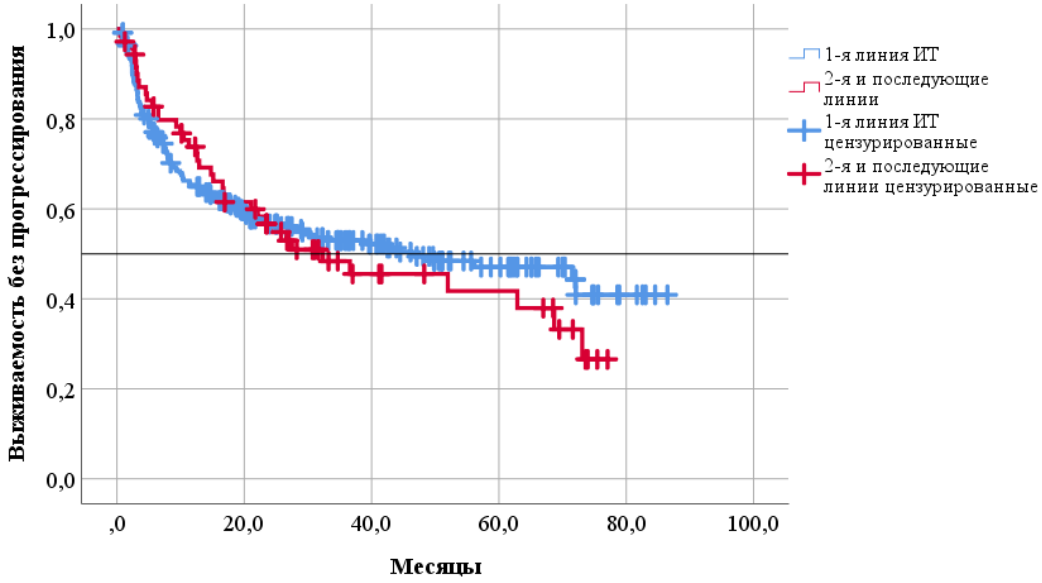
Клиническая характеристика пациентов, получающих моно- и двойную ИТ на 2-й линии различалась. Пациенты, получающие монотерапию, были значимо старше пациентов, которые находились на двойной терапии (67,5 [58; 75] и 56 [47-70] лет, соответственно; $p<0,001$), также у них чаще были сердечно-сосудистые заболевания (66,2% и 49,5%, соответственно; $p=0,005$), метастазы в лимфатические узлы (65,8% и 49,5%, соответственно; $p=0,007$) и яичники (5,0% и 0%, соответственно; $p=0,029$), при этом метастазы в головном мозге у них были выявлены реже (9,9% и 19,4% соответственно; $p=0,022$). Следовательно, комбинация ИКТИ чаще назначалась более молодым пациентам, но с более неблагоприятным профилем метастатического поражения (более частое поражение ЦНС)

Сроки наступления и продолжительности ответа на терапию приведены в таблице 17. Как видно из данных таблицы 17, медиана наблюдения превышала 3 года и была сопоставимой у пациентов, начавших терапию ИКТИ в 1 и последующих линиях. Медиана продолжительности иммунотерапии составила около 23 месяцев независимо от линии, что отражает возможность длительного применения ИКТИ при наличии контроля над заболеванием. Медиана времени до обьективного ответа (полного или частичного по критериям RECIST 1.1) составила около 4,7 месяцев в обеих группах, т.е клинически значимый эффект, как правило, формировался в течении первых 4-6 месяцев терапии. Медиана длительности обьективного ответа превышала 2 года, что подчеркивает устойчивость достигнутого эффекта у ответивших пациентов и служит ключевым аргументом в пользу использования ИКТИ при метастатической меланоме.

Таблица 17 – Длительность ИТ, сроки наступления и длительность ответа на иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой кожи

Показатели, мес	Линии лечения		Всего, n=315
	1 (n=244)	2 и более (n=71)	
	Медиана [95% ДИ]		
Медиана наблюдения	37,7 [37,3-43,7]	34,7 [35,4-47,1]	36,6 [35,9-43,4]
Медиана продолжительности ИТ	22,2 [22,0-27,0]	22,8 [20,8-29,8]	22,7 [22,6-26,8]
Медиана времени до ответа	4,7 [4,4-5,4]	4,9 [4,7-6,6]	4,7 [4,6-5,5]
Медиана длительности ответа	26,9 [27,7-34,1]	23,0 [22,9-34,3]	24,6 [24,5-33,1]

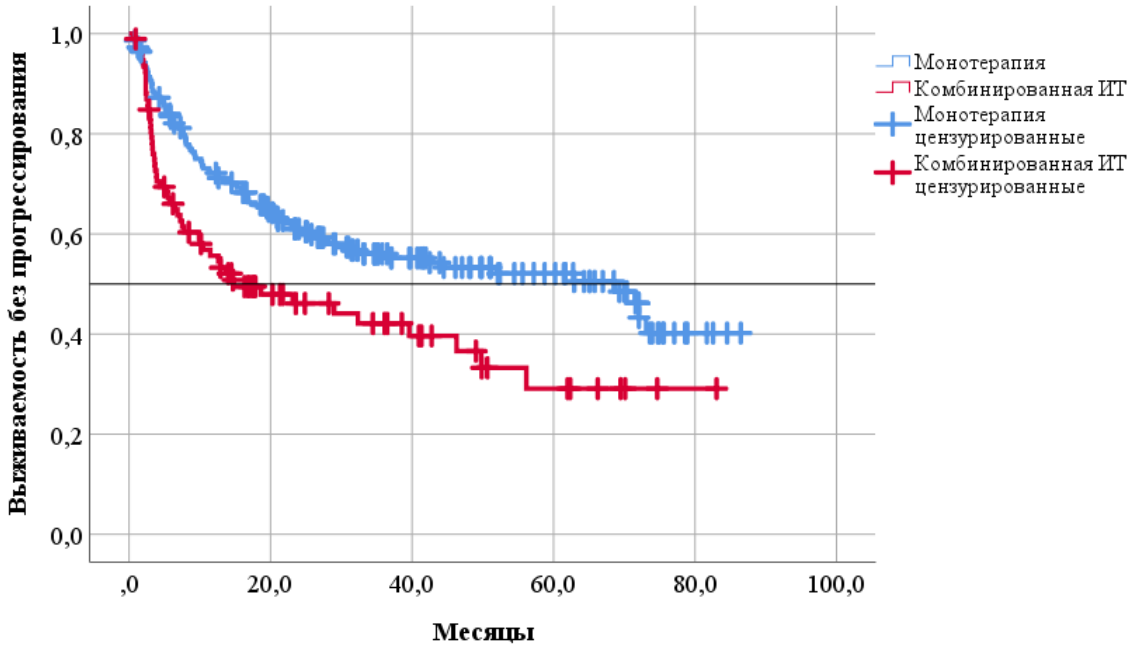
ВБП у пациентов с метастатической меланомой кожи, получающих ИКТИ в рамках 1-й линии лечения (прогрессирование наблюдалось у 114 (46,7%)), составила 46,3 [95% ДИ 18,8-73,8] мес, а на 2-й и более линиях (прогрессирование наблюдалось у 38 (53,5%)) – 32,4 [7,6-57,1] мес (p=0,685) (Рисунок 2).



Примечание: медиана наблюдения: 1-я линия – 37,7 (95%ДИ 37,3-43,7) мес, 2-я и последующие линии – 34,7 (95%ДИ 35,4-47,1) мес; ОШ 0,927 (95%ДИ 0,642-1,338); p=0,685

Рисунок 2 - Выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатической меланомой в зависимости от линии лечения

Среди пациентов, находящихся на монотерапии ИКТИ, медиана ВБП была статистически значимо выше по сравнению с теми, кто получал комбинацию (прогрессирование наблюдалось у 99 (44,6%) и 53 (57,0%) пациентов, соответственно) - 68,7 [95%ДИ 43,4–94,0] мес и 14,8 [95%ДИ 0-30,7] мес, соответственно; p=0,002) (Рисунок 3).

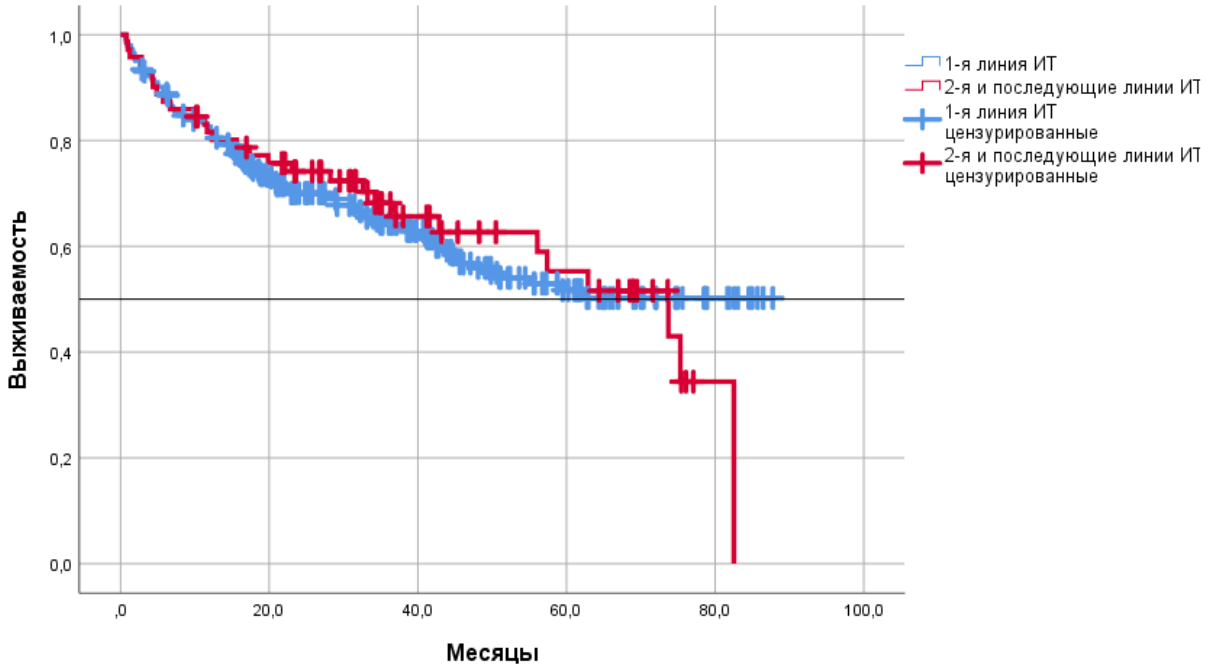


Примечание: медиана наблюдения: монотерапия – 33,0 (95%ДИ 32,7-38,9) мес, двойная ИТ – 22,3 (95%ДИ 21,7-32,7) мес; ОШ 1,688 (95%ДИ 1,207-2,361); p=0,002

Рисунок 3 - Выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатической меланомой, в зависимости от типа ИТ

Среди пациентов, находящихся на монотерапии, медиана ВБП у пациентов, получающих ИТ в 1-й линии, не была достигнута, а во 2-й и более линиях составила 52,0 [95%ДИ 8,4-95,5] мес. Среди пациентов, находящихся на двойной терапии, медиана ВБП у пациентов, получающих ИТ в 1-й линии, составила 23,1 [95%ДИ 0-50,4] мес., а во 2-й и более линиях - 12,6 [95%ДИ 7,4-17,8] мес (p=0,406).

Медиана ОВ 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) – 74 мес. [95% ДИ, 47,0-100,4 мес]), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий по ОВ в зависимости от линии начала ИКТИ (Рисунок 4).

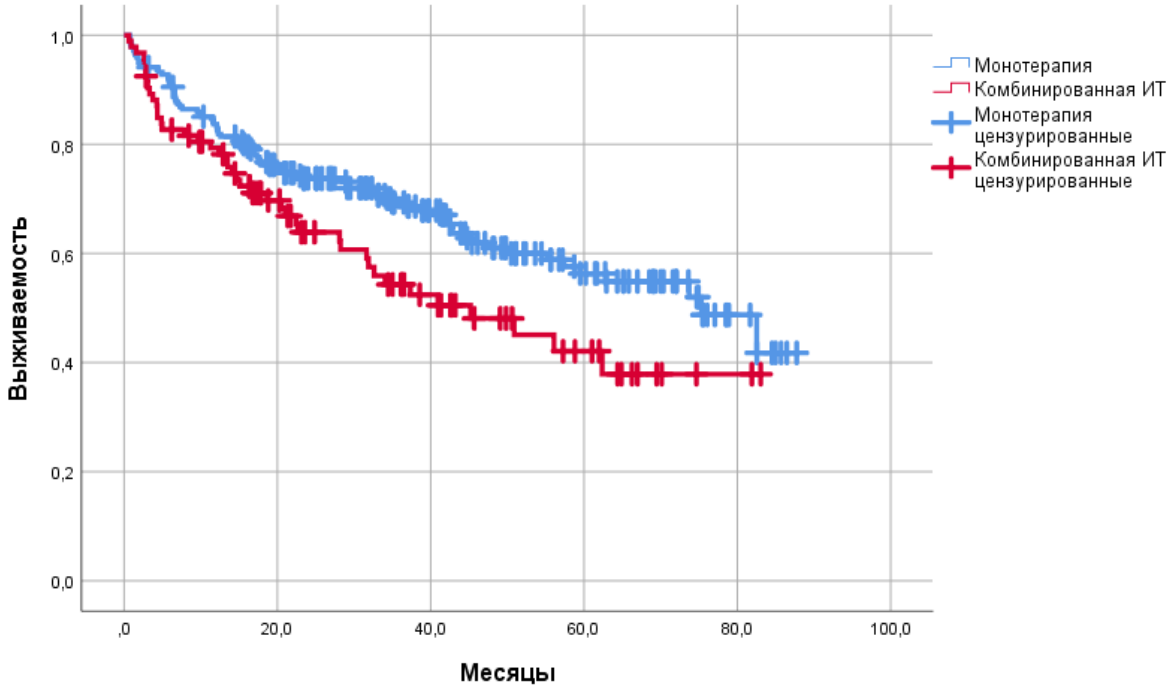


Примечание: медиана наблюдения: 1-я линия – 37,7 (95%ДИ 37,3-43,7) мес, 2-я и последующие линии – 34,7 (95%ДИ 35,4-47,1) мес; HR 1,000 (95%ДИ 0,660-1,516); p=0,998

Рисунок 4 - Кривая общей выживаемости пациентов с метастатической меланомой в зависимости от линии применения ИКТИ

Среди пациентов, получающих монотерапию (умерло 82 (36,9%) пациентов), медиана общей выживаемости составила 75,32 [95%ДИ 57,4-93,2] мес., а среди находящихся на двойной ИТ (умерло 43 (46,2%) пациентов) - 45,2 [95%ДИ 24,8-65,6] мес. (p=0,028) (Рисунок 5). Несмотря на более благоприятный исход по выживаемости на монотерапии, данный результат необходимо интерпретировать с учетом различий

в исходных характеристиках пациентов: на комбинированную терапию чаще направлялись больные с более неблагоприятным метастатическим профилем



Примечание: медиана наблюдения: монотерапия – 33,0 (95%ДИ 32,7-38,9) мес, двойная ИТ – 22,3 (95%ДИ 21,7-32,7) мес; ОШ 1,511 (95%ДИ 1,043-2,188); p=0,028

Рисунок 5 - Кривая общей выживаемости пациентов с метастатической меланомой в зависимости от типа ИТ

Среди пациентов, получающих монотерапию, медиана ОВ у пациентов, получающих ИТ в 1-й линии, не была достигнута, а на второй и более линиях составила 73,7 [95%ДИ 59,12-88,3] мес.

Среди пациентов, получающих двойную ИТ, медиана ОВ пациентов, получающих ИТ в 1-й линии, составила 45,2 [95%ДИ 24,9-65,5] мес., а на второй и более линиях - 32,6 [95%ДИ 2,7-62,6] мес.; p=0,575).

Медиана ВБП у пациентов, получающих ниволумаб, составила 62,9 [95%ДИ 35,3-90,5] мес., что было статистически значимо выше по сравнению с соответствующим показателем пациентов, которым была назначена комбинация ипилимумаба и ниволумаба – 14,6 [95%ДИ 2,4-26,8] мес. (p=0,001). При терапии

пембролизумабом медиана ВБП составила 73,1 мес. (95%ДИ не достигнут), а пролголимабом - 23,0 мес. (95%ДИ не достигнут).

Медиана ОВ у пациентов, получающих ниволумаб (82,5 [95%ДИ 55,2-109,8] мес.), была статистически значимо выше по сравнению с выживаемостью при комбинированном лечении ипилимумабом и ниволумабом (41,0 [95%ДИ 23,9-58,1] мес.; p<0,01). При терапии пембролизумабом медиана ОВ не была достигнута, а пролголимабом составила 44,7 мес. (95%ДИ не достигнут).

Отдельно мы проанализировали случаи повторного применения ИТ (реиндукция\условная реиндукция).

У 16 пациентов с меланомой ИТ была отменена в связи с прогрессированием, а также наличием иоНЯ 3-4 ст. у 3 пациентов (ио гепатит), в последствии ИТ у этих пациентов была возобновлена на фоне клинического прогрессирования (условная реиндукция). Медиана длительности ИТ с момента возобновления составила 6,43 мес (95%ДИ 5,16-21,18). Прогрессирование на фоне условной реиндукции было зарегистрировано у 10 из 16 пациентов. Медиана ВБП составила 5,76 мес (95%ДИ 0-22,83).

Частота ОО при повторном применении иммунотерапии составила 18,75% за счет 3 пациентов с частичной регрессией; стабилизация выявлена в 37,5% (n=6), прогрессирование в 43,75% (n=7). Таким образом, реиндукция (в данном случае условная) ранее применявшихся ИКТИ может сопровождаться клинически значимым контролем заболевания примерно у половины пациентов, а эффективность составляет менее 20% - (ОО = 18,7%). Однако эта клиническая ситуация сопровождается высоким риском раннего прогрессирования и диктует необходимость тщательного отбора кандидатов.

Кроме того, 26 пациентам начали лечение ниволумабом в монорежиме, но на фоне прогрессирования им в схему лечения был добавлен ипилимумаб. Медиана продолжительности комбинированной ИТ составила 9,9 мес (95%ДИ 4,37-15,44). Медиана ВБП с момента добавления ипилимумаба (прогрессирование на фоне

комбинированной ИТ было зарегистрировано у 10 пациентов) составила 19,5 мес (95%ДИ 9,0-30,02). Т.е. добавление ипилимумаба к ниволумабу на фоне прогрессирования при монотерапии ассоциировалось с существенным увеличением ВБП по сравнению с реиндукцией ранее применявшихся схем.

В совокупности полученные данные свидетельствуют о потенциальном преимуществе комбинированной иммунотерапии как подхода к преодолению вторичной резистентности, несмотря на вариабельность терапевтических ответов и наличие подгруппы пациентов без поддающейся оценке эффективности лечения.

Показано, что реиндукция характеризуется относительно низкой частотой обьективного ответа, но у части пациентов удается достичь стабилизации заболевания, что свидетельствует о потенциальной клинической пользе повторного назначения терапии в отобранных случаях. Реиндукция после ее отмены сопровождается ограниченной противоопухолевой активностью, что подтверждается умеренной медианой выживаемости без прогрессирования.

3.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления

Частота иоНЯ составила 81% (255 пациентов). Иммуноопосредованные нежелательные явления были представлены преимущественно иоНЯ 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 пациентв – 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 спектра иоНЯ у пациентов с метастатической меланомой выявил, что самыми частыми иоНЯ были гематологические нарушения (56,8%) и усталость 1-2 ст. (38,9%) (Таблица 18).

Анализ сроков возникновения иоНЯ показал, что большинство из них развивались в первые 3–8 мес. терапии, при этом гематологические нарушения и усталость 1–2 ст. возникали раньше (медиана 3,9 и 3,35 мес.соответственно), тогда как желудочно-кишечные расстройства и поражения печени 3–4 ст. проявлялись позже (медиана 5,9 и 8,65 мес.). Медиана порядкового номера курса, на котором возникали иоНЯ, варьировала от 4 до 16, что свидетельствует о возможности развития иоНЯ как на ранних, так и на поздних этапах ИТ.

Таблица 18 - Спектр, частота и время возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с метастатической меланомой кожи

Вид токсичности	Частота (%)	Время до возникновения токсичности, мес , диапазон	Медиана курса, диапазон
Усталость 1-2 ст.	89 (38,9)	3,35 0,033-43,6	5,5 1-70
Усталость 3 ст.	1 (0,4)	3	4
Желудочно-кишечные расстройства 1-2 ст.	38 (16,6)	7,73 0,033-31,7	10,5 1-54
Желудочно-кишечные расстройства 3-4 ст.	2 (0,9)	5,92 0,69-11,15	7,5 2-13
Кожные и подкожные нарушения 1-2 ст.	40 (17,5)	5,57 0,033-35,3	7,5 1-52
Эндокринные нарушения 1-2 ст.	21 (9,2)	5,29 0,033-49,4	7,0 1-86
Иммуноопосредованный пневмонит 1-2 ст.	33 (14,4)	6,08 0,033-59,8	12,0 1-64
Нарушения нервной системы 1-2 ст.	25 (10,9)	5,19 0,033-41,7	8,0 1-38
Поражения печени 1-2 ст.	6 (2,6)	3,58 0,76-27,58	6,0 2-55
Поражения печени 3-4 ст.	5 (2,2)	8,65 1,51-15,1	16,0 3-23
Поражение почек 1-2 ст.	8 (3,5)	3,22 0,033-48,1	6,0 1-55
Артралгия 1-2 ст.	1 (0,4)	5	8
Гематологические нарушения 1-2 ст.	130 (56,8)	3,90 0,033-49,4	6 1-86

При анализе частоты иоНЯ у пациентов, получающих терапию в 1-й и 2 и более линиях, было выявлено, что усталость статистически значимо чаще развивалась у пациентов, получающих ИТ в 1-й линии, по сравнению с теми, кто получал ее со 2-й и более линий (46,9% и 20,0%, соответственно; p<0,001), также как иоНЯ со стороны легочной системы (17,9% и 6,0%, соответственно; p=0,019).

Таблица 19 – Спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений в зависимости от линии терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи

Вид токсичности	1-я линия ИТ (n=244) (%)	2-я и более линии ИТ (n=71) (%)
Усталость 1-2 ст.	76 (31,1)	14 (19,7)
Усталость 3 ст.	1 (0,4)	-
Желудочно-кишечные расстройства 1-2 ст.	28 (11,5)	10 (14,1)
Кожные и подкожные нарушения 1-2 ст.	27 (11,1)	13 (18,3)
Эндокринологические нарушения 1-2 ст.	16 (6,6)	5 (7,0)
Иммуноопосредованный пневмонит 1-2 ст.	29 (11,9)	4 (5,6)
Нарушения нервной системы 1-2 ст.	20 (8,2)	5 (7,0)
Поражения печени 1-2 ст.	5 (2,0)	1 (1,4)
Поражения печени 3-4 ст.	3 (1,2)	2 (2,8)
Поражение почек 1-2 ст.	7 (2,9)	1 (1,4)
Артралгия 1-2 ст.	1 (0,4)	-
Гематологические нарушения 1-2 ст.	93 (38,1)	37 (52,1)

По остальным иоНЯ не было выявлено статистически значимых различий: иоНЯ со стороны ЖКТ отмечались в 17,3% и 14,9% при 1-й и 2-й и более линиях, соответственно (p=0,662), со стороны кожи – 16,7% и 19,4%, соответственно (p=0,620), со стороны эндокринной системы – 9,9% и 7,5%, соответственно (p=0,565), со стороны нервной системы – в 12,3% и 7,5%, соответственно (p=0,281), со стороны кроветворной системы – 57,4% и 55,2%, соответственно (p=0,762), со стороны печени

– 3,1% и 1,5% иоНЯ 1-2 ст и 1,9% и 3,0% иоНЯ 3-4 ст., соответственно (p=0,662 и p=0,593), со стороны почек – 4,3% и 1,5% , соответственно (p=0,289) (Таблица 19).

Выявлено, что у пациентов, которым была назначена двойная ИТ, иоНЯ со стороны кожи (1-2 ст.) развивались статистически значимо чаще, чем у пациентов, получающих монотерапию (31,3% и 15,2%, соответственно; p<0,001). По другим типам иоНЯ статистически значимых различий среди пациентов, получающих монотерапию и двойную ИТ, выявлено не было (p>0,05) (Таблица 20).

Таблица 20 – Спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений в зависимости от типа ИТ у пациентов с метастатической меланомой кожи

Вид токсичности	Монотерапия (n=197) (%)	Двойная иммунотерапия (n=32) (%)
Усталость 1-2 ст.	75 (38,1)	15 (46,9)
Усталость 3-4 ст.	1 (0,5)	-
Желудочно-кишечные расстройства 1-2 ст.	30 (15,2)	8 (25,0)
Кожные и подкожные нарушения 1-2 ст.	30 (15,2)	10 (31,3)
Эндокринологические нарушения 1-2 ст.	20 (10,2)	1 (3,1)
Иммуноопосредованный пневмонит 1-2 ст.	30 (15,2)	3 (9,4)
Нарушения нервной системы 1-2 ст.	21 (10,7)	4 (12,5)
Поражения печени 1-2 ст.	4 (2,0)	2 (6,3)
Поражения печени 3-4 ст.	5 (2,5)	-
Поражение почек 1-2 ст.	6 (3,0)	2 (6,3)
Артралгия 1-2 ст.	1 (0,5)	-
Гематологические нарушения 1-2 ст.	110 (55,8)	20 (62,5)

3.4 Анализ факторов, влияющих на завершение иммунотерапии

Анализ факторов, влияющих на завершение ИТ, был проведен у всех пациентов, из которых 279 (88,6%) завершили терапию ИКТИ (216 (88,5%) и 63 (88,7%) на 1-й и 2-й и более линиях ИТ, соответственно). Лечение продолжалось на момент подведения итогов исследования у 36 (11,4%) пациентов.

Среди пациентов с метастатической меланомой, у которых терапия была завершена, не было выявлено статистически значимых различий по типу лечения (комбинация ипилимумаба и ниволумаба – 83,5%, ниволумаб – 92,5%, пембролизумаб – 91,5%, пролголимаб – 81,3%).

Основными причинами прекращения иммунотерапии являлись: прогрессирование заболевания, отмеченное у 48% пациентов; длительная стабилизация заболевания (не менее 6 месяцев с момента документированной клинико-инструментальной стабилизации); а также достижение полной или частичной ремиссии, сохранявшейся не менее 6 месяцев после регистрации объективного ответа- у 36,9%, непереносимость/осложнения проводимой терапии – у 9% (аутоиммунный гепатит, ОНМК, гепатит 3 ст., гепатит 4 ст., гипертонические кризы, двусторонний экссудативный артрит коленных суставов, иоНЯ (тошнота, одышка; пневмонит; кожная сыпь, зуд, тахикардия, боль в животе, диарея; псориаз; колит; лекарственный дерматит 3 ст., многократная гепатотоксичность 3 ст., нейротоксичность; полиневропатия 3 ст., затруднение дыхания; токсическая кератопатия; пирексия; аритмия), индуцированное поражение легких (пневмония), инсулиннезависимый сахарный диабет с нарушением периферического кровообращения (критическая ишемия 5 пальца правой стопы), смерть – у 6,1% (Таблица 21).

Таблица 21 - Причина завершения ИТ у пациентов с метастатической меланомой

Причины завершения ИТ, n (%)	1 линия (n=216) (%)	2 и более линии (n=63) (%)	Всего (n=279) (%)
Прогрессирование	101 (46,7)	33 (52,4)	134 (48)
Непереносимость/осложнения	22 (10,2)	3 (4,8)	25 (9)
Смерть	13 (6)	4 (6,3)	17 (6,1)
Длительная стабилизация/полный/частичный регресс	80 (37)	23 (36,5)	103 (36,9)

Также были проанализированы причины завершения ИТ в зависимости от режима лечения. В связи с прогрессированием заболевания ИТ была прекращена у 40,1% (n=81) и 57,1% (n=44) пациентов, которым была назначена моно- и двойная терапия ИКТИ, соответственно ($p>0,05$), в связи с клиническим прогрессированием – у 3,5% (n=7) и 2,6% (n=2) пациентов ($p>0,05$), вследствие непереносимости – у 5,9% (n=12) и 16,9% (n=13) пациентов ($p<0,05$), смерть стала причиной завершения ИТ у 6,9% (n=14) и 3,9% (n=3) пациентов ($p>0,05$). Длительная стабилизация (не менее 6 месяцев после первой клинико-рентгенологической регистрации стабилизации) и наступление полного или частичного регресса были причиной отмены/завершения терапии несколько чаще при использовании моноИТ - 43,6% (n=88) по сравнению с 19,5% (n=15) пациентов, которым была назначена двойная терапия ИКТИ, но разница статистически недостоверна ($p<0,05$).

Из 103 больных, которым была завершена иммунотерапия по причине длительной стабилизации или полного или частичного регресса (не менее 6 месяцев после первой клинико-рентгенологической регистрации стабилизации или полного иличастичного ответа) в процессе наблюдения умерло 7 пациентов, причинами смерти которых было сопутствующее заболевание (сердечно-сосудистая патология - 5 больных) и у 2 больных - прогрессирование заболевания. Нами отдельно были проанализированы сроки смерти и прогрессирования у этих больных: летальный исход вследствие сердечно-сосудистого заболевания был зафиксирован в интервале от 11 до 23 месяцев после завершения последнего курса иммунотерапии.

При наблюдении за пациентами, которым завершили иммунотерапию по причине длительной стабилизации или обьективного ответа, выявлено что у всех 7 больных наступило прогрессирование болезни в первые 2 года (период 11-23 мес.).

Таким образом, решение о прекращении индукционной иммунотерапии ИКТИ должно применяться обязательно с учетом длитеотности стабилизации и ПР\ЧР во избежании возможного развития раннего прогрессирования.

3.5 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии

Серия однофакторных регрессионных анализов Кокса с ВБП в качестве зависимой переменной, выявила следующие факторы, влияющие на показатель ВБП у пациентов с метастатической меланомой: уровень гемоглобина (HR 0,988; 95%ДИ 0,977-0,999), количество моноцитов (HR 3,188; 95%ДИ 1,333-7,626), уровни креатинина (HR 1,010; 95%ДИ 1,001-1,019), АЛТ (HR 1,009; 95%ДИ 1,002-1,017), АСТ (HR 1,010; 95%ДИ 1,004-1,017), ЛДГ (HR 1,003; 95%ДИ 1,001-1,005), наличие метастазов в головной мозг (HR 2,118; 95%ДИ 1,404-3,194), характер метастазирования (HR 1,440; 95%ДИ 1,036-2,001), терапия ниволумабом (HR 0,512; 95%ДИ 0,267-0,984).

Выявленные факторы были проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (Таблица 22).

Ни один из изученных параметров (уровень гемоглобина, количество моноцитов, уровни креатинина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, наличие метастазов в головной мозг, характер метастазирования, терапия ниволумабом) не показал статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с метастатической меланомой ($p>0,05$ для всех показателей).

Таблица 22 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП пациентов с метастатической меланомой

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Уровень гемоглобина	1,001	0,968	1,035	0,944
Количество моноцитов	5,716	0,054	6,818	0,464
Уровень креатинина	1,005	0,970	1,041	0,784
Уровень АСТ	1,058	0,962	1,163	0,245
Уровень АЛТ	0,937	0,824	1,064	0,313
Уровень ЛДГ	1,003	0,998	1,007	0,226
Метастазы в головной мозг (0-нет, 1 – есть)	1,575	0,268	9,251	1,575
Характер метастазирования (1- 1 орган, 2 – 2 и более органов)	0,300	0,049	1,824	0,191
Терапия ниволумабом	3,555	0,275	5,915	0,331

Таким образом, многофакторный анализ не выявил статистически значимых независимых предикторов ВБП среди изученных клинико-лабораторных параметров у пациентов с метастатической меланомой.

Таблица 23 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ пациентов с метастатической меланомой

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	0,286	0,019	4,330	0,367
Количество тромбоцитов	1,018	0,995	1,042	0,127
Количество моноцитов	0,000	0,000	11,835	0,119
Количество нейтрофилов	11,630	0,504	18,111	0,125
Количество лейкоцитов	0,361	0,049	2,681	0,319
Уровень АСТ	1,393	0,859	2,259	0,179
Уровень АЛТ	1,005	0,873	1,156	0,948
Уровень ЛДГ	1,004	0,998	1,010	0,165
Метастазы в печень (0-нет, 1 – есть)	7,500	0,820	12,013	0,058
Метастазы в головной мозг (0-нет, 1 – есть)	0,958	0,152	6,046	0,963
Вид ИТ ниволумаб 3 мг +ипилимумаб 1 мг ниволумаб 1 мг +ипилимумаб 3 мг ниволумаб	 5,638 12,884 2,312	 0,098 0,040 0,046	 5,751 22,66 7,434	 0,403 0,385 0,676

На показатель ОВ у пациентов с метастатической меланомой влияли следующие факторы: нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (HR 1,208; 95%ДИ 1,072-1,361), количество тромбоцитов (HR 1,005; 95%ДИ 1,002-1,007), моноцитов (HR 5,671; 95%ДИ 2,617-12,289), нейтрофилов (HR 1,318; 95%ДИ 1,177-1,476), лейкоцитов (HR 1,213; 95%ДИ 1,105-1,332), уровни АЛТ (HR 1,011; 95%ДИ 1,004-1,019), АСТ (HR 1,012; 95%ДИ 1,005-1,018), ЛДГ (HR 1,003; 95%ДИ 1,001-1,005), наличие метастазов в печени (HR 1,608; 95%ДИ 1,066-2,426), в головном мозге (HR 0,374; 95%ДИ 0,247-0,568), вид ИТ (ниволумаб 1 мг +ипилимумаб 3 - HR 0,393; 95%ДИ 0,217-0,714; ниволумаб - HR 0,377; 95%ДИ 0,191-0,741). Выявленные факторы были проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (Таблица 23).

В данном случае также ни один из изученных параметров, включая нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, количество тромбоцитов, моноцитов, нейтрофилов и лейкоцитов, уровни АСТ, АЛТ, ЛДГ, наличие метастазов в печень и головной мозг, а также различные режимы иммунотерапии (ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в разных дозировках или монотерапия ниволумабом), не показал статистически значимого влияния на общую выживаемость (ОВ) у пациентов с метастатической меланомой ($p>0,05$ для всех показателей).

Таким образом, многофакторный анализ не выявил статистически значимых независимых предикторов общей выживаемости среди изученных клинико-лабораторных параметров и режимов иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой.

3.6 Прогностические модели эффективности и безопасности ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с метастатической меланомой кожи

3.6.1 Влияние показателей гемограммы на развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с меланомой

При оценке вероятности развития иммуноопосредованной гастроинтестинальной токсичности у пациентов с меланомой от уровня лейкоцитов с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,692±0,057 с 95% ДИ: 0,581–0,803. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,004). У пациентов с уровнем лейкоцитов ниже $6{,}31 \times 10^9$/л (пороговое значение) предполагался повышенный риск развития иоНЯ со стороны ЖКТ. Чувствительность и специфичность метода составили 61,2% (23 верных прогноза среди 38 пациентов с наличием иоНЯ со стороны ЖКТ) и 72,7% (139 верных прогнозов среди 191 пациента без иоНЯ со стороны ЖКТ), соответственно.

При оценке вероятности развития иоНЯ 3–4 ст. со стороны печени у пациентов с меланомой от уровня АСТ с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,886±0,059 с 95% ДИ: 0,770–1,000. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,008). У пациентов с уровнем АСТ выше 32,5 ЕД/л (пороговое значение) предполагался повышенный риск развития иммоноопосредованной гепатотоксичности 3–4 ст. Чувствительность и специфичность метода составили 80% (4 верных прогноза среди 5 пациентов с иоНЯ

3–4 ст. со стороны печени) и 75% (168 верных прогнозов среди 224 пациентов без иоНЯ 3-4 ст. со стороны печени), соответственно.

При оценке вероятности развития иммуноопосредованных эндокринных нарушений у пациентов с меланомой от уровня креатинина с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель

Площадь под ROC-кривой составила 0,670±0,071 с 95% ДИ: 0,531–0,810. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,012). У пациентов с уровнем креатинина ниже 80,37 ЕД/л (пороговое значение) предполагался повышенный риск развития иоНЯ со стороны эндокринной системы. Чувствительность и специфичность метода составили 66,7% (14 верных прогнозов среди 21 пациента с иоНЯ со стороны эндокринной системы) и 71,6% (149 верных прогнозов среди 208 пациентов без иоНЯ со стороны эндокринной системы), соответственно.

При оценке вероятности развития ОО у пациентов с меланомой от уровня ИМТ с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,627±0,041 с 95% ДИ: 0,548–0,707. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,003). У пациентов с ИМТ выше 27,58 кг/м^2 (пороговое значение) отмечалась повышенная вероятность достижения ОО. Чувствительность и специфичность метода составили 60,2% (38 верных прогнозов среди 63 пациентов с ОО) и 60,2% (100 верных прогнозов среди 166 пациентов без ОО), соответственно.

3.7 Заключение по главе

Таким образом, при лечении метастатической меланомы объективного ответа удалось достичь у 29,5%, контроля над заболеванием – у 73% пациентов. При монотерапии (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб) объективный ответ развивался чаще, чем при двойной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб) (34,2% и 18,3%, соответственно; $p<0,05$). Медиана времени до ответа составила 4,7 месяца (медиана курса — 5,5), медиана длительности ответа — 24,6 месяца, что подтверждает устойчивость достигнутого эффекта. Медиана ОВ и ВБП были сопоставимы у пациентов с 1-й и 2 линии ИТ, что подтверждает сохранение эффективности терапии после предшествующего лечения.

Реиндукция показала ограниченную эффективность: частота объективного ответа составила 18,75%, медиана ВБП — 5,8 месяца, однако стабилизация заболевания была достигнута у 37,5% пациентов, что может иметь клиническую ценность в отобранных случаях.

Самыми частыми иоНЯ у пациентов с метастатической меланомой кожи были гематологические нарушения и усталость 1-2 ст. Иммуноопосредованные НЯ со стороны легочной системы и усталость 1-2 ст. чаще наблюдались у пациентов, получавших ИКТИ в 1-й линии лечения ($p<0,05$). Тяжелые иоНЯ встречались относительно редко, но являлись одной из причин прекращения терапии, особенно при использовании комбинированного режима (ипилимумаб + ниволумаб).

За анализируемой период 88,6% пациентов с метастатической меланомой завершили ИТ. Чаще всего монотерапия была завершена вследствие прогрессирования заболевания или достижения контроля над заболеванием, в то время как при двойной ИТ значимую долю составила отмена ИТ по причине развития токсичности.

На основе ROC-анализа было показано, что у пациентов с метастатической меланомой кожи с уровнем лейкоцитов ниже $6,31x10^9$/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%). Кроме того, у пациентов с ИМТ выше 27,58 кг/м^2 отмечалась более высокая вероятность достижения обьективного ответа, что согласуется с описанным в литературе феноменом «парадокс ожирения» при терапии ИКТИ.

Совокупность полученных данных позволяет наметить элементы персонализированного подхода к назначению ИКТИ при метастатической меланоме: использование монотерапии у более пожилых и коморбидных пациентов, осторожное назначение комбинированного режима (ипилимумаб + ниволумаб) больным с высокой опухолевой нагрузкой (поражением 2 и более органов метастазами) и высоким риском развития токсичности, а также дифференцированный мониторинг иоНЯ с учетом возраста и базовых лабораторных показателей.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА 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. Медиана наблюдения - 29,42 мес, 95%ДИ 16,32-37,09, 43,12 мес, 95% ДИ 34,74-49,05 и 21,99 мес, 95% ДИ 14,8-32,9 при раке желудка, толстой кишки и печени, соответственно [58].

4.1 Клиническая характеристика пациентов и результаты лечения рака желудка

4.1.1 Характеристика пациентов

В исследуемую группу пациентов с раком желудка (33 пациента) вошли преимущественно больные, получавшие иммунотерапию во 2 и последующих линиях лечения, при этом для значительной части были доступны молекулярно-генетические характеристики опухоли, включая PD-L 1 и MSI статус (Таблица 24).

У большинства пациентов статус ECOG соответствовал 0–1 (90,9%). Статус MSI был проанализирован у 20 (60,6%) пациентов, микросателлитная нестабильность обнаружена у 7 (35%) больных [61]. PD-L статус был определен у 23 (70%) пациентов, из которых у 21 (91,3%) он был <10%. Коморбидный профиль пациентов был выраженным: сердечно-сосудистая патология встречалась чаще всего (57,6%), что отражает клиническую картину больных старшей возрастной группы. Характеристика пациентов представлена в таблице 24. Эндокринные заболевания в стадии компенсации (сахарный диабет 2 типа, эндокринопатии) отмечались у 9,1% (n=3).

Таблица 24 - Рак желудка, характеристика пациентов, n=33

Показатели	Количество, (%)
Пол (мужской / женский)	22 (66,7) / 11 (33,3)
Возраст, медиана, лет (мин-макс)	62,5 (42–83)
ИМТ, кг/м^2 ± ст. откл. (мин-макс)	24,3 ± 5,6 (15–38,9)
Вид иммунотерапии	
Ниволумаб 240 мг каждые 2 нед в/в капельно	9 (27,3)
Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день	16 (48,5)
FOLFOX/XELOX +ниволумаб/пембро	8 (24,2)
Линия терапии	
1-я	8 (24,2)
2-я и более	25 (75,8)
PD-L статус (n=23)	
PD-L <10	5 (21,7)
PD-L >10	16 (69,6)
PD-L-негативный	2 (8,7)
MSI (n=20)	
MSI	7 (35)
MSS	13 (65)

По распространенности опухолевого процесса пациенты существенно различались: примерно у 40% имелось поражение двух и более органов, что отражает тяжесть заболевания и объясняет частое назначение ИТ во 2 линии лечения.

Таблица 25 - Локализация отдаленных метастазов у пациентов с раком желудка, n=33

Локализация	Количество (%)
Легкие	7 (21,2)
Печень	16 (48,5)
Кости	2 (6,1)
Брюшная полость	7 (21,2)
Лимфатические узлы	13 (39,4)
Надпочечники	2 (6,1)
Почки	1 (3,0)
Яичники	2 (6,1)
Головной мозг	1 (3,0)
Поражение 2 и более органов	14 (42,1)

При раке желудка наиболее часто встречались метастазы в печени и лимфатических узлах (48,5% и 39,4%, соответственно), что согласуется с паттернами

диссеминации для данной локализации. Метастазы в редкие зоны (надпочечники, головной мозг, почки) выявлялись единично (Таблица 25).

4.1.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета при лечении рака желудка

При медиане наблюдения 29,42 мес. ОО равен 15,2%, полных регрессий не зарегистрировано, что ожидаемо для когорты пациентов с распространенным опухолевым процессом и преимущественно поздними линиями терапии. Стабилизация была достигнута у11 пациентов (3 и 8, получавших ИКТИ в 1-й и 2-й и более линиях, соответственно).

Несмотря на умеренную частоту объективных ответов, у значительной доли больных зафиксирована стабилизация заболевания 36,4%, что в совокупности позволило достичь клинически значимого контроля над опухолевым процессом у 51,6% пациентов. Контроль над заболеванием достигнут у 17 (51,6%) больных.

Медиана наблюдения среди всех пациентов с раком желудка составила 29,42 мес, медиана продолжительности ИТ – 18,95 мес, медиана времени до ответа на лечение – 2,35 мес и медиана длительности ответа – 17,39 мес (Таблица 26).

Таблица 26 - Длительность ИТ, сроки наступления и длительность ответа на иммунотерапии ИКТИ у пациентов с раком желудка, n= 33

Показатель эффективности, (мес)	1-я линия	2-я и более линии	Итого
	Медиана [95% ДИ]		
Медиана наблюдения	17,4 [0,11; 37,3]	36,5 [23,9; 45,7]	29,42 [16,32-37,09]
Медиана продолжительности ИТ	15,5 [0,99; 30,0]	20,4 [13,3; 27,5]	18,95 [11,97-23,92]
Медиана времени до ответа	1,69 [1,36;2,1]	3,25 [2,4; 4,2]	2,35 [1,74-3,28]
Медиана длительности ответа	14,1 [3,7; 35,9]	23,1 [4,8; 43,5]	17,39 [9,95-30,31]

Таким образом, быстрое наступление стабилизации и ее длительность почти 2 года, свидетельствует о значительном улучшении качества жизни пациентов на фоне терапии ИКТИ.

Нами была проанализирована эффективность лечения пациентов с раком желудка в зависимости от схемы и линии терапии (Таблица 27).

Частота ОО составила 15,2%, у пациентов, получающих ИКТИ на 2-й и более линиях – 12%; КЗ удалось достичь у 48,5% пациентам всей когорты и в 44%, получающим 2-ю и более линии ИТ.

Таблица 27 - Эффективность лечения в зависимости от линии ИТ у пациентов с раком желудка

Эффективность, n (%)	Линия ИТ	
	1 (n=7)	2 и более (n=25)
Объективный ответ	2/7	3 (12)
Полная регрессия	-	-
Частичная регрессия	2/7	3 (12)
Стабилизация	3/7	8 (32)
Прогрессирование	2/7	14 (56)
Контроль над заболеванием	5/7	11 (44)

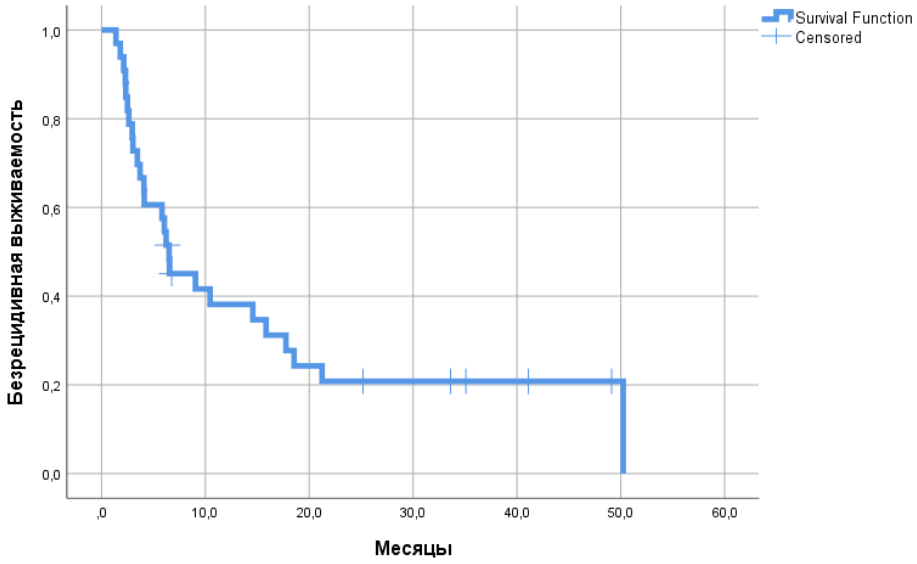
Объективный ответ на лечение наблюдался во всех группах за счет частичной регрессии, при этом полной регрессии не зафиксировано ни в одном случае. Наиболее высокий показатель КЗ отмечен при применении ниволумаба в монорежиме (Таблица 28).

Нами не было выявлено различий по эффективности ИКТИ в зависимости от схемы лечения рака желудка. Однако небольшой объем выборки не дает оснований для адекватного сравнительного анализа и требует дальнейшего изучения возможностей различных схем ИТ при раке желудка [51].

Таблица 28 - Эффективность лечения в зависимости от схемы лечения у пациентов с раком желудка

Эффективность, n (%)	Схема терапии		
	Ниволумаб 240 мг (n=9)	Пембролизумаб 200 мг (n=16)	FOLFOX/XELOX +ниволумаб/ пембро (n=8)
Объективный ответ	1/9	3/16	1/8
Полная регрессия	-	-	-
Частичная регрессия	1/9	3/16	1/8
Стабилизация	5/9	4/16	3/8
Прогрессирование	3/9	9/16	4/8
Контроль над заболеванием	6/9	7/16	4/8

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

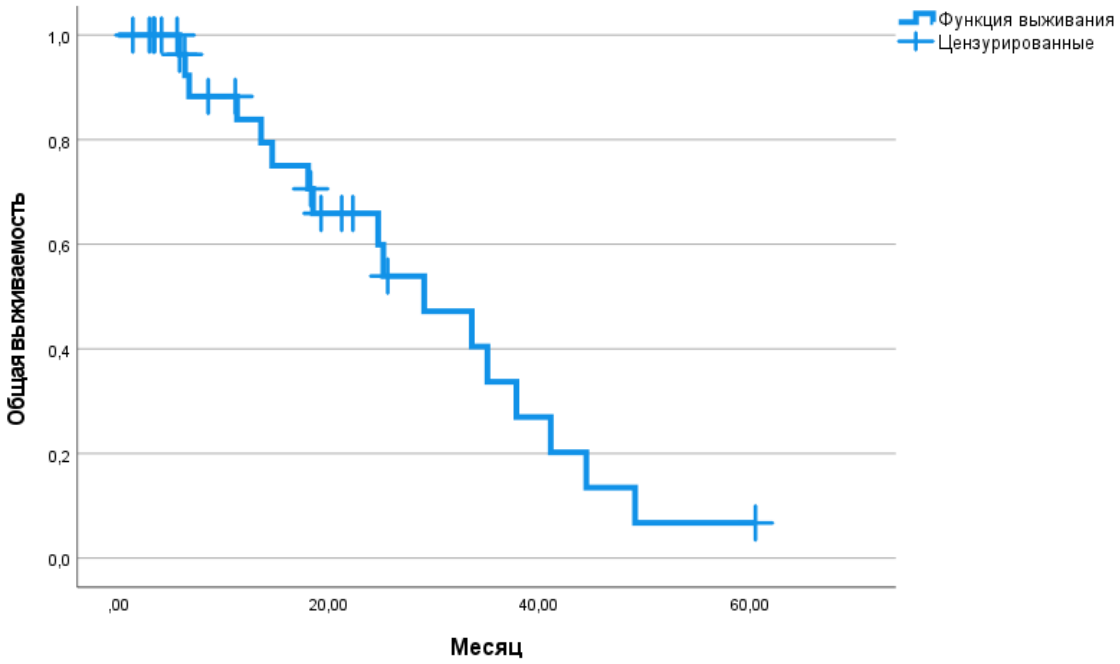


Примечание: медиана наблюдения 29,42 [95% ДИ, 16,32-37,09] мес.

Рисунок 6 – Выживаемость без прогрессирования в группе больных раком желудка

Среди пациентов, получающих ИТ в 1-й линии, медиана ВБП составила 10,5 [95% ДИ, 0-28,22] мес., во 2-й и более – 2,03 [95% ДИ, 2,24-10,18] 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 7).



Примечание: медиана наблюдения 29,42 [95% ДИ, 16,32-37,09] мес

Рисунок 7 – Общая выживаемость в группе больных раком желудка

Среди пациентов, получающих ИТ в 1-й линии, ОВ составила 25,18 [95% ДИ, 7,08-43,29] мес., во 2-й и более – 35,08 [95% ДИ, 19,12-51,04] мес.

Пациент №1, получающий ИТ во 2-й линии, имел самый длительный период наблюдения (59,97 мес), при этом продолжительность ИТ составила 50,1 мес. Данный пациент умер в связи с прогрессированием заболевания.

Терапия была завершена у 29 пациентов. Основной причиной завершения ИТ было прогрессирование заболевания (n=23, 79,3%), у 2 – длительная стабилизация (не менее 6 месяцев после первой клинико-рентгенологической регистрации стабилизации), у 2 пациентов - смерть, и 2 – развитие непереносимой иммуноопосредованной токсичности.

4.1.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления у 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%). Выявлен следующий спектр токсичности: наиболее частыми были гематологические нарушения (57,6%), усталость (36,4%), реже всего отмечалось поражение почек (3,0%) (Таблица 29).

Таблица 29 - Спектр, частота и время возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений у больных раком желудка

Вид токсичности	Наличие (%)	Медиана курса, (диапазон)	Медиана времени до развития токсичности, мес (диапазон)
Нарушения показателей крови	19 (57,6)	1 (1–12)	0,03 (0,03–21)
Усталость	12 (36,4)	3 (1–14)	1 (1–19)
Желудочно-кишечные расстройства 1-2 ст.	5 (15,15)	1 (1–14)	0,03 (0,03–9)
Эндокринологические нарушения 1-2 ст.	5 (15,15)	5 (1–20)	13 (0,03–27)
Иммуноопосредованный пневмонит 1-2 ст.	3 (9,1)	2 (1–8)	0,03 (0,03–5)
Нарушения нервной системы 1-2 ст.	4 (12,1)	2 (1–10)	0,03 (0,03–4)
Поражения печени	3 (9,1)	17,5 (3–32)	15 (1–29)
Поражение почек	1 (3,0)	3	1
Артралгия 1-2 ст.	2 (6,15)	2,5 (1–4)	1 (0,03–2)

При анализе иоНЯ отмечено, что все они развивались быстро, в 1-5 курсы иммунотерапии. Наиболее отсроченным иоНЯ оказалось поражение печени, которое могло манифестировать вплоть до 29 мес**.** лечения, что требует длительного постоянного мониторинга функции печени. Гематологические нарушения и желудочно-кишечные расстройства возникали наиболее рано (медиана времени — 0,03 месяца, медиана курса — 1), тогда как эндокринные нарушения и поражение печени развивались значительно позже (медиана времени — 13 и 15 месяцев

соответственно). Таким образом, спектр и сроки возникновения иоНЯ при раке желудка сопоставимы с таковыми при других нозологиях, однако отсутствие тяжелых НЯ 3–4 ст. свидетельствует о благоприятном профиле безопасности в данной когорте пациентов.

4.2 Клиническая характеристика пациентов и результаты лечения рака толстой кишки

4.2.1 Характеристика пациентов

В исследуемую выборку пациентов с метастатическим колоректальным раком были включены 42 больных. Медиана наблюдения сосотавила 43,12 мес, 95% ДИ 34,74-49,05 мес.

Медиана возраста составила 59 лет, что отражает типичную демографическую структуру данной когорты. Наиболее часто назначаемой схемой иммунотерапии являлась комбинация ипилимумаба с ниволумабом (52,4%), что соответствует современным клиническим рекомендациям для пациентов с MSI-H опухолями (Таблица 30).

Таблица 30 - Характеристика пациентов с колоректальным раком, n=42

Показатели	Количество (%)
Пол (мужской / женский)	20 (47,6) / 22 (52,4)
Возраст, медиана, лет. (мин-макс)	59,0 (18–84)
ИМТ, кг/м^2 ± ст. откл. (мин-макс)	27,6 ± 5,9 (16,9–42,2)
Вид иммунотерапии	
Ниволумаб 3 мг + ипилимумаб 1 мг в/в кап 1 раз в 21 день	22 (52,4)
Ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно	3 (7,1)
Пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день	17 (40,5)

У большинства пациентов статус ECOG соответствовал 0–1 (90,5%), что позволило проводить иммунотерапию без ограничений по состоянию. Статус ECOG 2 выявлен у 4 пациентов (9,5%).

Ключевым биомаркером, определяющим чувствительность к ИКТИ, является микросателлитная нестабильность. MSI-H выявлена у подавляющего числа обследованных пациентов 26 из 32 пациентов (81,2%) [17].

Коморбидный фон был выраженным: у 42,9% пациентов диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, а у 28,6-эндокринопатии.

Хронический вирусный гепатит С был выявлен у 1 пациента.

Опухолевый процесс у большинства пациентов отличался умеренной распространенностью: менее двух зон метастазирования отмечены у 64,3% больных , тогда как множественное поражение выявлено у 35,7%

Наиболее частыми локализациями метастазов были печень и лимфатические узлы (45,2% и 42,9%), реже всего метастазы встречались в надпочечниках и головном мозге (по 2,4%) (Таблица 31).

Таблица 31 - Локализация отдаленных метастазов у пациентов с колоректальным раком, n=42

Локализация	Количество (%)
Легкие	4 (9,5)
Печень	19 (45,2)
Брюшная полость	11 (26,2)
Лимфатические узлы	18 (42,9)
Другие	6 (14,3)

В 1-й линии лечения получали ИТ 9,5% (n=4) пациентов, во 2-й и более – 90,5% (n=38). На 2-й линии получали ИТ 59,5% (n=25) пациентов, на 3-й линии - 23,8% (n=10) и на 4-й и более линии - 7,1% (n=3). Среди 4 пациентов, которые получали ИТ в 1-й линии лечения, трое получали комбинацию ИКТИ; также комбинация ИКТИ

была назначена у 20 из 38 пациентов, получавших ИТ во 2-й и последующих линиях лечения.

4.2.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета при лечении пациентов с колоректальным раком

Обшая эффетивность (ОО) составила 40,5%. Полный клинический ответ на лечение ИКТИ был достигнут у 7 (16,7%), частичный – у 10 (23,8%) пациентов. Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 19 (45,2%) больных, что позволило в совокупности достигнуть КЗ у 85,7% пациентов.

При раке толстой кишки также была проанализирована эффективность лечения в зависимости от линии и схемы терапии. У пациентов, получавших ИТ во второй линии, ОО достигнут у 44% больных, включая полную регрессию у 12% и частичную регрессию у 32% пациентов, а КЗ — у 92%, что подтверждает клиническую значимость иммунотерапии на данном этапе лечения. У пациентов, получавших иммунотерапию во второй линии и более (n=38), частота ОО составила 39,5%, включая полную регрессию у 18,4% больных, а КЗ достигнут в 83,2% случаев.

Таблица 32 - Эффективность лечения в зависимости от линии терапии у больных РТК, n=42

Эффективность, n (%)	Линия терапии			
	1 (n=4)	2 (n=25)	3 и последующие (n=13)	2 и более (n = 38)
Объективный ответ	2/4	11 (44)	4/13	15 (39,5)
Полная регрессия	-	3 (12)	4/13	7 (18,4)
Частичная регрессия	2/4	8 (32)	-	8 (21,1)
Стабилизация	2/4	12 (48)	5/13	17 (44,7)
Прогрессирование	-	2 (8)	4/13	6 (16,8)
Контроль над заболеванием	4/4	23 (92)	9/13	32 (83,2)

Таким образом, даже при назначении на поздних линиях терапии ИКТИ демонстрируют выраженную противоопухолевую активность, что подтверждает

целесообразность их применения при КРР с прогрессированием на фоне предшествующего лечения (Таблица 32).

Дополнительный анализ по линиям терапии показал, что даже в 3 и последующих линиях ОО достигался у 30,8% пациентов, а контроль над заболеванием- у 69,2%, что подчеркивает высокую активность ИКТИ у предлеченных пациентов. Таким образом, при ИТ ИКТИ пациентов с раком толстой кишки наблюдается приемлемая эффективность терапии вне зависимости от линии терапии.

Комбинированная терапия показала более высокую частоту объективного ответа (47,8% против 31,6%), в то время как монотерапия характеризовалась большей долей стабилизации заболевания (57,9% против 34,8%) и немного более высоким контролем над болезнью (89,5% против 82,6%) (Таблица 33).

Таблица 33 - Эффективность лечения в зависимости от схемы лечения при РТК, n=42

Эффективность, n (%)	Схема лечения	
	Монотерапия (n = 19)	Комбинация (n = 23)
Объективный ответ	6 (31,6)	11 (47,8)
Полная регрессия	3 (15,8)	4 (17,4)
Частичная регрессия	3 (15,8)	7 (30,4)
Стабилизация	11 (57,9)	8 (34,8)
Прогрессирование	2 (10,5)	4 (17,4)
Контроль над заболеванием	17 (89,5)	19 (82,6)

Эффективность лечения была сопоставима как при лечении ниволумабом + ипилимумабом, так и пембролизумабом/ниволумабом (Таблица 34).

Таким образом, не было выявлено различий по эффективности ИКТИ в зависимости от схемы лечения у пациентов с КРР, что может быть связано с небольшим объемом выборки.

Таблица 34 - Эффективность лечения в зависимости от схемы лечения у пациентов при раке толстой кишки

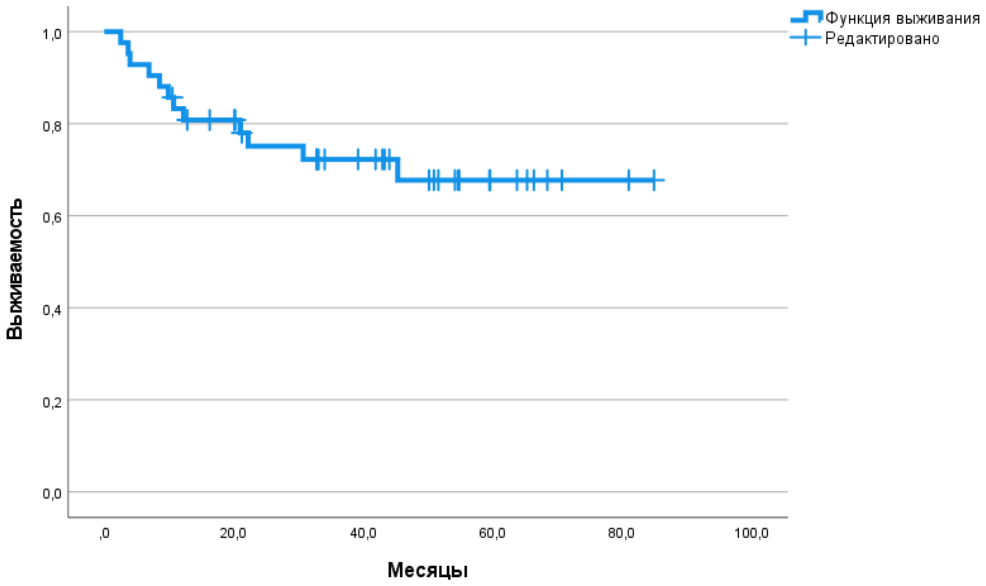
Эффективность, n (%)	Схема терапии	
	Ниволумаб 3 мг + ипилимумаб 1 (n=22)	Пембролизумаб 200 мг / Ниволумаб 240 мг (n=20)
Объективный ответ	10 (45,5%)	7 (35%)
Полная регрессия	4 (18,2%)	3 (15%)
Частичная регрессия	6 (27,3%)	4 (20%)
Стабилизация	8 (36,4%)	11 (55%)
Прогрессирование	4 (18,2%)	2 (10%)
Контроль над заболеванием	18 (81,8%)	18 (90%)

Ответ на лечение развивался достаточно быстро: медиана времени до ответа составила 2,91 мес, при этом медиана длительности ответа достигала 37,6 месяцев, что значительно превышало длительность самой терапии (18,2 мес). Этот факт подтверждает стойкость имунного контроля опухоли после прекращения лечения (Таблица 35).

Таблица 35 - Эффективность ИКТИ у пациентов с колоректальным раком, n=42

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

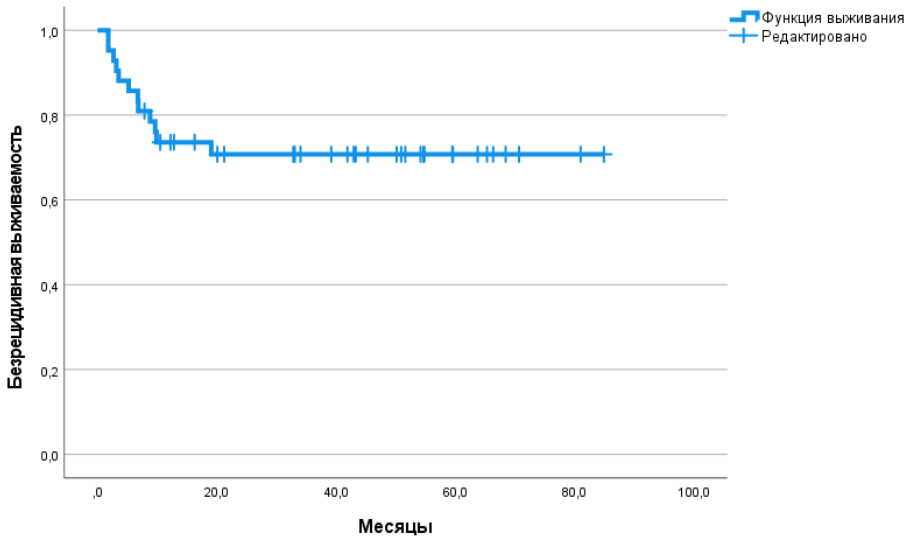
Медиана ОВ (умерло 28,6% пациентов; n=12) в группе пациентов с РТК не была достигнута (Рисунок 8).



Примечание: медиана наблюдения 43,12 [95% ДИ, 34,74-49,05] мес.

Рисунок 8 – Общая выживаемость в группе больных раком толстой кишки

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



Примечание: медиана наблюдения 43,12 [95% ДИ, 34,74-49,05] мес.

Рисунок 9 – Выживаемость без прогрессирования в группе больных раком толстой кишки

Среди пациентов с РТК на момент завершения исследования ИТ была завершена у 40 (95,2%) пациентов, 2 продолжали лечение ИКТИ. У 9 (22,5%) пациентов причиной завершения терапии было прогрессирование заболевания, в то время как контроль над заболеванием опухоли стали причиной завершения лечения ИКТИ у 25 (62,5%) больных. Непереносимость терапии и смерть стали причиной остановки лечения ИКТИ еще у 6 пациентов. Статистически значимых различий по частоте причин завершения терапии ИКТИ между пациентами, получавшими монотерапию или комбинацию ниволумаба с ипилимумабом, выявлено не было.

4.2.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления у пациентов с колоректальным раком

Иммунотерапия характеризовалась приемлемым профилем безопасности. Частота развития ио НЯ 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 (Таблица 36).

Наиболее распространёнными иоНЯ 1–2 степени оказались усталость (57,1%) и гематологические нарушения (47,6%), тогда как поражение почек встречалось наиболее редко (2,4%). При анализе иоНЯ у пациентов с КРР установлено, что большинство осложнений развивались в ранние сроки от начала иммунтерапии - в течение первых 1-4 месяцев. В отсроченном периоде (8-9 мес.) преобладали эндокринологические наружения (26,2%) и неврологические осложнения (9,5%).

Вероятно, данная особеность связана с кумулятивным эффектом и более длительным применением иммунотерапии. Таким образом, несмотря на высокую общую частоту иоНЯ, профиль безопасности иммунотерапии при КРР благоприятен

(иоНЯ преимущественно 1–2 степени) и предсказуем, а известное время возникновения иоНЯ позволяет своевременно проводить мониторинг и коррекцию нежелательных явлений.

Таблица 36 - Спектр, частота и время возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с КРР

Вид токсичности	Частота, (%)	Время до возникновения токсичности, мес (диапазон)	Медиана курса, (диапазон)
Усталость 1–2 ст.	24 (57,1)	2,5 (1–30)	3 (0,03–33)
Усталость 3 ст.	1 (2,4)	1	1
Гематологические нарушения 1-2 ст.	20 (47,6)	2,5 (1–11)	2 (0,03–14)
Желудочно-кишечные расстройства 1-2 ст.	14 (33,3)	2 (1–30)	0,03 (0,03–16)
Артралгия 1-2 ст.	14 (33,3)	4 (1–36)	1,5 (0,03–39)
Эндокринологические нарушения 1-2 ст.	11 (26,2)	9 (1–19)	9 (0,03–35)
Кожные и подкожные нарушения 1-2 ст.	6 (14,3)	3 (1–18)	1 (0,03–10)
Кожные и подкожные нарушения 3–4 ст.	1 (2,4)	2	0,6
Поражение печени 1–2 ст.	9 (21,4)	3 (1–27)	5 (0,03–23)
Поражение печени 3–4 ст.	1 (2,4)	1	0,03
Иммуноопосредованный пневмонит 1-2 ст.	5 (11,9)	3 (1–31)	2 (0,03–14)
Нарушения нервной системы 1-2 ст.	4 (9,5)	7,5 (3–24)	7,5 (2–14)
Поражение почек 1-2 ст.	1 (2,4)	8	4

4.3 Клиническая характеристика пациентов и результаты лечения рака печени

4.3.1 Характеристика пациентов

В исследование включен 21 пациент с гепатоцеллюлярным раком. Время наблюдения - 21,99 [95% ДИ, 14,8-32,9] мес.

Медиана возраста составила 60,9 лет (диапазон 46-80 лет). Гендерное распределение было сопоставимым. В структуре проводимой терапии преобладала монотерапия ниволумабом (Таблица 37).

Таблица 37 - Характеристика пациентов с раком печени, n=21

Показатели	Результат (абс.число, %)
Пол (мужской/женский)	11 (52,4) / 10 (47,6)
Возраст, медиана, лет (мин-макс)	60,9 (46–80)
ИМТ, кг/м^2 ± ст. откл. (мин-макс)	24,7±5,2 (16,6–39,1)
Вид иммунотерапии	
Ниволумаб 3 мг + Ипилимумаб 1 мг в/в кап 1 раз в 21 день	2 (9,5)
Ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно	12 (57,1)
Атезолизумаб 1200 мг в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед.	7 (33,3%)

У большинства пациентов статус ECOG соответствовал 0-1 (85,7%), тога как ECOG 2 был зарегистрирован у меньшей части больных 14,3%).

Микросателлитная нестабильность определена только у 3 больных, и была положительной в 2 случаях.

Практически у половины пациентов, включенных в исследование отмечались сердечно-сосудистые заболевания (47,6%; n=10). Эндокринные заболевания отмечались у 4,9% (n=1) пациентов, хронические вирусные гепатиты были выявлены у 47,6% (n=10) пациентов.

У большинства пациентов отдаленные метастазы отмечались в 1 анатомической зоне (71,4%; n=15). Наиболее часто метастазы выявлялись в легких и лимфатических узлах (28,6% и 42,9%), реже всего – в почках и поджелудочной железе (по 4,8%) (Таблица 38).

Таблица 38 - Локализация отдаленных метастазов при раке печени, n=21

Локализация	Частота, абс. число , %
Легкие	6 (28,6)
Печень	4 (19,0)
Кости	3 (14,3)
Лимфатические узлы	9 (42,9)
Надпочечники	3 (14,3)
Другие	4 (19,0)

ИТ в 1-й линии лечения получали 8 пациентов, во 2-й более n=13.

4.3.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета у больных раком печени

ОО был достигнут в 9,5% случаев. Полный клинический ответ не отмечался ни в одном случае, частичный ответ достигнут у 2 (9,5%) пациентов, стабилизация наблюдалась у 7 пациентов (33,3%) больных. Таким образом, КЗ на фоне применения ИКТИ был достигнут в 42,8% случаев.

Среди 8 пациентов, получавших ИКТИ в 1 линии, стабилизация наблюдалась у 3 пациентов, КЗ - у 4-х. Также удалось достичь контроля над заболеванием у 5 из 13 пациентов (стабилизация наблюдалась у 4 пациентов), получавших лечение во 2-й и последующиъ линиях. Среди 12 пациентов, получавших монотерапию ИКТИ, КЗ был достигнут у 5, в то время как при использовании комбинации стабилизация заболевания выявлена у 3 из 9 пациентов.

При анализе эффективности лечения статистически значимые различия в зависимости от схемы лечения отсутствовали (p>0,05) (Таблица 39).

Таблица 39 - Эффективность лечения в зависимости от схемы у пациентов с гепатоцеллюлярным раком

Эффективность, n (%)	Схема терапии		
	Ниволумаб 3 мг + Ипилимумаб 1 (n=2)	Ниволумаб 240 мг (n=12)	Атезолизумаб 1200 мг в/в + бевацизумаб 15 мг/кг (n=7)
Объективный ответ	-	2/12	-
Полная регрессия	-	-	-
Частичная регрессия	-	2/12	-
Стабилизация	1/2	7/12	4/7
Прогрессирование	1/2	3/12	3/7
Контроль над заболеванием	1/2	8/12	4/7

Таким образом, схема терапии не влияла на эффективность лечения пациентов с раком печени (однако анализ затрудлителен в связи с небольшим числом пациентов). Полученные результаты можно объяснить органиченным объемом выборки, но необходимо подчеркнуть, что эффект реализовывался быстро, хотя его продолжительность была невелика.

Основные показатели эффективности ИТ соответствовали ожидаемым для популяции ГЦР и отражены в таблице ниже (Таблица 40).

Таблица 40 - Эффективность ИКТИ у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, n=21

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

Медиана ОВ (умерло 76,2% пациентов; n=16) в группе пациентов с ГЦР составила 15,55 мес. [95% ДИ 2,47–28,63]. Медиана выживаемости без

прогрессирования (прогрессирование отмечалось у 95,2% пациентов; n=20) составила 4,96 мес. [95% ДИ 1,03-8,9].

За анализируемый период терапия завершена у всех пациентов. Прогрессирование стало причиной завершения в 71,5% случаев (n=15), непереносимость ИТ – в 9,5% (n=2), летальный исход – в 14,3% (n=3) и контроль над заболеванием– в 4,8% (n=1).

4.3.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления у больных раком печени

Иммунотерапия у больных раком печени характеризовалась приемлемым профилем безопасности. Частота развитя 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 (Таблица 41).

Анализ структуры и сроков возникновения иоНЯ показал, что наиболее частым проявлением токсичности являлась усталость, зарегистрированная у 14 пациентов (66,7%). Медиана курса, на котором развивалась усталость, составила 3 (диапазон 1-17), при медиане времени до возникновения 1 мес. (диапазон 0,03-12). Гематологические нарушения 1-2 ст. наблюдались у 9 пациентов (42,9%), развиваясь в среднем после 2 курса (1-15); медиана времени до их появления составила 1 мес. (0,03-17). Иммуноопосредованный пульмонит 1-2 ст. был выявлен у 7 пациентов (33,3%) и характеризовался более поздним развитием — медиана номера курса составила 6 (диапазон 2–17) при медиане времени до возникновения 2 месяца (диапазон 1–12).

Таблица 41 - Спектр, частота и время возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений у больных раком печени

Вид токсичности	Частота, (%)	Медиана курса, (диапазон)	Медиана времени до токсичности, мес. (диапазон)
Усталость	14 (66,7)	3 (1–17)	1 (0,03–12)
Гематологические нарушения 1-2ст.	9 (42,9)	2 (1–15)	1 (0,03–17)
Иммуноопосредованный пневмонит 1-2 ст.	7 (33,3)	6 (2–17)	2 (1–12)
Поражения печени 1–2 ст.	4 (19,0)	3 (1–5)	1 (0,03–12)
Поражения печени 3–4 ст.	1 (4,8)	6	3
Желудочно-кишечные расстройства 1-2 ст.	4 (19,0)	1 (1–2)	0,03 (0,03–0,03)
Кожные и подкожные нарушения 1-2 ст.	4 (19,0)	1,5 (1–14)	0,03 (0,03–23)
Эндокринологические нарушения	4 (19,0)	1,5 (1–8)	0,03 (0,03–12)
Артралгия 1-2 ст.	3 (14,3)	6 (4–13)	3 (3–8)
Нарушения нервной системы 1-2 ст.	1 (4,8)	5	1,5
Поражение почек	1 (4,8)	4	2

Поражение печени 1-2 ст. зарегистрировано у 4 пациентов (19%) и возникало в среднем после 3 курса (1-5), через 1 мес (0,03-12) от начала терапии. Один случай поражения печени соответствовал 3 степени токсичности (гепатит).

Желудочно-кишечные нарушения 1-2 ст. отмечены у 4 пациентов (19%) и характеризовались наиболее ранним развитием — преимущественно после 1 курса (диапазон 1–2) с медианой времени 0,03 месяца. Дерматологическая токсичность 1-2 ст. зарегистрирована у 4 пациентов, эндокринологичесике нарушения выявлены у 4 пациентов и развивались преимущественно после 1-2 курсов. Артралгия 1-2 ст. наблюдалась у 3 пациентов и имела более отсроченный характер: медиана номера курса составила 6, медиана времени до возникновения — 3 мес.

В целом, полученные данные свидетельствуют о преобладании токсичности 1-2 ст. тяжести и о тенденции к более раннему развитию гематологических, гастроинтестинальных и кожных нежелательных реакций, тогда как пневмонит и артралгия характеризовались более поздними сроками манифестации.

4.4 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта

С помощью метода регрессии Кокса были выявлены факторы, влияющие на ВБП пациентов с опухолями ЖКТ при проведении иммунотерапии ИКТИ.

На первом этапе была проведена серия однофакторных регрессионных анализов Кокса с ВБП в качестве зависимой переменной. Статистически значимое влияние на ВБП показала линия терапии (ОШ=2,56; 95%ДИ: 1,165-5,627; p=0,033).

Таблица 42 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП пациентов с опухолями ЖКТ

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Гемоглобин	0,974	0,944	1,006	0,106
АЛТ	0,959	0,916	1,003	0,070
АСТ	1,056	1,002	1,114	0,027
Возраст	1,027	0,995	1,061	0,099
Пол (1-мужской, 2-женский)	0,412	0,177	0,961	0,040
Лейкоциты	1,328	1,079	1,635	0,008

В многофакторном регрессионном анализе Кокса статистически значимыми независимыми предикторами выживаемости без прогрессирования (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). Повышение уровня АСТ и лейкоцитов ассоциировалось с увеличением риска прогрессирования, тогда как женский пол являлся фактором благоприятного прогноза (снижение риска прогрессирования на 58,8% и 66,7% соответственно). Уровень гемоглобина, АЛТ и возраст не достигли статистической значимости (p > 0,05 для всех). (Таблица 42).

Таким образом, независимыми факторами риска прогрессирования заболевания у пациентов с опухолями ЖКТ являются повышенный уровень АСТ и лейкоцитов, тогда как женский пол ассоциируется со снижением риска прогрессирования.

В многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ пациентов с опухолями ЖКТ, были внесены такие переменные как уровни общего белка и лейкоцитов, возраст и пол пациентов, а также статус MSI (Таблица 43).

Таблица 43 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ пациентов с опухолями ЖКТ

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Общий белок	1,066	1,001	1,136	0,045
Возраст	1,046	1,016	1,078	0,003
Пол (1-мужской, 2-женский)	0,493	0,249	0,975	0,042
Статус MSI				
1	0,419	0,159	1,101	0,078
2	0,169	0,046	0,627	0,008
Лейкоциты	1,206	1,018	1,430	0,030

Выявлено, что независимыми факторами, ухудшающими прогноз у пациентов с опухолями ЖКТ, являются пожилой возраст, мужской пол, лейкоцитоз и гипопротеинемия, тогда как MSI-H статус является благоприятным прогностическим фактором.

4.5 Прогностические модели безопасности ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта

При оценке вероятности развития эндокринологических иоНЯ у пациентов с раком ЖКТ в зависимости от уровня нейтрофилов с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,749 ± 0,069 с 95% ДИ: 0,614–0,884. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,012). Пороговое значение уровня нейтрофилов составляло 3,74: при превышении данного значения предполагался повышенный риск развития эндокринологических иоНЯ. Чувствительность и специфичность метода составили 81,8% и 67,5%, соответственно.

При оценке вероятности развития иммуноопосредованной токсичности со стороны кожи от содержания общего белка в плазме крови с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,780 ± 0,083 с 95% ДИ: 0,618–0,943. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,027). Пороговое значение уровня общего белка составляло 69,79 г/л: у пациентов с уровнем общего белка выше данного значения предполагался повышенный риск развития кожной токсичности. Чувствительность и специфичность метода составили 83,3% и 70,5%, соответственно.

При оценке вероятности развития иммуноопосредованных гематологических нарушений в зависимости от уровня мочевины с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,666 ± 0,078 с 95% ДИ: 0,513–0,820. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,046). Пороговое значение уровня мочевины составляло 5,43 ммоль/л: у пациентов с уровнем мочевины ниже данного показателя предполагался повышенный риск развития иммуноопосредованной гематологической токсичности. Чувствительность и специфичность метода составили 65,4% и 60,9%, соответственно.

При оценке вероятности развития иммуноопосредованной дерматологической токсичности в зависимости от уровня тромбоцитов с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,778 ± 0,145 с 95% ДИ: 0,493–0,992. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,027). Пороговое

значение уровня тромбоцитов составляло $209*10^9$/л. У пациентов с превышением данного показателя предполагался повышенный риск развития иммуноопосредованного поражения кожи. Чувствительность и специфичность метода составили 83,3% и 72,0%, соответственно.

4.6 Заключение по главе

Таким образом, ИТ на основе ИКТИ была проведена 96 пациентам с опухолями ЖКТ (метастатический рак желудка, толстой кишки, печени). Подавляющее большинство пациентов получали ИТ во 2-й и последующих линиях (75,8%, 61,9% и 90,5% при раке желудка, гепатоцеллюлярном раке и РТК, соответственно), преимущественно в виде монотерапии.

Объективный ответ различался в зависимости от локализации и был наиболее высоким при колоректальном раке (40,5%), при этом медиана времени до ответа составила 2,9 мес., а медиана длительности ответа — 37,6 месяца. При раке желудка частота объективного ответа была почти в 3 раза ниже — 15,2% (только частичные ответы), медиана времени до ответа — 2,4 месяца, медиана длительности ответа — 17,4 мес. Наименьшие возможности ИТ зафиксированы при гепатоцеллюлярном раке — объективный ответ достигнут лишь в 9,5% случаев; при чувствительности опухоли к ИТ эффект наступал быстро - медиана времени до ответа составила 2,7 мес., но продолжительность ответа не превышала 6 мес.- медиана длительности ответа — 4,7 мес.

Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) составила 78,9% при раке желудка, 88,1% при РТК и 85,7% при раке печени с преобладанием НЯ 1–2 степени (78,9%, 88,1% и 85,7% соответственно). ИоНЯ 3–4 степени развились только у 4,6% пациентов (только при раке печени — гепатит 3 степени). Основными проявлениями иммуноопосредованной токсичности были усталость 1–2 ст. и гематологические нарушения, которые выявлялись более чем у

половины пациентов. Учитывая тот факт, что большинство пациентов с опухолями ЖКТ получали лечение во второй и последующих линиях, изменения гематологических показателей возможно были связаны с токсичностью предшествующего лечения.

За анализируемый период 87,9%, 100% и 95,2% пациентов с раком желудка, гепатоцеллюлярным раком и РТК, соответственно, завершили ИТ. Основными причинами ее завершения были прогрессирование в 72,4% при раке желудка, 66,7% при раке печени и 22,5% при РТК.

На основе многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлены факторы, влияющие на общую выживаемость (уровень общего белка, и лейкоцитов, возраст, пол, статус MSI) и на выживаемость без прогрессирования (уровень АСТ и лейкоцитов, пол) у пациентов с опухолями ЖКТ на фоне иммунотерапии ИКТИ.

На основе ROC-анализа сформирован ряд математических моделей, позволяющих прогнозировать развитие различных видов иммуноопосредованной токсичности. В частности, повышенный риск развития гематологической токсичности отмечен при уровне креатинина ниже 80,00 мкмоль/л (чувствительность 71,0% и 65,4%). Было также установлено, что имеется повышенный риск развития иммуноопосредованной эндокринопатии при уровне нейтрофилов выше $3,74x10^9$ 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 $209,0x10^9$ г/л (чувствительность 83,3% и специфичность 72,0%).

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА 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). Медиана наблюдения у пациентов с МРЛ составила 13,2 мес, а при НМРЛ - 21,27 мес.

5.1 Мелкоклеточный рак легкого

5.1.1 Характеристика пациентов и результаты лечения пациентов с мелкоклеточным раком легкого

В исследуемую группу пациентов с МРЛ (33 пациента) вошли преимущественно мужчины (72,7%). Медиана возраста составила 65,0 лет (диапазон 52–81 год), что отражает типичную демографическую структуру данной когорты. Средний индекс массы тела составил 26,9 ± 5,1 кг/м² (диапазон 17,7–39,0 кг/м²) [60].

В 1 линии терапии (n=33; 100%) пациентам с мелкоклеточным раком легкого назначали комбинацию атезолизумаба, этопозида и карбоплатина всем пациентам, включенным в исследование (Таблица 44).

Курильщиками были 27 из 32 пациентов (84,4%), в отношении которых удалось получить эту информацию. Статус ECOG 0–1 отмечен у 27 (81,8%), пациентов, ECOG 2 у 6 (18,2%) больных.

Различные сердечно-сосудистые заболевания выявлены у 72,7% пациентов, эндокринные заболевания отмечались у 12,1% больных, хронический вирусный гепатит отмечен у 1 пациента.

Таблица 44 - Характеристика пациентов с МРЛ, n=33

Показатели	Результат
Пол (мужчины/женщины)	24 (72,7%) / 9 (27,3%)
Возраст, медиана, лет (мин-макс)	65,0 (52–81)
ИМТ, кг/м^2 ± ст. откл. (мин-макс)	26,9±5,1 (17,7–39,0)
Вид иммунотерапии	
Карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день, этопозид 100 мг/м^2 в/в в 1-й, 2-й, 3-й дни, атезолизумаб 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед. в течение 4 циклов, далее атезолизумаб 1200 мг в 1-й день каждые 3 нед.	33 (100%)

У большинства пациентов (n=16; 48,5%) отдаленные метастазы были выявлены в 1 органе / зоне. Наиболее часто они диагностировались в лимфатических узлах и костях (36,4% и 21,2%, соответственно) (Таблица 45).

Таблица 45 - Локализация отдаленных метастазов, n=33

Локализация	Количество (%)
Легкие	6 (18,2)
Печень	11 (33,3)
Кости	7 (21,2)
Лимфатические узлы	12 (36,4)
Надпочечники	6 (18,2)
Плевра	5 (15,2)

5.1.2 Анализ эффективности иммунотерапии у пациентов с мелкоклеточным раком легкого

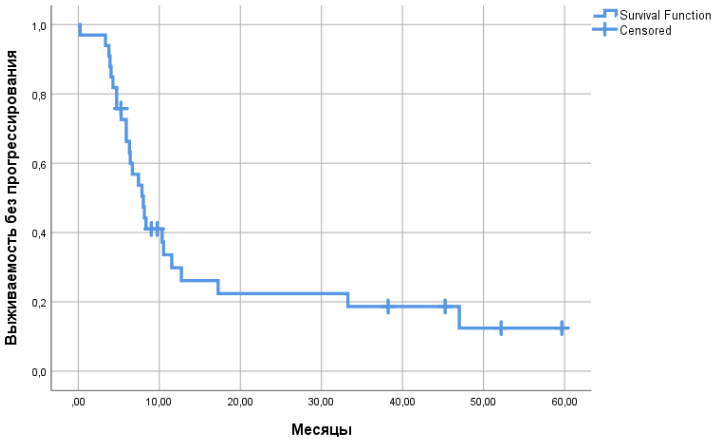
Общая частота ОО у пациентов с МРЛ составила 42,4%, при этом полный клинический ответ зарегистрирован у 2 (6,1%) пациентов, частичная регрессия — у 12 (36,3%). Прогрессирование заболевания отмечено у 3 больных. Таким образом, контроля над заболеванием удалось добиться у 90,9% пациентов. Медиана времени до констатации ответа и медиана длительности ответа составили 2,4 и 5,8 мес, соответственно, а медиана продолжительности ИТ и медиана наблюдения – 7,8 и 13,2 мес, соответственно (Таблица 46).

Таблица 46 - Эффективность иммунотерапии у пациентов с мелкоклеточным раком легкого, n=33

Показатель эффективности	Результат Медина (мес) [95% ДИ]
Медиана наблюдения	13,2 [12,3; 25,9]
Медиана продолжительности ИТ	7,8 [6,9; 21,6]
Медиана времени до ответа	2,4 [2,0; 2,6]
Медиана длительности ответа	5,8 [5,1; 19,6]

Таким образом, у пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого иммунотерапия характеризуется быстрым наступлением ответа (в среднем через 2,4 месяца) и умеренной длительностью ответа (5,8 месяца), что в сочетании с высоким контролем над заболеванием (90,9%) подтверждает клиническую значимость данного подхода. Противоопухолевый ответ на ИТ можно охарактеризовать как ранний или своевременный.

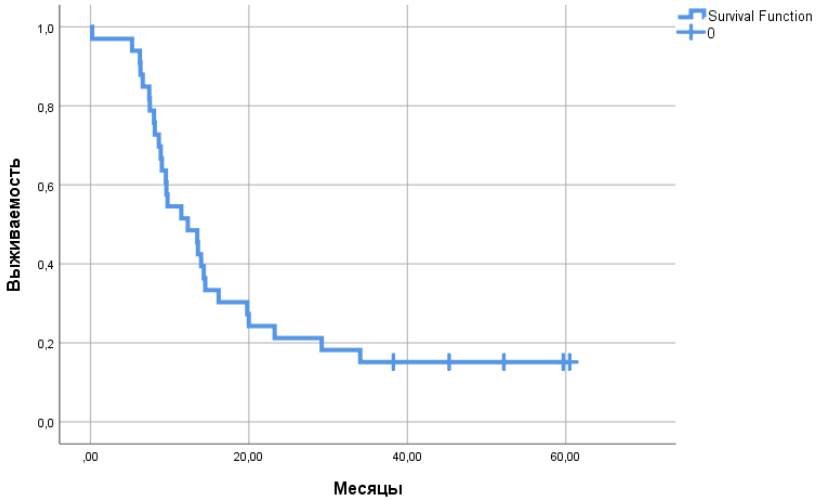
Медиана ВБП составила 8,02 мес. (95% ДИ 6,0–10,0 мес.) - к моменту cut off прогрессирование было зафиксировано у 26 (78,8%) пациентов с МРЛ (Рисунок 10).



Примечание: медиана наблюдения 13,2 (95%ДИ 12,3-25,9) мес.

Рисунок 10 - Выживаемость без прогрессирования пациентов с мелкоклеточным раком легкого

Медиана общей выживаемости составил 12,3 мес (95% ДИ 7,8–16,8 мес.) (к моменту cut off умерло 28 (84,8%) пациентов с МРЛ) (Рисунок 11).



Примечание: медиана наблюдения 13,2 (95%ДИ 12,3-25,9) мес.

Рисунок 11 - Общая выживаемость пациентов с мелкоклеточным раком легкого

5.1.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления у пациентов с мелкоклеточным раком легкого

Иммунотерапия у пациентов с МРЛ характеризовалась приемлемым профилем безопасности. 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. У этих пациентов всего было зарегистрировано 3, 5 и 6 видов токсичности, из которых 2, 4 и 5 видов были 1-2 ст. Наиболее частыми иоНЯ 1–2 степени были иммуноопосредованный пневмонит (78,8%), гематологические нарушения (72,7%) и усталость (48,5%) (Таблица 47).

Среди нежелательных явлений 1–2-й степени наиболее ранними были кожные и подкожные нарушения (медиана возникновения - 0,25 мес), эндокринные нарушения (0,36 мес) и иммуноопосредованный пневмонит (1,33 мес), тогда как артралгии и поражения почек развивались значительно позже — к 4,86 и 4,98 мес., соответственно. Тяжелые иоНЯ 3–4-й степени регистрировались редко, при этом гематологические нарушения возникали в среднем к 1,10 мес (2–3-й курс), а поражение печени — к 0,92 мес (3-й курс).

У одного пациента развился энцефалит [15].

Таким образом, иммунотерапия при МРЛ характеризуется прогнозируемым спектром и сроками развития иоНЯ с преобладанием ранних кожных, эндокринных и пульмонологических реакций 1–2 ст. и крайне редким возникновением тяжёлых осложнений 3–4 ст.

К моменту окончания исследования лечение завершили 29 (87,9%) пациентов. Основными причинами завершения были прогрессирование заболевания (n=22; 75,9%), летальный исход (n=7; 24,1%).

Таблица 47 - Спектр, частота и время возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с мелкоклеточным раком легкого

Вид токсичности	Частота	Время до возникновения токсичности, мес (диапазон)	медиана курса, (диапазон)
Усталость 1-2ст.	16 (48,5%)	2,76 (0,03–14,20)	5,19 (1–20)
Желудочно-кишечные расстройства 1-2 ст.	9 (27,3%)	2,25 (0,03–10,65)	4,67 (1–23)
Кожные и подкожные нарушения 1-2 ст.	3 (9,1%)	0,25 (0,03–0,69)	1,33 (1–2)
Эндокринные нарушения	2 (6,1%)	0,36 (0,03–0,69)	1,50 (1–2)
Иммуноопосредованный пневмонит 1-2 ст.	26 (78,8%)	1,33 (0,03–11,57)	3,04 (1–25)
Нарушения нервной системы 1-2 ст.	6 (18,2%)	4,58 (1,41–8,52)	7,17 (3–13)
Поражения печени 1–2 ст.	6 (18,2%)	3,58 (0,03–12,43)	6,0 (1–18)
Поражения печени 3–4 ст.	1 (3,0%)	0,92	3
Поражение почек	5 (15,2%)	4,98 (0,03–16,70)	8,20 (1–23)
Артралгия 1-2 ст.	4 (12,1%)	4,86 (0,03–11,21)	9,50 (1–19)
Гематологические нарушения 1–2 ст.	24 (72,7%)	2,88 (0,03–31,04)	4,04 (1–47)
Гематологические нарушения 3–4 ст.	2 (6,1%)	1,10 (0,03–2,17)	2,50 (1–4)
Кардиотоксичность	1 (3,0%)	1,03	3

5.1.4 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии

При использовании метода регрессии Кокса не было выявлено факторов, влияющих на ОВ пациентов с МРЛ на фоне терапии ИКТИ, что может быть связано с небольшим количеством пациентов с данной нозологией.

С другой стороны, использование метода регрессии Кокса выявило один клинический фактор, влияющий на ВБП пациентов с МРЛ на фоне терапии ИКТИ: наличие метастазов в печени (ОШ 2,737; 95%ДИ 1,159-6,464; p=0,017).

5.2 Немелкоклеточный рак легкого

5.2.1 Характеристика пациентов

В анализ было включено 247 пациентов с НМРЛ. Медиана наблюдения - 21,2 мес, 95% ДИ 20,95-27,6 мес [64].

ИКТИ в 1-й линии лечения были назначены 170 пациентам, во 2-й и более линиях – 77 пациентам. В исследуемую группу вошли преимущественно мужчины (80,6%). Медиана возраста составила 64,9 года (диапазон 36–87 лет), индекс массы тела – 25,0 ± 5,8 кг/м². Среди пациентов 1-й линии преобладали мужчины (85,3%), медиана возраста – 64,8 года, ИМТ – 27,4 ± 6,2 кг/м². Во 2- й и более линиях доля мужчин была ниже (70,1%), медиана возраста – 65,7 года, ИМТ – 22,6 ± 4,5 кг/м² (Таблица 48).

Таблица 48 - Характеристика пациентов с НМРЛ

Показатели	1-я линия n=170 (%)	2-я и более линии n=77 (%)	Всего n=247 (%)
Пол (мужской / женский)	145 (85,3%)/ 25 (14,7%)	54 (70,1%)/ 23 (29,9%)	199 (80,6%)/ 48 (19,4%)
Возраст, медиана, лет (мин-макс)	64,8 (49-76)	65,7 (36-87)	64,9 (36-87)
ИМТ, кг/м^2 ± ст. откл. (мин-макс)	27,4±6,2 (19-48)	22,6±4,5 (17-34)	25,0±5,8 (17-48)
Вид иммунотерапии			
Ниволумаб + ипилимумаб + 2 цикла ХТ*	13 (7,7%)	42 (54,5%)	55 (22,2%)
Ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед.	7 (4,1%)	6 (7,8%)	13 (5,3%)
Атезолизумаб 1200 мг 1 раз в 3 нед.	21 (12,4%)	16 (20,8%)	37 (15,0%)
Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин**	83 (48,8%)	3 (3,9%)	86 (34,8%)

Продолжение таблицы 48

Атезолизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб***	11 (6,4%)	5 (6,5%)	16 (6,4%)
Пембролизумаб + пеметрексед + цисплатин (карбоплатин)****	35 (20,6%)	5 (6,5%)	40 (16,2%)
Примечание: *При плоскоклеточном НМРЛ — паклитаксел 200 мг/м² + карбоплатин AUC6; при неплоскоклеточном НМРЛ — пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² (карбоплатин AUC5 или 6). **Пембролизумаб 200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день каждые 3 нед., 4 цикла, далее поддерживающая терапия пембролизумабом. ***Атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в + карбоплатин AUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день каждые 3 нед., 4 цикла, далее поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом. ****Пембролизумаб 200 мг в/в + пеметрексед 500 мг/м² в/в + цисплатин 75 мг/м² (карбоплатин AUC5) в/в 1 раз в 3 нед., 4 цикла, далее поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом.			

Статус курения удалось оценить у 82 (33,2%) пациентов: курили на момент участия в исследовании 69 (27,9%) пациентов. У всех пациентов статус ECOG был 0-2 (Таблица 49).

Таблица 49 - Статус ECOG в зависимости от линии лечения НМРЛ

Статус ECOG, абс. число (%)	1-я линия (n=170)	2-я и более линии ИТ (n=77)	Всего (n=247)
0	11 (6,5)	4 (5,2)	15 (6,1)
1	136 (80)	58 (75,3)	194 (78,5)
2	23 (13,5)	15 (19,5)	38 (15,4)

У большинства пациентов с НМРЛ отсутствовали мутации ROS (93,8%), ALK (99%) и EGFR (94,2%) (Таблица 50).

Таблица 50 - Наличие мутаций ROS, ALK и EGFR у пациентов с НМРЛ

Ген	Мутация	Частота (%)
ROS (n=65)	наличие	4 (6,2)
	отсутствие	61 (93,8)
ALK (n=100)	наличие	1 (1)
	отсутствие	99 (99)
EGFR (n=121)	наличие	7 (5,8)
	отсутствие	114 (94,2)

Выявленная коморбидная патология была практически сопоставима среди пациентов, получающих ИТ в 1-й и 2-й и более линиях лечения. Сердечно-сосудистые заболевания отмечались более, чем у половины пациентов, включенных в исследование, эндокринные – у 20,2%, хронические вирусные гепатиты – у 3,6% пациентов (Таблица 51).

Таблица 51 - Сопутствующие заболевания в зависимости от линии ИТ

Нозология, абс. число (%)	1-я линия ИТ (n=170)	2-я и более линии ИТ (n=77)	Всего (n=247)
Сердечно-сосудистые	114 (67,1)	50 (64,9)	164 (66,4)
Эндокринологические	34 (20)	16 (20,8)	50 (20,2)
Гепатиты	7 (4,1)	2 (2,6)	9 (3,6)

Было выявлено, что клиническая картина не различалась в зависимости от линии лечения (χ^2=4,242; p=0,120). Так, при использовании ИКТИ в 1-й линии отдаленные метастазы отмечались в 1 органе / зоне у 60,6% пациентов (n=103), в то время как во 2-й и более линиях таких пациентов было 63,6% (n=49).

Частота отдаленных метастазов в легкие, печень, брюшную полость, лимфатические узлы, надпочечники, плевру, почки, мягкие ткани и головной мозг была сопоставима (p>0,05). При этом метастазы в кости статистически значимо чаще наблюдались при лечении ИКТИ в 1-й линии (p<0,05), т.е. клинически это означает, что у пациентов, получающих иммунотерапию в качестве первой линии, чаще выявляется поражение костной ткани, что может быть связано с более агрессивным течением заболевания (Таблица 52).

Таблица 52 - Локализация метастазов в зависимости от линии терапии НМРЛ

Локализация, абс. число (%)	1-я линия (n=170)	2-я и более линии (n=77)	Всего (n=247)
Легкие	71 (41,8)	33 (42,9)	104 (42,1)
Печень	24 (14,1)	8 (10,4)	32 (13,0)
Кости*	46 (27,1)	11 (14,3)	57 (23,1)
Брюшная полость	3 (1,8)	1 (1,3)	4 (1,6)

Продолжение таблицы 52

Лимфатические узлы	57 (33,5)	30 (39)	87 (35,2)
Надпочечники	16 (9,4)	8 (10,4)	24 (9,7)
Плевра	29 (17,1)	14 (18,2)	43 (17,4)
Почки	2 (1,2)	1 (1,3)	3 (1,2)
Мягкие ткани	2 (1,2)	1 (1,3)	3 (1,2)
Головной мозг	21 (12,4)	4 (5,2)	25 (10,1)
Примечание: *- p<0,05 – статистически значимые различия в зависимости от линии ИТ			

Выявлены статистически значимые различия в зависимости от линии ИТ: на 1-й линии ИТ большинству пациентов была назначена химиоиммунотерапия, а при 2-й и более – монотерапия ИКТИ (p<0,001) (Таблица 53).

Таблица 53 - Терапия в зависимости от линии терапии НМРЛ

Тип терапии, абс. число (%)	1-я линия (n=170)	2-я и более линии (n=77)	Всего (n=247)
Монотерапия	10 (5,9)	45 (58,4)	55 (22,3)
Химиоиммунотерапия	160 (94,1)	32 (41,6)	192 (77,7)

5.2.2 Эффективность иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Частота ОО у пациентов с НМРЛ составила 24,7% преимущественно за счет пациентов, у которых удалось достичь частичной регрессии на ИТ. Основным видом ответа была стабилизация - 21,9%. Прогрессирование заболевания при НМРЛ наблюдалось в 22,3% случаев, контроль над заболеванием – в 76,9% (Таблица 54).

Таблица 54 - Эффективность лечения у пациентов с НМРЛ в зависимости от линии ИТ

Эффективность, абс. число (%)	1-я линия (n=170)	2-я и более линии (n=77)	Всего (n=247)
Объективный ответ	45 (26,5)	16 (20,8)	61 (24,7)
Полная регрессия	1 (0,6)	6 (7,8)	7 (2,8)
Частичная регрессия	44 (25,9)	10 (13,0)	54 (21,9)
Стабилизация	93 (54,7)	36 (46,8)	129 (52,2)
Прогрессирование болезни	30 (17,6)	25 (32,5)	55 (22,3)
КЗ, n (%)	138 (81,2)	52 (67,5)	190 (76,9)
Не оценивался	2 (1,2)	-	2 (0,8)

У пациентов, получавших иммунотерапию во 2-й и последующих линиях, эффект наступал позже - медиана времени до ответа была выше (4,18 мес.), но при этом медиана длительности ответа оказалась наибольшей (19,86 мес.) в отличие от пациентов получающих ИКТИ в первой линии (2,69 и 15,82 мес., соответственно) (Таблица 55). При анализе эффективности различных схем иммунотерапии у пациентов с НМРЛ частота ОО варьировала от 12,5% до 32,4%. Количество пациентов в разных группах было различным, при некоторых схемах весьма ограниченное, что не дает нам оснований проводить адекватное сравнительное исследование.

Таблица 55 - Эффективность иммунотерапии у пациентов с НМРЛ, n=247

Показатель эффективности, (мес.)	Линии иммунотерапии		Всего, n=247
	1 (n=170)	2 и более (n=77)	
	Медиана (мес.) [95% ДИ]		
Медиана наблюдения	21,4 [20,89; 25,91]	22,49 [20,28; 25,08]	21,27 [20,95; 27,6]
Медиана продолжительности ИТ	10,85 [10,75; 16,12]	12,77 [11,94; 22,81]	11,1 [10,79; 17,22]
Медиана времени до ответа	2,69 [2,49; 2,89]	4,18 [3,43; 4,93]	3,10 [2,83; 3,36]
Медиана длительности ответа	15,82 [13,53; 18,11]	19,86 [14,51; 25,21]	16,92 [14,72; 19,12]

Но нами выявлены некоторые тенденции, представляющие несомненную ценность для клиницистов.

Наиболее высокие показатели ОО зарегистрированы при применении атезолизумаба в монорежиме (32,4%), в комбинации с химиотерапией и бевацизумабом (31,3%), а также ниволумаба в монорежиме (30,8%). При использовании схемы пембролизумаб + пеметрексед + препараты платины ОО составил 12,5%. Следует подчеркнуть, что полный ответ был констатирован в единичных случаях при всех схемах ИТ. Максимальная медиана ОВ зарегистрирована в группе комбинированной терапии пембролизумабом с химиопрепаратами (26,8 месяца). Наибольшая медиана ВБП отмечена у пациентов, получавших ниволумаб в монорежиме (31,1 месяца) (Таблица 56).

Таблица 56 - Эффективность лечения в зависимости от схемы ИТ у пациентов с НМРЛ

Эффективность, абс. число (%)	Схема терапии					
	Ниволумаб 360 мг в/в 1 раз в 3 нед. + ипилимумаб 1 мг/кг (n=55)	Ниволумаб 240 мг (n=13)	Атезолизумаб 1200 мг (n=37)	Пембролизумаб 200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м^2 в/в + карбоплатин AUC6 (n=86)	Атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м^2 в/в + карбоплатин AUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг (n=16)	Пембролизумаб 200 мг в/в 30-мин. инфузия + пеметрексед 500 мг/м^2 в/в + цисплатин 75 мг/м^2 (карбоплатин AUC5) (n=40)
Объективный ответ	13 (23,6)	4 (30,8)	12 (32,4)	22 (25,6)	5 (31,3)	5 (12,5)
Полная регрессия	1 (1,8)	1 (7,7)	2 (5,4)	1 (1,2)	-	2 (5)
Частичная регрессия	12 (21,8)	3 (23,1)	10 (27)	21 (24,4)	5 (31,3)	3 (7,5)
Стабилизация	22 (40)	6 (46,2)	18 (48,6)	44 (51,2)	10 (62,5)	29 (72,5)
Прогрессирование	19 (34,6)	3 (23,1)	7 (18,9)	19 (22,1)	1 (6,3)	6 (15)
Контроль над заболеванием	35 (63,6)	10 (76,9)	30 (81,1)	66 (76,7)	15 (93,7)	34 (85)
Не оценивали	1 (1,8)	-	-	1 (1,2)	-	-
Медина ОВ	19,8 (95%ДИ 0-41,0)	не достигнута	21,5 (95%ДИ 13,5-29,5)	26,8 (95%ДИ 21,1-32,6)	не достигнута	25,5 (95%ДИ 19,7-31,2)
Медиана ВБП	10,7 (95%ДИ 4,4-17,0)	31,1 (95%ДИ 27,2-34,9)	13,9 (95%ДИ 0,96-26,8)	8,7 (95%ДИ 4,1-13,3)	9,5 (95%ДИ 8,1-10,8)	14,2 (95%ДИ 0,01-28,3)

Таблица 57 - Эффективность лечения в зависимости от схемы у пациентов с НМРЛ на 1-й линии ИТ

Эффективность, абс. число (%)	Схема терапии					
	Ниволумаб 360 мг в/в 1 раз в 3 нед. + ипилимумаб 1 мг/кг (n=13)	Ниволумаб 240 мг (n=7)	Атезолизумаб 1200 мг (n=21)	Пембролизумаб 200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м^2 в/в + карбоплатин AUC6 (n=83)	Атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м^2 в/в + карбоплатин AUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг (n=11)	Пембролизумаб 200 мг в/в 30-мин. инфузия + пеметрексед 500 мг/м^2 в/в + цисплатин 75 мг/м^2 (карбоплатин AUC5) (n=35)
Объективный ответ	4 (30,8)	3/7	9 (42,9)	21 (25,3)	4/11	4 (11,5)
Полная регрессия	-	-	-	-	-	1 (2,9)
Частичная регрессия	4 (30,8	3/7	9 (42,9)	21 (25,3)	4/11	3 (8,6)
Стабилизация	5 (38,5%)	3/7	9 (42,9)	42 (50,6)	7/11	27 (77,1)
Прогрессирование	3 (23,1)	1/7	3 (14,3)	19 (22,9)	-	4 (11,4)
Контроль над заболеванием	9 (75)	6/7	18 (85,7)	63 (76,8)	11/11	31 (88,6)
Не оценивали	1 (7,7)	-	-	1 (1,2)	-	-
Медина ОВ	не достигнута	30,5 (95%ДИ 27,1-33,9)	17,7 (95%ДИ 1,8-33,5)	26,8 (95%ДИ 20,4-33,3)	не достигнута	25,3 (95%ДИ 13,1-37,5)
Медиана ВБП	27,5 (95%ДИ не достигнута)	28,5 (95%ДИ 26,0-32,9)	15,9 (95%ДИ 2,2-32,5)	8,7 (95%ДИ 4,2-13,2)	11,8 (95%ДИ 7,6-15,9)	15,4 (95%ДИ 2,2-28,5)

Таблица 58 - Эффективность лечения в зависимости от схемы у пациентов с НМРЛ на 2-й линии ИТ

Эффективность, абс. число (%)	Схема терапии					
	Ниволумаб 360 мг в/в 1 раз в 3 нед. + ипилимумаб 1 мг/кг (n=36)	Ниволумаб 240 мг (n=6)	Атезолизумаб 1200 мг (n=14)	Пембролизумаб 200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м^2 в/в + карбоплатин AUC6 (n=3)	Атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м^2 в/в + карбоплатин AUC6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг (n=3)	Пембролизумаб 200 мг в/в 30-мин. инфузия + пеметрексед 500 мг/м^2 в/в + цисплатин 75 мг/м^2 (карбоплатин AUC5) (n=4)
Объективный ответ	8 (22,2)	1/6	2 (14,2)	1/3	1/3	1/4
Полная регрессия	1 (2,8)	1/6	1 (7,1)	1/3	-	¼
Частичная регрессия	7 (19,4)	-	1 (7,1)	-	1/3	-
Стабилизация	15 (41,7)	3/6	8 (57,1)	2/3	1/3	¼
Прогрессирование	13 (36,1)	2/6	4 (28,6)	-	1/3	2/4
Контроль над заболеванием	23 (63,9)	4/6	10 (71,4)	3/3	2/3	2/4
Медина ОВ	19,3 (95%ДИ 13,9-24,7)	не достигнута	21,2 (95%ДИ 9,7-32,7)	41,7 (95%ДИ 12,4-70,9)	19,9 (95%ДИ 0-49,9)	12,4 (95%ДИ не достигнут)
Медиана ВБП	8,5 (95%ДИ 6,3-10,8)	не достигнута	7,0 (95%ДИ 6,3-7,8)	не достигнута	9,3 (95%ДИ 0-22,6)	4,9 (95%ДИ не достигнут)

При анализе эффективности ИТ у пациентов с НМРЛ, получающих 1-ю линию ИТ не было выявлено статистически значимых различий в зависимости от схемы терапии ($p>0,05$) (Таблица 57).

При этом самая высокая медиана ОВ (30,5 и 25,3 мес) и ВБП (28,5 и 15,4 мес) наблюдалась среди пациентов, которым были назначены ниволумаб, а также пембролизумаб 200 мг в/в 30-мин. инфузия + пеметрексед 500 мг/м^2 в/в + цисплатин 75 мг/м^2 (карбоплатин AUC5), соответственно.

У пациентов, получающих иммунотерапию на 2-й линии, эффективность лечения была хуже на каждой схеме, по сравнению с 1-й линией (Таблица 58).

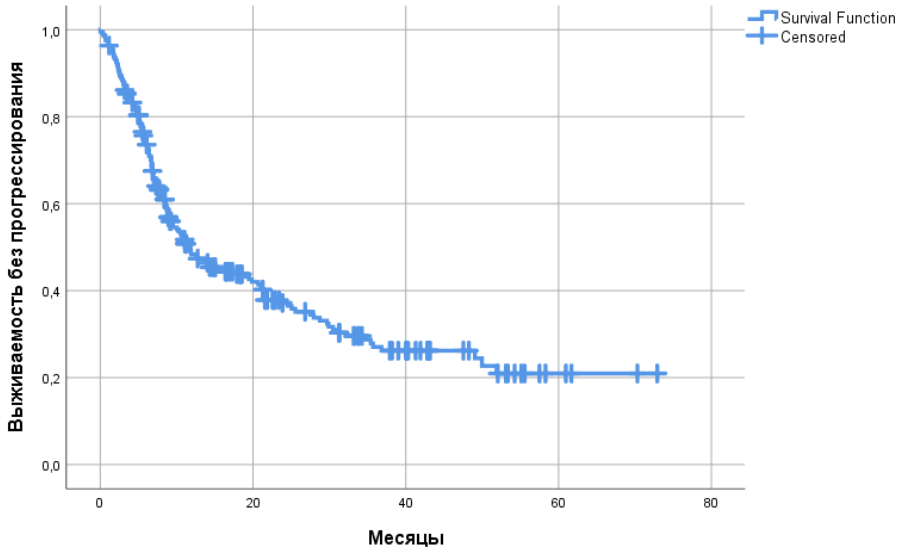
Таким образом, иммунотерапия ИКТИ пациентов с НМРЛ имеет сопоставимую эффективность вне зависимости от схемы терапии, при этом наиболее высокие показатели ОВ и ВБП наблюдаются при включении в схему лечения пембролизумаба. Эффективность лечения на 1-й линии выше, чем на 2-й, однако статистически значимых различий не было выявлено, что может быть связано с небольшим объемом выборки пациентов на 2-й линии терапии.

У пациентов со статусом PD-L>10% частота ОО была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с отрицательным статусом ($p<0,05$), при этом частота КЗ была сопоставима ($p>0,05$). Несмотря на то, что медиана ОВ и ВБП была выше у пациентов со статусом PD-L>10%, различия не были статистически значимыми ($p>0,05$) (Таблица 59).

Таблица 59 - Эффективность лечения в зависимости от статуса PD-L у пациентов с НМРЛ, n=93

Эффективность, абс. число (%)	Показатель	
	<10%, n=21	>10%, n=72
Объективный ответ	2 (9,5)	25 (34,7)
Полная регрессия	-	1 (1,4)
Частичная регрессия	2 (9,5)	24 (33,3)
Стабилизация	15 (71,4)	34 (47,2)
Прогрессирование болезни	4 (19,0)	13 (18,1)
КЗ	17 (81)	59 (81,9)
Общая выживаемость	22,7 (95%ДИ 11,8-33,6)	52,8 (95%ДИ 27,8-77,9)
Выживаемость без прогрессирования	10,6 (95%ДИ 2,7-18,5)	19,1 (95%ДИ 12,4-25,8)

У пациентов с НМРЛ медиана ВБП составила 11,74 мес. (95% ДИ 7,98–15,5) (к моменту cut off прогрессирование наблюдалось у 158 (64,2%) пациентов) (Рисунок 12).



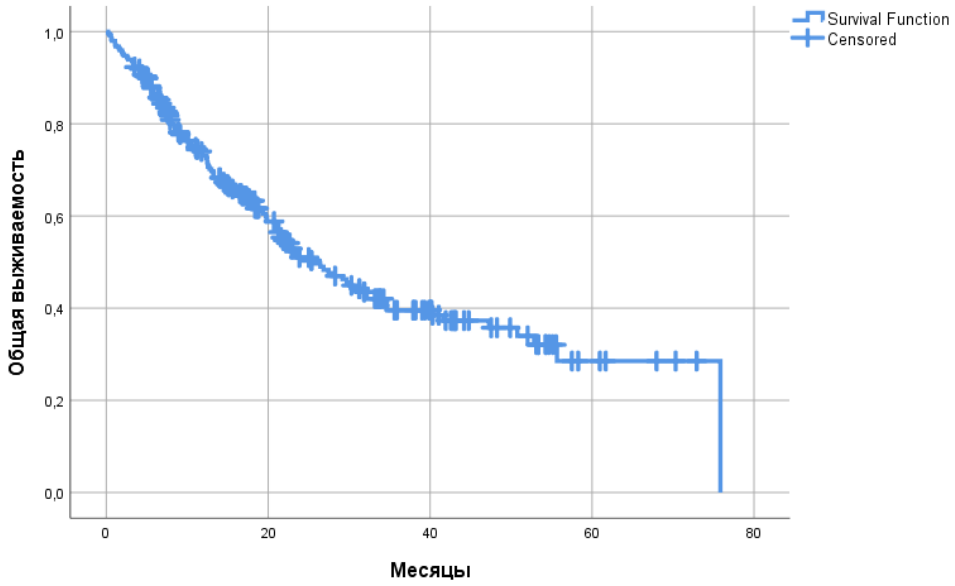
Примечание: медиана наблюдения 21,27 (95%ДИ 20,95; 27,6) мес.

Рисунок 12 - Выживаемость без прогрессирования пациентов с немелкоклеточным раком легкого

У пациентов, получающих ИКТИ на 1-й линии медиана ВБП (к моменту cut off прогрессирование наблюдалось у 105 (62,1%) пациентов) составила 13,5 мес. (95% ДИ 6,64–20,32), а на 2-й и более линиях (к моменту cut off прогрессирование наблюдалось у 53 (68,8%) пациентов) – 8,55 мес. (95% ДИ 6,78–10,32; p>0,05).

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 13).

У пациентов, получающих ИКТИ на 1-й линии медиана ОВ (к моменту cut off умерло 86 (50,6%) пациентов) составила 26,83 мес. (95% ДИ 21,18–32,5), а на 2-й и более линиях (к моменту cut off умерло 41 (53,2%) пациентов) – 21,53 мес. (95% ДИ 9,4–33,71; p>0,05).



Примечание: медиана наблюдения 21,27 (95%ДИ 20,95; 27,6) мес.

Рисунок 13 - Общая выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легкого

5.2.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Анализ спектра, частоты и сроков возникновения иоНЯ у пациентов, получавших иммунотерапию, показал следующие результаты – частота развити иоНЯ составвила – 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. При этом, среди этих пациентов у 1 было зарегистрировано 2 вида токсичности, у 1 – 4, у 1 – 5 и у 2 – 6 видов токсичности, из которых 1, 3, 4 и 5 видов были 1-2 ст.

Медиана времени до возникновения токсичности варьировала от 0,43 до 5,91 мес. Наиболее раннее развитие тяжелых осложнений зафиксировано для гематологических нарушений (0,43 мес.) и нарушений нервной системы (0,69 мес.), тогда как поражения печени 3–4-й степени возникали в более поздние сроки (медиана 2,7 мес.) (Таблица 60).

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). Основными причинами завершения были прогрессирование заболевания (n=127; 60,8%), контроль над заболеванием (n=40; 19,1%), непереносимость ИТ – развитие аутоиммунного гепатита 2-4 ст, иммуноопосредованный колит, гипопитуитаризм, артрит, пневмонит, гипотиреоз, нефрит, пульмонит, кардиологическая токсичность, слабость, повышение АД, тахикардия (n=17; 8,1%), летальный исход (n=25; 12,0%).

Таблица 60 - Спектр, частота и время возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Вид токсичности	Частота, абс. число (%)	Время до возникновения токсичности, мес (диапазон)	Медиана курса, (диапазон)
Усталость 1-2ст.	110 (44,5)	5,53 (0,03–42,15)	7,94 (1–78)
Желудочно-кишечные расстройства 1-2 ст.	35 (14,2)	4,83 (0,03–24,07)	7,46 (1–33)
Кожные и подкожные нарушения 1-2 ст.	32 (13,0)	5,89 (0,03-23,01)	8,97 (1–27)
Эндокринные нарушения	28 (11,3)	5,39 (0,03–18,97)	9,14 (1-37)
Иммуноопосредованный пневмонит 1-2 ст.	123 (49,8)	3,09 (0,03–23,01)	4,95 (1–32)
Нарушения нервной системы 1-2 ст.	40 (16,2)	4,04 (0,03–36,79)	6,95 (1–55)
Нарушения нервной системы 3–4 ст.	1 (0,4)	0,69	2
Поражения печени 1–2 ст.	28 (11,3)	3,82 (0,03-12,82)	7,10 (1–25)
Поражения печени 3–4 ст.	3 (1,2)	2,70 (1,84–3,72)	5,67 (4–8)
Поражение почек	27 (10,9)	5,91 (0,03–37,48)	7,11 (1–21)
Артралгия 1-2 ст.	45 (18,2)	4,93 (0,03–27,88)	7,78 (1–36)
Гематологические нарушения 1–2 ст.	155 (62,8)	3,3 (0,03–28,5)	5,40 (1–39)
Гематологические нарушения 3–4 ст.	1 (0,4)	0,43	2
Кардиотоксичность	1 (0,4)	3,55	6

Таким образом, основным фактором отмены терапии (56% случаев) стало объективное прогрессирование заболевания, что соответствует естественному течению онкологического процесса. Важно подчеркнуть, что у каждого пятого пациента (19,1%) лечение было прекращено в связи с достижением длительной стабилизации или полного регресса, что свидетельствует о высокой эффективности проведенной иммунотерапии. Частота отмены терапии из-за непереносимости составила лишь 8,1%, при этом спектр иммуноопосредованных нежелательных явлений был широким. Летальный исход на фоне лечения зарегистрирован у 12% пациентов, что обусловлено как прогрессированием основного заболевания, так и возможными осложнениями терапии [63].

5.2.4 Поиск биомаркеров ответа на ингибиторы контрольных точек иммунитета при немелкоклеточном раке легкого с помощью методов геномного профилирования

Мы провели исследование прогностического потенциала нескольких существующих и предполагаемых биомаркеров ответа на иммунотерапию у 48 пациентов с раком лёгкого, получавших PD-1 и PD-L1-специфические ИКТИ: НМРЛ - 33 пациента (12 случаев - аденокарцинома, 21 – плоскоклеточный рак) , МРЛ- 14 пациентов и 1 – смешанный вариант. Биообразцы опухоли были получены до начала лечения и профилированы с помощью полноэкзомного секвенирования и тотального РНК-секвенирования. Все биообразцы представляли собой фиксированные формалином и залитые в парафин (FFPE) блоки опухолевой ткани, полученной из первичных или метастатических опухолевых очагов с содержанием опухолевых клеток не менее 60% по оценке патолога. Все биологические образцы были собраны до лечения ИКТИ, которая назначалась в качестве последующей (второй и более) линии лечения.

Секвенирование РНК проводилось в лаборатории клинической геномной биоинформатики Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова на системе Illumina NextSeq 550 для одностороннего секвенирования с длиной считываемого фрагмента 50 п.н., что позволяло получить не менее 30 млн необработанных считываний на образец. Качество данных проверялось с помощью Illumina SAV, а демультиплексирование выполнялось с помощью программного обеспечения Illumina Bcl2fastq2 v2.17.

Варианты ИТ у этих пациентов были различными: 26 пациентов получали терапию ИКТИ, специфичную к PD-1 или PD-L1 (PD(L)1), в качестве монотерапии, в то время как остальные получали комбинированную терапию; 41 пациент получал PD-1-специфические и 7 пациентов — PD-L1-специфические ICI-препараты и 11 пациентов получали комбинированное лечение с использованием (PD(L)1)-специфических и CTLA4-специфических ICI-препаратов.

В общей сложности было проверено 403 предполагаемых биомаркеров, включая мутационную опухолевую нагрузку (TMB) и количество опухолевых неоантигенов, 131 специфический аллель генов HLA, гомозиготное состояние 11 аллелей генов HLA; четыре биомаркера генных мутаций, 45 генов иммунных контрольных точек и близкородственных генов, а также три ранее опубликованные диагностические экспрессионные генные сигнатуры; впервые в качестве маркеров исследованы уровни активации 188 молекулярных путей, содержащих гены иммунных контрольных точек, и уровни активации 19 путей, алгоритмически сгенерированных с использованием модели интерактома человека вокруг генов иммунных контрольных точек.

Результаты лечения и данные по ВБП были доступны для всех 48 пациентов, чьи образцы были проанализированы.

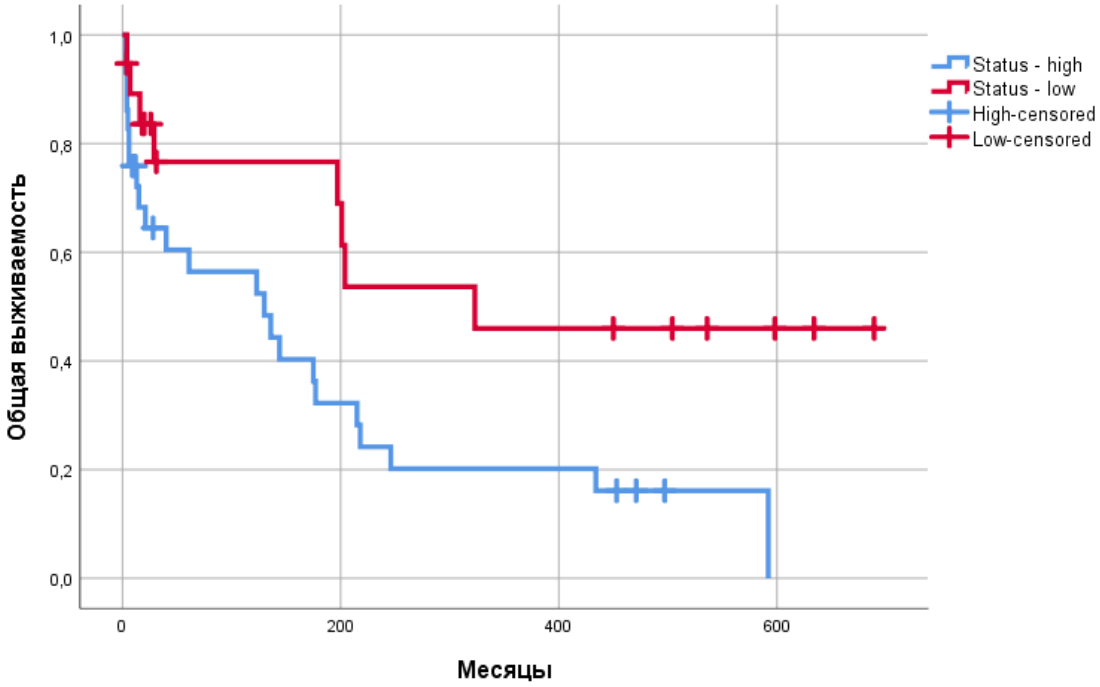
Кроме того, в исследуемой выборке 45 потенциальных молекулярных маркеров были статистически значимо связаны с ВБП и 44 - с ответом на лечение, из них восемь были общими. Общие гены были использованы для разработки новой оригинальной экспрессионной сигнатуры биомаркеров с оптимальным значением PFS и RECIST для

прогнозирования выживаемости, которая была дополнительно валидирована на независимом клинически аннотированном молекулярном наборе данных GSE207422 по иммунотерапии рака легких.

Была проведена оценка прогностической значимости новой оригинальной экспрессионной генной сигнатуры, состоящей из шести генов (CD3D, CD3G, NCAM1, CXCL9, CXCL11, CXCR3) на экспериментальном наборе данных, а именно ее способности различать пациентов по результатам RECIST (отвечающих и не отвечающих на лечение), а также группировать пациентов по длительности ВБП.

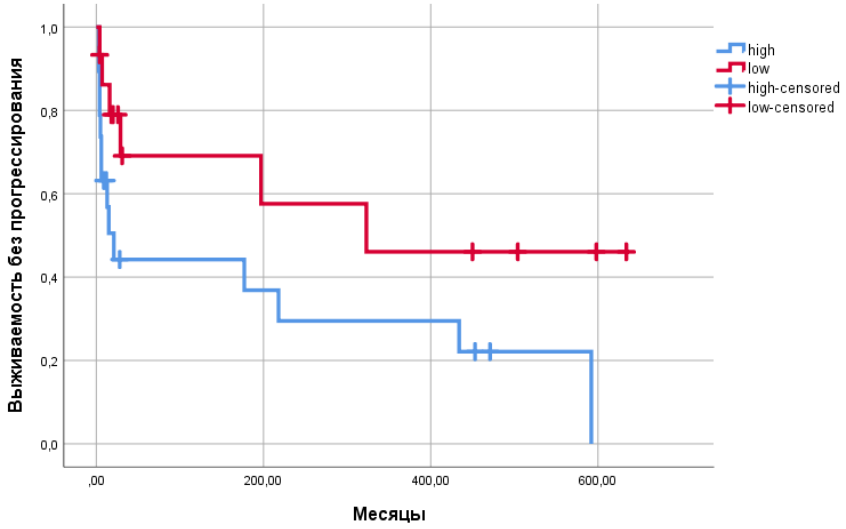
Для генерации генной сигнатуры мы взяли вышеуказанные 6_пересекающихся биомаркеров в качестве исходных компонентов. Все значения биомаркеров были нормализованы с помощью минимально-максимального масштаба, чтобы обеспечить равный вклад каждого маркера в последующий анализ. Мы стремились разработать шкалу риска, способную предсказывать как терапевтический ответ, так и выживаемость. С этой целью мы объединили пошаговую оптимизацию HR с многомерной логистической регрессионной моделью, предназначенной для прогнозирования ответа на терапию.

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 отношения рисков (0,39, p=0,018 для общей выборки РЛ (n=48) и 0,39, p=0,05 для подвыборки НМРЛ (n=34)) (Рисунки 14-15).



Примечание: HR=0,39; CI =[0,17-0,87]); p=0,018

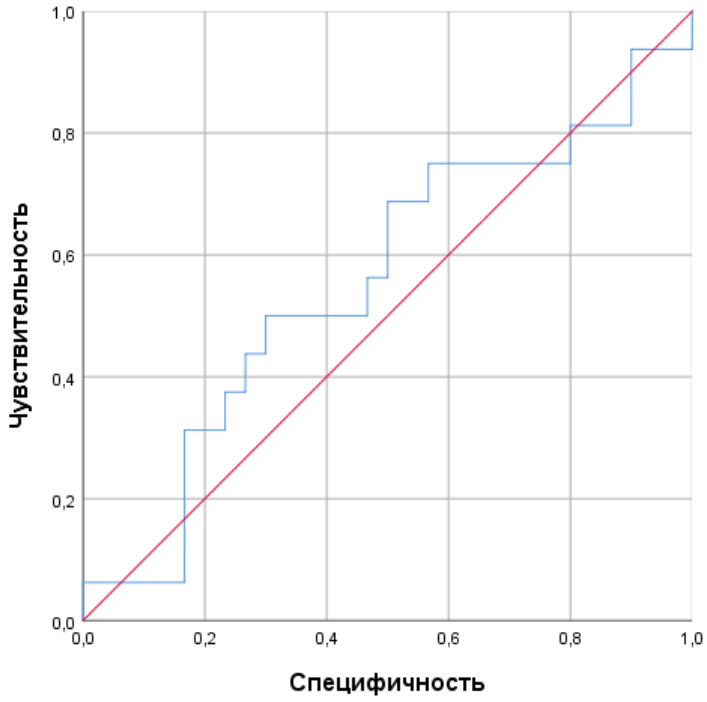
Рисунок 14 – Общая выживаемость пациентов с раком легкого в зависимости от уровня экспрессии разработанной генной сигнатуры (high vs low)



Примечание: HR=0,39; CI =[0,15-1,0]); p=0,05

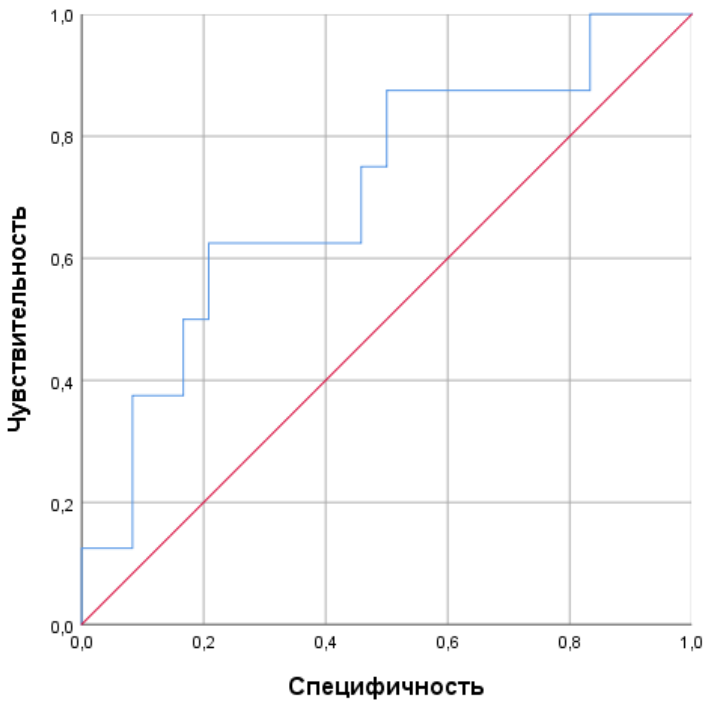
Рисунок 15 - Выживаемость без прогрессирования у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии разработанной генной сигнатуры (high vs low)

В то же время, хотя сигнатура хорошо разделяла образцы опухолей по ВБП для полной выборки РЛ, при проведении ROC-анализа для разделения пациентов на ответивших и не ответивших на терапию (под ответившими понимали полный и частичный ответ на терапию, под неответившими – стабилизацию и прогрессирование заболевания) было получено невысокое значение площади под ROC-кривой для общей выборки (AUC=0,56) и высокое значение для выборки НМРЛ (AUC=0,71) (Рисунки 16-17).



Примечание: AUC: 0,56 (16 R/30 NR); MCC: 0,2, p-value: 0,33; MCC ratio 17/29

Рисунок 16 - ROC-анализ категоризации пациентов с раком легкого по статусу объективного ответа



Примечание: AUC: 0,71 (8 R/24 NR); MCC: 0,39, p-value: 0,11; MCC ratio 10/22

Рисунок 17 - ROC-анализ категоризации пациентов с немелкоклеточным раком легкого по статусу объективного ответа

Таким образом, нами было выявлено выявлено 45 маркеров, значимо связанных с выживаемостью, и 44 — с объективным ответом, из которых восемь были общими. На основе этих восьми генов разработана новая оригинальная шестигенная сигнатура (CD3D, CD3G, NCAM1, CXCL9, CXCL11, CXCR3), позволяющая одновременно прогнозировать ответ и выживаемость. Данная сигнатура продемонстрировала превосходную прогностическую эффективность в сравнении с любыми отдельными биомаркерами, включая TMB, что подтверждено статистически значимыми отношениями рисков как в общей выборке, так и в подгруппе НМРЛ [118]. Полученные результаты указывают на высокий клинический потенциал разработанной мультигенной панели для стратификации пациентов, которым планиурется проводить иммунотерапию с использованием ИКТИ. Необходимы дополнительные международные исследования на различных когортах пациентов с

раком легких для выявления надежных биомаркеров, которые были бы эффективны в разных группах пациентов.

5.2.5 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии рака легкого

С помощью метода регрессии Кокса были выявлены факторы, влияющие на ОВ пациентов с НМРЛ.

Серия однофакторных регрессионных анализов Кокса с ОВ в качестве зависимой переменной выявила, что на показатель ОВ влияли такие факторы как уровни гемоглобина (HR 0,985; 95%ДИ 0,975-0,994; p<0,001), эритроцитов (HR 0,745; 95%ДИ 0,591-0,938; p=0,013), общего белка (HR 0,953; 95%ДИ 0,922-0,985; p=0,004), стадия ECOG (HR 2,086; 95%ДИ 1,442-3,019; p<0,001), наличие метастазов в печени (HR 2,705; 95%ДИ 1,694-4,320; p<0,001), костях (HR 2,371; 95%ДИ 1,611-3,490; p<0,001), почках (HR 4,296; 95%ДИ 1,039-17,74; p=0,028).

Далее выявленные особенности пациентов были проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса, который показал, что независимыми предикторами общей выживаемости являются лишь ECOG-статус 2 и наличие метастазов в почке (p=0,017 и p=0,005 соответственно), тогда как все остальные факторы, значимые в однофакторном анализе, утратили самостоятельное прогностическое значение после взаимной коррекции (Таблица 61).

Таблица 61 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ пациентов с НМРЛ

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Уровень гемоглобина	0,993	0,979	1,006	0,294
Уровень эритроцитов	0,992	0,684	1,428	0,966
Уровень общего белка	0,968	0,933	1,004	0,080
Стадия ECOG				
ECOG1	0,331	0,093	1,185	0,089
ECOG2	0,520	0,304	0,890	0,017
Метастазы в печени (0-нет, 1 – есть)	0,564	0,299	1,065	0,077
Метастазы в костях (0-нет, 1 – есть)	0,867	0,520	1,444	0,583
Метастазы в почке (0-нет, 1 – есть)	0,108	0,023	0,505	0,005

Также с использованием метода регрессии Кокса были выявлены факторы, влияющие на ВБП пациентов с НМРЛ.

Проведенная серия однофакторных регрессионных анализов Кокса с ВБП в качестве зависимой переменной, выявила следующие факторы, влияющие на показатель ВБП: уровни гемоглобина (HR 0,990; 95%ДИ 0,982-0,998; p=0,015), общего белка (HR 0,971; 95%ДИ 0,943-0,999; p=0,041), метастазы в печени (HR 0,471; 95%ДИ 0,303-0,731; p<0,001), костях (HR 0,477; 95%ДИ 0,333-0,683; p<0,001), почке (HR 0,213; 95%ДИ 0,067-0,679; p=0,009).

На следующем этапе имеющиеся полученные данные были проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (Таблица 62).

Многофакторный анализ показал, что независимыми предикторами ВБП являются только метастазы в печени, костях и почке (p = 0,016, 0,020 и 0,003 соответственно), тогда как уровни гемоглобина и общего белка самостоятельного прогностического значения не имеют. Парадоксальное снижение риска прогрессирования (HR < 1) при наличии метастазов требует осторожной интерпретации и, возможно, связано с особенностями данной когорты пациентов.

Таблица 62 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП пациентов с НМРЛ

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Уровень гемоглобина	0,996	0,987	1,005	0,399
Уровень общего белка	0,976	0,946	1,006	0,117
Метастазы в печени (0-нет, 1 – есть)	0,529	0,316	0,887	0,016
Метастазы в костях (0-нет, 1 – есть)	0,616	0,410	0,925	0,020
Метастазы в почке (0-нет, 1 – есть)	0,155	0,045	0,528	0,003

5.2.6 Прогностические модели эффективности и безопасности ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

При оценке вероятности развития иоНЯ со стороны суставов у пациентов с НМРЛ от уровня альбумина с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая. Площадь под ROC-кривой составила 0,900±0,072 с 95% ДИ: 0,758–1,000. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,010). Пороговое значение уровня альбумина составляло 39,07. У пациентов с уровнем альбумина менее 39,07 г/л предполагался повышенный риск развития иммуноопосредованного суставного синдрома. Чувствительность и специфичность метода составили 80,0% и 78,6%, соответственно.

5.3 Заключение по главе

Таким образом, в реальной клинической практике пациенты с МРЛ чаще получают комбинированную химиоиммунную терапию. Объективный ответ при МРЛ развивается у 42,5% пациентов, медиана времени до ответа составляет 2,4 мес., медиана длительности ответа — 5,8 мес. Контроля над заболеванием удалось достичь в 90,9% случаев. Переносимость была удовлетворительной. ИоНЯ 3–4 ст. были

зарегистрированы лишь в 9,1% случаев (гепатит — 1, гематологические нарушения — 2).

При применении иммунотерапии у пациентов с НМРЛ ЧОО составляет 24,7%, КЗ – 76,9%, медиана времени до ответа — 3,1 мес., медиана длительности ответа — 16,9 мес. Статус курения не оказывал статистически значимого влияния на частоту ОО ($p>0,05$).

Иммуноопосредованные нежелательные явления 3-4 ст. были зарегистрированы только в 2,02% случаев (гепатит — 3, неврологические нарушения — 1, гематологические нарушения — 1), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности. Медиана общей выживаемости у пациентов с НМРЛ составила 25,48 мес., медиана выживаемости без прогрессирования — 11,74 мес.

Также продемонстрирована высокая надежность разработанной оригинальной экспрессионной генной сигнатуры (CD3D, CD3G, NCAM1, CXCL9, CXCL11, CXCR3) для прогнозирования ответа и ВБП на фоне лечения PD-1 и PD-L1-специфическими ИКТИ пациентов с раком легкого (HR=0,39; p=0,018) и отдельно для группы пациентов с НМРЛ (HR=0,39; p=0,05).

В проведенном нами исследовании продемонстрирована высокая эффективность ИКТИ при НМРЛ, несмотря на то что профиль пациентов в реальной клинической практике значительно отличался от характеристик больных регистрационных исследований. В нашу работу включались неотобранные пациенты, в том числе со значимой сопутствующей патологией. ИТ назначалась в 1-й линии 68,8% пациентов, в остальных случаях ИКТИ применяли у предлеченных больных.

На основе ROC-анализа было показано, что у пациентов с НМРЛ при уровне альбумина менее 39,07 г/л предполагается повышенный риск развития иммуноопосредованного суставного синдрома (чувствительность 80,0% и специфичность 78,6%).

ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

С целью анализа эффективности и переносимости ИКТИ при раке почки в исследование было включено 255 пациентов с почечно-клеточным раком [57]. Медиана наблюдения составила 31,8 мес.

6.1 Характеристика пациентов и результаты лечения

Большинство пациентов с почечно-клеточным раком, включенных в исследование, составляли мужчины (71,8%), медиана возраста — 64,65 года, а наиболее частыми схемами лечения были комбинация пембролизумаба с акситинибом (37,3%) и сочетание ниволумаба с ипилимумабом (32,9%), при этом 74,1% пациентов получали иммунотерапию в первой линии (Таблица 63). Также были пациенты, получающие комбинацию пембролизумаба с ленватинибом – 3,5% [9].

Таблица 63 - Характеристика пациентов с почечно-клеточным раком, n=255

Показатели	Показатель, абс. число (%)
Пол (мужской / женский)	183 (71,8) / 72 (28,2)
Возраст, медиана, лет (мин-макс)	64,65 (39–87)
ИМТ, кг/м^2 ± ст. откл. (мин-макс)	26,3±5,1 (15,5–46,3)
Вид иммунотерапии	
Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг в/в каждые 3 нед., 4 введения; далее монотерапия ниволумабом 3 мг/кг или 240 мг в/в каждые 2 нед. или 480 мг каждые 4 нед.	84 (32,9)
Ниволумаб 3 мг/кг или 240 мг в/в кап. каждые 2 нед. или 480 мг в/в кап. каждые 4 нед.	63 (24,7)
Пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + акситиниб 5 мг × 2 раза в день	95 (37,3)
Пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + казатониб	4 (1,6)
Пембролизумаб 200 мг в/в кап. каждые 3 нед. или 400 мг в/в кап. каждые 6 нед. + ленватиниб	9 (3,5)
Линия иммунотерапии	
1-я	189 (74,1)

Продолжение таблицы 63

2-я и более	66 (25,9)
Статус ECOG	
0	20 (7,8)
1	218 (85,5)
2	17 (6,7)

Общее состояние было удовлетворительным у большинства больных: 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 только у 24,7% (n=63) пациентов, у остальных больных процесс был более диссеминированным (Таблица 64).

Таблица 64 - Локализация отдаленных метастазов у пациентов с почечно-клеточным раком почки, n=255

Локализация	Количество, абс. число (%)
Легкие	172 (67,5)
Печень	48 (18,8)
Кости	82 (32,2)
Брюшная полость	14 (5,5)
Лимфатические узлы	113 (44,3)
Надпочечники	44 (17,3)
Плевра	13 (5,1)
Почки	18 (7,1)
Мягкие ткани	33 (12,9)
Головной мозг	20 (7,8)
Поджелудочная железа	21 (8,2)
Поражение 2-х и более органов	192 (75,3)

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 комбинированную ИТ.

6.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета

Частота ОО при ПКР составила 33,3%, из которых полная регрессия достигнута у 5,1%, а частичная — у 28,2% пациентов. Стабилизация заболевания зарегистрирована в 51,0% случаев, а прогрессирование — лишь у 15,7% больных, благодаря чему контроль над заболеванием достигнут в 84,3%, что подтверждает высокую эффективность терапии в данной когорте (Таблица 65).

Таблица 65 - Эффективность лечения у пациентов с почечно-клеточным раком, n=255

Эффективность лечения	Количество, абс. число (%)
Объективный ответ	85 (33,3)
Полная регрессия	13 (5,1)
Частичная регрессия	72 (28,2)
Стабилизация	130 (51,0)
Прогрессирование	40 (15,7)
КЗ, n (%)	215 (84,3)

Использование ИТ в первой линии, демонстрировало значительно более высокую частоту объективного ответа (39,7% против 15,1%; p=0,002) и контроля над заболеванием (86,8% против 77,3%) по сравнению с применением ИТ во второй и последующих линий. При этом полная регрессия достигалась с частотой, сопоставимой в обеих группах (5,3% и 4,5%), тогда как частичная регрессия и стабилизация имели различное распределение, что указывает на снижение, но не утрату эффективности иммунотерапии при назначении ее на более поздних этапах лечения (Таблица 66).

Таблица 66 - Эффективность лечения рака почки в зависимости от линии лечения

Эффективность, абс. число (%)	Линия терапии	
	1 (n=189)	2 и более (n=66)
Объективный ответ	75 (39,7)	10 (15,1)
Полная регрессия	10 (5,3)	3 (4,5)
Частичная регрессия	65 (34,4)	7 (10,6)
Стабилизация	89 (47,1)	41 (62,1)
Прогрессирование	25 (13,2)	15 (22,7)
Контроль над заболеванием	164 (86,8)	51 (77,3)

Нами была проанализирована эффективность терапии у пациентов в зависимости от схемы лечения.

У пациентов, получающих ИКТИ на 1-й линии терапии не было выявлено различий по эффективности между группами пациентов, получающих лечение по схеме ниволумаб + ипилимумаб и пембролизумаб + акситиниб (p=0,078) (Таблица 67).

Таблица 67 - Эффективность лечения в зависимости от схемы лечения рака почки у пациентов, получающих ИКТИ на 1-й линии терапии

Эффективность, абс. число (%)	Схема лечения	
	Ниволумаб + ипилимумаб (n=96)	Пембролизумаб + акситиниб (n=88)
Объективный ответ	31 (32,3)	36 (40,9)
Полная регрессия	6 (6,3)	4 (4,5)
Частичная регрессия	25 (26,0)	32 (36,4)
Стабилизация	38 (39,6)	47 (53,4)
Прогрессирование	19 (19,8)	5 (5,7)
Контроль над заболеванием	69 (80,2)	83 (94,3)

У пациентов, получающих ИКТИ во 2 и более линиях лечения, сравнить эффективность схем лечения не представлялось возможным, в связи с небольшим количеством пациентов, получающих ниволумаб+ипилимумаб и пембролизумаб+акситиниб (Таблица 68).

Таблица 68 - Эффективность лечения в зависимости от схемы лечения рака почки у пациентов, получающих ИКТИ на 2-й и более линиях терапии

Эффективность, абс. число (%)	Схема терапии		
	Ниволумаб + ипилимумаб (n=4)	Ниволумаб (n=39)	Пембролизумаб + акситиниб (n=6)
Объективный ответ	2/4	4 (10,3)	1/6
Полная регрессия	¼	1 (2,6)	-
Частичная регрессия	¼	3 (7,7)	1/6
Стабилизация	2/4	24 (61,5)	5/6
Прогрессирование	-	11 (28,2)	-
Контроль над заболеванием	4/4	28 (71,8)	6/6

Медиана времени до ответа у пациентов, получавших иммунотерапию в первой линии, была статистически значимо меньше, чем во второй и последующих линиях (2,63 vs 3,55 месяца; $p<0,001$), что свидетельствует о более быстром наступлении эффекта при раннем назначении иммунотерапии. Следует указать, что медиана наблюдения в группе первой линии также была меньше (29,4 vs 42,8 месяца), что отражает меньший срок мониторинга (Таблица 69).

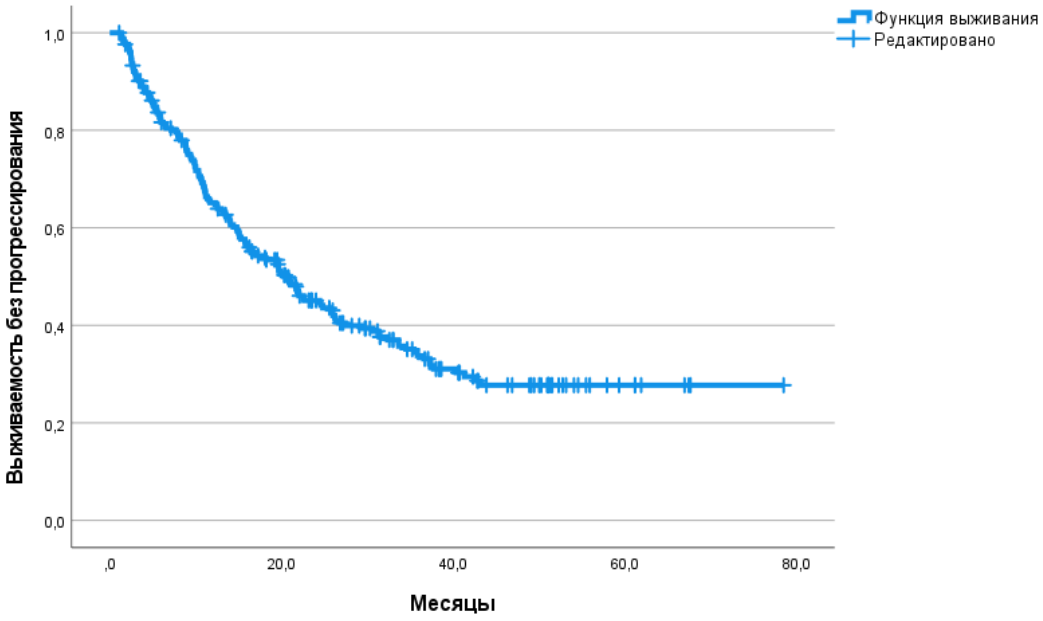
Таблица 69 - Эффективность иммунотерапии у пациентов с почечно-клеточным раком почки

Показатель эффективности, (мес.)	Линии иммунотерапии		Всего, n=255
	1 (n=189)	2 и более (n=66)	
	Медиана (мес.) [95% ДИ]		
Медиана наблюдения	29,4 [27,7-32,3]*	42,8 [36,6-45,7]	31,8 [30,5-34,8]
Медиана продолжительности ИТ	17,6 [17,2-21,2]	19,8 [19,7-30,0]	18,1 [18,6; 22,5]
Медиана времени до ответа	2,63 [2,8-3,3]*	3,55 [3,46-4,64]	2,76 [2,9-3,54]
Медиана длительности ответа	16,8 [17,9-22,4]	19,4 [20,3-31,0]	17,6 [16,3-23,6]
Примечание: *- $p<0,05$ – значимые различия между пациентами, получающими 1-ю и 2-ю и более линии ИТ			

Таким образом, назначение ИТ при ПКР в первой линии позволяет достичь более быстрого наступления противоопухолевого ответа, что имеет важное практическое значение для ведения пациентов.

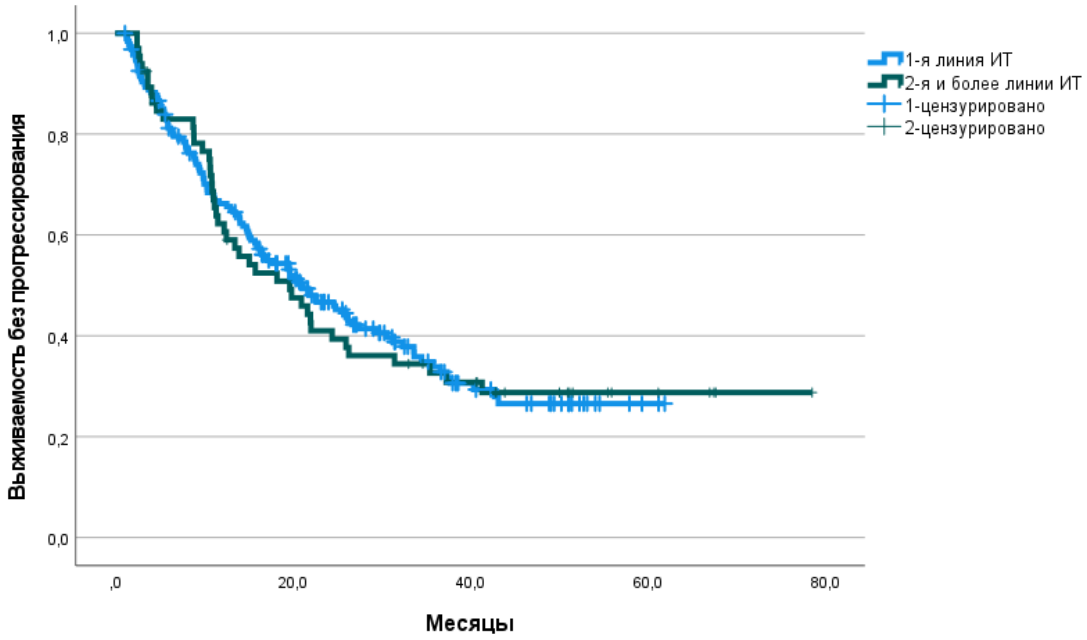
Это обосновывает клиническую целесообразность возможно более раннего старта ИТ для достижения скорейшего КЗ. При этом длительность достигнутого ответа сопоставима независимо от линии терапии.

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) (Рисунки 18, 19).



Примечание: медиана наблюдения 31,8 (95%ДИ 30,5-34,8) мес.

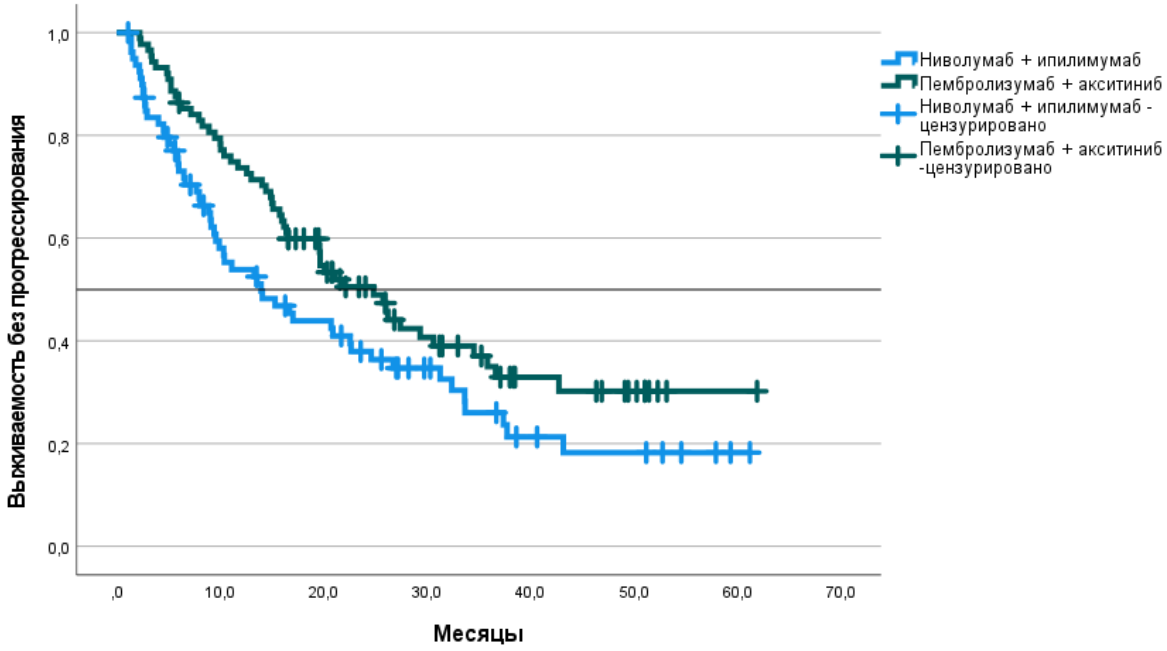
Рисунок 18 - Выживаемость без прогрессирования у пациентов с почечно-клеточным раком во всех группе



Примечание: ОШ 0,924 [95%ДИ 0,694-1,393]; медиана наблюдения: 1-я линия 29,4 (95%ДИ 27,7-32,3) мес. и 2-я и более линий ИТ 42,8 (95%ДИ 36,6-45,7) мес.

Рисунок 19 - Выживаемость без прогрессирования у пациентов с почечно-клеточным раком в зависимости от линии ИТ

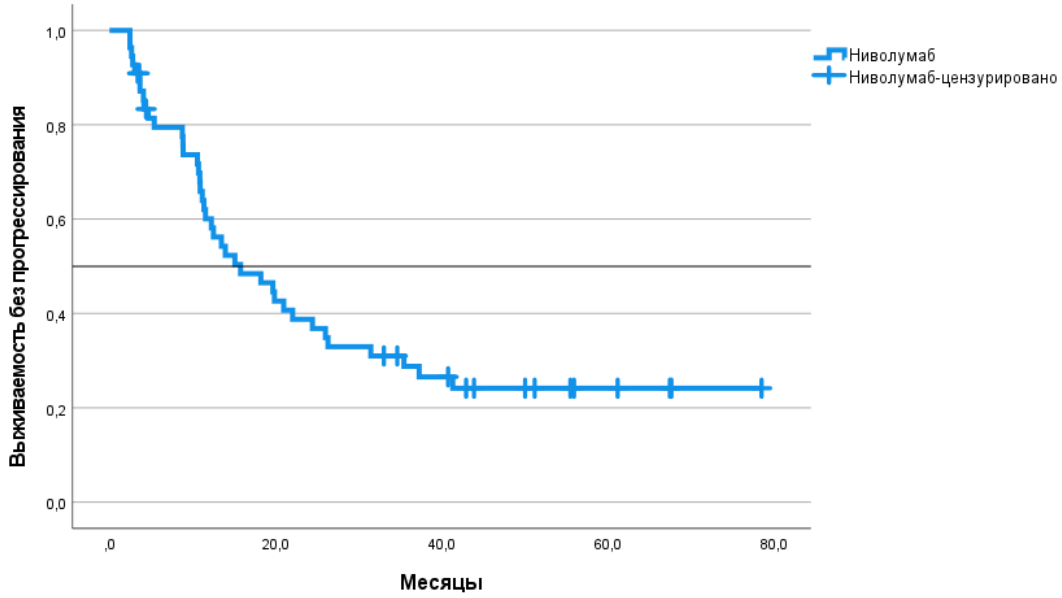
На момент окончания исследования (cut-off) среди пациентов, находящихся на 1-й линии ИТ, медиана выживаемости без прогрессирования при схеме ниволумаб + ипилимумаб (к моменту cut-off прогрессирование отмечалось у 55 (68,8%) пациентов) составила 13,94 мес. (95% ДИ 7,3–20,6 мес), а пембролизумаб + акситиниб (к моменту cut-off прогрессирование отмечалось у 53 (60,2%) пациентов) – 24,82 мес. (95% ДИ 19,4-30,3 мес; p=0,039) (Рисунок 20).



Примечание: HR 1,485 [95% ДИ 1,018-2,168]; медиана наблюдения: ниволумаб + ипилимумаб 25,6 (95%ДИ 22,3-29,9) мес. и пембролизумаб + акситиниб 26,8 (95%ДИ 25,2-31,4) мес.

Рисунок 20 - Выживаемость без прогрессирования у пациентов с почечно-клеточным раком, получающих 1-ю линию ИТ, в зависимости от схемы лечения

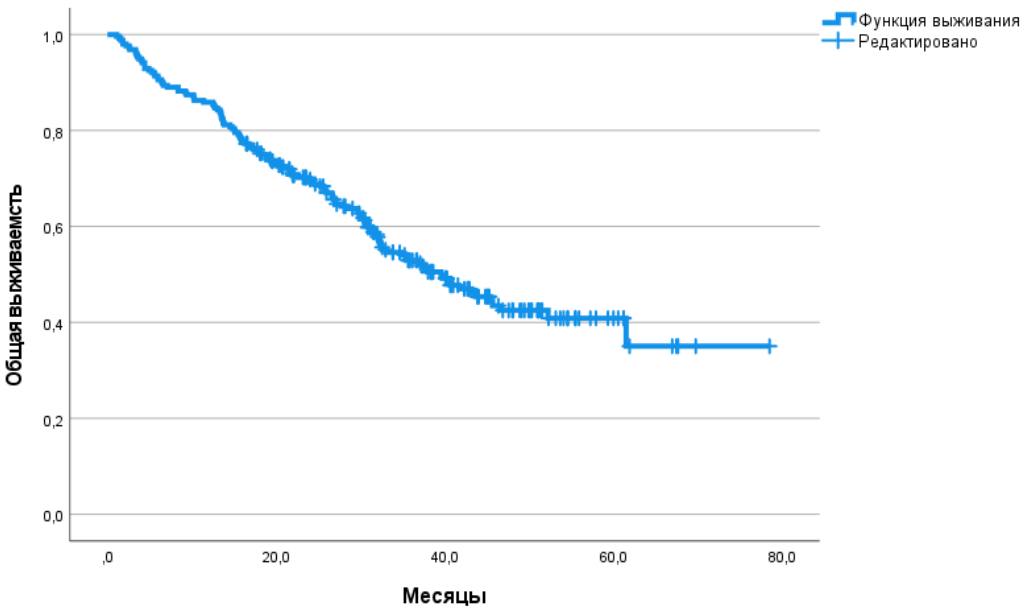
Медиана выживаемости без прогрессирования (к моменту cut-off прогрессирование отмечалось у 39 (70,9%) пациентов) у пациентов с почечно-клеточным раком, получающих ниволумаб на 2-й и более линиях ИТ, составила 15,78 мес. (95% ДИ 7,45-24,11 мес.) (Рисунок 21).



Примечание: медиана наблюдения: 36,2 (95%ДИ 30,6-40,3) мес.

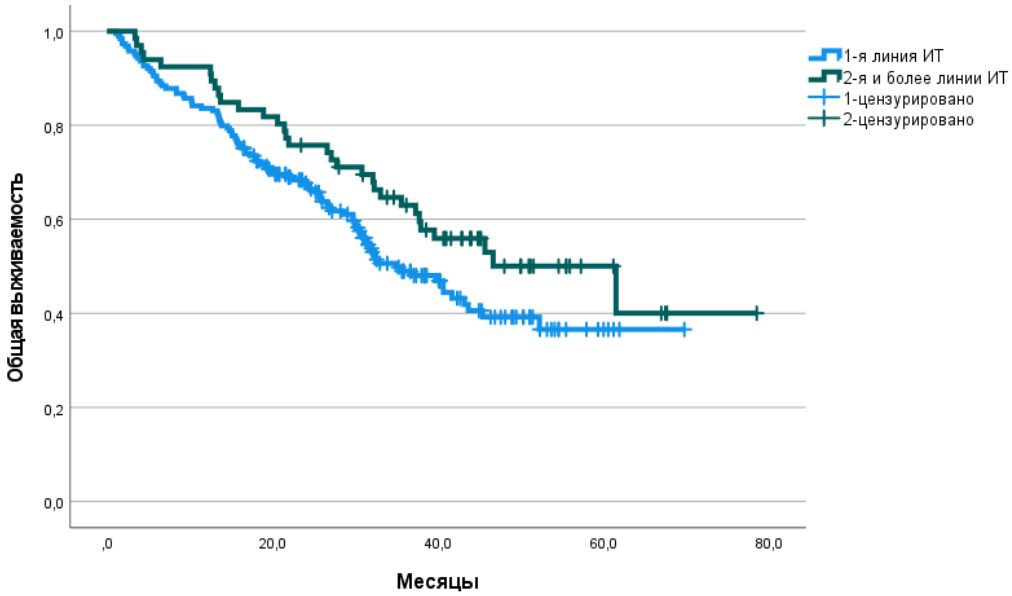
Рисунок 21 - Выживаемость без прогрессирования у пациентов с почечно-клеточным раком, получающих ниволумаб на 2-й и более линиях ИТ

Медиана общей выживаемости (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) (Рисунки 22, 23).



Примечание: медиана наблюдения 31,8 (95%ДИ 30,5-34,8) мес

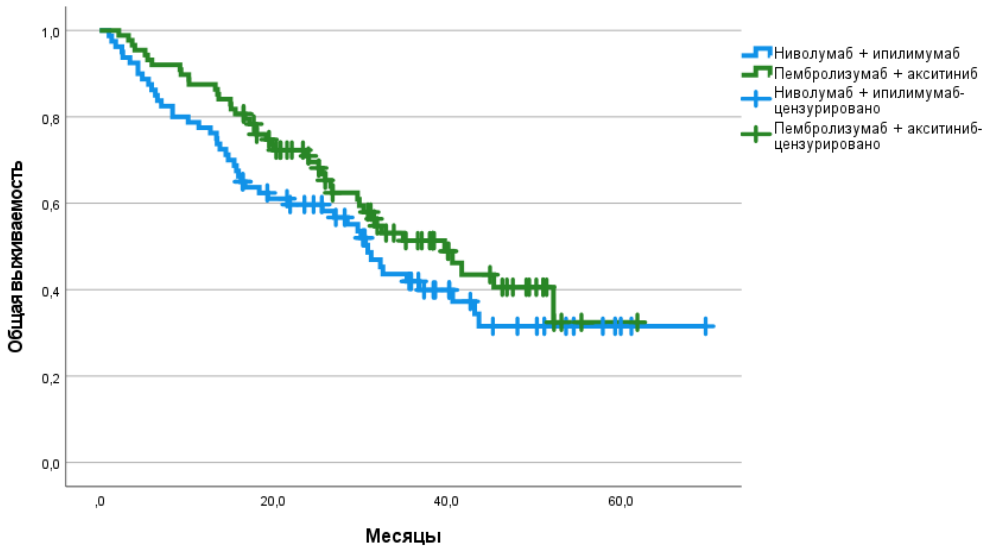
Рисунок 22 - Общая выживаемость у пациентов с почечно-клеточным раком



Примечание: HR 1,446 [95% ДИ 0,961-2,178]; медиана наблюдения: 1-я линия 29,4 (95%ДИ 27,7-32,3) мес. и 2-я и более линий 42,8 (95%ДИ 36,6-45,7) мес.

Рисунок 23 - Общая выживаемость у пациентов с почечно-клеточным раком в зависимости от линии лечения

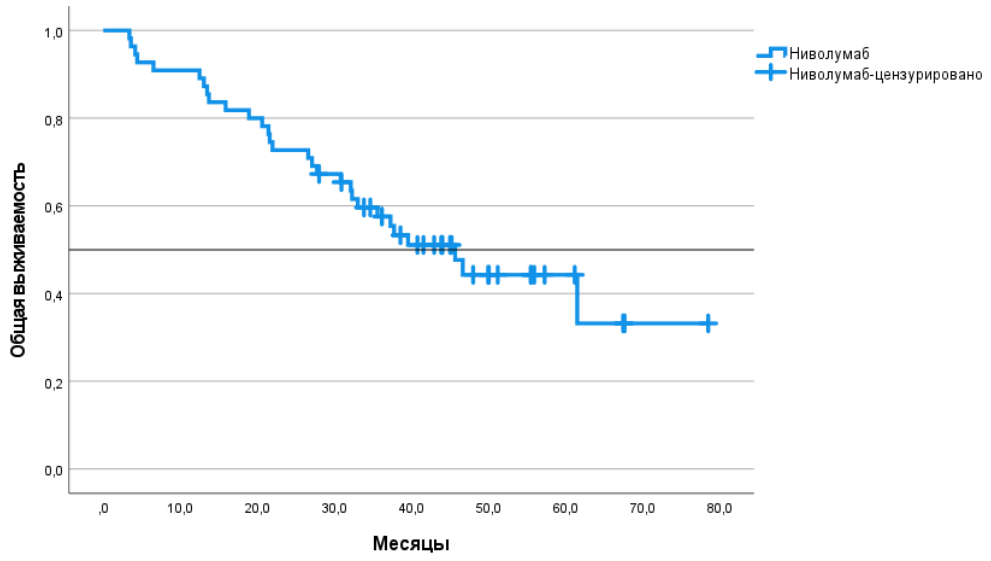
Среди пациентов, находящихся на 1-й линии лечения, медиана общей выживаемости при схеме ниволумаб + ипилимумаб (к моменту cut-off умерло 47 (58,8%) пациентов) составила 30,87 мес. (95% ДИ 26,8–35,0 мес), а пембролизумаб + акситиниб (к моменту cut-off умерло 43 (48,9%) пациента) – 39,72 мес. (95% ДИ 30,29-49,14 мес.; p=0,170) (Рисунок 24).



Примечание: ОШ 1,335 [95% ДИ 0,882-2,019]; медиана наблюдения: ниволумаб + ипилимумаб 25,6 (95%ДИ 22,3-29,9) мес и пембролизумаб + акситиниб 26,8 (95%ДИ 25,2-31,4) мес.

Рисунок 24 - Общая выживаемость у пациентов с почечно-клеточным раком, получающих ИТ в 1-й линии, в зависимости от схемы лечения

Медиана общей выживаемости (к моменту cut-off прогрессирование отмечалось у 29 (52,7%) пациентов) у пациентов с почечно-клеточным раком, получающих ниволумаб на 2-й и более линиях, составила 45,7 мес. (95% ДИ 33,7-57,63 мес.) (Рисунок 25).



Примечание: медиана наблюдения: 36,2 (95%ДИ 30,6-40,3) мес.

Рисунок 25 - Общая выживаемость у пациентов с почечно-клеточным раком, получающих ниволумаб на 2-й и более линиях ИТ

6.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления

иоНЯ были зарегистрированы у 93,3% пациентов, из которых 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 иммунотерапии 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%), гематологические нарушения (31%; анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения), а также эндокринные нарушения (29,4%). Другие иоНЯ отмечались у 33 (12,9%) пациентов. иоНЯ 3-4 ст. выявлялись в 8,2% случаев со стороны органов ЖКТ, кожи, почек, крови, а также проявлялись в виде иммуноопосредованного гепатита (Таблица 70).

Таблица 70 - Спектр, частота и время возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с почечно-клеточным раком

Вид токсичности	Частота, абс. число (%)	Время до возникновения токсичности, мес. (диапазон)	Медиана курса, (диапазон)
иоНЯ 1-2 ст.			
Усталость	130 (51,0)	0,03 (0,03-12,9)	1,0 (1-13)
Желудочно-кишечные расстройства	58 (22,7)	6,1 (0,03-34,62)	8,5 (1-44)
Кожные и подкожные нарушения	40 (15,7)	2,42 (0,03-31,1)	5,5 (1-41)
Эндокринные нарушения	75 (29,4)	4,08 (0,03-25,0)	7 (1-31)
Иммуноопосредованный пневмонит	25 (9,8)	2,76 (0,03-13,8)	4 (1-28)
Нарушения нервной системы	38 (14,9)	3,48 (0,03-30,1)	5,5 (1-51)
Гематологические нарушения	79 (31,0)	0,03 (0,03-18,2)	1 (1-20)
Поражение печени	5 (2,0)	3,02 (1,5-11,57)	4 (3-14)
Поражение почек	68 (26,7)	2,22 (0,03-35,3)	4 (1-36)
Повышение АСТ/АЛТ	35 (13,7)	3,29 (0,03-18,2)	5 (1-22)
Артралгия	65 (25,5)	1,48 (0,03-30,4)	4 (1-46)
Кардиотоксичность	11 (4,3)	4,14 (0,03-17,3)	8 (1-22)
Лихорадка, гипертермия	16 (6,3)	0,69 (0,03-4,50)	2 (1-6)
Другое	33 (12,9)	2,07 (0,03-30,8)	4 (1-32)
иоНЯ 3-4 ст.			
Желудочно-кишечные расстройства	5 (2,0)	2,76 (1,38-19,3)	5 (3-26)
Кожные и подкожные нарушения	1 (0,4)	4,34	7
Поражение печени	7 (2,7)	4,08 (1,84-29,52	5 (3-31)
Поражение почек	2 (0,8)	9,17 (1,64-16,7)	4 (3-5)
Повышение АСТ/АЛТ	7 (2,7)	2,99 (1,58-29,5)	5 (3-35)
Гематологические нарушения	6 (2,4)	0,34 (0,03-5,92)	1,5 (1-12)

Среди иоНЯ 1–2-й ст. наиболее ранними проявлениями (медиана 0,03 мес) были усталость и гематологические нарушения, развивающиеся уже после 1 курса терапии, тогда как желудочно-кишечные расстройства и кардиотоксичность возникали значительно позже — к 6–8-му курсам (медиана 6,1 и 4,14 мес., соответственно). При иоНЯ 3–4-й ст. гематологические нарушения также манифестировали рано (медиана 0,34 мес), в то время как поражение почек развивалось наиболее отсроченно — медиана времени до возникновения составила 9,17 мес, что требует длительного мониторинга функции почек даже при продолжительной ИТ. Что касается иоНЯ 3-4

ст., то у 14 пациентов они развились со стороны 1 органа/системы, а у 7 – со стороны 2, т.е. мультиорганное поражение тяжелой степени зарегистрировано лишь у 2,7% пациентов, тогда как подавляющее большинство (91,8%) не имели клинически значимых иммуноопосредованных осложнений (Таблица 71).

Таблица 71- Число пациентов с различным количеством иоНЯ

Количество иоНЯ	Число пациентов, абс. число (%)
1-2 ст.	
0	17 (6,7)
1	57 (22,4)
2	57 (22,4)
3	50 (19,6)
4	36 (14,1)
5	19 (7,5)
6 и более	19 (7,5)
3-4 ст.	
0	234 (91,8)
1	14 (5,5)
2	7 (2,7)

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. Наиболее частой причиной как в первой, так и в последующих линиях терапии было прогрессирование заболевания (60,6% и 65,5% соответственно), в то время как другие причины, такие как непереносимость или контроль над заболеванием, встречались значительно реже (Таблица 72).

Таблица 72 - Причины завершения терапии ИКТИ при раке почки, n=218

Причина завершения ИТ, абс. число (%)	Линии терапии	
	1 (n=160)	2 и более (n=58)
Прогрессирование	99 (61,9)	40 (69,0)
Непереносимость ИТ	19 (11,9)	6 (10,3)
Летальный исход	14 (8,75)	5 (8,6)
Контроль над заболеванием	27 (16,9)	6 (10,3)
Обострение сопутствующей патологии	1 (0,6)	1 (1,9)

6.4 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии

С помощью метода регрессии Кокса были выявлены факторы, влияющие на ОВ пациентов с почечно-клеточным раком, на фоне терапии ИКТИ.

На первом этапе с целью выявления предикторов вероятности выживаемости была проведена серия однофакторных регрессионных анализов Кокса с ОВ в качестве зависимой переменной. На показатель ОВ влияли такие факторы как нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (HR 1,102; 95%ДИ 1,042-1,166), тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (HR 1,005; 95%ДИ 1,003-1,007), ИМТ (HR 0,640; 95%ДИ 0,434-0,945), линия ИТ (HR 0,507; 95%ДИ 0,340-0,757), характер терапии (монотерапия или комбинированное лечение; HR 1,880; 95%ДИ 1,257-2,811), наличие метастазов в брюшной полости (HR 3,668; 95%ДИ 1,651-8,148) или почке (HR 1,864; 95%ДИ 0,997-3,483), а также характер метастазирования (HR 1,729; 95%ДИ 1,146-2,610).

Таблица 73 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ пациентов с почечно-клеточным раком

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение	0,979	0,897	1,069	0,636
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение	1,005	1,003	1,008	<0,001
ИМТ	0,973	0,937	1,011	0,161
Линия терапии (1- первая, 2 – 2-я и более)	0,798	0,447	1,426	0,447
Характер терапии (1- монотерапия, 2 – комбинированное лечение)	1,502	0,847	2,663	0,164
Метастазы в брюшной полости (0-нет, 1 – есть)	1,899	0,774	4,656	0,161
Метастазы в почках (0-нет, 1 – есть)	1,730	0,897	3,334	0,102
Характер метастазирования (1- 1 орган, 2 – 2 и более органов)	1,409	0,915	2,170	0,120

На следующем этапе имеющиеся и оцененные патологом особенности пациентов были проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса,

который показал что единственным независимым предиктором общей выживаемости у пациентов с ПКР на фоне иммунотерапии оказалось ТЛО (HR = 1,005; 95% ДИ 1,003–1,008; p < 0,001). Все остальные факторы, включая нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, ИМТ, линию и характер терапии, а также наличие и характер метастазирования, утратили статистическую значимость после взаимной коррекции (p > 0,05 для всех) (Таблица 73).

Также с использованием метода регрессии Кокса были выявлены факторы, влияющие на ВБП пациентов с почечно-клеточным раком, на фоне терапии ИКТИ.

Проведенная серия однофакторных регрессионных анализов Кокса с ВБП в качестве зависимой переменной, выявила следующие факторы, влияющие на показатель ВБП: тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (HR 1,002; 95%ДИ 1,000-1,004), количество тромбоцитов (HR 1,002; 95%ДИ 1,000-1,003), линия ИТ (HR 2,393; 95%ДИ 1,408-4,068), вид терапии (монотерапия или комбинированное лечение) (HR 2,142; 95%ДИ 1,267-3,620), метастазы в брюшной полости (HR 2,720; 95%ДИ 0,971-7,620), метастазы в надпочечниках (HR 0,531; 95%ДИ 0,310-0,909), метастазы в почках (HR 0,355; 95%ДИ 0,167-0,756), местный рецидив (HR 0,327; 95%ДИ 0,161-0,666), а также характер метастазирования (HR 0,540; 95%ДИ 0,336-0,868).

На следующем этапе имеющиеся анамнестические особенности пациентов были проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (Таблица 74).

Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что независимыми прогностическими факторами ВБП являются тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (p = 0,016), метастазы в почке (p = 0,014) и местный рецидив (p = 0,002), тогда как остальные изученные параметры самостоятельного прогностического значения не имеют.

Таблица 74 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП пациентов с почечно-клеточным раком

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение	1,002	1,000	1,004	0,016
Количество тромбоцитов	1,001	0,999	1,003	0,248
Линия лечения (1- первая, 2 – 2-я и более)	1,273	0,561	2,891	0,564
Характер терапии (1- монотерапия, 2 – комбинированное лечение)	0,580	0,250	1,346	0,205
Метастазы в брюшной полости (0-нет, 1 – есть)	0,886	0,198	3,977	0,875
Метастазы в надпочечниках (0-нет, 1 – есть)	0,885	0,423	1,850	0,745
Метастазы в почке (0-нет, 1 – есть)	3,092	1,262	7,574	0,014
Местный рецидив (0-нет, 1 – да)	0,280	0,124	0,634	0,002
Характер метастазирования (1- 1 орган, 2 – 2 и более органов)	1,319	0,772	2,255	0,311

6.5 Прогностические модели эффективности и безопасности иммунотерапии у пациентов с раком почки

При оценке влияния уровня креатинина на вероятность развития эндокринных иоНЯ с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,694±0,063 с 95% ДИ: 0,570–0,818. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,003).

Пороговое значение уровня креатинина составляло 96,50. У пациентов с уровнем креатинина ниже 96,50 ЕД/л предполагался повышенный риск развития иоНЯ со стороны эндокринной системы. Чувствительность и специфичность метода составили 71,6% (21 верных прогнозов среди 29 пациентов с наличием иоНЯ со стороны эндокринной системы) и 63,6% (128 верных прогнозов среди 202 пациентов с отсутствием иоНЯ со стороны эндокринной системы), соответственно.

При оценке влияния уровня креатинина на вероятность развития иоНЯ со стороны мочевыводящей у пациентов с ПКР с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,767±0,053 с 95% ДИ: 0,664–0,870. Прогностическая модель была статистически значимой ($p<0,001$).

Пороговое значение уровня креатинина составляло 117,50. У пациентов с уровнем креатинина выше 117,50 ЕД/л предполагался повышенный риск развития иоНЯ со стороны мочевыводящей системы. Чувствительность и специфичность метода составили 74,2% (39 верных прогнозов среди 53 пациентов с наличием иоНЯ со стороны мочевыводящей системы) и 74,3% (132 верных прогноза среди 178 пациентов с отсутствием иоНЯ со стороны мочевыводящей системы), соответственно.

6.6 Заключение по главе

Таким образом, в реальной клинической практике большинство пациентов с ПКР имеют хороший соматический статус (93,3% ECOG 0-1) с локализацией отдаленных метастазов преимущественно в легких (67,5%) и лимфатических узлах (44,3%). Комбинированная ИКТИ чаще назначается на 1-й линии терапии. Иммунотерапи ИКТИ оказывет терапевтический эффек у одной трети пациентов - показатель ЧОО составил 33,3%, контроля заболевания удалось достичь в 84,3% случаев.

Безопасность терапии была приемлемой - иоНЯ 3–4 ст. наблюдались редко - у 21 (8,2%) пациентов.

Наиболее частыми иоНЯ были усталость (51%), гематологические изменения (31%) и нарушения со стороны эндокринной системы (29,4%).

На основе многофакторного регрессионного анализа Кокса были выявлены факторы, влияющие на общую выживаемость (тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение) и выживаемость без прогрессирования (тромбоцитарно-лимфоцитарное

отношение, метастазы в почках, местный рецидив) у пациентов с почечно-клеточным раком.

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%).

ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

7.1 Характеристика пациентов и результаты лечения

В исследование были включены 63 пациентки с метастатическим раком шейки матки, получавшие ингибиторы контрольных точек иммунитета. Медиана возраста в группе составила 50,35 года, а ИМТ — 26,0 кг/м², что отражает преобладание женщин трудоспособного возраста и умеренное повышение массы тела, характерное для популяции пациенток с РШМ (Таблица 75).

Таблица 75 - Характеристика пациенток

Показатели	Метастатический РШМ (n=63)
Возраст, медиана, лет (мин-макс)	50,35 29-72
ИМТ, кг/м^2 ± ст. откл. (мин-макс)	26,0±6,7 17,3-41,8

Все пациентки получали пембролизумаб (100%), что обусловливает однордность подходов к лечению.

В большинстве случаев функциональный статус ECOG был 0–1 (n=48; 76,2%). Следует отметить, что статус ECOG 2 был отмечен у 22,2% (n=14), а ECOG3 – у 1,6% (n=1) пациенток.

Микросателлитная нестабильность, являющаяся потенциальным биомаркером чувствительности к ИКТИ, выявлена в 2 из 14 проанализированных образцов.

У 41,3% (n=26) и 11,1% (n=7) пациенток были выявлены сердечно-сосудистые заболевания и эндокринологические заболевания, соответственно. Гепатиты выявлялись в 4,8% (n=3) случаев.

У большинства пациенток с метастатическим РШМ отдаленные метастазы были в 1 органе (n=33; 52,4%), что свидетельствует о сравнительно умеренной распространенности процесса. Основные локализации метастазов: лимфатические узлы (n=44; 69,8%) и легкие (n=13; 20,6%). Также метастазы были выявлены в печени (n=5; 7,9%), костях (n=8; 12,7%) и по брюшине (n=12; 19,0%).

Большинство пациенток получали терапию ИКТИ во 2-й и последующих линиях (76,2%), что отражает сложность лечения метастатического РШМ и частое назначение иммунотерапии после прогрессирования на фоне химиотерапии препаратами платины [16].

7.2 Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациенток с метастатическим раком шейки матки

Частота ОО в общей когорте составил 20,6%, при этом ОО был выше в группе второй линии (22,9%), чем в первой (13,4%), однако в этой же группе зафиксирована наибольшая частота прогрессирования заболевания (45,8%) (Таблица 76).

Таблица 76 - Эффективность лечения при метастатическом РШМ

Эффективность, абс. число (%)	1-я линия (n=15)	2-я и более линии (n=48)	Всего (n=63)
Объективный ответ	2 (13,4)	11 (22,9)	13 (20,6)
Полная регрессия	1 (6,7)	4 (8,3)	5 (7,9)
Частичная регрессия	1 (6,7)	7 (14,6)	8 (12,7)
Стабилизация	6 (40)	14 (29,2)	20 (31,7)
Прогрессирование	4 (26,7)	22 (45,8)	26 (41,3)
Неподтвержденное прогрессирование	1 (6,7)	-	1 (1,6)
КЗ, n (%)	9 (69,2% из 13)	24 (52,2% из 46)	33 (55,9% из 59)
Не оценивался	2 (13,3)	1 (2,1)	3 (4,8)

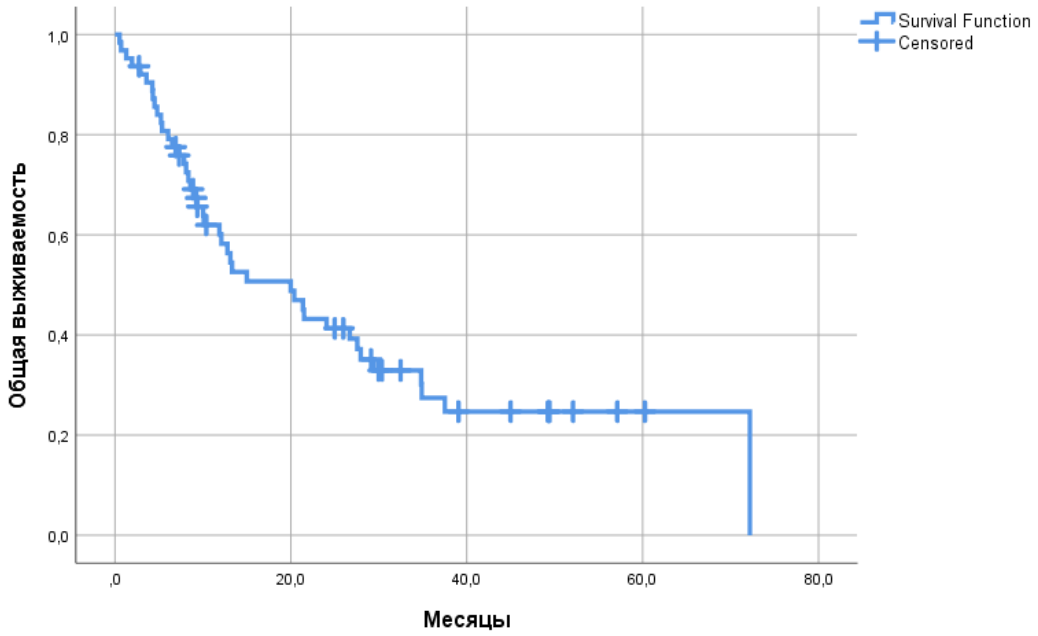
Ответ на терапию формировался в среднем в течение 2,9 месяцев. Медиана продолжительности полученного ответа — 9,0 мес. (Таблица 77).

Таблица 77 - Эффективность ИКТИ при метастатическом РШМ

Показатель эффективности, (мес.)	Результат Медиана [95% ДИ]
Медиана наблюдения	19,0 [17,9; 30,2]
Медиана продолжительности ИТ	8,9 [7,8; 20,4]
Медиана времени до ответа	2,9 [2,2; 7,5]
Медиана длительности ответа	9,0 [8,3; 23,2]

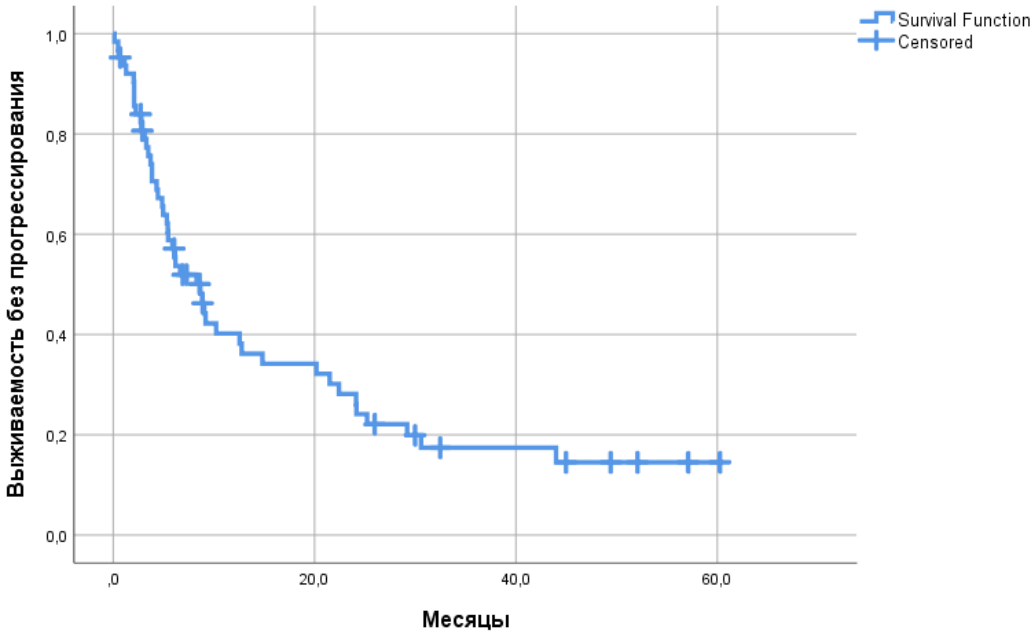
Медиана ОВ (всего за оцениваемый период умерло 66,7% (n=42) человек) среди пациенток с метастатическим РШМ составила 19,99 мес. (95% ДИ 11,4–28,6 мес.), что является клинически значимым показателем для метастатического РШМ (Рисунок 26). На 1-й линии лечения медиана ОВ (умерло 7 (46,7%) женщин) достигла 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.). Более высокая выживаемость в поздних линиях, вероятно, связана с селекцией пациенток с исходно более благоприятным прогнозом, сохранивших функциональный статус и ответивших на предыдущие линии терапии.

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 27).



Примечание: медиана наблюдения 19,0 (95%ДИ 17,9; 30,2) мес.

Рисунок 26 - Общая выживаемость у пациенток с метастатическим РШМ



Примечание: медиана наблюдения 19,0 (95%ДИ 17,9; 30,2) мес.

Рисунок 27 - Выживаемость без прогрессирования у пациенток с метастатическим РШМ

К моменту окончания наблюдения терапию завершили 59 (93,7%) пациенток. Основной причиной прекращения лечения было прогрессирование – 73,1% (n=46). Смерть явилась причиной прекращения терапии в 3 случаях, непереносимость – в 2 и контроль над заболеванием– в 7 случаях. Такой профиль причин является типичным для ИКТИ при метастатическом РШМ и подчеркивает ограниченность длительного контроля у большей части пациенток.

7.3 Иммуноопосредованные нежелательные явления

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). У пациенток с метастатическим РШМ наиболее частыми и рано возникающими иоНЯ были усталость 1-2 степени (42,9%) и гематологические нарушения 1-2 степени (36,5%), которые отмечались уже после первого курса лечения. Тяжелые иоНЯ, как правило, развивались на более поздних сроках: поражения печени 3–4 ст. возникали к 7,86 мес (медиана 11-й курс), а гематологические нарушения 3–4 ст. – к 4 мес (6-й курс). Кожные токсические реакции тяжелой степени зафиксированы у одной пациентки на 2-м месяце терапии (4-й курс). Большинство же иоНЯ 1–2 ст., включая усталость и гематологические нарушения, манифестировали уже в первом месяце лечения (медиана 0,03 мес) (Таблица 78).

Полученные данные согласуются с мировым опытом применения анти-PD1 препаратов и подтверждают приемлимый профиль безопасности при использовании в реальной клинической практике.

Таблица 78 – Спектр, частота и время возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациентов с метастатическим РШМ

Вид токсичности	Частота, абс. число (%)	Время до возникновения токсичности, мес (диапазон)	Медиана курса, (диапазон)
Усталость 1-2 ст.	27 (42,9)	0,03 (0,03–3,0)	1,0 (1–5)
Желудочно-кишечные расстройства 1-2 ст.	8 (12,7)	1,74 (0,03–11,0)	3,5 (1–14)
Кожные и подкожные нарушения 1-2 ст.	2 (3,2)	3,7 (0,03–8)	4,5 (1–9)
Кожные и подкожные нарушения3–4 ст.	1 (1,6)	2	4
Эндокринные нарушения 1-2 ст.	2 (3,2)	1,35 (0–4)	3,0 (1–7)
Иммуноопосредованный пневмонит 1-2 ст.	3 (4,85)	5,0 (0,03–13)	3,0 (1–13)
Нарушения нервной системы 1-2 ст.	1 (1,6)	1,33 (1–7)	3,0 (2–7)
Поражения печени 1–2 ст.	5 (7,9)	1,61 (1–3)	4,0 (2–5)
Поражения печени 3–4 ст.	2 (3,2)	7,86 (0,03–16)	11,0 (11–21)
Поражение почек 1-2 ст.	10 (15,9)	3,27 (1–6)	5,0 (3–9)
Артралгия 1-2 ст.	5 (7,9)	1,38 (0,03–3)	2,0 (1–3)
Гематологические нарушения 1–2 ст.	23 (36,5)	0,03 (0,03–7)	1,0 (1–9)
Гематологические нарушения 3–4 ст.	2 (3,2)	4	6

.

7.4 Анализ факторов, влияющих на показатели эффективности иммунотерапии

С помощью метода регрессии Кокса были выявлены факторы, влияющие на ОВ пациентов с метастатическим раком шейки матки на фоне терапии ИКТИ, такой подход позволяет оценить вклад каждого параметра в прогноз, что особенно важно для гетерогенной по исходам когорты.

На первом этапе с целью выявления предикторов вероятности выживаемости была проведена серия однофакторных регрессионных анализов Кокса с ОВ в качестве зависимой переменной. На показатель ОВ влияли такие факторы как тромбоцитарно-лимфацитарное отношение (HR 1,002; 95%ДИ 1,000-1,004), нейтрофильно-лимфацитарное отношение (HR 1,160; 95%ДИ 1,018-1,321), уровни гемоглобина (HR 0,970; 95%ДИ 0,950-0,990), нейтрофилов (HR 1,435; 95%ДИ 1,107-1,861), моноцитов (HR 27,309; 95%ДИ 2,337-319,091), лейкоцитов (HR 1,081; 95%ДИ 0,999-1,169), стадия ECOG (HR 2,155; 95%ДИ 1,167-3,979). Полученные данные свидетельствуют о ключевой роли выраженности воспалительного ответа и функционального статуса пациентки в прогнозе при метастатическом РШМ.

При многофакторном анализе были сохранены только те переменные, влияние которых оставалось статистически значимым с учетом их совместного действия (Таблица 79).

В итоговой модели статистически значимыми предикторами ОВ стали: нейтрофильно-лимфоцитарное отношение и уровень моноцитов, что может свидетельствовать о наличии имуносупрессивного микроокружения опухоли, что ухудшает прогноз.

Также с использованием метода регрессии Кокса были выявлены факторы, влияющие на ВБП пациентов с метастическим раком шейки матки на фоне терапии ИКТИ.

Таблица 79 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ОВ пациентов с метастатическим РШМ

Параметр	HR	Границы 95% ДИ для HR		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Тромбоцитарно- лимфацитарное отношение	0,997	0,993	1,001	0,116
Нейтрофильно-лимфацитарное отношение	1,519	1,058	2,181	0,023
Уровень гемоглобина	0,985	0,964	1,005	0,147
Уровень нейтрофилов	0,507	0,182	1,409	0,193
Уровень моноцитов	42,678	1,322	77,511	0,034
Уровень лейкоцитов	1,334	0,630	2,826	0,452
Стадия ECOG ECOG (1) ECOG (2)	 0,377 1,030	 0,061 0,284	 2,319 3,732	 0,293 0,965

Проведенная серия однофакторных регрессионных анализов Кокса с ВБП в качестве зависимой переменной, выявила следующие факторы, влияющие на показатель ВБП: тромбоцитарно-лимфацитарное отношение (HR 1,003; 95%ДИ 1,001-1,004), нейтрофильно-лимфацитарное отношение (HR 1,270; 95%ДИ 1,125-1,433), уровень гемоглобина (HR 0,976; 95%ДИ 0,959-0,992), количество моноцитов (HR 23,032; 95%ДИ 3,002-176,694), наличие эндокринологических заболеваний (HR 0,590; 95%ДИ 0,410-0,848).

На следующем этапе значимые показатели проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса (Таблица 80).

Таблица 80 - Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП пациентов с метастатическим раком шейки матки

Параметр	ОШ	Границы 95% ДИ для ОШ		Значение p
		Нижняя	Верхняя	
Тромбоцитарно- лимфацитарное отношение	0,995	0,991	0,999	0,010
Нейтрофильно-лимфацитарное отношение	1,717	1,285	2,295	<0,001
Количество гемоглобина	0,967	0,941	0,992	0,011
Количество моноцитов	25,647	2,415	72,381	0,007
Наличие эндокринологической сопутствующей патологии	1,758	0,384	8,042	0,467

При проведении многофакторного анализа независимыми факторами прогрессирования стали: тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ОШ 0,995; 95%ДИ 0,991–0,999; p=0,010), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (ОШ 1,717; 95%ДИ 1,285–2,295; p<0,001), уровень гемоглобина (ОШ 0,967; 95%ДИ 0,941–0,992; p=0,011) и количество моноцитов (ОШ 25,647; 95%ДИ 2,415–72,381; p=0,007).

7.5 Прогностические модели безопасности иммунотерапии у пациенток с метастатическим раком шейки матки

При оценке вероятности влияния уровня гемоглобина на развитие усталости при лечении метастатического РШМ с помощью ИКТИ с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,679±0,085 с 95% ДИ: 0,511–0,846. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,047).

Пороговое значение уровня гемоглобина составляло 107,5. У пациенток с уровнем гемоглобина ниже 107,5 г/л предполагался повышенный риск развития усталости. Чувствительность и специфичность метода составили 71,4% (13 верных прогнозов среди 18 пациенток с усталостью) и 64,7% (28 верных прогнозов среди 44 пациенток без усталости), соответственно.

При оценке вероятности развития гематологических иоНЯ при метастатическом РШМ в зависимости от уровня гемоглобина с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,796±0,068 с 95% ДИ: 0,664-0,929. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,001).

Пороговое значение уровня гемоглобина составляло 118,0. У пациенток с уровнем гемоглобина ниже 118,0 г/л предполагался повышенный риск развития гематологических иоНЯ. Чувствительность и специфичность метода составили 68,2% (18 верных прогнозов среди 27 пациенток с иоНЯ со стороны кроветворной

системы) и 78,3% (27 верных прогнозов среди 35 пациенток без иоНЯ со стороны кроветворной системы), соответственно.

При оценке вероятности развития иоНЯ со стороны почек в зависимости от уровня гемоглобина с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель

Площадь под ROC-кривой составила 0,727±0,094 с 95% ДИ: 0,542-0,912. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,037).

Пороговое значение уровня гемоглобина составляло 100,5. У пациенток с уровнем гемоглобина ниже 105,5 г/л предполагался повышенный риск развития иоНЯ со стороны почек. Чувствительность и специфичность метода составили 80,0% (8 верных прогнозов среди 10 пациенток с иоНЯ со стороны почек) и 66,7% (35 верных прогнозов среди 52 пациенток без иоНЯ со стороны почек), соответственно.

При оценке вероятности развития иоНЯ со стороны печени при метастатическом РШМ в зависимости от уровня общего белка с помощью ROC-анализа была получена статистически значимая модель.

Площадь под ROC-кривой составила 0,878±0,096 с 95% ДИ: 0,691–1,000. Прогностическая модель была статистически значимой (p=0,031).

Пороговое значение уровня общего белка составляло 76,4. У пациентов с уровнем общего белка выше 76,4 г/л предполагался повышенный риск развития иоНЯ со стороны печени. Чувствительность и специфичность метода составили 81,1% (5 верных прогнозов среди 6 пациенток с иоНЯ со стороны печени) и 66,7% (37 верных прогнозов среди 56 пациенток без иоНЯ со стороны печени), соответственно.

7.6 Заключение по главе

Таким образом, в обследуемой когорте пациенток с метастатическим РШМ ЧОО составила 20,6%, КЗ удалось достичь в 55,9% случаев. Несмотря на преобладание поздних линий лечения, медиана ОВ составила 19,99 мес., а медиана

ВБП - 8,6 мес., что подтверждает эффективность ИКТИ даже при выраженной предлеченности. Переносимость была уовлетвонртельной. ИоНЯ 3–4 ст. развивались редко - были зарегистрированы у 4,8% пациенток.

Применение многофакторной регрессии позволило выделить ряд значимых прогностических факторов: предикторы выживаемости (тромбоцитарно-лимфацитарное и нейтрофильно-лимфацитарное отношение, уровни гемоглобина, нейтрофилов, моноцитов и лейкоцитов, стадия ECOG) и прогрессирования (тромбоцитарно-лимфацитарное и нейтрофильно-лимфацитарное отношение, количество гемоглобина и моноцитов, наличие эндокринологической сопутствующей патологии) у пациентов с метастатическим РШМ на фоне лечения ИКТИ. Эти результаты подтверждают роль воспалительных и гематологических маркеров как доступных биомаркеров эффективности ИКТИ.

Модели безопасности, построенные методом ROC-анализа позволили определить пороговые значения базовых биохимических и гематологических параметров, ассоциированных с развитием токсичности. Понижение уровня гемоглобина меньше 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%). Полученные модели обладают хорошей чувствительностью и могут использоваться для раннего выявления групп риска.

ГЛАВА 8. ВЛИЯНИЕ САРКОПЕНИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА

В последнее время большое внимание уделяется развитию саркопении у онкологических пациентов. По нашим данным среди 332 пациентов, включенных в исследование, 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) [10].

При статистический анализ показал, что при наличии саркопении ОО достигался в 1,6 раза ($p<0,05$) реже, чем при ее отсутствии (Таблица 81).

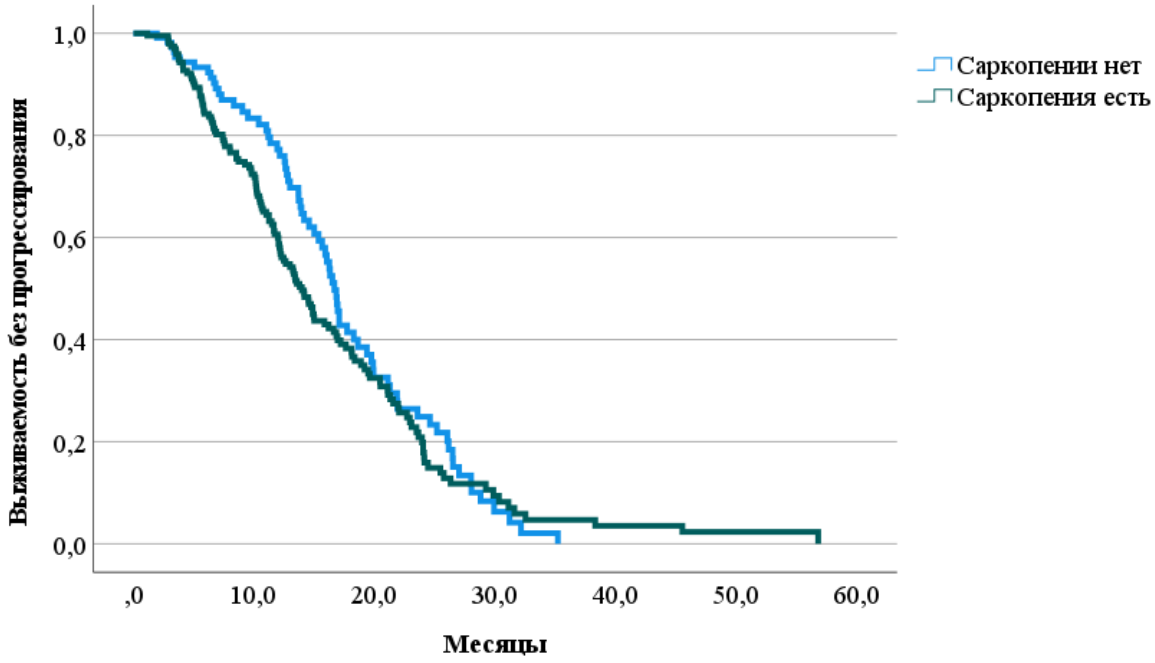
Таблица 81 - Эффективность ИКТИ в зависимости от наличия саркопении

Эффективность, абс. число (%)	Саркопения	
	Нет (n=114)	Есть (n=218)
Объективный ответ	32 (28,1)	38 (17,4)
Полная регрессия	10 (8,8)	9 (4,1)
Частичная регрессия	22 (19,3)	29 (13,3)
Стабилизация	53 (46,5)	128 (58,7)
Прогрессирование	19 (16,7)	41 (18,8)
КЗ, n (%)	95 (83,3)	177 (81,2)

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).



Примечание: медиана наблюдения: нет саркопении – 14,1 (95%ДИ 4,4-17,3) мес., есть саркопения – 12,15 (95%ДИ 10,2-15,8) мес.; ОШ 1,17 (95% ДИ 0,883-1,562)

Рисунок 28 - Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия или отсутствия саркопении

Выявлено, что усталость 1–2 ст. статистически значимо чаще развивалась у пациентов при наличии саркопении (p=0,044), что может быть связано с исходно сниженными функциональными резервами мышечной ткани, метаболическими нарушениями и повышенной утомляемостью у пациентов с саркопенией, которые на фоне иммунотерапии могут усугубляться, клинически проявляясь в виде астенического синдрома. Другие анализируемые иоНЯ развивались с одинаковой частотой вне зависимости от наличия саркопении (p>0,05), т.е. саркопения, в целом, не оказывает отрицательного влияния на переносимость ИТ (Таблица 82).

Таблица 82 - Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений в зависимости от наличия или отсутствия саркопении

Вид токсичности, абс. число (%)	Саркопении нет	Саркопения есть	p
Усталость 1–2 ст.	39 (31,7)	98 (46,9)	0,044
Усталость 3 ст.	-	1 (0,5)	>0,05
Желудочно-кишечные расстройства 1-2 ст.	18 (15,8)	32 (14,7)	>0,05
Кожные и подкожные нарушения 1-2 ст.	14 (12,3)	23 (10,6)	>0,05
Эндокринные нарушения	7 (6,1)	15 (6,9)	>0,05
Иммуноопосредованный пневмонит 1-2 ст.	39 (34,2)	56 (25,7)	>0,05
Нарушения нервной системы 1-2 ст.	12 (10,5)	24 (11,0)	>0,05
Поражения печени 1–2 ст.	9 (7,9)	14 (6,4)	>0,05
Поражения печени 3–4 ст.	4 (3,5)	2 (0,9)	>0,05
Поражение почек 1–2 ст.	11 (9,6)	25 (11,5)	>0,05
Поражение почек 3–4 ст.	-	1 (0,5)	>0,05
Артралгия 1-2 ст.	17 (14,9)	44 (20,2)	>0,05
Гематологические нарушения 1–2 ст.	57 (50,0)	106 (48,6)	>0,05
Гематологические нарушения 3–4 ст.	1 (0,9)	3 (1,4)	>0,05

Таким образом, по данным нашего исследования наличие саркопении отрицательно сказывается на эффективности ИТ (частота ОО достигалась статистически значимо реже, а медиана ОВ была ниже по сравнению с пациентами без саркопении). При этом встречаемость большинства иоНЯ статистически значимо не различалась (p>0,05), за исключением более частого развития усталости 1-2ст у пациентов с саркопенией.

ГЛАВА 9. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ПСЕВДОПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА

Возможность развития ПсП при использовании ингибиторов контрольных точек иммунитета широко обсуждается. В проведенном нами исследовании диагноз ПсП устанавливался при следующих критериях: у пациентов с неподтверждённым клиническим прогрессированием, у которых при повторной (второй) оценке эффективности лечения был зафиксирован полный ответ, частичный ответ или стабилизация заболевания по критериям RECIST/iRECIST.

У пациентов с метастатической меланомой неподтвержденное прогрессирование, не приведшее к отмене иммунотерапии, было выявлено у 42 (13,3%) пациентов. После второго контроля эффективности ИТ не было выявлено пациентов с ОО, а стабилизация была зарегистрирована у 24 (57,1% от 42) пациентов, в то время как прогрессирование было подтверждено у 18 (42,9%) больных. Таким образом, у 24 из 315 пациентов с метастатической меланомой был достигнут КЗ после неподтвержденного прогрессирования, т.е. истинная частота ПсП составила 7,6%.

При раке желудка неподтвержденное прогрессирование наблюдалось у 10 пациентов, а после повторного контроля у 1 пациента был выявлен частичный регресс, у 2 – стабилизация процесса и у 7 – прогрессированиею. Это позволяет сделать вывод о том, что частота истинного ПсП при раке желудка составляет 9,1% (n=3).

В группе КРР неподтвержденное прогрессирование наблюдалось у 6 пациентов, после повторного контроля у 1 был выявлен частичный регресс, у 4 - стабилизация и у 1 – прогрессирование, что позволяет сделать вывод о том, что частота доказанного ПсП при РТК составляет 11,9%.

У пациентов с ГЦР неподтвержденное прогрессирование наблюдалось у 2 пациентов, после повторного контроля у 1 был выявлен частичный регресс и у 1 – прогрессирование, т.е. частота истинного ПсП при ГЦР составляет 4,8% (n=1).

Таким образом, при опухолях ЖКТ псевдопрогрессирование зарегистрировано в 9,1% случаях при раке желудка, у 11,9% больных с колоректальным раком и 4,8% пациентов с гепатоцеллюлярным раком.

При НМРЛ неподтвержденное прогрессирование было отмечено во время первого контрольного обследования у 28 (11,3%) пациентов. После повторного контроля у 1 пациента был выявлен частичный ответ, у 12 – стабилизация и у 15 – прогрессирование. Таким образом, КЗ наблюдался у 13 человек с неподтвержденным прогрессированием, а частота ПсП при НМРЛ составила 5,3% (n=13).

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 у 2 был выявлен частичный регресс, у 36 – стабилизация процесс и у 18 – прогрессирование, что позволяет сделать вывод о том, что частота доказанного ПсП при почечно-клеточным раке составляет 7,1% (n=38) (Таблица 83).

Таблица 83 - Эффективность лечения при наличии неподтвержденного прогрессирования у пациентов с почечно-клеточным раком

Эффективность, абс. число (%)	Почечно-клеточный рак (n=56)
Объективный ответ	2 (3,6)
Полный ответ	-
Частичная регрессия	2 (3,6)
Стабилизация	36 (64,3)
Прогрессирование болезни	18 (32,1)
КЗ, n (%)	38 (67,9)

При метастатическом РШМ не наблюдалось пациенток с неподтвержденным прогрессированием.

Таким образом, истинное ПсП отмечалось нечасто - у 82 (8,1%) пациентов со злокачественными опухолями различного гистогенеза на фоне ИКТИ. При этом частота ОО была сопоставима с пациентами, у которых ПсП не наблюдалось (p>0,05) (Таблица 84).

Таблица 84 - Эффективность лечения у пациентов со злокачественными опухолями в зависимости от наличия или отсутствия доказанного псевдопрогрессирования

Эффективность лечения, абс. число (%)	Псевдопрогрессирование (абс., %)	
	Есть (n=82)	Нет (n=927)
Объективный ответ	31 (37,8)	259 (28,3)
Полная регрессия	7 (8,5)	68 (7,4)
Частичная регрессия	24 (29,3)	191 (20,9)
Стабилизация	51 (62,2)	414 (45,2)
Прогрессирование	-	243 (26,5)
Не оценивался	-	11 (1,2)

Таким образом, истинное ПсП не влияет на частоту ОО у пациентов со злокачественными опухолями различного гистогенеза на фоне ИКТИ.

Медиана выживаемости у пациентов с доказанным ПсП не была достигнута. Медиана ВБП составила 36,6 мес (95%ДИ 28,9-44,4), что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами без ПсП (15,7 мес (95%ДИ 12,6-18,9); p<0,001).

Таким образом, ПсП не является основанием для отмены ИТ. Ключевое значение для клинициста имеет правильная интерпретация динамики опухолевого процесса и продолжение лечения при подозрении на ПсП с обязательным объективным подтверждением на последующем этапе визуализации.

9.1 Заключение по главе

Поскольку иммунотерапия приобретает все больший интерес как новая основа терапии рака, некоторые нетипичные модели ответа, такие как псевдопрогрессия и гиперпрогрессия, привлекают большое внимание онкологов.

Псевдопрогрессия — это временное увеличение размеров опухоли или появление новых очагов на фоне иммунотерапии, сменяющееся последующей регрессией. Ошибочная интерпретация этого феномена как истинного прогрессирования может приводить к преждевременной отмене эффективного лечения [458].

В нашей работе мы оценили частоту развития ПсП. Следует отметить, что в настоящее время нет единого мнения относительно определения псевдопрогрессии, и процент пациентов с псевдопрогрессией может быть указан в литературе по-разному, либо относительно всей популяции, получающей лечение, либо ограничен пациентами с прогрессией (леченными или нелеченными после прогрессии) [385].

Важным остается вопрос тактики ведения пациентов, у которых после второго контрольного обследования регистрируется стабилизация заболевания (в сравнении с первым контрольным обследованием, когда зарегистрировано прогрессирование). Также неясно как оценивать эффективность лечения в подобных ситуациях: сравнивая результаты обследования с рентгенологическим исследованием до начала терапии или с результатами первого контроля эффективности (в момент неподтвержденного прогрессирования). D. Fujimoto с соавт. (2019) определили псевдопрогрессию как ответ, определенный по критериям ответа при солидных опухолях (RECIST), возникающий после прогрессирования, определенного по RECIST, с уменьшением суммы наибольшего диаметра целевых очагов не менее чем на 30% с момента определения прогрессирования заболевания, а не с исходного уровня. Они наблюдали псевдопрогрессию у 14 из 542 пациентов (3%) с НМРЛ, получавших лечение ИКТИ и у 5% пациентов с прогрессированием [387].

При анализе наших данных мы получили показатели частоты ПсП, сопоставимые с данными других исследований, при этом мы учитывали полный и частичный ответ и стабилизацию после продолжения иммунотерапии, и оценка эффективности проводилась в сравнении с первым контрольным обследованием, когда было зарегистрировано неподтвержденное прогрессирование [449].

Учитывая, что истинное ПсП не редкое явление, требуется очень внимательная оценка эффективности терапии именно при регистрации неподтвержденного прогрессирования [385].

ГЛАВА 10. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА

Нами была предпринята попытка использования анализа полученных данных на основе машинного обучения для разработки прогностических моделей эффективности и безопасности использования ингибиторов контрольных точек иммунитета. В подобном контексте на большом материале искуственный интеллект в онкологии не апробирован. Полученные данные приведены нами в полном объеме, однако определенные детали в предлагаемых моделях вызывают сомнения в возможности их широкого применения и требуют взвешенного использования в клинической практике.

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

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

$P = 1/ (1 + e^{-z})$, где

$z = -0{,}017*Хвозраст - 0{,}168*XECOG + 0{,}038ХИМТ - 0{,}873$ (1)

P – вероятность достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии в долях единицы,

Хвозраст – возраст пациента на момент начала иммунотерапии;

XECOG – статус ECOG;

ХИМТ – индекс массы тела.

Вероятность достижения объективного ответа при различных локализациях злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии увеличивалась у пациентов более молодого возраста, с меньшим статусом ECOG, с большим ИМТ (Таблица 85).

Таблица 85 - Характеристики влияния факторов, включенных в прогностическую модель 1, на вероятность достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии

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 Nagelkerke, модель обьясняет 26 % вариабельности вероятности достижения обьективного ответа.

Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на рисунке 29.

Площадь под ROC-кривой составила 0,577±0,021 с 95% ДИ: 0,535-0,619 (p<0,001).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off составило 0,246 балл. При P равном или превышающем данное значение прогнозировалась повышенная вероятность достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии (чувствительность - 60,7%, а специфичность - 50,1%).

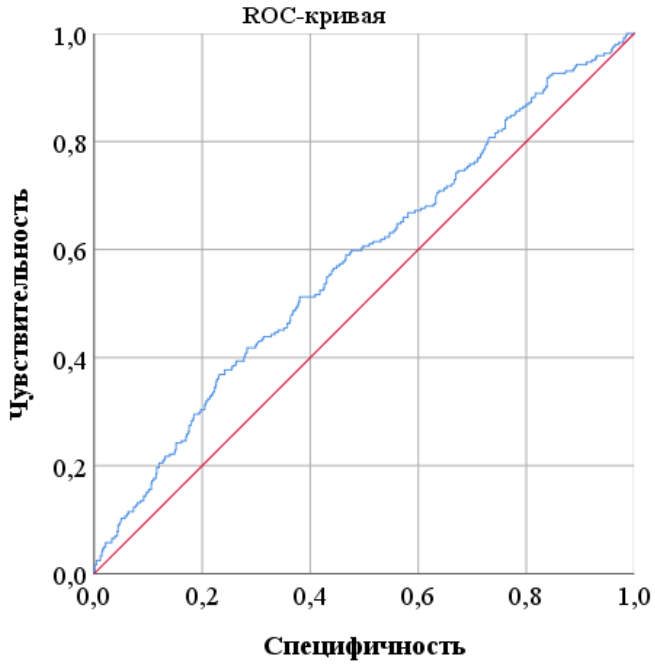


Рисунок 29 - ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности достижения объективного ответа у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии от значений логистической функции P

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

При анализе зависимости вероятности летального исхода от анамнестических факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель (1):

$P = 1/(1 + e^{-z})$, где

$z = -0{,}013*Хвозраст + 0{,}785*XECOG - 0{,}025ХИМТ + 0{,}329Хпол - 0{,}120XBRAF - 2{,}015$ (2)

P – вероятность летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии в долях единицы,

Хвозраст – возраст пациента на момент начала иммунотерапии;

XECOG – статус ECOG;

ХИМТ – индекс массы тела;

Хпол – пол (1 – мужской, 2 – женский);

XBRAF – мутация в гене BRAF (1- да, 2 – нет).

Вероятность летального исхода повышалась при более высоком статусе ECOG, более низком ИМТ, а также демонстрировала статистически незначимую тенденцию к снижению с увеличением возраста, при отсутствии статистически значимой связи с мутацией BRAF, и незначимо различалась между полами (Таблица 86).

Таблица 86 - Характеристики влияния факторов, включенных в прогностическую модель 1 на вероятность летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии

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

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

Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на рисунке 30.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии и баллам по разработанной модели, составила 0,600±0,033 с 95% ДИ: 0,535-0,664. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,001$).

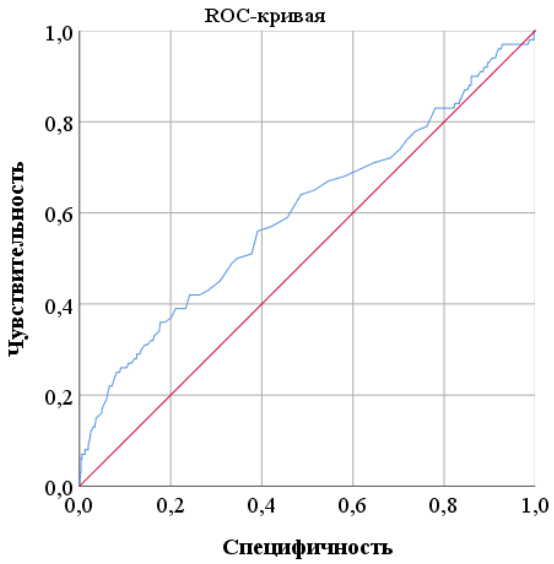


Рисунок 30 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии от значений логистической функции P

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off составило 0,0889 баллов. При P равном или превышающем данное значение прогнозировался повышенный риск летального исхода (чувствительность метода составила 64,0%, а специфичность - 51,5%).

10.3 Вероятность развития иммуноопосредованных нежелательных явлений 3-4 степени тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии

При анализе зависимости вероятности развития иоНЯ 3–4 ст. тяжести от анамнестических факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель (1):

$P = 1/(1 + e^{-z})$, где

z = -0,043*Хвозраст + 0,935*ХECOG - 0,068ХИМТ -0,496Хкардио + 0,310 (3)

P – вероятность развития иоНЯ 3-4 ст.тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии в долях единицы,

Хвозраст – возраст пациента на момент начала иммунотерапии;

XECOG – статус ECOG;

ХИМТ – индекс массы тела;

Хкардио – сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (0-нет, 1 – есть).

Вероятность развития иоНЯ 3–4 ст. тяжести повышалась у более молодых пациентов, при ухудшении функционального статуса ECOG, при снижении ИМТ, при этом наличие сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировалось с более низкой веротяностью токсичности (Таблица 87).

Таблица 87 - Характеристики влияния факторов, включенных в прогностическую модель, на вероятность развития иоНЯ 3–4 ст. тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии

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 Nagelkerke, 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 иммунотерапии, что указывает на ее ограниченную прогностическую способность.

Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на рисунке 31.

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

опухолей на фоне иммунотерапии и баллам по разработанной модели, составила 0,730±0,050 с 95% ДИ: 0,631–0,828. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

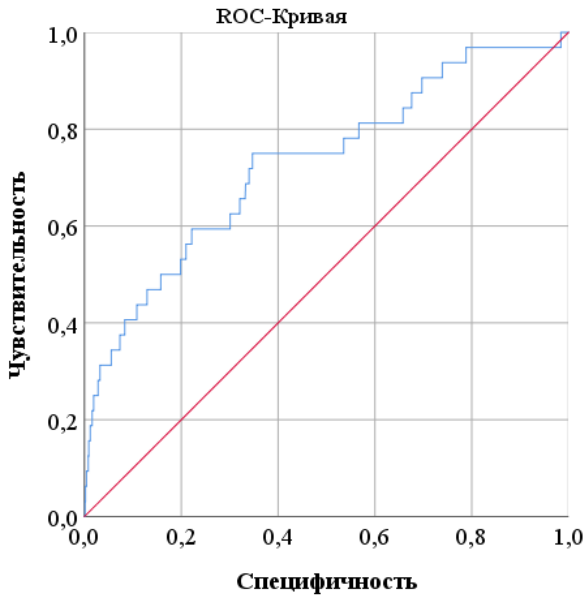


Рисунок 31 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии от значений логистической функции P

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off составило 0,026 баллов. При P равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск развития иоНЯ 3-4 ст. тяжести у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей на фоне иммунотерапии (чувствительность - 75,0%, а специфичность - 65,3%).

10.4 Влияние нейтрофильно-лимфоцитарного отношения на эффективность иммунотерапии у пациентов со злокачественными опухолями

У 177 пациентов, включенных в исследование, была проведена оценка НЛО. Нами было принято решение проанализировать эффективность иммунотерапии в зависимости от уровня НЛО более и менее 3,0.

Было выявлено, что ОО удалось достичь 4 (10,5%) и 21 (15,1%), а контроля над заболеванием - 29 (72,5%) и 117 (85,4%) пациентам с уровнями НЛО ≥ и <3,0, соответственно. Прогрессирование болезни значимо чаще наблюдалось у пациентов с уровнем НЛО ≥3,0 по сравнению с теми, у кого данный показатель был менее 3,0 в 1,88 раза (p=0,015) (Таблица 88).

Таблица 88 - Эффективность иммунотерапии у пациентов в зависимости от уровня НЛО

Ответ, асб. число (%)	НЛО ≥3,0 (n=40)	НЛО <3,0 (n=137)
Полная регрессия	-	6 (4,4)
Частичная регрессия	4 (10,0)	15 (10,9)
Стабилизация	25 (62,5)	96 (85,4)
Прогрессирование болезни	11 (27,5)	20 (14,6)

Также оказалось, что частота иоНЯ 3–4 ст. была выше в 5,0 раз у пациентов с уровнем НЛО ≥3,0 по сравнению с теми, у кого данный показатель был менее 3,0 (χ^2=4,115; p=0,043) (Таблица 89).

Таблица 89 - иоНЯ 3-4 в зависимости от уровня НЛО

иоНЯ, асб. число (%)	НЛО ≥3,0 (n=40)	НЛО <3,0 (n=137)
Нет	37 (92,5)	135 (98,5)
Да	3 (7,5)	2 (1,5)

Таким образом, при уровне НЛО 3,0 и более у пациентов со злокачественными опухолями чаще наблюдаются прогрессирование заболевания и развитие иоНЯ 3-4 ст.

10.5 Роль индекса массы тела у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации

Нами было проанализировано влияние ИМТ на эффективность иммунотерапии ИКТИ у пациентов, включенных в исследование. При анализе классификации ИМТ по ВОЗ не было выявлено статистически значимых различий по эффективности иммунотерапии ($p>0,05$), однако наблюдалась тенденция к увеличению числа пациентов с ОО по мере увеличения ИМТ (Таблица 90).

В связи с чем, следующим этапом мы разделили выборку на пациентов с ИМТ < и ≥25 кг/м^2. Было выявлено, что при ИМТ≥25 кг/м^2 эффективность иммунотерапии статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ИМТ <25 кг/м^2 ($p=0,042$) (Таблица 91).

Кроме того, частота иоНЯ 3-4 ст. была статистически значимо выше у пациентов с ИМТ <25 по сравнению с теми, у кого она была ≥25 кг/м^2 (9,7% ($n=44$) и 5,4% ($n=30$), соответственно; $p=0,009$).

Таблица 90 - Эффективность иммунотерапии в зависимости от ИМТ

Эффективность, асб. число (%)	ИМТ, кг/м^2					
	<18,5 n=45	18,5- 24,9 n=401	25,0-29,9 n=341	30,0-34,9 n=163	35,0-39,9 n=36	≥40 n=23
Объективный ответ	9 (20)	118 (29,4)	97 (28,4)	49 (30)	8 (22,2)	9 (39,1)
Полная регрессия	2 (4,4)	23 (5,7)	29 (8,5)	18 (11)	1 (2,8)	2 (8,7)
Частичная регрессия	7 (15,6)	95 (23,7)	68 (19,9)	31 (19)	7 (19,4)	7 (30,4)
Стабилизация	21 (46,7)	171 (42,6)	171 (50,1)	73 (44,8)	19 (52,8)	10 (43,5)
Прогрессирование	15 (33,3)	106 (26,4)	71 (20,8)	40 (24,5)	7 (19,4)	4 (17,4)
Контроль над заболеванием	30 (66,7)	289 (73,2)	268 (79,1)	122 (75,3)	27 (79,4)	19 (82,6)
Не оценивался	-	6 (1,5)	2 (0,6)	1 (0,6)	2 (5,6)	-

Таблица 91 - Эффективность иммунотерапии в зависимости от ИМТ

Эффективность, асб. число (%)	ИМТ, кг/м^2	
	<25 n=453	≥25 n=556
Объективный ответ	128 (28,2)	162 (29,1)
Полная регрессия	25 (5,5)	50 (9,0)
Частичная регрессия	103 (22,7)	112 (20,1)
Стабилизация	196 (43,3)	269 (48,4)
Прогрессирование	123 (27,2)	120 (21,6)
Контроль над заболеванием	324 (72,5)	431 (78,2)
Не оценивался	6 (1,3)	5 (0,9)

Медиана ОВ у пациентов с ИМТ<25 кг/м^2 составила 27,95 мес (95%ДИ 23,3-32,6), а ≥25 кг/м^2 – 47,3 мес (95%ДИ 37,2-57,3; p<0,001) (Рисунок 32). Таким образом, на фоне избыточной массы тела и ожирения, наблюдается статистически более высокая медиана ОВ у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации.

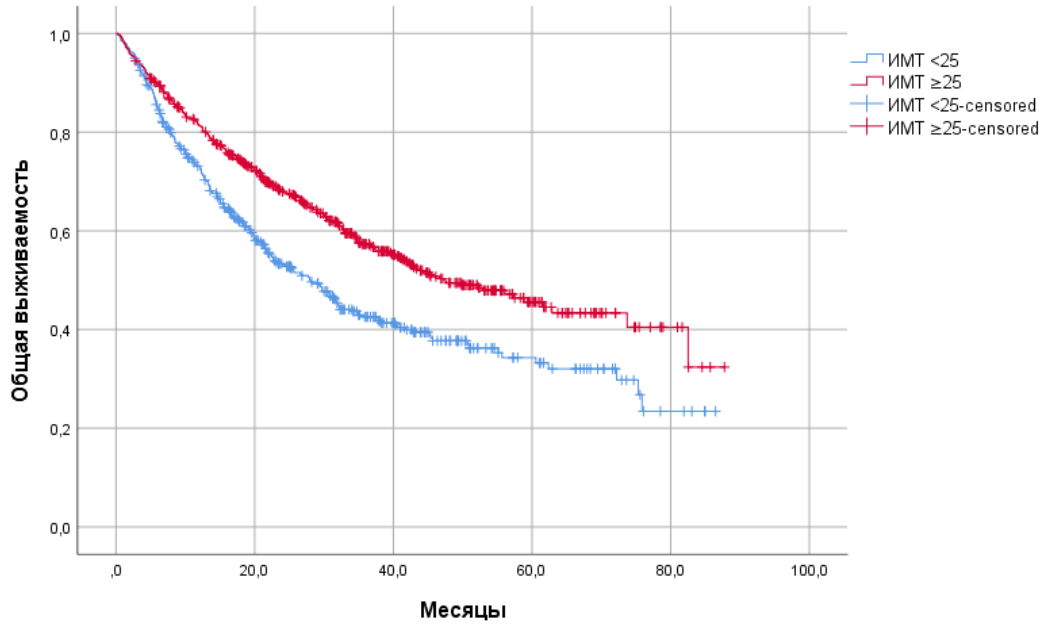


Рисунок 32 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от ИМТ

Медиана ВБП у пациентов с ИМТ<25 кг/м^2 составила 13,48 мес (95%ДИ 10,4-16,5), а ≥25 кг/м^2 – 22,6 мес (95%ДИ 17,1-28,0; p<0,001) (Рисунок 33). Таким образом, на фоне избыточной массы тела и ожирения, наблюдается

статистически более высокая медиана ВБП у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации.

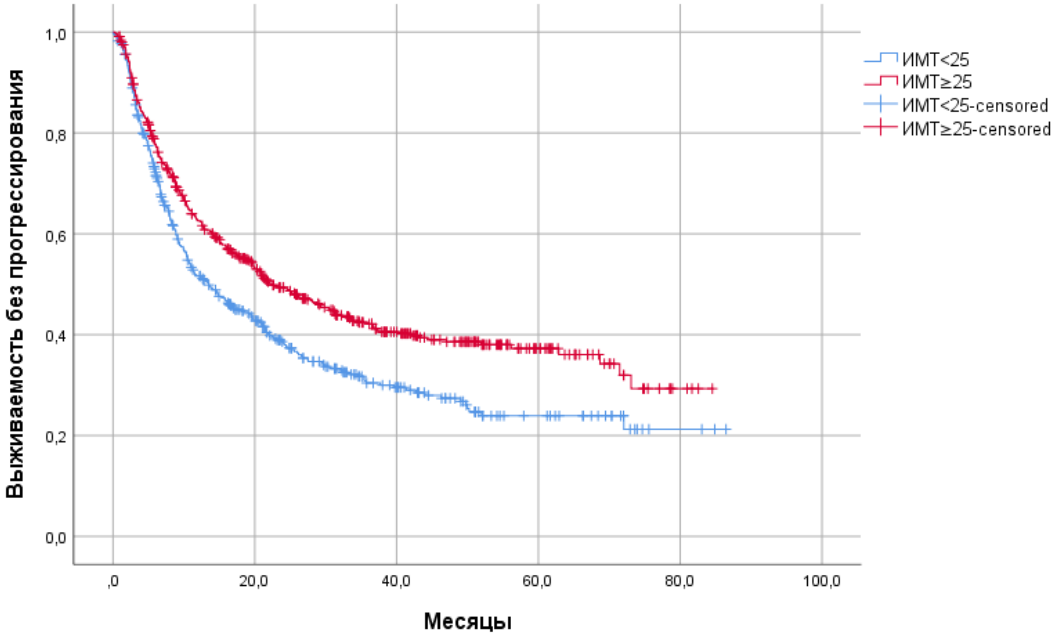


Рисунок 33 - Выживаемость без прогрессирования пациентов в зависимости от ИМТ

Таким образом, чем выше ИМТ у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации, тем выше эффективность иммунотерапии ИКТИ.

Полученные нами данные о влиянии ИМТ на эффективность терапии ИКТИ согласуются с результатами других исследований. В нескольких многоцентровых исследованиях сообщалось, что у пациентов с высоким ИМТ наблюдалась лучшая эффективность на фоне лечения ИКТИ солидных злокачественных опухолей, включая НМРЛ, меланому и ПКР [68, 93]. Объединенный анализ 16 статей, включающих 4090 онкологических пациентов, показал, что ИМТ ≥ 30 кг/м^2 связан с лучшими исходами у онкологических пациентов, получавших терапию ИКТИ [461].

В систематическом обзоре и мета-анализе Y. You с соавт. (2021) было показано, что у пациентов с высоким ИМТ, прошедших иммунотерапию, была

более высокая ОВ (суммарный коэффициент риска, pH=0,71 [95% ДИ: 0,59–0,85]) и ВБП (pHR=0,76 [95% ДИ: 0,65–0,88] по сравнению с пациентами с низким ИМТ, в то же время у пациентов с высоким ИМТ наблюдалось больше иоНЯ (ОШ=2,54 [95% ДИ: 1,12–5,79]) [459].

В нашем исследовании иоНЯ 3-4 ст. чаще встречались у пациентов с низким ИМТ.

10.6 Роль системного иммунно-воспалительного индекса у пациентов со злокачественными опухолями различной локализации

Нами был подсчитан системный иммунно-воспалительный индекс (SII - Systemic Immune-Inflammation Index) по формуле:

SII = (нейтрофилы х тромбоциты) /лимфоциты

В соответствии с данными литературы, мы сравнили эффективность ответа на иммунотерапию у пациентов с SII с < или ≥750. Не было выявлено статистически значимых различий в таких анализируемых показателях эффективности как ОО, КЗ и медиана ВБП (p>0,05), однако медиана общей выживаемости была статистически значимо выше у пациентов с SII <750 (p<0,001) (Таблица 92).

Таблица 92 – Эффективность иммунотерапии в зависимости от SII

Эффективность, асб. число (%)	SII	
	<750 n=344	≥750 n=215
Объективный ответ	92 (26,7)	46 (21,4)
Полная регрессия	21 (6,1)	7 (3,3)
Частичная регрессия	71 (20,6)	39 (18,1)
Стабилизация	164 (47,7)	102 (47,4)
Прогрессирование	86 (25)	62 (28,8)
Контроль над заболеванием	256 (74,9)	148 (70,5)
Не оценивался	2 (0,6)	5 (2,35)
Общая выживаемость*	41,7 (95%ДИ 29,9-53,5)	20,0 (95%ДИ 16,3-23,7)
Выживаемость без прогрессирования	15,1 (95%ДИ 11,1-19,1)	10,6 (95%ДИ 6,8-14,5)
Примечание: *- p<0,001 – статистически значимые различия между группами < или ≥750		

Таким образом, SII оказался значимым маркерам для оценки ОВ. У пациентов с SII <750 наблюдаются более высокие показатели ОВ по сравнению с SII ≥750.

Полученные нами данные о роли SII в прогнозе ОВ у пациентов, получающих ИКТИ согласуются с данными других авторов. Так, в исследование B.W. Tian с соавт. (2022) было включено 14 статей (2721 пациента). Обобщённые результаты показали, что высокие уровни SII связаны с неблагоприятным прогнозом у пациентов, получающих ИКТИ (ОВ = 2,40; 95% ДИ: 2,04–2,82; ВБП = 1,57; 95% ДИ: 1,33–1,86), и что значение SII на уровне 750 является приемлемым в качестве порогового значения (ОВ = 2,20; 95% ДИ: 1,83–2,63; ВБП = 1,54; 95% ДИ: 1,33–1,80). Авторы пришли к заключению, что высокие уровни SII (>750) могут быть индикатором ухудшения ОВ и ВБП у пациентов, получающих терапию ИКТИ [446].

В систематический обзор J. Kou с соавт. (2023) было включено 15 статей (2438 пациентов). Высокий уровень SII указывал на более низкую частоту объективного ответа (pOR = 0,73, 95% ДИ 0,56–0,94) и худший показатель контроля заболевания (pOR = 0,56, 95% ДИ 0,35–0,88). Высокий уровень SII также был связан с меньшей продолжительностью ОВ (pHR = 2,33, 95% ДИ 2,02–2,69) и ВБП (pHR = 1,85, 95% ДИ 1,61–2,14) [445].

Таким образом, высокий уровень SII может быть неинвазивным и эффективным биомаркером слабого ответа опухоли на лечение и неблагоприятного прогноза у пациентов, получающих иммунотерапию.

10.7 Характеристика пациентов с длительной стабилизацией

Длительная стабилизация (Long-term Stable Disease) — это состояние в процессе иммунотерапии, 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 полного или частичного ответа, 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 иммунотерапии было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления метастаза в левом надпочечнике. У остальных пациентов признаков прогрессирования не отмечено. 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 иммунотерапии было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Из этих пациентов 3 умерли вследствие прогрессирования через 15, 17 и 21 месяц после окончания иммунотерапии. У остальных 55 (84,6%) пациентов признаков прогрессирования не выявлено. В данной подгруппе зарегистрировано 4 летальных исхода без признаков опухолевого прогрессирования: 2 — вследствие инфаркта миокарда, 1 — вследствие инсульта, в 1 случае причина смерти осталась неизвестной. Таким образом, 51 пациент остается жив без признаков прогрессирования. Эти сведения крайне важны с клинической точки зрения, так как в мировой практике пока нет ответа об оптимальной длительности импользования иммунотерапии ИКТИ. Наши данные позволяют высказать обоснованное мнение о возможности прекращения иммунотерапии при констатации стойкого полного ответа. Тактика ведения при наступлении ЧО требует дополнительных данных, так как в 15% случаев развилось прогрессирование в ближайшие 1,5-2,5 года. Возможно наше предположение о ведении пациентов с ЧО излишне осторожно, так эти данные получены при исходно метастатическом процессе неоплазий разных локализаций.

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 иммунотерапии было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Из этих пациентов 6 умерли вследствие прогрессирования в интервале от 11 до 34 месяцев.

У остальных 67 пациентов признаков прогрессирования не выявлено. В данной группе зарегистрировано 4 летальных исхода без признаков опухолевого прогрессирования: 1 — вследствие инсульта, в 3 случаях причина смерти осталась неизвестной.

Установлен еще один клинически важный факт: частота летальных исходов и прогрессирования среди пациентов, завершивших иммунотерапию 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; рисунок 34).

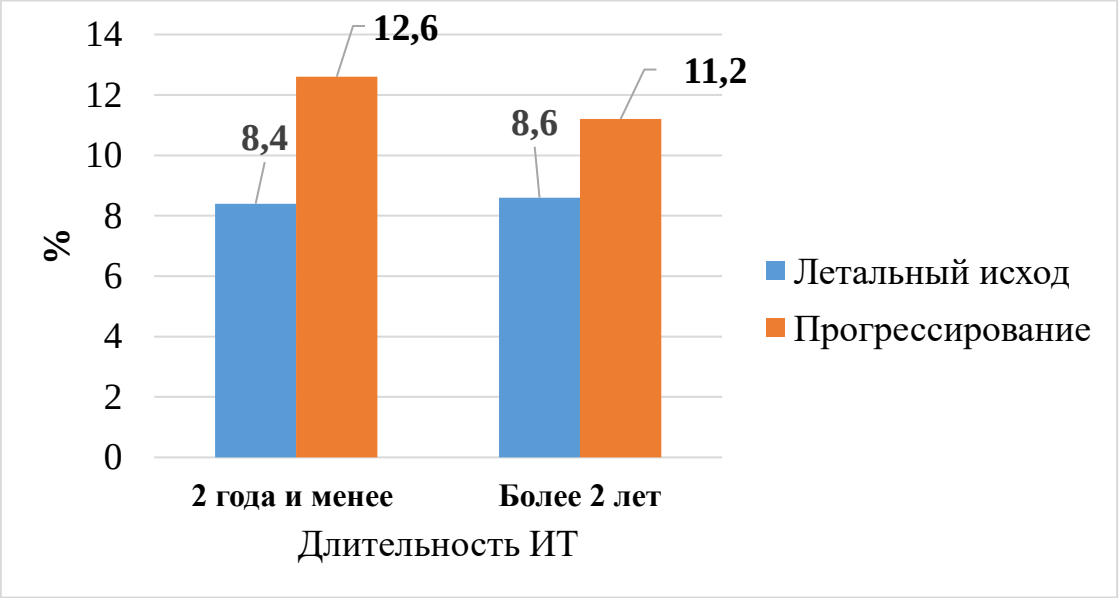


Рисунок 34 - Частота летального исхода и прогрессирования у пациентов с длительной стабилизацией/полным/частичным регрессом

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/полного/частичного регресса, 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=0,236, соответственно; рисунок 35).

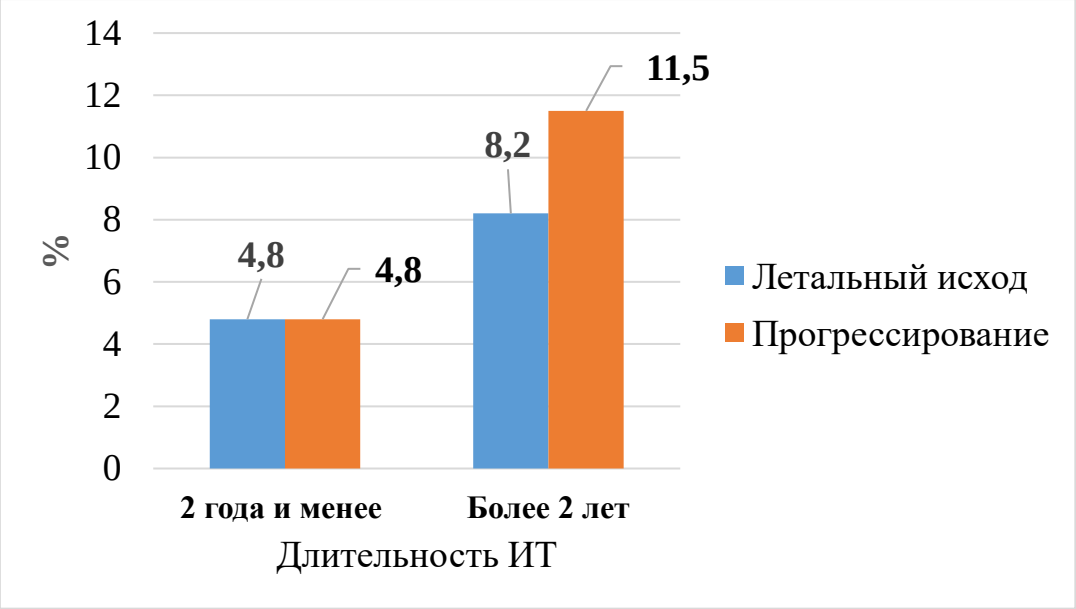


Рисунок 35 - Частота летального исхода и прогрессирования у пациентов с метастатической меланомой с длительной стабилизацией/полным/частичным регрессом

Основными причинами летального исхода у пациентов с длительной стабилизацией были прогрессирование (n=2; 1 и 1 пациент, получающих ИТ 2 года

и менее и более 2 лет, соответственно), ОНМК/инфаркт миокарда (n=5; 1 и 4 пациентов, получающих ИТ 2 года и менее и более 2 лет, 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.

Отмеченные различия в абсолютных значениях показателей не позволяют сделать однозначные выводы и могут быть обусловлены ограниченным числом событий и клинической неоднородностью исследуемых групп.

Кроме того, значительная доля летальных исходов, не связанных с прогрессированием опухолевого процесса, подчёркивает важность учета сопутствующей патологии, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний, при планировании проведения иммунотерапии ИКТИ и прогнозировании отдалённых результатов иммунотерапии.

ГЛАВА 11. РАЗРАБОТКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К НАЗНАЧЕНИЮ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Нами была предпринята попытка использования методов машинного обучения для разработки прогностических моделей эффективности и безопасности ИКТИ на основе анализа клинических данных большого объёма. В подобном контексте искусственный интеллект в онкологии на столь репрезентативном материале ранее не апробировался. Полученные модели представлены в полном объёме, однако их клиническая интерпретация требует осторожности. Ряд параметров, включённых в модели, в первую очередь отдельные лабораторные показатели (например, уровни гемоглобина, лейкоцитов), обладают высокой вариабельностью и подвержены влиянию множества факторов — сопутствующей терапии, предшествующего лечения, коморбидного фона. В связи с этим их прогностическая ценность в реальной практике может быть ограниченной. Наибольшее доверие с позиций доказательной медицины вызывают стабильные клинические и анамнестические факторы: ECOG-статус, локализация и характер метастазирования, линия терапии, а также подтверждённые биомаркеры (MSI-статус, PD-L1). Именно на этих параметрах, по нашему мнению, должна базироваться персонализация терапии ИКТИ. Представленные ниже модели требуют взвешенного подхода и валидации в независимых выборках, прежде чем могут быть рекомендованы для широкого внедрения в клиническую практику.

11.1 Достижение объективного ответа на фоне иммунотерапии пациентами со злокачественными новообразованиями

На рисунке 36 представлено дерево решений, позволяющее оценить вероятность достижения объективного ответа на фоне применения ИКТИ. Корневым узлом стала «Линия иммунотерапии», поскольку по данным машинного

алгоритма именно он лучше всего разделял все образцы на две более «чистые» группы. Алгоритм дерева решений определил точность разделения данных с помощью коэффициента Джини (Gini), которая составила на обучающей выборке: 0,80 (или 80%) и на тестовой выборке: 0,73 (или 73%). Значение Gini на уровне корневого узла было равно 0,43, что указывало на относительно хорошее разделение данных по признаку «Линия иммунотерапии.1" меньше или равно 0.5.».

Следующим этапом было разделение данных по вышеуказанному признаку на две группы:

- True (левая ветвь) — 87 образцов.
- False (правая ветвь) — 229 образцов.

На правой ветви данные требуют дальнейшего разделения. Следующий узел задаёт вопрос: «Нозология < =4,5» (1- рак почки, 2 - меланома, 3 - рак легкого, 4-опухоли ЖКТ, 5-рак шейки матки). Здесь значение Gini равно 0,37: данный признак также помогает эффективно разделить данные на две относительно гомогенные группы.

От узла «Нозология» разделение идет на ветви: левая- «Общий белок <= 50» и правая ветвь «Гемоглобин < =129»

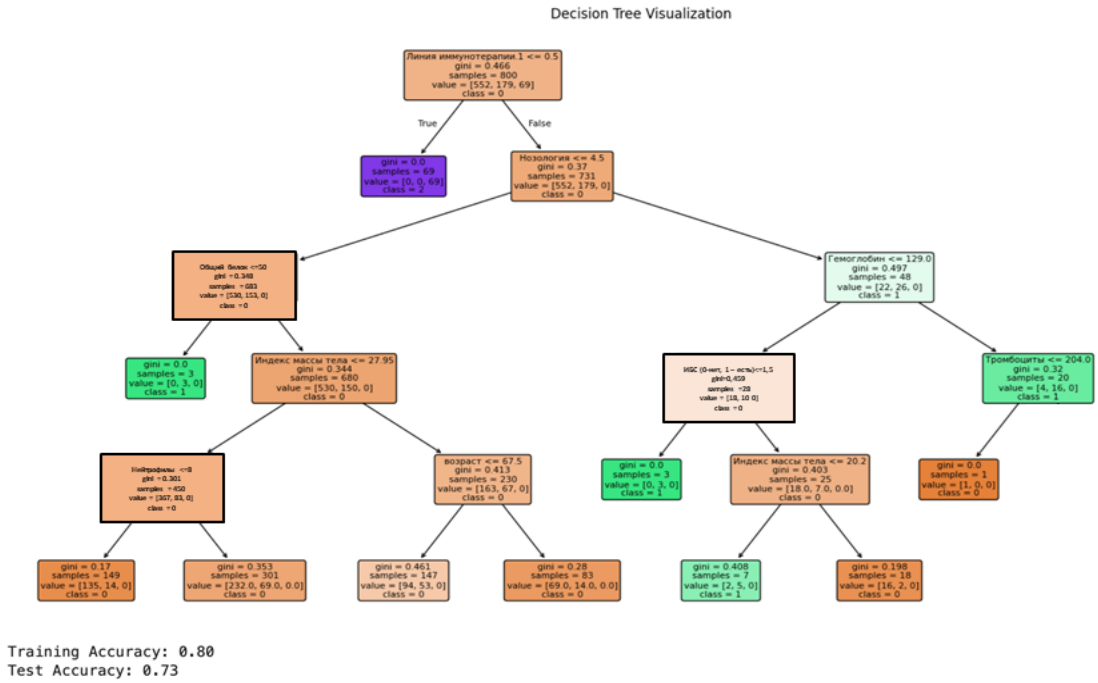
В дальнейшем разделение происходит на узлах, где учитываются такие параметры, как «Нейтрофилы" (уровень нейтрофилов), «возраст» и другие. Это позволяет продолжить классификацию на основе коэффициента Джини, который измеряет степень чистоты разделения: значение 0 означает полную чистоту (однородность) группы, в то время как более высокие значения указывают на большую неопределённость.

Основные показатели точности:

- Точность на обучающей выборке: 0.80 (или 80%)
- Точность на тестовой выборке: 0.73 (или 73%)

Каждый узел содержит информацию о количестве образцов, коэффициенте Джини (показывающем степень неоднородности), и классе, к которому относят данные образцы.

Таким образом, дерево решений строилось шаг за шагом, на каждом этапе выбирая признак, который лучше всего делит данные, максимально снижая показатель gini. Алгоритм продолжал процесс, пока не достиг точек, где дальнейшее разделение не улучшало точность предсказания.



Примечание: каждый узел содержит информацию о количестве образцов, коэффициенте Джини (показывающем степень неоднородности) и классе, к которому относят данные образцы

Рисунок 36 - Дерево решений в отношении достижения объективного ответа на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета

Таким образом, корневой узел и все последующие узлы выбирались на основе того, насколько хорошо признак разделял данные на однородные группы, что позволяло улучшить классификацию.

Следующим этапом была проанализирована значимость предикторов достижения объективного ответа на фоне иммунотерапии пациентами со злокачественными новообразованиями. Каждый признак (feature) представлен на вертикальной оси, а на горизонтальной оси указана метрика важности — F score (чем выше значение, тем важнее признак для модели). F-score показывает,

насколько часто конкретный признак использовался для разделения данных в процессе построения дерева решений. Чем выше F-score, тем более значим данный признак для модели (Рисунок 37).

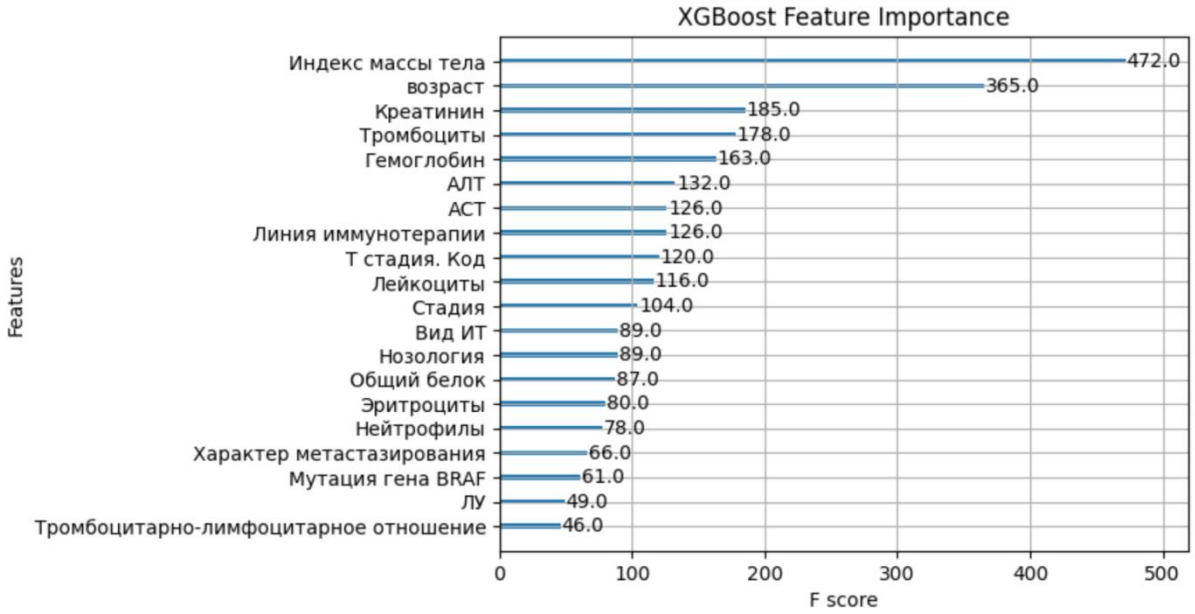


Рисунок 37 - Важность признаков (features) для модели XGBoost, основанная на F-score

Наиболее значимыми предикторами достижения ОО были ИМТ (F-score – 472), возраст (F-score – 365), а также уровни креатинина (F-score – 185), тромбоцитов (F-score – 178) и гемоглобина (F-score - 163), т.е. при анализе вероятности ОО у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающими ИКТИ, необходимо в первую очередь учитывать именно эти параметры.

11.2 Развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений 3-4 степени на фоне применения ингибиторов контрольных точек иммунитета

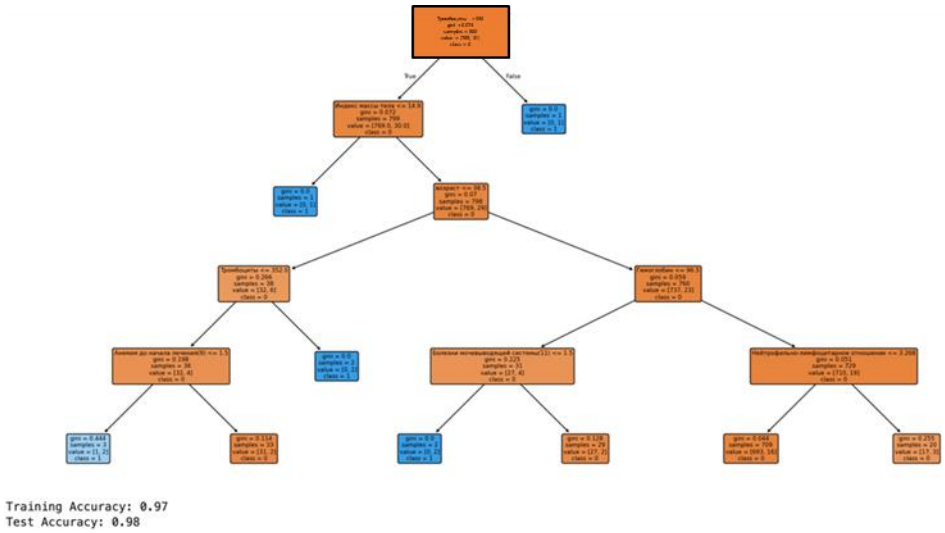
Первым этапом работы искусственного интеллекта было построение дерева решений, позволяющего оценить развитие иоНЯ 3-4 ст. на фоне иммунотерапии (Рисунок 38). Корневым узлом в данном случае стал «Уровень тромбоцитов»: точность разделения данных на обучающей выборке составила 0,97 (или 97%) и на тестовой выборке 0,98 (или 98%). Значение Gini на уровне корневого узла было равно 0,074, что указывало на отличное разделение данных по признаку «Уровень тромбоцитов».

Следующим этапом было разделение данных на две группы:

- True (да, Уровень тромбоцитов>350).
- False (нет, Уровень тромбоцитов>350).

На ветви, где ответ «False» не требовалось дальнейшее разделение, так как к одному классу был отнесен лишь 1 пациент — «class = 1». Это означает, что все пациенты, удовлетворяющие условию «Уровень тромбоцитов>350», относятся к классу 1. Значение gini на этом узле равно 0, то есть все образцы однородны. У единственного пациента с уровнем тромбоцитов > 350 не было отмечено иоНЯ 3-4 ст. на фоне ИТ.

На ветви «True», данные требуют дальнейшего разделения. Следующий узел задаёт вопрос: «ИМТ < 14,9». Здесь значение Gini равно 0,072, что означает, что этот признак также наиболее оптимально разделяет данные на две группы. При дальнейшем анализе дерево задавало вопросы о других признаках, таких как уровень тромбоцитов, гемоглобина, наличие болезней мочеполовой системы и т.д.



Примечание: каждый узел содержит информацию о количестве образцов, коэффициенте Gini и классе, к которому относят данные образцы

Рисунок 38 - Дерево решений в отношении развития иоНЯ 3-4 ст.

Следующим этапом была проанализирована значимость предикторов развития иоНЯ 3-4 ст. на фоне иммунотерапии у пациентов со злокачественными новообразованиями (Рисунок 39).

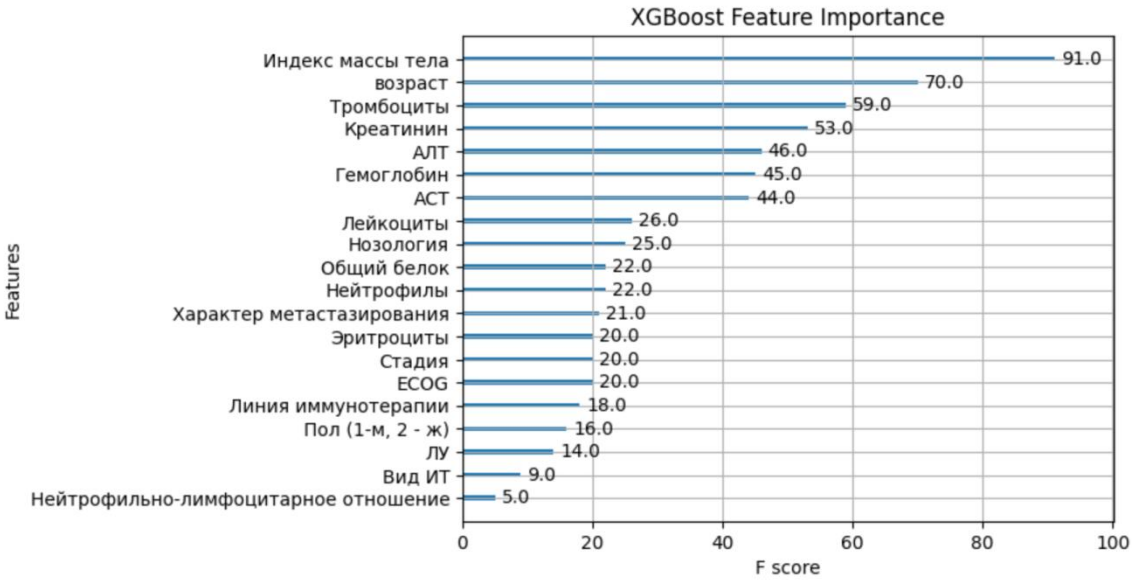


Рисунок 39 - Важность признаков (features) для модели xgboost, основанная на F-score

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.

Рисунок представляет собой SHAP-значения для модели. SHAP (SHapley Additive exPlanations) — это метод объяснения предсказаний модели, который показывает, насколько каждый признак влияет на предсказания. На графике отображены средние SHAP-значения для каждого признака, что указывает на их вклад в модель.

График демонстрирует, что такие показатели, как индекс массы тела, уровень тромбоцитов, возраст и уровень АЛТ, оказывают наиболее сильное влияние на модель (Рисунок 40).

Эти признаки, вероятно, наиболее значимы для предсказаний модели. SHAP-значения помогают объяснить, как каждый признак влияет на исход, что делает модель более интерпретируемой.

На сводном графике значений SHAP получено, что наибольшее влияние на предсказания модели оказывают тромбоциты (Рисунок 41). Чем выше уровень тромбоцитов (красные точки), тем больше положительное влияние на предсказания модели, т.е. у пациентов с большей вероятностью разовьются иоНЯ 3-4 ст. Низкие уровни тромбоцитов (синие точки) чаще связаны с отрицательными SHAP значениями.

ИМТ также оказывает значительное влияние. Высокий ИМТ (красные точки) положительно влияет на предсказания, в то время как низкий ИМТ (синие точки) чаще оказывает отрицательное влияние.

Возраст имеет сложное влияние на предсказания. Более высокие значения возраста (красные точки) в основном связаны с положительным влиянием, но иногда могут иметь и нейтральное или даже отрицательное воздействие [14].

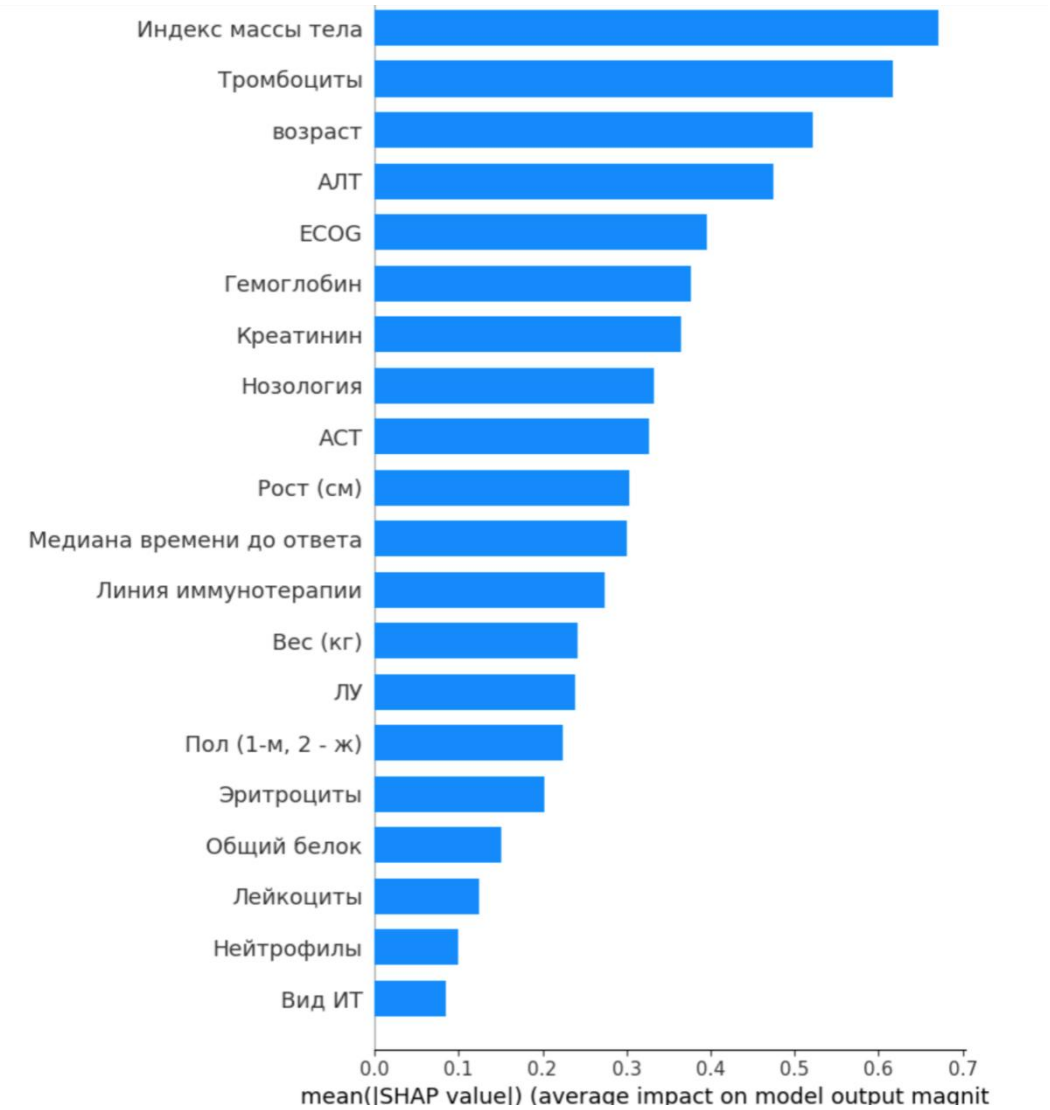


Рисунок 40 - SHAP-значения для модели предсказания развития иоНЯ 3-4 ст. на фоне ИТ у пациентов со злокачественными новообразованиями

Уровни АЛТ и гемоглобина имеют более локальное влияние. Их высокие значения оказывают положительное влияние на предсказания, в то время как низкие значения (синие) уменьшают вероятность положительного исхода.

Также было выявлено, что высокие значения ECOG (красные точки) связаны с отрицательными SHAP значениями, что снижает вероятность положительного исхода. Напротив, низкие значения (синие точки) оказывают положительное влияние на модель.

Пол и возраст оказывают сравнительно небольшое влияние.

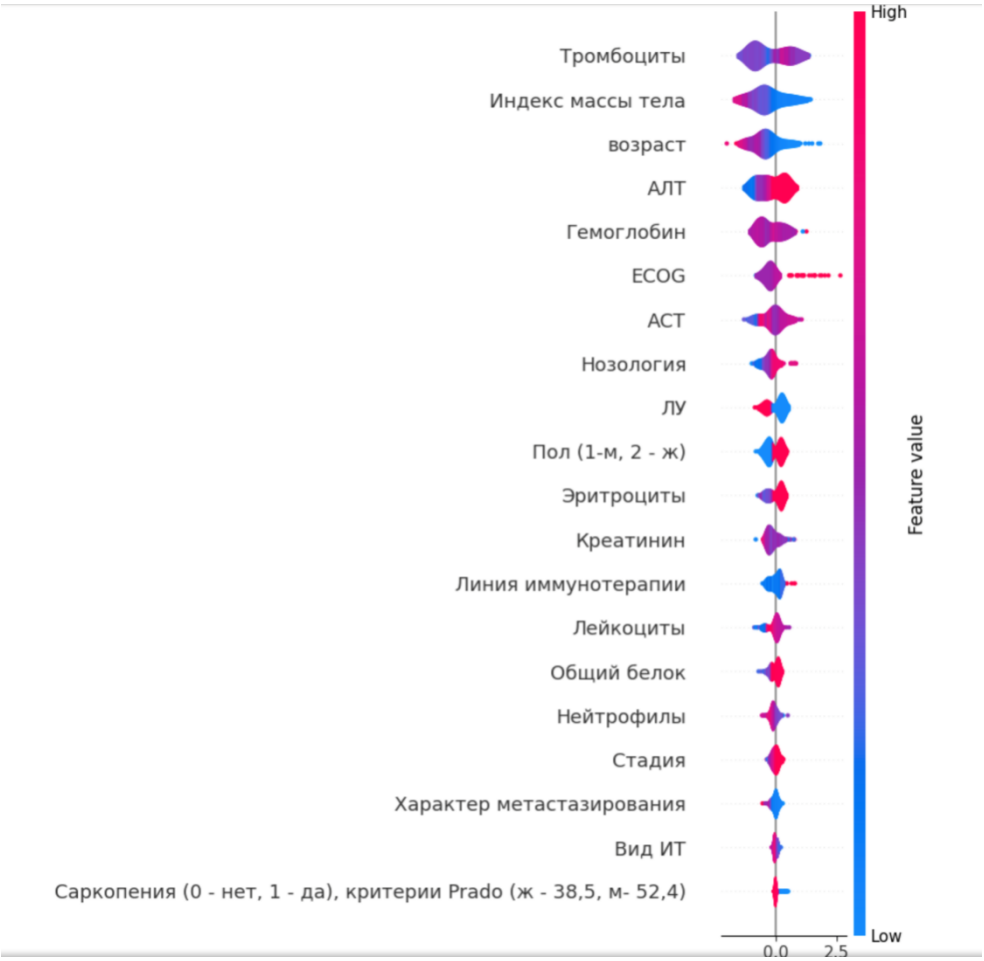


Рисунок 41 - Сводный график значений SHAP для интерпретации влияния признаков на развитие иоНЯ 3-4 ст.

Таким образом, было выявлено, что наибольшее влияние на модель оказывают такие признаки как уровень тромбоцитов, индекс массы тела и возраст. Высокие значения этих признаков (например, высокий уровень тромбоцитов или ИМТ) обычно увеличивают вероятность положительного исхода, в данном случае – развитие иоНЯ 3-4 ст. Признаки, связанные с общим состоянием здоровья пациента (например, ECOG), оказывают значительное отрицательное влияние при плохом состоянии здоровья.

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.

Нами были исключены параметры, которые становятся известными после начала лечения, так называемые «утечки будущего», а из имеющихся анамнестических характеристик отбирались параметры, которые продемонстрировали наибольшую значимость на основании анализа, проведенного с использованием искусственного интеллекта (Рисунок 42).

	Признак (базовая переменная)	Итоговый интегральный балл	SHAP (градиентный бустинг), средний | вклад|	Permutation-важность (градиентный бустинг)	SHAP (логистическая регрессия), средний |вклад|	LR: сумма | коэффициентов| (по one-hot)	Нормир. SHAP бустинга (0–1)	Нормир. permutation (0–1)	Нормир. SHAP логистики (0–1)	Нормир. LR | коэфф.| (0–1)
0	Вид ИТ	0.804	0.321	0.038	0.268	0.334	1.000	0.896	0.195	0.155
1	возраст	0.624	0.178	0.045	0.357	0.460	0.554	1.000	0.260	0.213
2	Гемоглобин	0.602	0.203	0.030	0.341	0.465	0.635	0.793	0.249	0.216
3	Креатинин	0.506	0.163	0.028	0.158	0.272	0.509	0.759	0.115	0.126
4	МоноДуо	0.440	0.088	0.020	0.881	0.884	0.276	0.655	0.643	0.410
5	Мутации генов K-RAS, N-RAS	0.431	0.081	0.011	0.881	1.756	0.253	0.530	0.644	0.814
6	Индекс скелетной мускулатуры, см2/м2	0.397	0.137	0.011	0.145	0.246	0.427	0.536	0.106	0.114
7	Лимфоцитарно-моноцитарное отношение	0.351	0.163	-0.009	0.081	0.355	0.509	0.248	0.059	0.165
8	Линия иммунотерапии	0.332	0.016	0.003	1.369	1.706	0.050	0.425	1.000	0.791
9	Т4	0.326	0.110	0.002	0.201	0.341	0.345	0.412	0.147	0.158

Рисунок 42 - Признаки, выбранные для «Калькулятор риска развития токсичности 3-4 ст.» на основании анализа, проведенного с использованием искусственного интеллекта

Для анализа риска развития токсичности 3-4 ст. у пациентов с злокачественными новообразованиями различной локализации, получающих ИКТИ, мы использовали 10 признаков:

- ✓ вид ИТ (препарат);
- ✓ возраст пациента;
- ✓ уровни гемоглобина и креатинина;
- ✓ схема лечения [монотерапия или комбинированное лечение (ИТ vs ИТ+ХТ)];
- ✓ наличие мутаций K-RAS/N-RAS (да/нет/не исследовались);
- ✓ индекс скелетной мускулатуры ($см^2/м^2$);
- ✓ лимфоцитарно-моноцитарное отношение;
- ✓ линия иммунотерапии;
- ✓ уровень Т4.

Разработанная модель позволяет выявлять пациентов повышенного риска развития токсичности 3-4 ст., при этом полученные вероятности калиброваны, т.е. приближены к реальному риску.

«Калькулятор риска развития токсичности 3-4 ст.» представляет результат в виде:

✓ вероятности тяжёлой токсичности с категорией риска:

— низкий < 0,10;

— умеренный 0,10–0,25;

— высокий ≥ 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, квартили) (Рисунок 43).

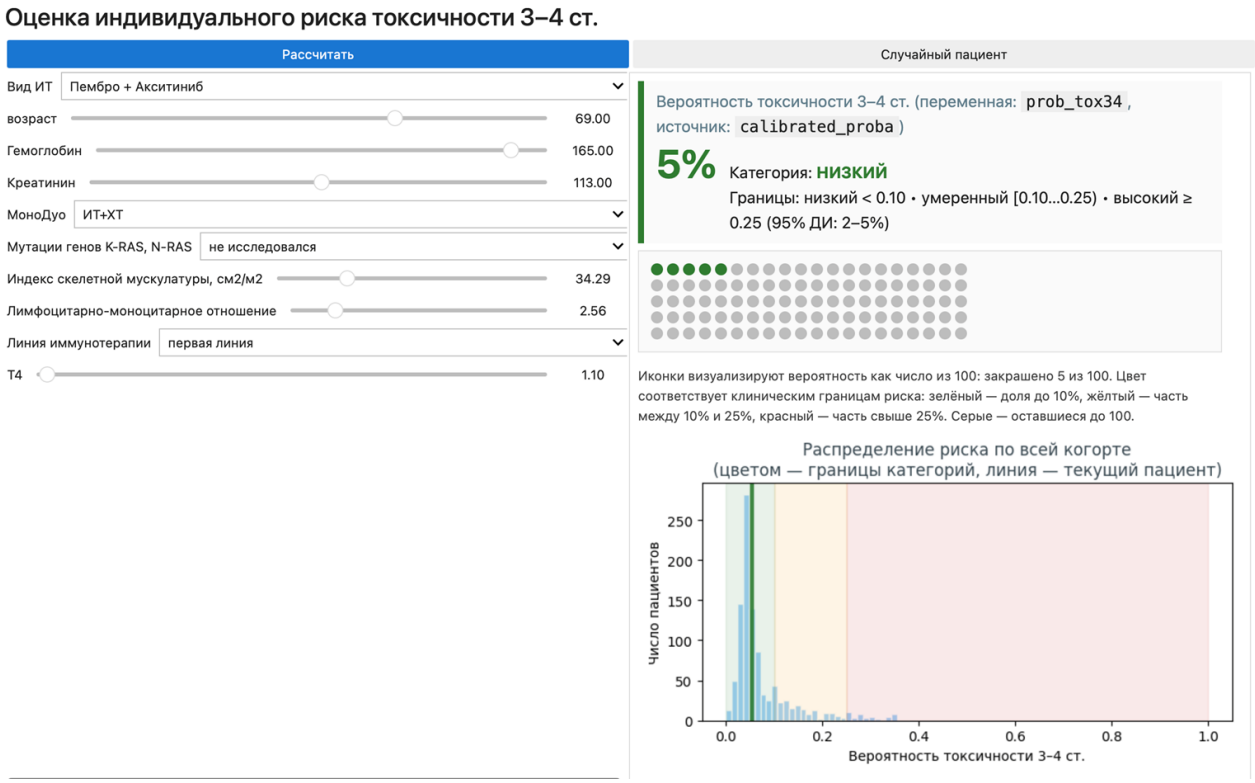


Рисунок 43 - «Калькулятор риска развития токсичности 3-4 ст.»

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 иммунотерапию в реальной клинической практике.

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

На первом этапе перед началом иммунотерапии 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 (0,10–0,25) и высокий (≥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 44).

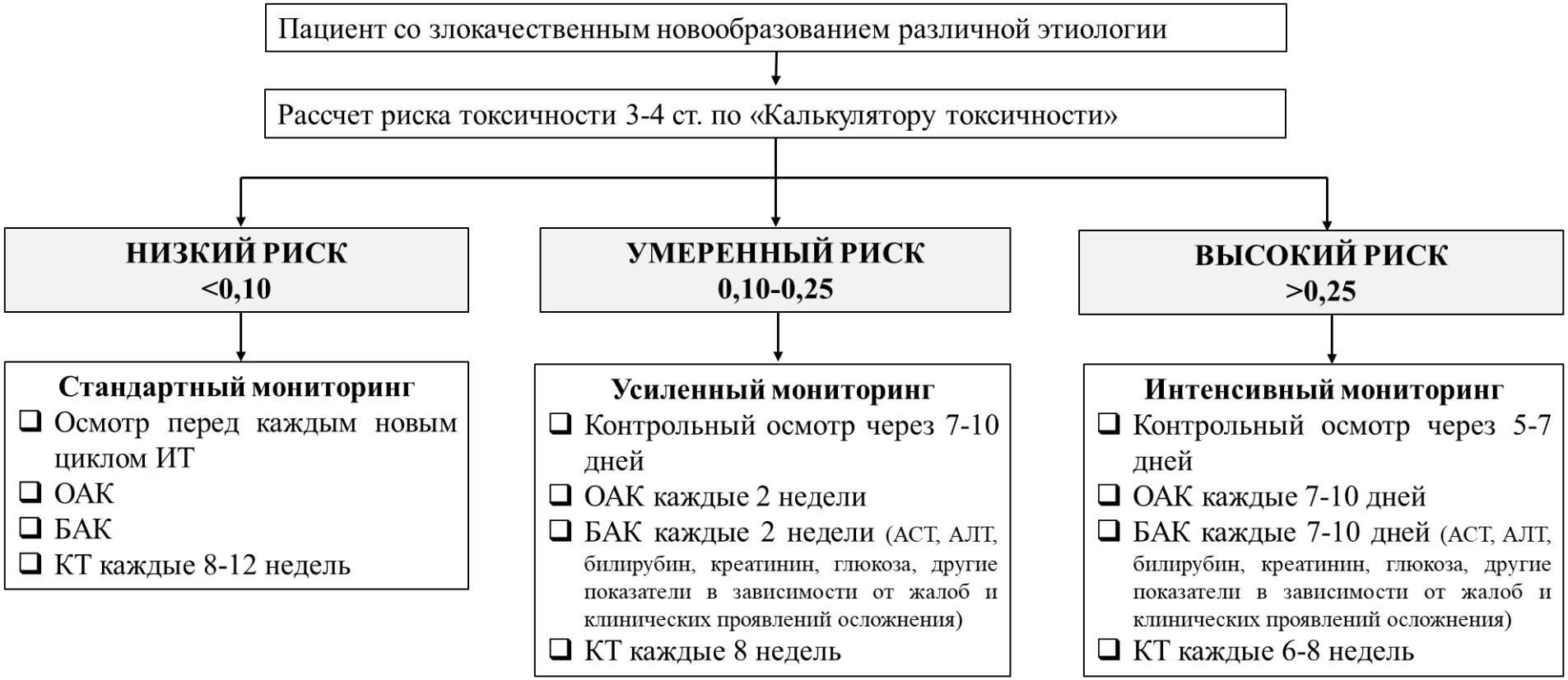


Рисунок 44 - Алгоритм персонализированного ведения пациентов со злокачественными новообразованиями на основе разработанного «Калькулятора токсичности»

11.3 Достижение контроля над заболеванием на фоне иммунотерапии пациентами со злокачественными новообразованиями

Следующим этапом было построение дерева решений, позволяющего оценить факторы, влияющие на достижение контроля над заболеванием на фоне иммунотерапии пациентами со злокачественными новообразованиями (Рисунок 45).

Корневым узлом в данном случае также стала «Линия иммунотерапии». Алгоритм дерева решений измерил качество разделения с помощью показателя gini (коэффициент Джини) [Точность на обучающей выборке: 0,98 (или 98%); точность на тестовой выборке: 0,96 (или 96%)]. Этот узел уже разделяет данные очень эффективно, что видно по высокой точности модели. Значение gini на уровне корневого узла было равно 0,434, что указывало на приемлемое разделение данных по признаку «Линия иммунотерапии».

Следующим этапом было разделение данных, которые разделились на две группы:

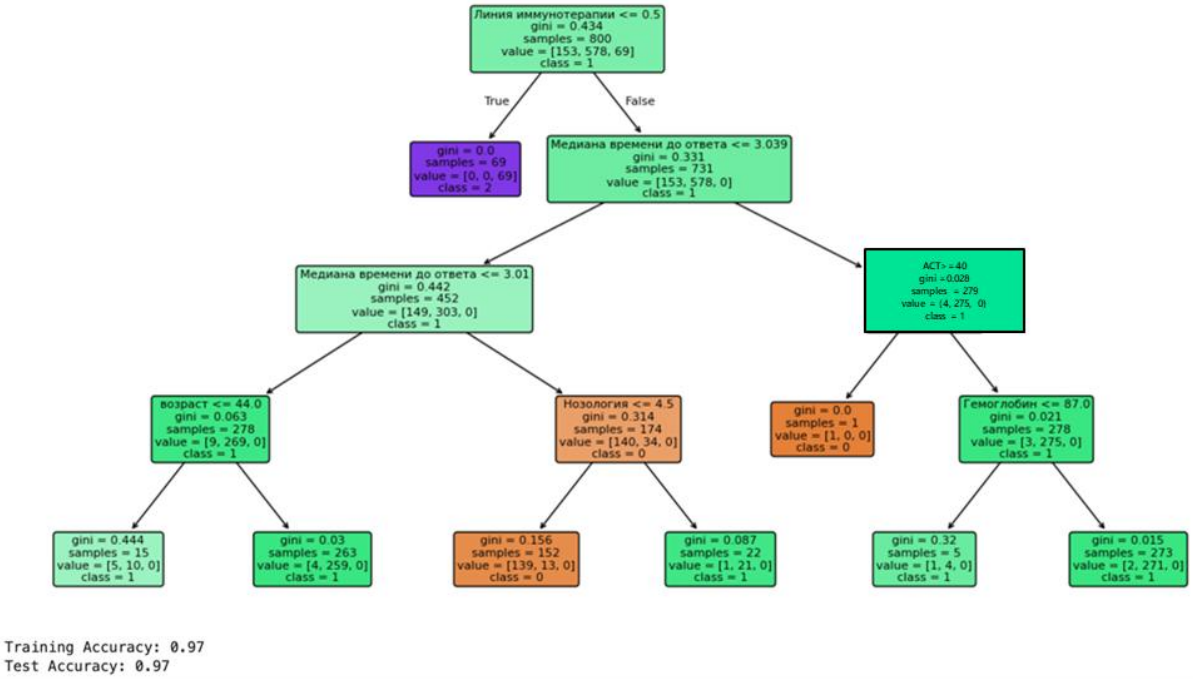
- True (да, Линия иммунотерапии ≤0 – 1 линия).
- False (нет, Линия иммунотерапии >1 – 2 и более линии ИТ).

На ветви, где ответ «True» (всего 69 образцов), не требовалось дальнейшее разделение, так как к одному классу был отнесен лишь 1 пациент — «class = 2». Это означает, что все пациенты, удовлетворяющие условию «Линия иммунотерапии ≤0», относятся к классу 2. Значение gini на этом узле равно 0, то есть все образцы однородны. В данном случае у пациентов не достигают контроля над заболеванием.

На ветви «False» (всего 731 образец), данные требуют дальнейшего разделения. Следующий узел задаёт вопрос: «Медиана времени до ответа≤3,01». Здесь значение gini равно 0,442, что означает, что этот признак также достаточно хорошо разделяет данные на две группы.

В дальнейшем после каждого разделения дерево анализировало оставшиеся признаки и выбирало те, которые максимально снижали показатель gini. Например,

на ветви «False», после вопроса об медиане времени до ответа, дерево задавало вопрос о других признаках, таких как уровень гемоглобина, АСТ и т.д.



Каждый узел содержит информацию о количестве образцов, коэффициенте Джини (показывающем степень неоднородности), и классе, к которому относят данные образцы

Рисунок 45 - Дерево решений достижения контроля над заболеванием на фоне иммунотерапии пациентами со злокачественными новообразованиями

Основными признаками, оказывающими влияние на достижение контроля над заболеванием, оказались линия иммунотерапии, 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.

Таким образом, разработанная модель дерева решений основывается на значимых медицинских показателях, таких как линия иммунотерапии, уровни ЛДГ, тромбоцитов, возраст и другие биомаркеры. Модель показала отличные результаты на тестовой выборке, что указывает на высокую степень надежности предсказаний. Различные пути в дереве решений помогают выявить, какие параметры наиболее важны для предсказания положительного или отрицательного ответа на лечение (в данном случае – достижение контроля над заболеванием).

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 46).

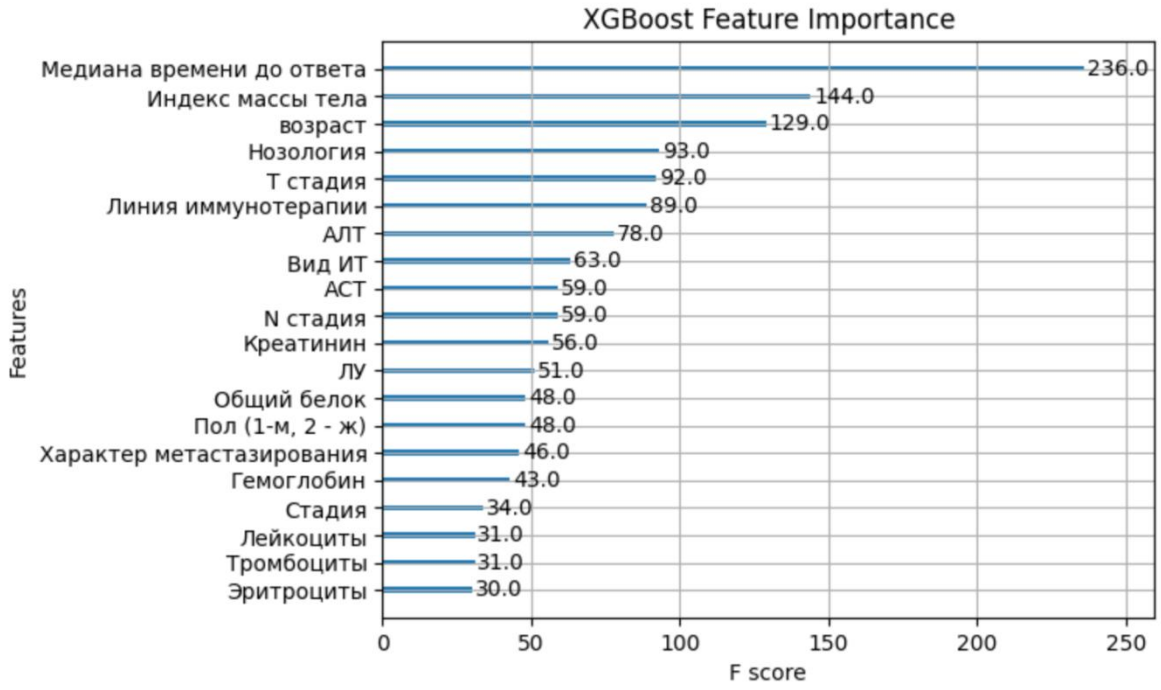


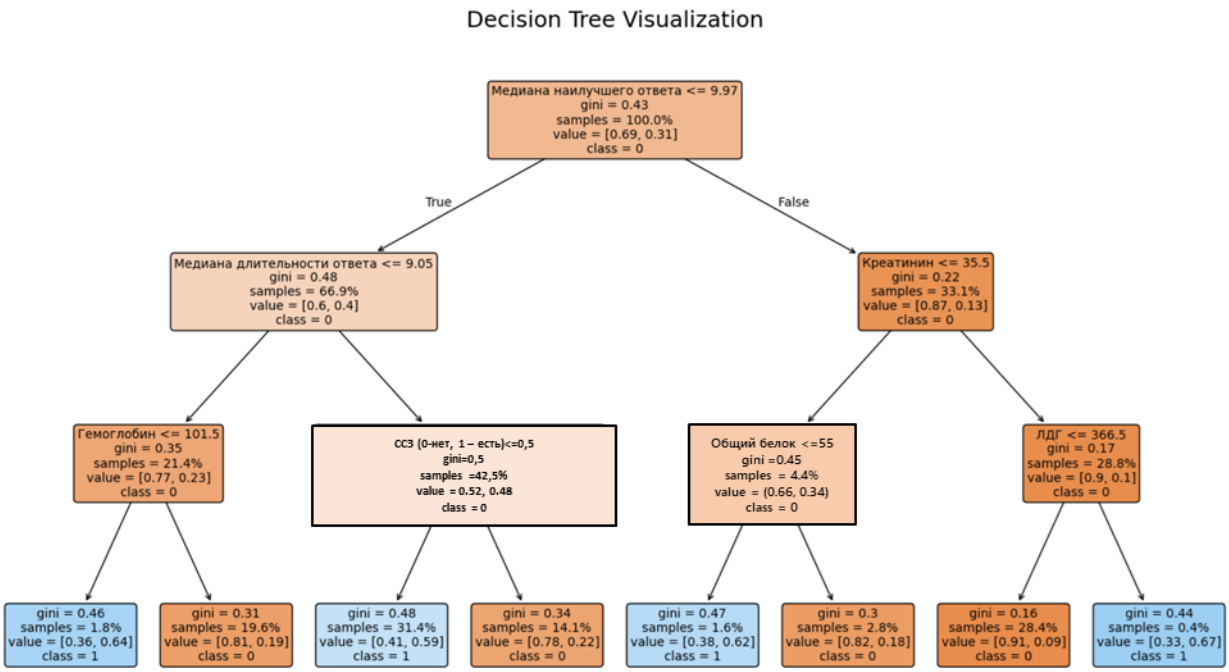
Рисунок 46 - Важность признаков (features) для модели XGBoost, основанная на F-score

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).

11.4 Прогрессирование на фоне иммунотерапии пациентами со злокачественными новообразованиями

Также с использованием искусственного интеллекта мы проанализировали факторы, влияющие на прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии у пациентов со злокачественными новообразованиями (Рисунок 47).

Корневым узлом было условие «Медиана наилучшего ответа ≤9.97». Показатель Gini составил 0,43. Если условие истинно (Медиана наилучшего ответа ≤9.97), дерево переходит влево. В противном случае — вправо.



Каждый узел содержит информацию о количестве образцов, коэффициенте Джини (показывающем степень неоднородности), и классе, к которому относят данные образцы

Рисунок 47 - Дерево решений прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии пациентами со злокачественными новообразованиями

Левая ветвь:

Узел 1 (True):

Условие: Медиана длительности ответа ≤9,05 (показатель Gini – 0,48). Количество образцов: 66,9% всех данных проходят через этот узел. Значения [0,60;

0,40] — 60% данных в классе 0 (нет прогрессирования), 40% — в классе 1 (есть прогрессирование)

Если условие истинно, дерево проверяет следующий признак: уровень гемоглобина ≤101,5.

Узел 2 (Левая ветвь от Узла 1):

Условие: уровень гемоглобина ≤101,5 (показатель Gini – 0,35). Количество образцов: 21,4% данных обрабатываются в этом узле. Значения [0,77; 0,23] — 77% данных в классе 0 (нет прогрессирования), 23% в классе 1 (есть прогрессирование).

Далее узел разветвляется: если условие истинно, происходит еще одно разделение, если ложно — происходит классификация.

Узел 3 (Правая ветвь от Узла 1):

Условие: Сердечно-сосудистые заболевания (0-нет, 1 - есть) ≤0,5 (показатель Gini – 0,5, что соответствует высокому уровню неопределенности (половина данных в классе 0, половина в классе 1). Количество образцов: 45,5% данных проходят через этот узел. Значения: [0,52; 0,48] — почти равное распределение между классами.

Правая ветвь:

Узел 4 (False):

Условие: уровень креатинина ≥100 (показатель Gini – 0,22). Количество образцов: 33,1% всех данных проходят через этот узел. Значения: [0,87; 0;13] — 87% данных относятся к классу 0, только 13% — к классу 1.

Далее дерево проверяет признак ЛДГ ≤366.5.

Узел 5 (Левая ветвь от Узла 4):

Условие: уровень ЛДГ ≤366, 5 (показатель Gini – 0,17). Количество образцов: 28,8% данных проходят через этот узел. Значения [0,9; 0,1] — подавляющее большинство данных (90%) относятся к классу 0.

Если условие истинно, дерево продолжает анализ, если ложно — классифицирует.

Таким образом, дерево решений по прогрессированию заболевания классифицирует данные на основе признаков, таких как медиана наилучшего

ответа, медиана длительности ответа, уровень гемоглобин, объективный ответ, а также уровни креатинина и ЛДГ. Основные ветви разделяют данные на основе этих признаков, с последующими проверками на узлах. Основная цель дерева — определить, относится ли объект к классу 0 (нет прогрессирования) или классу 1 (прогрессирование есть), опираясь на пороговые значения этих признаков.

Следующим этапом был построен график важности признаков модели XGBoost (Рисунок 48).

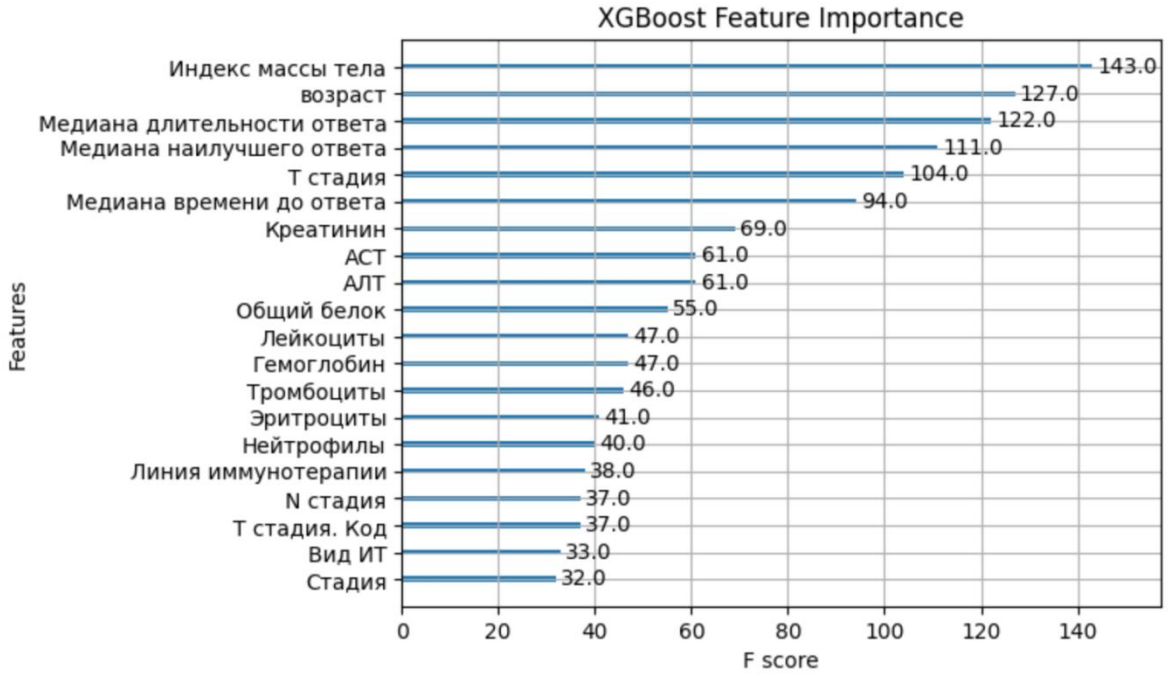


Рисунок 48 - Важность признаков (features) для модели XGBoost, основанная на F-score

Выявлено, что индекс массы тела, возраст и медиана длительности ответа являются самыми важными признаками в модели и оказывают наибольшее влияние на предсказания прогрессирования заболевания. Биохимические параметры, такие как уровни АЛТ, креатинина и гемоглобина, также важны, но их влияние на модель немного меньше.

На рисунке 49 представлен график SHAP-значений для модели предсказания прогрессирования заболевания на фоне ИТ у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Самыми важными признаками для модели явились медиана наилучшего ответа, медиана длительности ответа и объективный ответ, что указывает на значимость этих признаков в предсказаниях модели. ИМТ также оказал важное влияние, хотя меньшее по сравнению с признаками, связанными с эффективностью терапии. Некоторые биохимические показатели (например, уровни креатинин, АСТ и АЛТ) также учитываются моделью, но их влияние меньше.

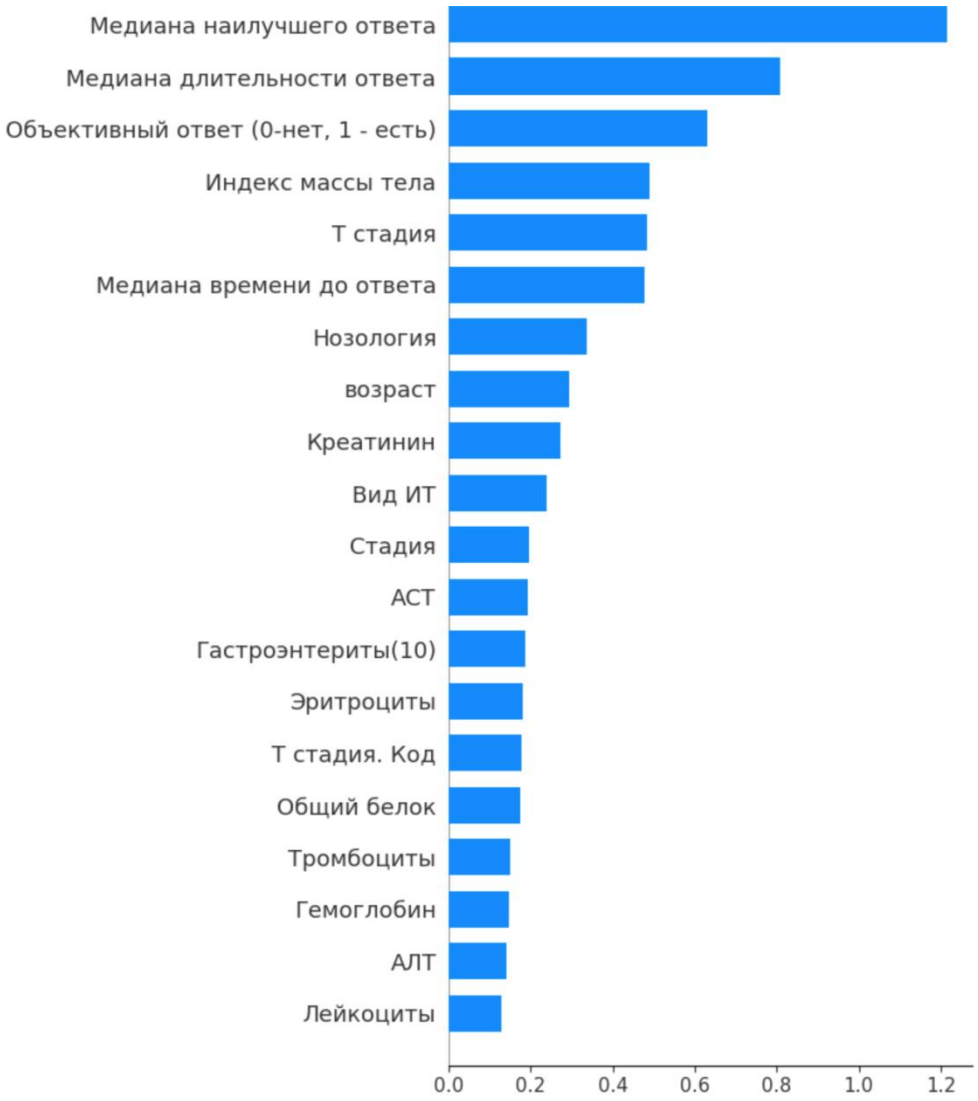
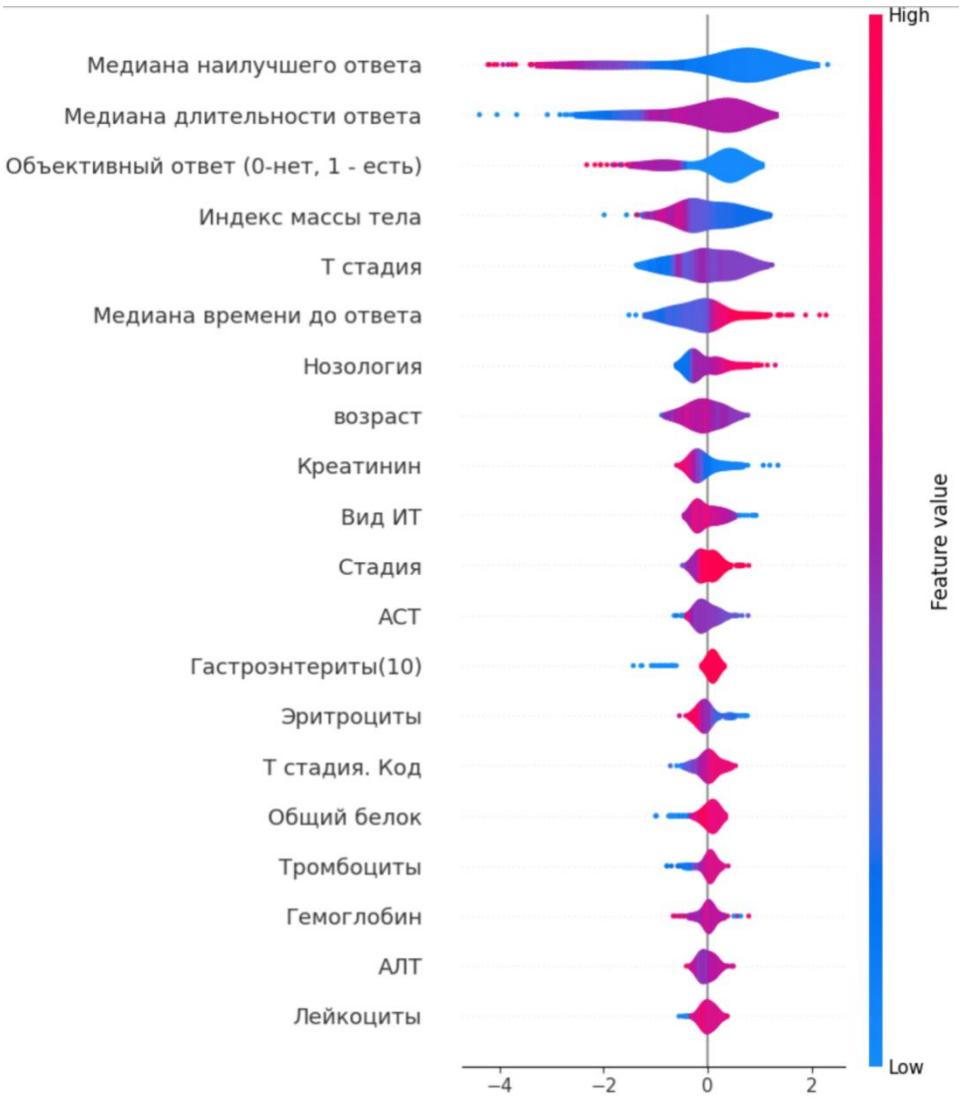


Рисунок 49 - SHAP-значения для модели предсказания прогрессирования заболевания на фоне ИТ у пациентов со злокачественными новообразованиями

Сводный график значений SHAP для интерпретации влияния признаков прогрессирование заболевания выявил, что одним из наиболее важных признаков была медиана наилучшего ответа (Рисунок 50).



Примечание: каждая строка показывает влияние отдельного признака на прогнозы модели. В строках каждая точка представляет пациента. Красный цвет означает, что у пациентов было высокое значение признака; синий цвет означает, что у пациентов было низкое значение признака. Положение точки вдоль оси x указывает, увеличила или уменьшила эта характеристика прогнозируемый риск пациента. Когда все красные точки находятся справа, высокое значение признака было связано с положительным влиянием. Когда все синие точки находятся справа, с положительным влиянием было связано низкое значение признака

Рисунок 50 - Сводный график значений SHAP для интерпретации влияния признаков прогрессирование заболевания

Высокие значения признака (отмечены красным) смещают предсказание в сторону положительного класса (1 – прогрессирование заболевания), в то время как низкие значения (синие точки) связаны с классом 0 (нет прогрессирования). Также важную роль играет медиана длительности ответа, высокие значения которой

связаны с классом 1 (прогрессирование заболевания), а низкие — с классом 0 (нет прогрессирования).

Наличие объективного ответа также сильно влияет на предсказание модели. Также было показано, что ИМТ влияет на предсказание, при этом низкие значения индекса массы тела (синие точки) связаны с принадлежностью к классу 0, а высокие значения (красные точки) — с классом 1 (прогрессирование заболевания).

Т стадия также влияет на модель. Здесь более высокие значения связаны с положительными предсказаниями (класс 1 - прогрессирование заболевания).

Медиана времени до ответа влияет на вероятность принадлежности к классу 1 (прогрессирование заболевания), если его значение высоко.

Остальные признаки также влияют на предсказания, но их влияние менее значительное по сравнению с вышеперечисленными признаками.

ГЛАВА 12. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы ингибиторы контрольных точек иммунитета показали многообещающие результаты в лечении нескольких типов онкологических заболеваний, а иммунотерапия зарекомендовала себя как четвертый стандарт лечения после хирургического вмешательства, химиотерапии и лучевой терапии [218]. Иммунотерапия онкологических заболеваний имеет долгую историю развития, насчитывающую более ста лет. Она началась с неспецифической иммунотерапии, за которой последовала иммунотерапия, специально нацеленная на опухолевые антигены для эффективной индукции или усиления иммунного ответа. Недавно в лечении пациентов стали активно применяться ИКТИ. Текущие данные, полученные с помощью биомаркерного анализа эффективности ИКТИ, привели к лучшему пониманию иммунотерапии и будут способствовать разработке нового поколения персонализированных иммунотерапевтических противоопухолевых препаратов, нацеленных на неоантигены [493].

Иммунотерапия начала показывать многообещающие результаты с момента первоначальной концептуализации теории. Тем не менее, уровень ответа пациентов продолжает колебаться по причинам, которые до сих пор не совсем ясны, но рассматриваются с различных точек зрения, включая иммунную компетентность, различную антигенную специфичность и уровни экспрессии антигенов, а в последнее время активно изучается возможность персонализированного назначения данной группы препаратов [252]. Повышение эффективности иммунотерапии, вероятно, будет включать более персонализированный и мультимодальный подход, при котором препарат не только нацелен на специфические антигены, присутствующие в опухоли пациента, но и дополнен такими агентами с целью развития более устойчивого ответа. Таким образом, сложность иммунной системы и факторов, способствующих ее активности, недостаточно изучены, и дополнительные исследования потребуют междисциплинарного подхода [13].

Это обусловливает актуальность продолжения исследований в данной области и обусловило цель проведения исследования, которая заключалась в улучшении результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями различного гистогенеза путем использования персонализированного подхода к применению ингибиторов контрольных точек иммунитета [21, 39].

В нашем исследовании был проведен анализ эффективности и безопасности ИКТИ у 1009 пациентов со злокачественными новообразованиями различной этиологии, распределенных на 6 групп в зависимости от типа онкологического заболевания: I группа состояла из пациентов с метастатической меланомой кожи (n=315); во II группу вошли пациенты с почечно-клеточным раком (n=255); III группу составили пациенты со злокачественными новообразованиями ЖКТ (рак желудка [n=33], рак толстой кишки [n=42] и рак печени [n=21]); V – рак легкого (немелкоклеточный и мелкоклеточный рак – 247 и 33 пациента, соответственно) и VI –метастатический рак шейки матки (n=63).

На основании сравнения клинических и инструментальных показателей в сформированных подобным образом группах мы предполагали получить данные об эффективности ИКТИ и разработать персонализированный подход к их применению.

После установки диагноза и начала ИТ пациенты наблюдались от 6 мес до 5 лет. У всех пациентов проводилась оценка общего состояния по шкале ECOG, микросателлитной нестабильности (MSS, MSI-H, MSI-L), молекулярно-генетическое (мутации KRAS, BRAF) и гистологическое исследования. Оценку состава тела поводили с помощью анализа данных компьютерной томографии.

Также проводилась оценка эффективности лечения по системе RECIST 1.1, частота иоНЯ оценивалась по шкале токсичности CTCAE v.4.03.

Меланома

В нашем исследовании, включавшем 315 пациентов с меланомой, было показано, что в реальной клинической практике ОО удалось достичь у в 29,5%

случаев, КЗ – в 73%. При этом монотерапия анти-PD-1 показала выше ОО и лучше ВБП/ОВ, чем двойная ИТ (ипилимумаб+ниволумаб). На фоне терапии ИКТИ чаще всего наблюдались утомляемость и гематологическая токсичность. 88,6% пациентов завершили курс ИТ, при комбинированном лечении чаще прекращали вследствие токсичности, а при монотерапии — из-за длительной стабилизации/полного регресса.

В исследовании CheckMate-067, при котором пациентам назначалась комбинация ниволумаб+ипилимумаб медиана ОВ составила 71,9 мес для комбинации, 36,9 мес при терапии ниволумабом и 19,9 мес - ипилимумабом; 10-летняя ОВ - 43%, 37% и 19%, соответственно [Larkin J., Chiarion-Sileni V., Marqueste C.G. LBA43 10-y survival outcomes from the phase III CheckMate 067 trial of nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma/ J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, C.G. Marqueste// Annals of Oncology. - 2024 - Vol. 35. – P. 1234-1235.].

В исследовании KEYNOTE-006 медиана ОВ составила 32,7 мес для пембролизумаба и 15,9 мес для ипилимумаба; 7-летняя ОВ составила 37,8% и 25,3%; медиана модифицированной ВБП - 9,4 и 3,8 мес, соответственно. На фоне приема пембролизумаба иоНЯ 3–4 ст. были выявлены у 17% [Long GV, Carlino MS, McNeil C, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. *Ann Oncol*. 2024;35(12):1191-1199].

Таким образом, в РКИ комбинированное лечение давало более высокий ОО и более длинную ВБП, по сравнению с монотерапией ИКТИ, тогда как в нашем исследовании монотерапия показала лучшие результаты по сравнению с комбинированным лечением по ВБП/ОВ и по частоте завершения лечения вследствие длительной стабилизации.

Полученные различия могут быть связаны с такими факторами как смещение по отбору (confounding by indication).

Также в проведенном нами исследовании было показано, что_почти все показатели воспаления и клеточного состава крови (NLR, тромбоциты, моноциты, нейтрофилы, лейкоциты) оказались значимыми неблагоприятными прогностическими факторами ОВ. Это подтверждает роль системного

воспалительного ответа как ключевого механизма, влияющего на исходы у пациентов с метастатической меланомой.

Кроме того, значимыми факторами оказались уровни АЛТ (может отражать поражение печени (в том числе метастатическое), лекарственную токсичность или системное воспаление), АСТ (также может отражать поражение печени и/или мышечной ткани, а часто связан с высокой опухолевой нагрузкой), ЛДГ (известный маркер опухолевой активности и метаболизма). Таким образом, повышение трансаминаз (АЛТ и АСТ) и ЛДГ достоверно ассоциировано с худшей ОВ, что указывает на значимость печёночной функции и метаболической активности опухоли как предикторов прогноза.

Также неблагоприятными факторами оказались наличие метастазов в печени, что может приводить к более агрессивному течению болезни, резистентности к терапии и снижению эффективности ИКТИ.

В многофакторной модели тип терапии оставался независимым предиктором ОВ: комбинированный режим ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг (HR 0,393; 95% ДИ 0,217–0,714) и монотерапия ниволумабом (HR 0,377; 95% ДИ 0,191–0,741) достоверно ассоциировались с улучшением ОВ по сравнению с референсной схемой. При этом различия между указанными режимами по величине эффекта статистически не доказаны (перекрывающиеся 95% ДИ). Результат согласуется с тем, что PD-1-терапия (моно или в комбинации с CTLA-4) улучшает ОВ у больных метастатической меланомой.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод о том, что ИКТИ эффективны при метастатической меланоме, при этом на монотерапии наблюдается более высокая частота ОО, а комбинированный режим чаще приводит к отмене лечения из-за токсичности. Анализ выявил ряд лабораторных и клинических факторов, потенциально влияющих на эффективность и токсичность лечения, включая связь между низкими уровнями нейтрофилов, лейкоцитов и повышенным риском определенных нежелательных явлений. Полученные данные позволяют наметить пути к персонализированному

подходу, включая дифференцированный выбор режима терапии и мониторинг пациентов на основе их индивидуальных характеристик.

Опухоли ЖКТ

Рак желудка

В нашей когорте пациентов с раком желудка применение ИКТИ продемонстрировало, что КЗ удалось достичь 51,6% больных и медиана ВБП составила 6,5 мес., что сопоставимо с результатами РКИ.

Так, в исследовании CheckMate-649 (ниволумаб + химиотерапия в 1-й линии) медиана ВБП составила 7,7 мес., медиана ОВ — 13,8 мес., частота ОО — 60%. В нашей выборке у пациентов, получавших ИКТИ в 1-й линии, ВБП достигла 10,5 мес., а ОВ — 25,2 мес [192]. Полученные различия можно объяснить отбором больных с более благоприятным функциональным статусом (ECOG 0–1 в 90,9%) и относительно высоким уровнем PD-L экспрессии (положительный статус у 91,3% пациентов).

В исследованиях KEYNOTE-061 и -062 (пембролизумаб в 1-й и 2-й линиях) медиана ВБП составляла 2,0–4,1 мес, ОВ — 9,1–10,6 мес, частота ОО — 15–20% [349, 176]. Наши данные выглядят более благоприятными (ОВ в общей группе — 29,1 мес.), что, вероятно, связано с включением в исследование пациентов с MSI-H опухолями (35%), у которых на фоне ИТ наблюдается более выраженная эффективность.

В исследовании ATTRACTION-2 (ниволумаб в ≥3-й линии) медиана ОВ составила 5,26 мес., частота ОО — 11,2% [297]. В нашем исследовании при назначении ИКТИ во 2-й и последующих линиях медиана ОВ была выше (35,1 мес.), а КЗ достигнут у 44% больных, что указывает на возможные различия в популяциях (в том числе высокий процент PD-L-положительных и MSI-H пациентов в нашей выборке).

По безопасности, в отличие от РКИ, где частота иоНЯ 3-4 ст. колебалась в пределах 10–17%, в нашем исследовании иоНЯ ≥3 ст. не отмечены, что может быть связано как с небольшим размером выборки, так и с особенностями ведения пациентов в реальной клинической практике.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность ИКТИ у пациентов с раком желудка в реальной клинической практике не уступает данным РКИ, а в ряде случаев (особенно при высокой экспрессии PD-L и MSI-H статусе) — демонстрирует более благоприятные показатели выживаемости. Низкая частота тяжелых иоНЯ подтверждает удовлетворительный профиль безопасности иммунотерапии.

Колоректальный рак

В нашей когорте пациентов с КРР терапия ИКТИ показала ОО у 40,5% и КЗ у 85,7% больных. Медианы ОВ и ВБП не были достигнуты, что подтверждает стойкость ответа у значительной части пациентов.

В исследовании CheckMate-142 (ниволумаб ± ипилимумаб у пациентов с MSI-H/dMMR mCRC) частота ОО составила 55%, КЗ - 80%, медиана ОВ не достигнута. При монотерапии ниволумабом частота ОО составила 31%, КЗ - 69%, медиана ОВ >20 мес [195].

В нашем исследовании показатели ОО и КЗ были сопоставимы с CheckMate-142: комбинация обеспечила частоту ОО 47,8%, КЗ 82,6%, а при монотерапии частота ОО была 31,6%, КЗ - 89,5%.

В исследованиях KEYNOTE-164 и -177 (пембролизумаб при MSI-H/dMMR mCRC) частота ОО составила 33–45%, медиана ВБП — 16,5 мес., медиана ОВ не была достигнута, что сопоставимо с результатами нашего исследования [344, 356].

В нашей выборке иоНЯ 3-4 ст. отмечены лишь у 7,2% пациентов, в основном усталость, кожная токсичность, гепатит. В CheckMate-142 частота иоНЯ 3-4 ст. достигала 32–47% при комбинированной ИТ и 20% при монотерапии, что значительно выше, чем в нашем исследовании [195]. Вероятно, это связано с

ограниченным размером выборки и активным мониторингом/ранней коррекцией токсичности.

Таким образом, эффективность ИКТИ у пациентов с КРР в реальной клинической практике сопоставима с результатами регистрационных РКИ (CheckMate-142, KEYNOTE-164/177), что подтверждает возможность успешной трансляции данных РКИ в повседневную практику. Отмечена тенденция к более низкой частоте тяжелых иоНЯ, что может отражать особенности ведения пациентов.

Рак печени

В нашей когорте из 21 пациента с ГЦК применение ИКТИ обеспечило ЧО у 9,5% и КЗ у 42,8%. Медиана ВБП составила 4,96 мес, ОВ — 15,55 мес.

В исследовании IMbrave150 (атезолизумаб + бевацизумаб в 1-й линии) частота ОО составила 27,3%, КЗ - 73%, медиана ОВ - 19,2 мес., медиана ВБП - 6,8 мес [476]. В нашем исследовании (где комбинацию получали 7 пациентов) эффективность оказалась ниже, что, вероятно, может быть связано с малым числом пациентов, более поздними линиями терапии у большинства пациентов, а также высокой частотой фоновых заболеваний (вирусные гепатиты — 47,6%).

В исследовании CheckMate-040 (ниволумаб монотерапия/комбинация с ипилимумабом в 2-й линии) при терапии ниволумабом частота ОО составила 14–20%, медиана ОВ 15,6 мес. При комбинированной ИТ (ниволумаб + ипилимумаб) частота ОО составила 32%, медиана ОВ 22,8 мес [175]. В нашей выборке 12 пациентам был назначен ниволумаб, 2 – комбинированная ИТ, показатели эффективности были сопоставимы с группой монотерапии ниволумабом, но ниже ожидаемых при комбинации, что можно объяснить малым числом пациентов.

В нашей выборке иоНЯ 3-4 ст. встречались крайне редко (4,8%), преимущественно гепатит. В РКИ частота иоНЯ 3-4 ст. колебалась в пределах 15–25%. Полученные различия могут быть связаны с небольшим размером выборки и активным наблюдением с ранней коррекцией токсичности.

По результатам многофакторного анализа Кокса установлено, что неблагоприятными факторами для ВБП явились высокий уровень АСТ и лейкоцитов, тогда как отсутствие метастатического поражения и мужской пол ассоциировались с лучшей выживаемостью без прогрессирования.

Для ОВ неблагоприятными предикторами оказались возраст, женский пол, повышенный уровень лейкоцитов и белка, а благоприятными — MSI-H статус.

Назначение ГКС (3,1% пациентов) ассоциировалось с низкой эффективностью терапии: объективного ответа не зафиксировано, контроль достигнут лишь у одного пациента. Это подтверждает негативное влияние иммуносупрессии на результативность ИКТИ.

Также было продемонстрировано, что гематологическая токсичность чаще возникала при низких уровнях гемоглобина, креатинина и мочевины; эндокринопатии ассоциировались с пониженным количеством нейтрофилов; кожные и суставные токсичности чаще развивались при повышенном уровне общего белка и тромбоцитов.

Таким образом, наши результаты применения ИКТИ при ГЦК демонстрирует результаты, сопоставимые с регистрационными исследованиями, однако эффективность оказалась ниже, чем в IMbrave150 и CheckMate-040. Это может быть связано с преобладанием пациентов, получавших ИТ во 2-й и более линии, высокой частотой сопутствующих вирусных гепатитов и ограниченным числом пациентов в каждой подгруппе. Профиль безопасности оказался более благоприятным, чем в РКИ, с единичными случаями тяжелых иоНЯ.

Почечно-клеточный рак

Как было показано в проведенном нами исследовании, в реальной клинической практике большинство пациентов с ПКР имеют удовлетворительный соматический статус (93,3% ECOG 0–1**)** и множественные метастазы, преимущественно в лёгких (67,5%) и лимфатических узлах (44,3%)**.** Чаще всего ИКТИ назначаются в 1-й линии терапии в комбинированных режимах.

Полученные в ходе нашего исследования данные подтверждают высокую эффективность ИКТИ при ПКР (частота ОО 33,3%, медиана ОВ - 39,55 мес), особенно в 1-й линии терапии. Комбинированные режимы с TKI (пембролизумаб + акситиниб) продемонстрировал преимущество по ВБП по сравнению с классической комбинацией двух ИКТИ (ниволумаб + ипилимумаб). Кроме того, была показана эффективность ниволумаба у пациентов, получающих 2-ю и более линии ИТ, особенно для пациентов с сохранным ECOG и меньшей опухолевой нагрузкой.

Полученные результаты сопоставимы с регистрационными исследованиями (CheckMate-214, KEYNOTE-426, CLEAR), но отмечается тенденция к более высокой медиане ВБП в проведенном нами исследовании (20,71 мес), что может быть связано с отбором пациентов с хорошим функциональным статусом (93,3% ECOG 0–1) [306, 295, 341].

Полученные нами результаты **(**медиана ВБП 24,8 мес) для комбинированной терапии пембролизумаб + акситиниб (1-я линия) оказались лучше**,** чем в исследовании KEYNOTE-426 (15,4 мес) [341] и сопоставимы с результатами исследования CLEAR, в котором медиана ВБП составила 23,9 мес [295]. Возможными причинами наблюдаемых различий могут быть преобладание ECOG 0–1 (93,3%), высокая доля КЗ (94,3%), а также вероятное более активное выявление первых признаков токсичности и коррекция терапии.

Для комбинированной схемы ИТ, включающей ниволумаб + ипилимумаб (1-я линия) медиана ВБП составила 13,9 мес, что сопоставимо с результатами, полученными в исследовании CheckMate-214 (11–12 мес), при этом частота ОО составила 35%, а в исследовании CheckMate-214 - 39–42% в ITT/I-P, соответственно (ITT - популяция пациентов, включённых в исследование, I-P — группа промежуточного/плохого риска) [307]. Более низкий процент пациентов, достигнувших ОО может объясняться высокой долей пациентов с неблагоприятным риском и высокой метастатической нагрузкой (≥2 органов — 75,3% анализируемой нами выборке).

При назначении ниволумаба во 2-й и более линиях ИТ медианы ВБП и ОВ составили 15,8 и 45,7 мес, соответственно, что выше, чем в исследовании CheckMate-025, где данные показатели составили 4,6 и 25 мес, соответственно [295].

Наиболее частыми иоНЯ у пациентов с ПКР были усталость (51,0%), гематологические нарушения (31,0%), эндокринные нарушения (29,4%), а также поражение почек (26,7%) и суставной синдром (25,5%). Реже встречались гастроинтестинальная токсичность (22,7%), дерматологическая токсичность (15,7%) и пульмонит (9,8%). Другие иоНЯ (12,9%) включали бессонницу, снижение аппетита, отеки, тремор, когнитивные нарушения, нарушения зрения и др. иоНЯ 1–2 степени развились у 93,3% пациентов, причем почти половина (48,7%) имели проявления со стороны ≥3 органов/систем. иоНЯ 3–4 степени выявлялись у 8,2% пациентов, чаще всего со стороны ЖКТ (2,0%), печени (2,7%), крови (2,4%) и почек (0,8%).

В целом профиль безопасности был сопоставим с данными регистрационных исследований (CheckMate-214, KEYNOTE-426, CLEAR, CheckMate-025), в которых усталость и эндокринопатии оставались ведущими классами осложнений. Частота иоНЯ 3–4 степени в нашем исследовании была ниже (8,2%), чем в крупных РКИ (15–23%), что можно объяснить активным мониторингом и ранней коррекцией осложнений [306, 465, 341, 295].

С помощью однофакторного анализа Кокса были выявлены клинико-лабораторные характеристики, ассоциированные с прогнозом ОВ у пациентов с ПКР на фоне терапии ИКТИ. После учёта всех факторов единственным независимым предиктором общей выживаемости оказалось ТЛО, высокий уровень которого достоверно повышал риск смерти (HR 1,005; $p<0,001$). НЛО, ИМТ, линия терапии, характер терапии, наличие метастазов и распространённость метастатического процесса не сохраняли статистической значимости в многофакторной модели. Таким образом, системное воспаление, отражаемое повышенным ТЛО, оказалось ключевым фактором прогноза у пациентов с ПКР, получающих ИКТИ.

При однофакторном анализе воспалительные маркеры (ТЛО, тромбоцитоз) достоверно ухудшали прогноз по ВБП. Линия терапии и комбинация с ТКИ были значимыми предикторами более длительной ВБП. В работе M.A. Bilen с соавт. (2019) было показано, что увеличение показателей НЛО и тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения (ТЛО) было связано с худшими результатами лечения в группе пациентов, получавших иммунотерапию в 1 фазе клинических исследований [460].

При проведении метаанализа по влиянию ТЛО на результаты лечения ПКР X. Zhou с соавт. показали что высокий уровень показателя связан с неблагоприятным прогнозом [180].

Интересно, что наличие метастазов в надпочечниках, почке и локального рецидива ассоциировалось с лучшими исходами — вероятно, за счёт меньшей опухолевой массы и более «контролируемого» течения болезни. Множественные метастазы (≥2 органов) закономерно ухудшали прогноз. В многофакторной модели ТЛО сохранило значение независимого неблагоприятного фактора: повышение этого показателя ассоциировалось с укорочением ВБП (HR 1,002; p=0,016). Метастазы в почке оказались независимым негативным предиктором (HR 3,092; p=0,014). Местный рецидив, напротив, ассоциировался с более благоприятным прогнозом ВБП (HR 0,280; p=0,002). Другие факторы (линия терапии, характер лечения, метастазы в брюшной полости, надпочечниках, множественные метастазы) не показали статистической значимости.

Таким образом, ключевыми независимыми предикторами ВБП у пациентов с ПКР, получающих ИКТИ, стали высокое тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (неблагоприятный фактор), метастазы в почке (неблагоприятный фактор) и местный рецидив (благоприятный фактор).

Для оценки факторов, влияющих на вероятность достижения КЗ, был проведён бинарный логистический регрессионный анализ и разработана модель на основе характера метастазирования, уровня гемоглобина и линии терапии, которая позволяет прогнозировать вероятность достижения КЗ у пациентов с ПКР на фоне терапии ИКТИ с приемлемой точностью.

Немелкоклеточный рак легкого

В проведенный нами анализ были включены 247 пациентов с НМРЛ; на 1-й линии пациентам преимущественно была назначена химио-иммунотерапия (94,1%), тогда как на ≥2-й линиях чаще применялась монотерапия ИКТИ (58,4%; p<0,001). Распределение ECOG было типичным для реальной клинической практики (ECOG 0–1 у 84,6%). Среди пациентов всей выборки частота ОО составила 24,7%, а КЗ — 76,9%.

На 1-й линии химио-иммунотерапии частота ОО и КЗ составили 26,5% и 81,2%, соответственно, ВБП – 13,5 мес и ОВ – 26,83 мес, что было сопоставимо с результатами исследований KEYNOTE-189/407, IMpower150/130, CheckMate-9LA, в которых частота ОО была 45–60%, а медиана ВБП - 6–9 мес, медиана ОВ - 15–22 мес (в зависимости о гистологических особенностей и схемы терапии) [343, 193, 475, 229, 101]. Различия в показателях эффективности ИТ можно частично объяснить отбором больных с лучшим ECOG в нашем исследовании, а также высокой долей химио-иммунотерапии на 1-й линии.

Для ≥2-й линий наши результаты (ВБП 8,55 мес; ОВ 21,53 мес) сопоставимы с результатами РКИ, в которых медианы ВБП/ОВ обычно несколько ниже, что может быть связано со смешанными режимами (часть пациентов получала комбинированные подходы), более оптимальной поддерживающей терапией, а также эффектом «выжившего отобранного контингента» [78].

Частота ИоНЯ 3-4 ст. (единичные случаи гепатита, нейро- и гематотоксичности) в нашем исследовании была существенно ниже (2,0%), чем в РКИ (15–25%). Вероятные причины такого низкого процента иоНЯ 3-4 ст. в нашем исследовании могут быть связаны с особенностями мониторинга и ведения пациентов в условиях реальной клинической практики.

Разработанная в нашем исследовании экспрессионная сигнатура (CD3D, CD3G, NCAM1, CXCL9, CXCL11, CXCR3) сочетает маркеры Т-клеточного инфильтрата (CD3D/G) и оси CXCL9/11–CXCR3, ранее описанной как ключевой фактор привлечения CD8+ Т-лимфоцитов и формирования иммунно-активного

микроокружения опухоли. Включение NCAM1 добавляет компонент клеточной адгезии и взаимодействий в микросреде, что ранее редко учитывалось в составе предиктивных сигнатур. Данная 6-генная экспрессионная сигнатура продемонстрировала перспективный предиктивный потенциал в отношении ВБП и ОО у пациентов с НМРЛ, превосходя отдельные биомаркеры (TMB, HLA, экспрессия PD-L1). Эти результаты подтверждают значимость комплексных мультигенных моделей для прогнозирования эффективности ИКТИ.

Таким образом, полученная модель является новой, при этом биологически обоснованной и подтверждающей глобальную тенденцию к использованию мультигенных экспрессионных панелей вместо одиночных биомаркеров (TMB, PD-L1). Разработанная нами экспрессионная сигнатура (CD3D, CD3G, NCAM1, CXCL9, CXCL11, CXCR3) основана на известных иммунных механизмах (TCR-сигналинг, CXCL9/11–CXCR3-ось), но в предложенной комбинации ранее в литературе не описана. Она показала значимый прогностический потенциал (HR=0,39; AUC=0,71 при НМРЛ), что подтверждает её перспективность и необходимость внешней валидации.

Серия однофакторных моделей показала статистически значимые ассоциации ряда клинико-лабораторных параметров и локализаций метастазов с общей выживаемостью (ОВ) пациентов. Факторами, способствующими увеличению данного показателя, стали более высокие уровни гемоглобина, эритроцитов и общего белка (HR < 1). Это отражает важность сохранного гематологического и нутритивного статуса для лучшего прогноза. Неблагоприятными факторами оказались снижение функционального статуса по шкале ECOG и наличие метастазов, особенно в печени, костях и почках. Наибольшее негативное влияние на ОВ показали метастазы в почках (HR 4,296), при этом широкий доверительный интервал может быть связан с небольшим числом пациентов.

Показатели гемоглобина, эритроцитов и метастазы в костях не сохранили значимости в многофакторной модели, что, вероятно, связано с мультиколлинеарностью и влиянием других ковариат.

На однофакторном уровне значимыми факторами, влияющими на ВБП, оказались показатели гемоглобина, общего белка, а также наличие метастазов в печени, костях и почках. В многофакторной модели статистически значимыми предикторами неблагоприятного течения ВБП остались метастазы в печени, костях и почках.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало приемлемый профиль эффективности и безопасности ИКТИ у пациентов с НМРЛ. Была разработана экспрессионная сигнатура для прогнозирования ОВ и ВБП, а также выявлены клинические маркеры данных параметров эффективности.

Мелкоклеточный рак лёгкого

В нашей выборке пациентов с МРЛ частота ОО составила 42,5% (включая 6,1% полных ответов), КЗ — 90,9%, медиана ВБП — 8,0 мес. (95% ДИ: 6,0–10,0) и медиана ОВ — 12,3 мес. (95% ДИ: 7,8–16,8).

Полученные результаты ОВ совпадают с данными исследования IMpower133, при этом медиана ВБП оказалась выше (8,0 и 5,2 мес, соответственно), а частота ОО – ниже (42,5% и 60,2%, соответственно), что может быть связано с относительно большим числом пациентов со статусом ECOG 0–1 (81,8%) и меньшей долей с массивным метастатическим поражением [478].

При сравнении с исследованием CASPIAN частота ОО в нашем исследовании оказалась ниже (42,5% и 68%, соответственно), однако медиана ВБП - выше (8,0 и 5,1 мес., соответственно), что, скорее всего, может быть связано с особенностями подбора пациентов и небольшим размером выборки [168].

В нашей выборке иоНЯ 3-4 ст. зарегистрированы у 9,1% больных (гепатит, гематологическая токсичность), В РКИ IMpower133 и CASPIAN частота иоНЯ 3-4 ст. достигала 30–32%, что указывает на менее выраженную токсичность в реальной практике, вероятно, вследствие раннего мониторинга и профилактических мер.

В многофакторной регрессии Кокса не было выявлено достоверных факторов, влияющих на общую выживаемость (ОВ) у пациентов с МРЛ на фоне

терапии ИКТИ. Это, вероятнее всего, связано с ограниченным числом наблюдений (n=33) и высокой частотой летальных исходов (84,8%) к моменту cut-off.

При анализе ВБП значимым предиктором оказалось наличие метастазов в печени**,** которое увеличивало риск прогрессирования в 2,7 раза (ОШ 2,737; 95% ДИ 1,159–6,464; p=0,017). Это согласуется с литературными данными, указывающими на отрицательное влияние печёночных метастазов на эффективность ИТ при опухолях разной локализации, в том числе при МРЛ [488].

Таким образом, показана высокая эффективность ИКТИ у пациентов с МРЛ с более низким профилем токсичности, чем в РКИ.

Метастатический рак шейки матки

В проведённом нами исследовании были проанализированы результаты применения ИКТИ у пациенток с метастатическим РШМ. Полученные данные позволили оценить как эффективность, так и безопасность ИТ, а также выделить клинико-лабораторные предикторы, ассоциированные с исходами лечения.

Частота ОО среди пациенток, включенных в наше исследование, составила 20,6%, а КЗ был достигнут в 55,9% случаев. Эти показатели сопоставимы с результатами международных клинических исследований KEYNOTE-158 и CheckMate-358, где частота ОО составила 12,2 и 26,3% у предлеченных пациенток [178, 418].

Важно отметить, что в нашем исследовании медиана ОВ достигла 19,99 мес. В исследовании KEYNOTE-158 пембролизумаб продемонстрировал преимущества у пациенток с прогрессированием во время или после химиотерапии: медиана ВБП составила 2,1 месяца, медиана ОВ – 11 месяцев в группе PD-L1-позитивных опухолей [178].

Это может быть связано как с отбором пациенток (преобладание статуса ECOG 0–1), так и с активным мониторингом токсичности, позволявшим продолжать терапию в условиях управляемых осложнений, а также с предлеченностью пациенток.

В KN-158 две и более предшествующих линий лекарственной терапии получили 65,3% человек, в то время как в нашем исследовании наша популяции была более интенсивно предварительно предлечена (76,2%), при этом 23,8% пациентов получали пембролизумаб в качестве терапии первой линии при запущенном заболевании.

Наши результаты по ОВ больше сопоставимы с данными, полученными в ходе исследования KEYNOTE-826, в котором было показано преимущество комбинированного режима пембролизумаб + химиотерапия (± бевацизумаб) в 1-й линии, и медиана ОВ превышала 26 мес в общей популяции. Следовательно, в реальной практике в условиях разнородности популяции мы наблюдаем промежуточные результаты: лучше, чем у предлеченных больных из KEYNOTE-158, но меньше, чем в тщательно отобранной популяции KEYNOTE-826 [145].

Интересным представляется факт, что при применении ИКТИ в первой линии медиана ОВ составила 13,1 мес., тогда как при использовании во второй и последующих линиях — 20,0 мес. Это различие, вероятно, отражает биологическую неоднородность популяции: в более поздних линиях терапии в исследование включались пациентки, способные перенести несколько курсов предшествующего лечения, что могло служить маркёром более благоприятного течения заболевания.

Медиана ВБП в нашем исследовании составила 8,6 мес., что также сопоставимо с литературными данными. Следует подчеркнуть, что время до ответа на иммунотерапию было относительно коротким (≈3 мес.), при этом длительность ответа достигала 9 мес., что подтверждает устойчивость эффекта у пациенток, достигших регрессии опухоли.

Профиль безопасности ИКТИ в нашей выборке был сопоставим данными других исследований. Наиболее частыми иоНЯ были усталость (42,9%), гематологическая токсичность (36,5%) и нефротоксичность (15,9%). Серьёзные осложнения (3–4 ст.) наблюдались относительно редко: гепатотоксичность — у 3,2%, дерматологическая и гематологическая токсичность тяжёлой степени — по 1,6–3,2%, соответственно. Важной особенностью оказалось раннее развитие

большинства иоНЯ — уже после 1–3 циклов лечения, что подчёркивает необходимость интенсивного мониторинга в первые месяцы терапии.

Эффективность ИКТИ в нашей когорте может быть выше из-за таких факторов как более благоприятный исходный статус (ECOG 0–1 у большинства); применение ИТ не только в поздних линиях, но и в 1-й линии; более качественного контроля токсичности и индивидуализации терапии; более длительное наблюдение и меньшей выборки, что усилило эффект от «длительных ответчиков».

Результаты анализа Кокса позволили выделить ряд показателей, ассоциированных с исходами терапии. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза по ОВ и ВБП явились высокое нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) и повышенное количество моноцитов, тогда как более высокий уровень гемоглобина ассоциировался с лучшей ВБП. Эти данные согласуются с концепцией, что системное воспаление и анемия отражают неблагоприятное состояние опухолевого микроокружения и сниженную эффективность ИТ [294].

Интересным представляется выявленное влияние тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения (ТЛО) на риск прогрессирования: его снижение ассоциировалось с более благоприятным течением заболевания, что также подтверждает роль воспалительных индексов как доступных биомаркёров ответа на ИКТИ.

Проведённые нами ROC-анализы показали, что низкий уровень гемоглобина (<107–118 г/л) предсказывает развитие усталости, гематологической и нефрологической токсичности; уровень общего белка >76,4 г/л ассоциирован с риском иммуноопосредованного гепатита.

Таким образом, простые лабораторные показатели, доступные в рутинной клинической практике, могут быть использованы для стратификации риска иоНЯ и персонализации тактики ведения пациенток с метастатическим РШМ.

В целом, наши результаты подтверждают эффективность и хорошую переносимость ИКТИ у пациенток с метастатическим РШМ в реальной практике, при этом показатели выживаемости занимают промежуточное положение между

данными РКИ и другими выборками реальной клинической практики. Выявленные прогностические факторы могут иметь практическую ценность для персонализации лечения.

Таким образом, более высокая эффективность проведенного исследования объясняется благоприятным отбором пациенток, ранним применением терапии, более тщательным контролем лечения, особенностями молекулярного профиля и длительным наблюдением**.**

Результаты исследования подтверждают целесообразность применения ИКТИ у предлеченных пациенток с метастатическим РШМ, а также подчёркивают необходимость внедрения системного мониторинга лабораторных индексов (гемоглобин, НЛО, ТЛО, моноциты, общий белок) как доступных предикторов эффективности и безопасности терапии, что может способствовать более точному отбору пациенток и повышению качества оказания медицинской помощи.

Несмотря на то, что терапия ИКТИ демонстрирует значительные клинические преимущества у лиц с различными типами онкологических заболеваний, только у 20–30% пациентов наблюдался клинический ответ, а у большинства пациентов клиническая польза от препаратов отсутствовала или была ограниченной [366]. Эти доказательства указывают на важность идентификации биомаркеров для прогнозирования клинической пользы препаратов для пациента и риска иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), что будет способствовать улучшению профиля безопасности препаратов и снижению затрат на лечение [366].

Влияние саркопении на эффективность иммунотерапии

Саркопения - патология скелетных мышц, характеризующаяся снижением мышечной силы и количества мышечной ткани [429].

В проведенном нами исследовании, пациенты с саркопенией, оцененной по критериям Prado (17,4% и 28,1%, соответственно; $p<0,05$) и ИМТ (17,3% и 27,6%,

соответственнож p<0,05), достигали объективного ответа статистически значимо реже, по сравнению с пациентами без саркопении. Кроме того, было выявлено, что медиана выживаемости была выше у пациентов без саркопении по сравнению с пациентами с саркопенией как по критериям Prado (14,35 и 12,13 мес, соответственно; p<0,05), так и по ИМТ (13,84 и 12,26 мес, соответственно; p>0,05). У пациентов без саркопении медиана времени до прогрессирования по критериям Prado (12,99 и 10,51 мес соответственно; p=0,024) и ИМТ (12,72 и 10,59 мес соответственно; p=0,313) была значимо выше по сравнению с пациентами с саркопенией. Различий по частоте иоНЯ как 1-2 ст., так и 3-4 ст. у пациентов с и без саркопении выявлено не было (p>0,05).

Таким образом, прогностическая ценность саркопении при терапии ИКТИ требует дальнейшего уточнения.

Влияние нейтрофильно-лимфоцитарного отношения на эффективность иммунотерапии

В различных исследованиях было продемонстрировано, что НЛО имеет высокую прогностическую ценность у пациентов со злокачественными новообразованиями независимо от этиологии, стадии заболевания и тактики лечения [294]. Однако тесная связь между НЛО и специфическими иммунными маркерами, отражающими активацию иммунной системы, может свидетельствовать о том, что НЛО высокоточен в прогнозировании выживаемости пациентов, получающих иммунотерапию. При оценке других биомаркеров ответа на терапию ИКТИ, таких как экспрессия PD-L1, TMB и количество опухоль-ассоциированных иммунных клеток (например, плотность TIL), оценка НЛО может позволить дополнительно стратифицировать пациентов с точки зрения клинической пользы терапии ИКТИ, не увеличивая при этом затраты на лечение и не усложняя процедуру оценки [294]. Примечательно, что доказательства, подтверждающие прогностическую ценность НЛО, довольно невелики.

В нашем исследовании было выявлено, что у пациентов со злокачественными новообразованиями различной этиологии с уровнем НЛО≥3 статистически значимо чаще на фоне ИТ наблюдалось прогрессирование заболевания (27,5% и 14,6%, соответственно; p=0,015) и иоНЯ 3-4 ст. (7,5% и 1,5%, соответственно; p=0,043) по сравнению с пациентами с уровнем НЛО<3.

Поскольку в работе P.F. Ferrucci с соавт. (2016) повышенное исходное соотношение уровня нейтрофилов и лимфоцитов (НЛО) и абсолютное количество нейтрофилов значимо коррелировали с негативными результатами иммунотерапии, было предложено использовать данный индекс в качестве биомаркера для стратификации групп риска [113]. Нейтрофилы являются основными компонентами воспалительного инфильтрата [182]. В исследовании A. Pavan с соавт. (2019) низкое НЛО и низкое соотношение количества тромбоцитов к лимфоцитам на исходном уровне были подтверждены как независимые прогностические маркеры развития токсичности, связанной с приемом ИКТИ [352]. Кроме того, ранние изменения в В-клетках, вызванные комбинированным лечением ИКТИ, были предикторами более высоких показателей токсичности, ассоциированной с терапией ИКТИ [170]. В совокупности эти результаты позволяют предположить потенциальную прогностическую роль клеток циркулирующей крови в качестве маркеров развития токсичности, связанной с приемом ИКТИ, у определенной категории пациентов, которых легко выявить в рутинной клинической практике.

Таким образом, учитывая высокую доступность метода оценки НЛО и последовательные результаты, показывающие его надежность в определении прогноза пациентов с различными типами опухолей, о чем сообщается в литературе, оценка НЛО или его достоверных производных показателей, таких как dНЛО и LIPI, должны служить прогностическим инструментом в рутинной клинической практике.

Токсичность

Одним из недостатков терапии онкологических заболеваний с использованием ИКТИ является тот факт, что распространенная активация Т-клеток может привести к образованию аутореактивных Т-клеток, способных нацеливаться на аутоантигены и ткани хозяина. Эти аберрантные реакции приводят к развитию иоНЯ, которые могут поражать практически любую систему органов, хотя чаще всего в них вовлекаются кожа, щитовидная железа, толстая кишка и легкие [246].

Хотя общие механизмы иоНЯ хорошо известны (блокирование контрольных точек иммунитета приводит к активации Т-клеток), остаются неясными причины, по которым у некоторых пациентов возникают органоспецифические иоНЯ или же нежелательные явления, могущие вовлекать несколько систем органов. Предполагаемые механизмы токсичности включают нацеливание Т-клеток на общие для опухоли и для воспаленной ткани антигены [95, 65], ранее существовавшие аутоантитела [363, 108] и микробные факторы (в частности, может происходить перекрестно-реактивный ответ Т-клеток памяти на патоген, которым организм человека был ранее инфицирован), вызывая воспаление, которое еще больше усугубляется терапией ИКТИ [65, 237]. Прямое воздействие Т-клеток на ткани, а также выработка аутоантител могут сопровождаться токсическими явлениями [367].

Токсические реакции могут возникнуть в любой момент во время терапии (даже в течение 6 месяцев после прекращения лечения), но пик приходится на период от 1 до 12 недель после начала лечения [35]. Кроме того, существуют исследования об отсроченной токсичности, которая возникает через 3 мес после отмены ИТ [161]. Тяжелая иммунозависимая токсичность возникает примерно у 20% пациентов, принимающих анти-PD-1 препараты и до 15% при использовании анти-PD-L1 [367]. Аналогичным образом, иоНЯ легкой степени выраженности возникают почти у всех пациентов, получающих комбинированную терапию, в отличие от 60–70% пациентов, получающих монотерапию анти-PD-1/PD-L1

препараты, у них частота иоНЯ колеблется на уровне 60–70%. Классификация этих явлений основана на Критериях клинических исследований нежелательных явлений (CTCAE), инструменте, предназначенном для стандартизации и классификации нежелательных явлений в клинических исследованиях [18].

В проведенном нами исследовании у пациентов с метастатической меланомой на фоне ИТ частота ИоНЯ 3-4 ст. составила 3,1%, а при адъювантной ИТ - 2,3%. При проведении ROC-анализа было установлено, что факторами, повышающими риск развития ИоНЯ, являются возраст старше 64,5 лет, уровень нейтрофилов ниже 3,7%, лейкоцитов ниже 6,31*10^9/л, АСТ выше 32,5 ЕД/л и креатинина ниже 80,37 ЕД/л. У пациентов с опухолями ЖКТ частота иоНЯ 3-4 ст. составила 4,2% (аденокарцинома желудка – 0%, КРР – 7,1%, рак печени – 4,8%), а факторами, повышающими риск их развития ИоНЯ, оказались уровни гемоглобина больше 135 г/л, креатинина ниже 80,37 ЕД/л, мочевины ниже 5,43 ммоль/л, нейтрофилов выше $3,74*10^9$ г/л, общего белка выше 69,79 ЕД/л. Частота иоНЯ 3-4 ст. у пациентов с мелкоклеточным и немелкоклеточным раком легкого составила 9,1% и 2,02%, соответственно. Среди факторов, повышающих риск развития иоНЯ при НМРЛ, были определены возраст старше 66,5 лет, а также уровни общего белка ниже 71,97 г/л и альбумина ниже 39,07 г/л. У пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого частотой иоНЯ 3-4 ст. составила 1,6% и 2,6%, а при раке шейки матки - 11,3%. Факторами, повышающими риск развития ИоНЯ при раке шейки матки, были уровни гемоглобина ниже 105,5 г/л, а также общего белка выше 76,4 г/л [44, 43].

Общий анализ крови является основным и рутинным обследованием для госпитализированных пациентов со злокачественными опухолями. В исследовании Y. Fujisawa с соавт. (2017) после одномерного и многомерного анализа данных общего анализа крови пациентов с меланомой повышенное количество лейкоцитов и снижение относительного количества лимфоцитов оказались независимыми факторами, связанными иоНЯ со стороны легких и ЖКТ [202]. Авторы другого исследования предположили, что исходное абсолютное количество эозинофилов >240/мкл или относительное количество эозинофилов может быть полезным

биомаркером для прогнозирования эндокринной токсичности, связанной с PD-1 [146]. Кроме того, в исследовании R. Tanaka с соавт. (2017) наблюдалась обильная нейтрофильная инфильтрация кожи у одного из пациентов с псориазоформным дерматитом, ассоциированным с приемом ниволумаба [435]. Выявлено, что эти факторы могут быть сигналом для возникновения токсичности, ассоциированной с PD-1.

Нежелательные явления легкой степени (1-я степень по CTCAE) мы лечили симптоматически (например, местными ГКС средней и высокой активности при зудящей сыпи) при этом продолжали терапию ИКТИ, так же, как и при иоНЯ умеренной степени тяжести (2-я степень по CTCAE). При стойких умеренных, тяжелых или опасных для жизни нежелательных явлениях (2–4 степени по шкале CTCAE) пациенты продолжали курс ИКТИ, им вводили преднизолон в дозе 1–2 мг/кг или эквивалентный препарат. Стойкие фармакокинетические и фармакодинамические свойства ИКТИ (сохраняющиеся от недель до месяцев) приводят к тому, что тяжелые иоНЯ должны лечиться стероидами и, возможно, другими иммуномодуляторами, а не просто прекращением приема иммунопрепарата. Рефрактерные к стероидам иоНЯ можно лечить специфическими иммунодепрессантами (например, инфликсимаб при колите и микофенолата мофетил при гепатите). Хотя обычно иоНЯ можно контролировать с помощью стандартных алгоритмов лечения, некоторые из них становятся хроническими, а иногда даже фатальными [185].

Следует отметить, что поскольку существует недостаточно доказательств высокого уровня для методов лечения ИКТИ-опосредованной токсичности, большинство рекомендаций основано на мнении экспертов, ретроспективных сериях и неофициальных данных, а не на рандомизированных проспективных клинических исследованиях [265, 266]. Мониторинг иоНЯ является критически важным компонентом терапии ИКТИ. Кроме того, оценка сатурации может помочь диагностировать пневмонит. При каждом посещении врача пациентам проводилась тщательная проверка специфических симптомов и осмотр, при этом особое внимание уделяется ЖКТ, коже и органам дыхания.

Используя данные, полученные при обследовании и лечении всей выборки пациентов, с использованием метода логистической регрессии нами была разработано 3 прогностических модели.

Первая прогностическая модель позволяет оценить вероятность достижения ОО при проведении ИТ с использованием ИКТИ у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей. В полученную модель вошли такие показатели как возраст пациентов, статус ECOG и ИМТ. В соответствии с моделью, специфичность и чувствительность которой составили 60,7% и 50,1%, соответственно, вероятность достижения ОО увеличивалась у пациентов более молодого возраста, с меньшим статус ECOG и большим ИМТ.

Вторая разработанная нами прогностическая модель была посвящена оценке вероятности летального исхода у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей при использовании ИКТИ. Факторами, которые влияли на вероятность летального исхода оказались возраст пациентов, статус ECOG, ИМТ, пол и наличие мутации в гене BRAF. В соответствии с данной моделью, вероятность летального исхода увеличивается у женщин, а также у пациентов более молодого возраста, с большим статусом ECOG, меньшим ИМТ, наличием мутаций в гене BRAF. Чувствительность разработанной модели составила 64%, а специфичность 51,5%.

Третья модель была разработана нами с целью оценки вероятности развития иоНЯ 3-4 ст. у пациентов с различными локализациями злокачественных опухолей при использовании ИКТИ, которая увеличивалась у лиц более молодого возраста, с большим статусом ECOG, с меньшим ИМТ, наличием сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, аритмии и т.д.). Чувствительность и специфичность данной модели составили 75,0% и 65,3%, соответственно.

Роль искусственного интеллекта в прогнозировании эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета

Алгоритмы ИИ получили значительную поддержку в медицинских приложениях благодаря своей способности анализировать огромные объемы данных, выявлять сложные закономерности и делать точные прогнозы. Эти методы были использованы в различных областях, таких как анализ данных медицинской визуализации, диагностика заболеваний, поиск подходящих лекарственных препаратов и персонализация лечения [438]. В онкологии подходы с применением ИС используются для обнаружения, сегментации и стадирования опухолей, а также для прогнозирования результатов лечения и выживаемости [263]. Применение методов ИИ и МО в онкологии широко изучается, особенно в сфере персонифицированной медицины. Эти алгоритмы используются для анализа мультиомных данных, включая геномные, транскриптомные и протеомные, с целью выявления биомаркеров, путей развития и прогрессирования опухолей и определения реакции пациентов на терапию [247]. Кроме того, модели ИС были разработаны для интеграции клинических, молекулярных и визуализационных данных, что позволяет разрабатывать более персонализированные и адаптированные стратегии лечения.

Однако важно помнить о том, что перевод моделей ИС из исследовательских условий в клиническую практику имеет ряд значительных проблем. Необходимо решить вопросы, связанные с одобрением регулирующих органов, конфиденциальностью данных и безопасностью, а также с интеграцией этих моделей в существующие системы здравоохранения и клиническую практику. Кроме того, обеспечение обобщаемости и надежности моделей ИС для различных групп пациентов и медицинских учреждений имеет решающее значение в их успешной реализации. Внедрение систем ИС в здравоохранении поднимает этические проблемы, связанные с конфиденциальностью данных, алгоритмической предвзятостью и потенциалом сохранения или усиления существующих различий в доступности и качестве здравоохранения [442]. Крайне важно решить эти

этические проблемы и разработать надежные условия для ответственной разработки и внедрения технологий ИС в клинических условиях. Поскольку методы ИС продолжают развиваться, новые алгоритмы могут обеспечить улучшение прогностической производительности и интерпретируемости. Например, достижения в таких областях, как федеративное, трансферное и многозадачное обучение, могут обеспечить более эффективную разработку и внедрение моделей ИС в различные системы здравоохранения и для различных групп пациентов [251].

Кроме того, интеграция причинно-следственных связей и методов объяснимого ИИ (eXplainable Artificial Intelligence, XAI) может повысить прозрачность и надежность моделей ИС в принятии клинических решений. Хотя модели ИС показали многообещающие результаты в прогнозировании ответа на иммунотерапию, их интеграция с традиционными биомаркерами, такими как экспрессия PD-L1, TMB и TIL, может потенциально повысить их прогностическую точность и клиническую значимость. Конечная цель использования ИС в онкологии — это обеспечение реальной персонализированной медицины, где решения о лечении подбираются индивидуально для каждого пациента на основе его уникальных молекулярных, клинических и визуальных профилей [89]. Интегрируя различные источники данных и используя прогностическую силу алгоритмов ИС, можно будет определить группы пациентов, которые с наибольшей вероятностью отреагируют на определенные иммунотерапевтические препараты или комбинированные методы лечения, тем самым максимизируя терапевтические преимущества и минимизируя частоту иоНЯ. Успешное внедрение моделей ИС в клиническую практику может значительно повысить эффективность лечения пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих иммунотерапию, в том числе ИКТИ. Эти модели могут помочь в стратификации и отборе пациентов для иммунотерапии, потенциально улучшая результаты лечения, а также снижая частоту иоНЯ и расходы на здравоохранение, связанные с неэффективным лечением. Этот подход соответствует сдвигу парадигмы в сторону персонифицированной онкологии, в которой стратегии лечения динамически

адаптируются в режиме реального времени на основе данных пациента и моделей ответа. Однако важно отметить, что внедрение технологий ИС в клиническую практику должно сопровождаться надежной валидацией, а также нормативным надзором. Более того, специалисты здравоохранения должны получать надлежащую подготовку и образование для обеспечения эффективного использования этих технологий.

В проведенном нами исследовании с помощью МО изучалось влияние клинических факторов на эффективность и безопасность иммунотерапии ИКТИ у пациентов со злокачественными новообразованиями, что подчеркивает потенциал МО в прогнозировании результатов лечения. Результаты исследования способствуют детальному пониманию факторов, способствующих развитию ОТ, КЗ, прогрессирования и иоНЯ3-4 ст., предлагая пути для более целенаправленной диагностики и разработки стратегий профилактики.

В непрерывных приложениях (Continuous Apps) в режиме реального времени методы ИИ предлагают немедленную и динамическую поддержку принятия решений, позволяя своевременно выявлять риски и проводить упреждающие вмешательства. Модели МО непрерывно анализируют данные, адаптируются к изменяющимся обстоятельствам и в режиме реального времени предоставляют рекомендации для повышения эффективности онкологической помощи. С другой стороны, методы МО также могут служить мощными инструментами для разработки алгоритмов принятия решений, которые используются статичным образом. Обучаясь на больших наборах данных, модели МО фиксируют сложные закономерности и взаимосвязи, предлагая ценные идеи и прогнозы для дальнейшего принятия решений. Практическое включение результатов МО в доступные инструменты принятия решений имеет важное значение в клинической практике. Удобные интерфейсы и инструменты визуализации могут представлять выходные данные модели в понятной форме. Сотрудничество между экспертами по МО и специалистами в области здравоохранения обеспечивает разработку удобных для пользователя инструментов поддержки принятия решений, которые соответствуют клиническим потребностям и рабочим процессам.

Предлагаемый подход имеет ряд преимуществ и возможностей для поддержки принятия решений в онкологии. Одним из ключевых преимуществ является высокая прогностическая эффективность, достигаемая моделями, построенными на основе МО. Эта точность обеспечивает ценную поддержку для врачей. Благодаря точным прогнозам специалисты могут принимать обоснованные решения, что приводит к улучшению результатов лечения пациентов и оптимизации распределения ресурсов.

Еще одним преимуществом является интерпретируемость прогнозов модели. Этот аспект повышает обоснованность результатов и доверие специалистов, делая технологию пригодной для практического использования. Понимая обоснование прогнозов, специалисты могут получить более глубокое представление о факторах, влияющих на конкретные результаты. Такая прозрачность способствует доверию к подобным моделям и облегчает их внедрение в клиническую практику. Структурированная и интерпретируемая природа структуры прогностического моделирования также позволяет вносить дальнейшие улучшения в модель. Исследователи могут разрабатывать еще более гибкие и интерпретируемые алгоритмы, расширяя применимость подхода к различным ситуациям и профилям пациентов. Кроме того, интеграция специфичных для предметной области знаний в модели повышает их эффективность и актуальность в персонифицированной онкологии. В целом, результаты, полученные в ходе этого исследования, являются многообещающими; в частности, они способствуют общему развитию подхода на основе моделей с высокой прогностической эффективностью и четкой интерпретируемостью.

Разработка персонализированного подхода к ведению пациентов, получающих иммунотерапию

В ходе проведенного нами исследования был создан «Калькулятор риска развития токсичности 3–4 степени» — инструмент, позволяющий на этапе

планирования лечения прогнозировать вероятность возникновения тяжелых иоНЯ у пациентов с различными нозологическими формами.

Принципиальной особенностью разработанного калькулятора стал отбор предикторов исключительно из анамнестических и исходных клинико-лабораторных параметров, доступных до начала терапии. Использование методов искусственного интеллекта позволило выделить 10 наиболее значимых признаков, включающих демографические характеристики (возраст), антропометрические показатели (индекс скелетной мускулатуры), лабораторные маркеры (гемоглобин, креатинин, Т4, лимфоцитарно-моноцитарное отношение), молекулярно-генетические особенности (мутации K-RAS/N-RAS), а также параметры, связанные с тактикой лечения (препарат, схема, линия терапии). Такой многокомпонентный подход позволяет обеспечить комплексную оценку индивидуального профиля пациента.

Результатом работы калькулятора является не только количественная вероятность оценки тяжелой токсичности с четкой стратификацией на категории низкого (<0,10), умеренного (0,10–0,25) и высокого (≥0,25) риска, но и наглядная визуализация в виде 95% ДИ и пиктограммы, демонстрирующей ожидаемое число случаев токсичности среди 100 аналогичных пациентов. Такое представление облегчает интерпретацию результатов и принятие решений в клинической практике.

На основе разработанного калькулятора нами предложен алгоритм персонализированного ведения пациентов, который предусматривает дифференцированную программу мониторинга в зависимости от категории риска. При низком риске рекомендуется стандартное наблюдение, при умеренном — усиленный контроль с сокращением интервалов между лабораторными исследованиями и дополнительными осмотрами, при высоком — интенсивный мониторинг с максимальной частотой обследований. Такой подход позволит своевременно выявлять ранние признаки токсичности и предотвращать развитие тяжелых, угрожающих жизни осложнений, не подвергая избыточному наблюдению пациентов с низким риском.

Таким образом, внедрение разработанного «Калькулятора риска развития токсичности 3–4 степени» и алгоритма персонализированного мониторинга в реальную клиническую практику открывает возможности для оптимизации проведения ИТ, повышения ее безопасности и эффективности. Инструмент дает возможность реализовать принцип предиктивной медицины, когда тактика ведения пациента определяется не универсальными протоколами, а индивидуальным прогнозом, что особенно важно в условиях гетерогенности онкологической популяции и широкого спектра потенциальных иоНЯ.

Клинический портрет пациента, получающего терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета

На основании проведённого анализа клинико-лабораторных и прогностических факторов эффективности и безопасности ИКТИ нами был сформирован клинический портрет пациента, наиболее характерного для современной реальной клинической практики.

Типичный пациент, получающий ИКТИ, — это больной со злокачественным новообразованием различной локализации (меланома кожи, опухоли желудочно-кишечного тракта, рак лёгкого, почки, шейки матки), находящийся на этапе системного противоопухолевого лечения. Как правило, терапия проводится в первой или последующих линиях, в зависимости от нозологии и молекулярно-генетических характеристик опухоли.

Клинически пациент характеризуется удовлетворительным общим состоянием (ECOG 0–1), отсутствием выраженной соматической декомпенсации и сохранным функциональным резервом. Возрастной профиль варьирует, однако более молодые пациенты демонстрируют большую вероятность достижения ОО на терапию.

Существенное значение имеет метаболический статус: пациенты с умеренно повышенным индексом массы тела характеризуются более высокой вероятностью ответа на лечение, тогда как низкий ИМТ ассоциирован с повышенным риском

развития иоНЯ. Наличие саркопении является неблагоприятным фактором, снижающим эффективность терапии.

Иммуновоспалительный статус пациента играет ключевую роль: благоприятным является низкое НЛО (<3), отражающее более сохранный противоопухолевый иммунный ответ. Лабораторный профиль включает относительно сохранные уровни гемоглобина, креатинина и других биохимических показателей.

С точки зрения опухолевых характеристик, пациент может иметь различные молекулярно-генетические особенности, включая мутации (например, KRAS/NRAS), а также различный уровень иммуногенности опухоли, что влияет на чувствительность к ИКТИ.

Таким образом, типичный пациент, получающий ИКТИ, представляет собой клинически стабильного больного с сохранным функциональным резервом, у которого иммунная система способна реализовать противоопухолевый ответ при активации лекарственными препаратами.

Портрет пациента с высокой вероятностью ответа на иммунотерапию

Пациент 55–65 лет, ECOG 0–1, с умеренно повышенным индексом массы тела (25–30 кг/м²), без признаков саркопении. Иммуновоспалительные показатели благоприятные (НЛО <3). Лабораторные параметры без значимых отклонений.

Терапия проводится в ранней линии. Пациент характеризуется высокой вероятностью достижения ОО и длительного контроля заболевания.

Портрет пациента с повышенным риском токсичности на фоне ингибиторов контрольных точек иммунитета

Пациент более молодого возраста, с признаками снижения нутритивного статуса (низкий ИМТ), возможной саркопенией, а также неблагоприятными иммуновоспалительными показателями (повышенное НЛО).

Функциональный статус может быть пограничным (ECOG ≥1). Лабораторные показатели варьируют, возможны отклонения, отражающие системное воспаление или снижение резервов организма.

Данный профиль ассоциирован с повышенным риском развития иоНЯ 3–4 ст. и требует более тщательного мониторинга и индивидуализации терапии.

Цифровой портрет пациента: интеграция в модель прогнозирования токсичности

Разработанный в рамках исследования «Калькулятор риска развития токсичности 3–4 степени» формализует клинический портрет пациента на основе 10 ключевых параметров, включающих демографические, клинические, лабораторные и молекулярно-генетические характеристики.

Используемые параметры (возраст, схема и линия терапии, лабораторные показатели, индекс скелетной мускулатуры, иммунологические соотношения и др.) позволяют количественно оценить индивидуальный риск развития тяжёлых иоНЯ с последующей стратификацией пациентов на группы низкого, умеренного и высокого риска.

Таким образом, переход от описательного клинического портрета к его цифровой модели обеспечивает возможность практической реализации персонализированного подхода к назначению ИТ и повышает безопасность её применения в реальной клинической практике.

Сформированный клинический портрет пациента, получающего ИКТИ, отражает современное понимание взаимодействия клинических, иммунологических и метаболических факторов, определяющих эффективность и безопасность ИТ.

Выделение типичных профилей пациентов и их формализация в виде прогностических моделей позволяет перейти от эмпирического подхода к персонализированному выбору терапии, что является ключевым направлением развития современной онкологии.

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

В заключении следует подчеркнуть, что 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в рамках проведенного нами исследования был проведен комплексный анализ эффективности и безопасности применения ИКТИ у пациентов со злокачественными опухолями различного гистогенеза в реальной клинической практике. На основании полученных результатов были сформулированы и обоснованы основные принципы персонализированного подхода к терапии ИКТИ, а также разработаны практические инструменты для прогнозирования эффективности лечения и риска развития тяжелых иоНЯ.

В ходе исследования был обобщен уникальный опыт лечения 1009 пациентов с меланомой кожи, опухолями ЖКТ (раком желудка, толстой кишки и печени), НМРЛ и МРК, ПКР и РШМ. Продемонстрировано, что эффективность ИКТИ существенно различается в зависимости от локализации опухоли. Наиболее высокие показатели ОО и КЗ были достигнуты при раке толстой кишки, ПКР и метастатической меланоме. В то же время при раке печени и раке желудка эффективность оказалась значительно ниже, что требует дальнейшего изучения механизмов резистентности к ИТ у данной категории пациентов.

Значительное внимание в работе было уделено изучению предикторов эффективности ИКТИ. Установлено, что прогностическими факторами достижения ОО являются более молодой возраст, более высокий ИМТ и более низкий функциональный статус ECOG. При НМРЛ была разработана оригинальная экспрессионная генная сигнатура, состоящая из шести генов (CD3D, CD3G, NCAM1, CXCL9, CXCL11, CXCR3), которая продемонстрировала высокую точность прогнозирования ОО. Кроме того, показано, что наличие саркопении на момент начала лечения в 1,6 раза снижает вероятность достижения ОО и ухудшает показатели общей выживаемости, что диктует необходимость оценки мышечной массы у пациентов перед началом ИТ.

Анализ спектра и частоты иоНЯ показал, что токсичность 1–2 ст. развивается у подавляющего большинства пациентов (77,8–100%), тогда как тяжелые иоНЯ 3–4 ст. встречаются относительно редко – не более чем в 9,1% случаев в зависимости

от локализации опухоли. Выявлен ряд клинико-лабораторных предикторов развития токсичности различных органов и систем, включая возраст, ИМТ, исходные уровни гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, креатинина, общего белка и альбумина, что позволяет формировать группы повышенного риска для целенаправленного мониторинга.

Отдельного внимания заслуживает изучение феномена псевдопрогрессирования, который был зарегистрирован с частотой от 0 до 11,9% при различных локализациях опухолей. Продемонстрировано, что адекватная диагностика псевдопрогрессирования с помощью повторной оценки эффективности лечения позволяет избежать необоснованной отмены ИТ у пациентов, которые впоследствии достигают ОО или длительной стабилизации заболевания.

С применением методов ИИ были разработаны прогностические модели, позволяющие оценивать вероятность достижения ОО, контроля над заболеванием и развития тяжелой токсичности. Наиболее значимыми предикторами для всех моделей явились ИМТ, возраст, уровни креатинина, тромбоцитов и гемоглобина. На основании собранной базы данных был создан «Калькулятор риска развития токсичности 3–4 степени» для пациентов с злокачественными новообразованиями различной локализации, получающих ИКТИ. Использование данного калькулятора позволяет распределить пациентов на три категории риска (низкий, умеренный, высокий) и назначить персонализированную программу мониторинга с соответствующей частотой клинических осмотров, лабораторных и инструментальных исследований. Разработанный на этой основе алгоритм персонализированного ведения пациентов со злокачественными новообразованиями может быть рекомендован для внедрения в реальную клиническую практику с целью оптимизации терапии ИКТИ, повышения ее эффективности и снижения частоты тяжелых осложнений.

Вместе с тем, несмотря на полученные значимые результаты, многие вопросы остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Перспективными направлениями будущих исследований представляются продолжение накопления

данных об эффективности и безопасности ИКТИ; дальнейшее совершенствование прогностических моделей с включением дополнительных клинических, лабораторных и молекулярно-генетических предикторов; валидация разработанных моделей и калькулятора риска в независимых выборках; изучение роли различных биомаркеров в персонализации ИТ; исследование оптимальной продолжительности ИТ и разработка критериев безопасного прекращения лечения у пациентов с длительным ответом; а также оценка возможности применения технологий ИИ для динамического мониторинга пациентов в процессе лечения. Решение этих задач позволит в еще большей степени персонализировать подход к назначению ИКТИ и максимально эффективно использовать потенциал ИТ в лечении онкологических заболеваний.

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%), почечено-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 $6,3x10^9$/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, гипопротеинемия (<72 г/л) приводит к развитию гастроинтестинальной токсичности при НМРЛ. Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥25 кг/м²) обусловливают 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 гематологичсеких 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 гематологичсеких 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 ингибиторами контрольных точек иммунитета у пациентов со злокачественными опухолями.

7. Разработанный калькулятор токсичности рекомендовано использовать для персонализированной оценки риска развития иммуноопосредованных

нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета, с целью своевременной коррекции режима наблюдения и профилактики тяжелых осложнений.

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-кищечный 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 – комъютерная 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

MAPK - mitogen activated protein kinase - митоген-активируемая протеинкиназа

MHC – 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 нагрузка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алымов, Ю.В. Пембролизумаб в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи: клинические исследования и реальная практика/ Ю.В. Алымов, И.С. Романов, А.В. Игнатова // Опухоли головы и шеи. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 35–43.

2. Атезолизумаб и бевацизумаб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака с неблагоприятными факторами и опухолевым тромбозом / И.А. Джанян, М.Н. Хагажеева, В.В. Бредер [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 11. – С. 10–17.

3. Гилязова, Г.Р. Поиск маркеров эффективности и безопасности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета при почечноклеточном раке / Г.Р. Гилязова, А.В. Самородов, Л.В. Старцева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2022. – № S5. – С. 799–803.

4. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей / В.Ф. Семиглазов, А.И. Целуйко, И.А. Балдуева [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 4. – С. 248–257.

5. Иммунотерапия метастатической меланомы. Опыт шестилетнего наблюдения / Н.В. Жукова, Н.Ю. Антимоник, Р.В. Орлова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 17. – С. 18–21.

6. Ингибиторы контрольных точек иммунитета в первой или второй линии лечения у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого: общая выживаемость в реальной клинической практике/ Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, В.В. Бредер [и др.] // Медицинский совет. - 2024. - Т.18. - №10. - С. 132-137.

7. Клиническое значение легочного иммунного прогностического индекса и его модификации у пациентов с метастатическим НМРЛ, получающих иммунотерапию/ Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, К.А. Саранцева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2023. - №22(2). – С. 56–64.

8. Ключевые компоненты сигнального пути контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 в сыворотке крови при опухолях костей / Н.Е. Кушлинский, А.А. Алферов, Ю.С. Тимофеев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170. – № 7. – С. 79–83.

9. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба при лечении пациентов метастатическим раком почки и факторами неблагоприятного прогноза: опыт клиник города Москвы / И. А. Покатаев, Д. Л. Строяковский, М. Ю. Федянин [и др.] // Современная онкология. – 2024. – Т. 26. – № 3. – С. 367–373.

10. Конституциональные особенности онкологических пациентов как предиктор эффективности иммунотерапии / В.Н. Дмитриев, В.К. Лядов, М.А. Лядова, А.В. Шаманов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 57–64.

11. Крамчанинов, М.М. История иммунотерапии злокачественных опухолей / М.М. Крамчанинов, В.М. Моисеенко // Практическая онкология. – 2023. – Т. 24. – № 2. – С. 145–164.

12. Куликов, А.Ю. Анализ относительной ценности применения лекарственного препарата ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой кожи / А.Ю. Куликов, А.Р. Скрипник // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2016. – Т. 4. – № 4. – С. 121–127.

13. Лядова, М.А. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы / М.А. Лядова, В.К. Лядов // Современная Онкология. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 319–326.

14. Лядова, М.А. Иммунотерапия пожилых пациентов / М.А. Лядова, В.К. Лядов // Медицинский Совет. – 2021. – № 9. – С. 26–32.

15. Лядова, М.А. Клинический случай осложнения иммунотерапии – энцефалит / М.А. Лядова, О.А. Кучевская, Е.А. Куликова // Современная онкология. – 2023. – Т. 25. – № 1. – С. 140–144.

16. Лядова, М.А. Клинический случай применения пембролизумаба у пациентки с метастатическим раком шейки матки в поздних линиях лекарственной

терапии / М.А. Лядова, О.А. Пардабекова, Н.Б. Вихрова // Онкогинекология. – 2020. – Т. 4. – № 36. – С. 11–19.

17. Лядова, М.А. Комбинированная иммунотерапия колоректального рака у молодой пациентки с микросаттелитной нестабильностью / М.А. Лядова, Т.А. Нерсесова, М.Ю. Федянин // Медицинский алфавит. – 2021. – № 10. – С. 16–21.

18. Лядова, М.А. Развитие некроза фаланг пальцев рук при назначении ингибиторов иммунных контрольных точек у пациента с лимфомой Ходжкина / М.А. Лядова, А.Ю. Герус, В.К. Лядов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – Т. 10. – № 2. – С. 50–54.

19. Мкртумян, А.М. Распространенность, возможные механизмы развития и предикторы эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений / А.М. Мкртумян, Г.П. Генс, А.А. Кожевников // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 41. – С. 38–45.

20. Ниволумаб - ингибитор рецептора программированной смерти-1: роль в лечении злокачественных опухолей/ М.Д. Тер-Ованесов, М.Ю. Кукош, И.В. Пименов [и др.] // Медицинский алфавит. - 2017. - Т. 1. - № 16 (313). - С. 23-28.

21. Ниволумаб в реальной клинической практике / М.А. Лядова, О.А. Пардабекова, Р.Р. Шакиров [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2019. – Т. 6. – № 4. – С. 84–91.

22. Ниволумаб с ипилимумабом в лечении рефрактерного гепатоцеллюлярного рака / М.Н. Хагажеева, И.А. Джанян, В.В. Бредер, К.К. Лактионов // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 9. – С. 157–162.

23. Оганесян, Л.В. Новое в иммунотерапии метастатической меланомы. Пролголимаб в клинической практике (собственный опыт) / Л.В. Оганесян, Н.С. Карнаухов, П.С. Феоктистова // Современная Онкология. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 325–328.

24. Огнерубов, Н.А. Атезолизумаб в 1-й линии метастатического немелкоклеточного рака легкого. Клинический опыт применения / Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова // Современная онкология. – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 50–60.

25. Опыт применения атезолизумаба в комбинированной терапии мелкоклеточного рака легкого. Анализ собственных данных / С.В. Гамаюнов, М.М. Шегурова, Е.Г. Овчинникова [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 36–40.

26. Опыт применения ниволумаба у российских пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в рамках программы расширенного доступа. Подгрупповой анализ корреляции экспрессионных маркеров и эффективности терапии ниволумабом / Н.В. Карпова, М.В. Иванов, В.А. Милейко [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. – № 3. – С. 23–35.

27. Основные компоненты сигнального пути контрольной точки иммунитета PD-1/ PD-L1 в плазме крови больных раком и доброкачественными опухолями яичников: клинико-морфологические корреляции/ Н.Е. Кушлинский, Е.С. Герштейн, Д.О. Уткин [и др.]// Акушерство и гинекология. - 2020. - № 6. - С. 80-88.

28. Оценка эффективности неоадъювантной иммунотерапии пролголимабом в лечении больных меланомой кожи III стадии/ Д.О. Юрлов, С.А. Проценко, А.В. Новик [и др.] // Вопросы онкологии. - 2022. - Т. 68. - № 3S. - С. 100-102.

29. Пеганова, Е.В. Собственный опыт применения препарата атезолизумаб у пациентов с распространенным мелкоклеточным раком легкого / Е.В. Пеганова, С.Б. Белоногов, П.В. Нестеров // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2023. – Т. 12. – № 6. – С. 63–67.

30. Пембролизумаб в лечении пациентов с НМРЛ при метастатическом поражении головного мозга: клинический разбор / Ю.В. Вахабова, А.А. Коломейцева, Д.В. Калинин [и др.] // Фарматека. – 2019. – Т. 26. – № 12. – С. 100–106.

31. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями / С.А. Проценко, Н.Ю. Антимоник, М.Ф. Баллюзек [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12. – № 3S2-2. – С. 203–241.

32. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями/ С.А. Проценко, Н.Ю. Антимоник, М.Ф. Баллюзек [и др.]// Злокачественные опухоли. - 2022. - Т. 12. - № 3S2-2. - С. - 203-241.

33. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями/ С.А. Проценко, Н.Ю. Антимоник, М.Ф. Баллюзек [и др.]// Злокачественные опухоли. - 2021. - Т. 11. - № 3S2-2. - С. 187-223.

34. Предиктивные маркёры развития иммуноопосредованных нежелательных явлений / Н.В. Жукова, Р.В. Орлова, А.М. Малкова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № 1. – С. 29–33.

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

36. Промежуточные результаты наблюдательного исследования PERFECTION в популяции пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого / К.К. Лактионов, М.Ю. Федянин, Д.Л. Строяковский [и др.]// Современная онкология. – 2024. – Т. 26. – № 4. – С. 454–466.

37. Промежуточные результаты применения неоадъювантной иммунотерапии препаратом пролголимаб у пациентов с местнораспространенным MSI/dMMR колоректальным раком / А.А. Загидуллина, О.А. Кузнецова, М.Ю. Федянин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 19–28.

38. Проценко, С.А. Иммуноопосредованные нежелательные явления / С.А. Проценко, М.Ф. Баллюзек, Л.М. Берштейн // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – № 3S2-2. – С. 212–251.

39. Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у онкологических больных / М. А. Лядова, В. К. Лядов, О. А. Пардабекова [и др.] // Медицинский Совет. – 2021. – № 20. – С. 18–23.

40. Результаты применения иммунотерапевтических препаратов при немелкоклеточном раке легкого в реальной клинической практике / Ф.В.

Моисеенко, Н.М. Волков, Н.Х. Абдулоева [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 5–20.

41. Самойленко, И.В. Ипилимумаб в лечении метастатической меланомы / И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич, Л.В. Демидов // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 84–92.

42. Самойленко, И.В. Пембролизумаб в лечении метастатической меланомы / И.В. Самойленко, Л.В. Демидов // Медицинский совет. – 2017. – № 6. – С. 8–23.

43. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021612698. Программа персонифицированной иммунотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы - программа для ЭВМ № 2021612698 : 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.

44. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022666997. Программа персонифицированной иммунотерапии у пациентов с меланомой - программа для ЭВМ № 2022666997 : заявл. 25.08.2022 ; опубл. 13.09.2022 / М.А. Лядова, В.Н. Дмитриев, А.В. Шаманов// Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 9.

45. Серебренников, Г.А. Атезолизумаб и бевацизумаб у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике / Г.А. Серебренников, К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев // Креативная хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 131–142.

46. Современные Т-клеточные технологии иммунотерапии солидных опухолей / М.С. Кузнецова, Х. Шику, А.В. Караулов, С.В. Сенников // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25. – № 2. – С. 271–286.

47. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. − Москва: МНИОИ им.

П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. − илл. – 275 с.

48. Тимофеев, И.В. Ниволумаб: 5 лет со дня международной регистрации иммунотерапии метастатического рака почки / И.В. Тимофеев // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 10. – № 4. – С. 21–29.

49. Токсичность, ассоциированная с ингибиторами иммунных контрольных точек: анализ иммуноопосредованных нежелательных явлений при применении биоаналога пембролизумаба (Пемброриа)/ М.Ю. Федянин, А.В. Снеговой, В.В. Бредер [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2023. - Т.11. №2. - С. 215-230.

50. Тридцатилетний опыт лекарственного лечения меланомы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Важные уроки для будущих исследований / А.В. Новик, С.А. Проценко, Е.М. Анохина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 18. – С. 20–29.

51. Факторы, ассоциированные с эффективностью иммунотерапии в монорежиме, у пациентов с метастатическим раком желудка / А. Б. Райс, М. Ю. Федянин, Д. В. Попов [и др.] // Хирургия и онкология. – 2024. – Т. 14. – № 4. – С. 73–85.

52. Фармакоэкономический анализ применения препарата пембролизумаб в комбинации с химиотерапией в качестве первой линии терапии распространенного неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого / С.К. Зырянов, М.Ю. Фролов, М.В. Журавлева [и др.] // Фарматека. – 2018. – Т. 25. – № 12. – С. 105–114.

53. Фиксированная доза пролголимаба 250 мг один раз в три нед для пациентов с метастатической меланомой: результаты клинического исследования фазы III FLAT / Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, Н.Н. Петенко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 5. – С. 100–114.

54. Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне анти-PD-1/PD-L1 терапии в реальной клинической практике / Е.А. Дегтярёва,

С.А. Проценко, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – № 2. – С. 188–199.

55. Четверяков, А.В. Иммунотерапия злокачественных опухолей, основанная на ингибировании взаимодействия мембранного белка PD-1 и его лигандов / А.В. Четверяков, В.Л. Цепелев // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6. – № 4. – С. 146–159.

56. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORTECA REAL PRACTICE ASSESSMENT»/ К.В. Орлова, М.Ю. Федянин, К.Э. Симаненков [и др.] // Современная онкология. – 2022. – Т. 24. – № 4. – С. 413–425.

57. Эффективность и безопасность иммунотерапии метастатического почечно-клеточного рака / М. А. Лядова, Д. С. Федоринов, Т. А. Нерсесова [и др.] // Современная онкология. – 2025. – Т. 27. – № 1. – С. 36–41.

58. Эффективность и безопасность иммунотерапии у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта / М. А. Лядова, Д. С. Федоринов, В. К. Лядов [и др.] // Поволжский онкологический вестник. – 2023. – Т. 14. – № 4. – С. 37–48.

59. Эффективность и безопасность препарата пролголимаб в 1-й линии комбинированной терапии неплоскоклеточного НМРЛ по результатам клинического исследования 3 фазы BCD-100-3/DOMAJOR / К.К. Лактионов, В.М. Моисеенко, А.В. Смолин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – № 3S1. – С. 131–132.

60. Эффективность иммунотерапии при мелкоклеточном раке легкого / М. А. Лядова, Д. С. Федоринов, Ю. С. Мансурова [и др.] // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26. – № 6. – С. 362–368.

61. Эффективность иммунотерапии при распространенном раке желудка: предварительные результаты многоцентрового наблюдательного исследования / А. Б. Райс, М. Ю. Федянин, Д. В. Попов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 9–18.

62. Эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой / М. А. Лядова, Д. С. Федоринов, М. В. Носова [и др.] // Медицинский Совет. – 2023. – Т. 17. – № 22. – С. 146–153.

63. Эффективность иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого / М. А. Лядова, Е. А. Денисова, Д. С. Федоринов [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 22. – С. 30–39.

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

65. A case report of clonal EBV-like memory CD4(þ) T cell activation in fatal checkpoint inhibitor-induced encephalitis/ D.B. Johnson, W.J. McDonnell, P.I. Gonzalez-Ericsson [et al.]// Nat Med. - 2019. - №25. - P. 1243-1250.

66. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C/ B. Sangro, C. Gomez-Martin, M. de la Mata [et al.]// J Hepatol. - 2013. - №59(1). - P.81-88.

67. A critical insight into the clinical translation of PD-1/PD-L1 blockade therapy in clear cell renal cell carcinoma / C.E. Nunes-Xavier, J.C. Angulo, R. Pulido, J.I. López // Curr Urol Rep. – 2019. – Vol. 20. – P. 1.

68. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable/ A. Cortellini, M. Bersanelli, S. Buti [et al.]// J Immunother Cancer. – 2019. - №7(1). – P.57.

69. A multi-omics-based serial deep learning approach to predict clinical outcomes of single-agent anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in advanced stage non-small-cell lung cancer/ Y. Yang, J. Yang, L. Shen [et al.]// Am J Transl Res. – 2021. - №13. - P.743-56.

70. A neoantigen fitness model predicts tumour response to checkpoint blockade immunotherapy/ D.T. Le, J.N. Durham, K.N. Smith [et al.]// Nature. - 2017. - № 551. - P. 517–520.

71. A next-generation sequencing-based strategy combining microsatellite instability and tumor mutation burden for comprehensive molecular diagnosis of advanced colorectal cancer/ J. Xiao, W. Li, Y. Huang [et al.]// BMC Cancer. - 2021. - №21(1). - P.282.

72. A phase I dose escalation trial of bcd-145 in patients with unresectable or metastatic melanoma/ F. Kryukov, T. Semiglazova, V. Moiseenko [et al.]// Journal of Clinical Oncology. - 2024. - Vol. 42. - № 16_suppl. - P. 9526.

73. A phase III study to access the safety and efficacy of prolgolimab 250 mg fixed dose administered every 3 weeks versus prolgolimab 1 mg/kg every 2 weeks in patients with metastatic melanoma (FLAT)/ L. Demidov, G. Kharkevich, N. Petenko [et al.]// Frontiers in Oncology. - 2024. - Vol. 14. – P. 1385685.

74. A radiomics-clinical model predicts overall survival of nonsmall cell lung cancer patients treated with immunotherapy: a multicenter study/ S. Yolchuyeva, E. Giacomazzi, M. Tonneau [et al.]// Cancers (Basel). – 2023. - №15. – P. 3829.

75. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407/ L. Paz-Ares, D. Vicente, A. Tafreshi [et al.]// J Thorac Oncol. - 2020. - №15(10). - P.1657-1669.

76. A real-world cohort study of immune-related adverse events in patients receiving immune checkpoint inhibitors/ Y. Wang, Y. Guo, A.C. Tan [et al.]// BMC Immunol. - 2024. - №25(1). - P.8.

77. A Real-World Comparison of the Safety Profile for Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology Patients/ A. Alwhaibi, M.A. Alenazi, S. Alghadeer [et al.]// J. Clin. Med. - 2025. - №14(388).

78. A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors/ R.S. Herbst, M.S. Gordon, G.D. Fine [et al.]// J Clin Oncol. – 2013. - №31. – P. 3000

79. ADAP and SKAP55 deficiency suppresses PD-1 expression in CD8+ cytotoxic T lymphocytes for enhanced anti-tumor immunotherapy/ C. Li, W. Li, J. Xiao [et al.]// EMBO Mol Med. - 2015. - № 7. - P. 754-769.

80. Adebrelimab or placebo plus carboplatin and etoposide as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer (CAPSTONE-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial/ J. Wang, C. Zhou, W. Yao [et al.]// Lancet Oncol. - 2022. - №23(6). - P.739-747.

81. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial/ E. Felip, N. Altorki, C. Zhou [et al.]// Lancet. - 2021. - №398(10308). - P.1344-1357.

82. Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer after gastrectomy with D2 or more extensive lymph-node dissection (ATTRACTION-5): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial/ Y.K. Kang, M. Terashima, Y.W. Kim [et al.]// Lancet Gastroenterol Hepatol. - 2024. - №9(8). - P.705-717.

83. Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors (Programmed Death-1 Inhibitors and Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 Inhibitors). - P. Results of a Retrospective Study/ R. Bajwa, A. Cheema, T. Khan [et al.]// J Clin Med Res. - 2019. - №11(4). - P.225-236.

84. An exploratory analysis of real-world end points for assessing outcomes among immunotherapy-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer/ M. Stewart, A.D. Norden, N. Dreyer [et al.]// JCO Clin Cancer Inform. – 2019. - №3. – P. 1-15.

85. An unexpected role for p53 in regulating cancer cell-intrinsic PD-1 by acetylation/ Z. Cao, N. Kon, Y. Liu [et al.] // Sci Adv. - 2021. -№ 7(14).

86. Antigen presentation by lung epithelial cells directs CD4(+) T(RM) cell function and regulates barrier immunity/ A.T. Shenoy, C. Lyon De Ana, E.I. Arafa [et al.]// Nat Commun. - 2021. -№ 12(1). - P.5834.

87. Anti-PD-1/PD-L1 based combination immunotherapy to boost antigen-specific CD8(+) T cell response in hepatocellular carcinoma/ J. Peña-Asensio, H. Calvo, M. Torralba [et al.]// Cancers (Basel). - 2021. -№ 13(8).

88. Applications of support vector machine (SVM) learning in cancer genomics/ S. Huang, N. Cai, P.P. Pacheco [et al.] // Cancer Genom Proteom. - 2018. - №15. - P.41–51.

89. Artificial intelligence assists precision medicine in cancer treatment/ J. Liao, X. Li, Y. Gan [et al.]// Front Oncol. 2022. - №12. - P.998222.

90. Artificial intelligence for predictive biomarker discovery in immuno-oncology: a systematic review/ A. Prelaj, V. Miskovic, M. Zanitti [et al.]// Ann Oncol. – 2024. - №35(1). - P.29-65.

91. Artificial Intelligence in Oncology: Current Landscape, Challenges, and Future Directions/ W. Lotter, M.J. Hassett, N. Schultz [et al.]// Cancer Discov. – 2024. - №14(5). – P. 711-726.

92. Assessing the efficacy of immunotherapy in lung squamous carcinoma using artificial intelligence neural network/ S. Li, W. Li, T. Ma [et al.]// Front Immunol. – 2022. - №13. - P.1024707.

93. Association Between Body Mass Index and Overall Survival With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer/ G. Kichenadasse, J.O. Miners, A.A. Mangoni [et al.]// JAMA Oncol. - 2020. - №6(4) . – P.512-518.

94. Association Between First-Line Immune Checkpoint Inhibition and Survival for Medicare-Insured Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer/ K.L. Kehl, S. Greenwald, N.G. Chamoun [et al.]// JAMA Netw Open. - 2021. - №4(5). - P.2111113.

95. Association of checkpoint inhibitor-induced toxic effects with shared cancer and tissue antigens in non-small cell lung cancer/ F. Berner, D. Bomze, S. Diem [et al.]// JAMA Oncol. - 2019. - №5. - P.1043-7.

96. Association of Sarcopenia with and Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer/ N. Nishioka, J. Uchino, S. Hirai [et al.]// J Clin Med. - 2019. - №8. - P.450.

97. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of

the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study/ A. Marabelle, M. Fakih, J. Lopez [et al.]// Lancet Oncol. - 2020. - №21(10). - P.1353-1365.

98. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer/ P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo [et al.]// N Engl J Med. - 2018. - №379(22). - P.2108-2121.

99. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial/ A.V. Balar, M.D. Galsky, J.E. Rosenberg [et al.]// Lancet. - 2017. - №389(10064). - P.67-76.

100. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC/ R.S. Herbst, G. Giaccone, F. de Marinis [et al.] // N Engl J Med. - 2020. - №383(14). - P.1328-1339.

101. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial/ H. West, M. McCleod, M. Hussein [et al.]// Lancet Oncol. - 2019. - №20(7). - P.924-937.

102. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial/ A. Oaknin, L. Gladieff, J. Martínez-García [et al.]// Lancet. - 2024. - №403(10421). - P.31-43.

103. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma/ R.S. Finn, S. Qin, M. Ikeda [et al.]// N Engl J Med. - 2020. - №382(20). - P.1894-1905.

104. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial/ S. Qin, M. Chen, A.L. Cheng [et al.]// Lancet. - 2023. - №402(10415). - P.1835-1847.

105. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint

inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial/ S.K. Pal, L. Albiges, P. Tomczak [et al.]// Lancet. - 2023. - №402(10397). - P.185-195.

106. Atezolizumab treatment beyond progression in advanced NSCLC: results from the randomized, Phase III OAK study/ D.R. Gandara, J. von Pawel, J. Mazieres [et al.]// J Thorac Oncol. - 2018. - №13. - P.1906–1918.

107. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial/ A. Rittmeyer, F. Barlesi, D. Waterkamp [et al.]// Lancet. - 2017. - №389(10066). - P.255-265.

108. Autoimmune antibodies correlate with immune checkpoint therapy-induced toxicities/ S.A. Tahir, J. Gao, Y. Miura [et al.]// Proc Natl Acad Sci U S A. - 2019. - №116. - P.22246-22251.

109. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma/ R.J. Motzer, K. Penkov, J. Haanen [et al.]// N Engl J Med. - 2019. - № 380. - P.1103–1115.

110. Avelumab versus standard second line treatment chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients with microsatellite instability: The SAMCO-PRODIGE 54 randomised phase II trial/ J. Taïeb, T. André, F. El Hajbi [et al.]// Dig Liver Dis. - 2021. - №53(3). - P.318-323.

111. Avoidable flaws in observational analyses. An application to statins and cancer/ B.A. Dickerman, X. Garc´ıa-Albe´niz, R.W. Logan [et al.]// Nat Med. – 2019. - №25. - P.1601-1606.

112. Bagchi, S. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance / S. Bagchi, R. Yuan, E.G. Engleman // Annu Rev Pathol. – 2021. – № 16. – P. 223–249.

113. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab/ P.F. Ferrucci, P.A. Ascierto, J. Pigozzo [et al.]// Ann Oncol. - 2016. - № 27. - P.732–8.

114. Benmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial/ Y. Cheng, J. Chen, W. Zhang [et al.]// Nat Med. - 2024. - №30(10). - P.2967-2976.

115. Benzekry, S. Artificial intelligence and mechanistic modeling for clinical decision making in oncology / S. Benzekry // Clin Pharmacol Ther. – 2020. – Vol. 108. – № 3. – P. 471–486.

116. Bergman, P.J. Cancer Immunotherapy / P.J. Bergman // Vet Clin North Am Small Anim Pract. – 2024. – № 54(3). – P. 441–468.

117. Big opportunities for small molecules in immuno-oncology / J.L. Adams, J. Smothers, R. Srinivasan, A. Hoos // Nat Rev Drug Discov. – 2015. – Vol. 14. – № 9. – P. 603–622.

118. 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 / M. Lyadova, E. Poddubskaya, M. Suntsova [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1493877.

119. Brustugun, O.T. Real-world data on nivolumab treatment of non-small cell lung cancer / O.T. Brustugun, M. Sprauten, A. Helland // Acta Oncol. – 2017. – № 56. – P. 438–440.

120. Calabrese, L.H. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy / L.H. Calabrese, C. Calabrese, L.C. Cappelli // Nat Rev Rheumatol. – 2018. – Vol. 14. – № 10. – P. 569–579.

121. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study/ S. Qin, S.L. Chan, S. Gu [et al.]// Lancet. - 2023. - №402(10408). - P.1133-1146.

122. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting/ H. Matsushita, M.D. Vesely, D.C. Koboldt [et al.] // Nature. - 2012. - №482(7385). - P.400-404.

123. Cancer immunotherapy beyond immune checkpoint inhibitors / J.A. Marin-Acevedo, A.E. Soyano, B. Dholaria [et al.] // J Hematol Oncol. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 8.

124. Cancer immunotherapy: a promising dawn in cancer research / B. Bondhopadhyay, S. Sisodiya, A. Chikara [et al.] // Am J Blood Res. – 2020. – Vol. 10. – № 6. – P. 375–385.

125. Cancer statistics for the year 2020: An overview/ J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.]// Int J Cancer. - 2021.

126. Capobianco, E. High-dimensional role of AI and machine learning in cancer research / E. Capobianco // Br J Cancer. – 2022. – № 126(4). – P. 523–532.

127. Carreno, B.M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses / B.M. Carreno, M. Collins // Annu Rev Immunol. – 2002. – Vol. 20. – P. 29–53.

128. Characteristics of real-world metastatic non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab and pembrolizumab during the year following approval/ S. Khozin, A.P. Abernethy, N.C. Nussbaum [et al.]// Oncologist. – 2018. - №23. - P.328-336.

129. Characterization and Management of Treatment-emergent Hepatic Toxicity in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving First-line Pembrolizumab plus Axitinib. Results from the KEYNOTE-426 Trial/ B.I. Rini, M.B. Atkins, E.R. Plimack [et al.]// Eur Urol Oncol. - 2022. - №5(2). - P.225-234.

130. Chaurasia, V. Applications of machine learning techniques to predict diagnostic breast cancer / V. Chaurasia, S. Pal // SN Comput Sci. – 2020. – № 1. – P. 270.

131. Chen, D.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1 / D.S. Chen, B.A. Irving, F.S. Hodi // Clin Cancer Res. – 2012. – Vol. 18. – № 24. – P. 6580–6587.

132. Chen, Fo-P. Neoadjuvant chemo-immunotherapy following concurrent immuno-chemoradiotherapy and immune-maintenance therapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer: A prospective, single-arm, phase 2 trial / Fo-P. Chen, K. Chen, X. Huang // J Clin Oncol. – 2024. – № 42 (suppl 16). – P. 5533.

133. Chen, J. Comparison of atezolizumab, durvalumab, pembrolizumab, and nivolumab as first-line treatment in patients with extensive stage small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis / J. Chen, J. Wang, H. Xu // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100. – P. e25180.

134. Classification of PD-L1 expression in various cancers and macrophages based on immunohistocytological analysis/ Y. Saito, Y. Fujiwara, Y. Shinchi [et al.]// Cancer Sci. - 2022. -№. 113(9). – P. 3255-3266.

135. Clinical activity of durvalumab and savolitinib in MET-driven, metastatic papillary renal cancer/ C. Suarez Rodriguez, J. Larkin, P.M. Patel [et al.]// J Clin Oncol. – 2021. - №39(15_suppl). - P.4511–4521.

136. Clinical activity of ipilimumab plus nivolumab (Ipi/Nivo) in patients (pts) with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC)/ R. Gupta, M.C. Ornstein, A. Gul [et al.] // J Clin Oncol. – 2019. - №37(15_suppl). - P.16084.

137. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade/ N. McGranahan, A.J.S. Furness, R. Rosenthal [et al.] // Science. - 2016. - № 351. - P. 1463–1469.

138. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations/ S. Haraldsdottir, H. Hampel, J. Tomsic [et al.] // Gastroenterology. - 2014. - №147(6). - P.1308-1316.e1.

139. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134/ M.B. Atkins, S.J. Lee, B. Chmielowski [et al.]// J Clin Oncol. – 2023. - №41(2). – P. 186-197.

140. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial/ S.P. Aix, T.E. Ciuleanu, A. Navarro [et al.]// Lancet Respir Med. - 2023. - №11(1). - P.74-86.

141. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma/ J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez [et al.]// N Engl J Med. - 2015. - №373(1). - P.23-34.

142. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial/ F.S. Hodi, J. Chesney, A.C. Pavlick [et al.] // Lancet Oncol. - 2016. - №17(11). - P.1558-1568.

143. Comparative efficacy of combination therapy of ipilimumab plus nivolumab for non-clear cell renal cell carcinoma/ Y. Bando, J. Furukawa, Y. Okamura [et al.]// Anticancer Res. – 2022. - №42(2). - P.973–979.

144. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma/ R.J. Motzer, D.F. McDermott, B. Escudier [et al.]// Cancer. - 2022. - №128(11). - P.2085-2097.

145. Córdova-Bahena, L. Anti-PD-1 And Anti-PD-L1 Antibodies as Immunotherapy Against Cancer: A Structural Perspective / L. Córdova-Bahena, M.A. Velasco-Velázquez // Rev Invest Clin. – 2020. – Vol. 73. – № 1. – P. 008–016.

146. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies/ Y. Nakamura, R. Tanaka, H. Maruyama [et al.]// Jpn J Clin Oncol. - 2019. - № 49. - P.431– 437.

147. Corrigan-Curay, J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness / J. Corrigan-Curay, L. Sacks, J. Woodcock // JAMA. – 2018. – Vol. 320. – № 9. – P. 867–868.

148. Curcumin suppresses proliferation and migration and induces apoptosis on human placental choriocarcinoma cells via ERK1/2 and SAPK/JNK MAPK signaling pathways / W. Lim, M. Jeong, F.W. Bazer, G. Song // Biol Reprod. – 2016. – Vol. 95. – № 4. – P. 83.

149. Current Trends in Cancer Immunotherapy / I.Y. Filin, V.V. Solovyeva, K.V. Kitaeva [et al.] // Biomedicines. – 2020. – Vol. 8. – № 12. – P. 621.

150. Current views on tumor mutational burden in patients with non-small cell lung cancer treated by immune checkpoint inhibitors/ L. Berland, S. Heeke, O. Humbert, [et al.]// J Thorac Dis. - 2019. - №11(Suppl 1). - P.S71-S80.

151. CXCL10/CXCR3 signaling mobilized-regulatory T cells promote liver tumor recurrence after transplantation/ C.X. Li, C.C. Ling, Y. Shao [et al.]// J Hepatol. - 2016. - №65. - P.944–52.

152. CXCL9 inhibits tumour growth and drives anti-PD-L1 therapy in ovarian cancer/ S. Seitz, T.F. Dreyer, C. Stange [et al.]// Br J Cancer. - 2022. - №126. - P.1470–80.

153. CXCL9 is a potential biomarker of immune infiltration associated with favorable prognosis in ERnegative breast cancer/ Y.K. Liang, Z.K. Deng, M.T. Chen [et al.]// Front Oncol. - 2021. - № 11. - P.710286.

154. CXCR3 deficiency enhances tumor progression by promoting macrophage M2 polarization in a murine breast cancer model/ S. Oghumu, S. Varikuti, C. Terrazas [et al.]// Immunology. - 2014. - №143. - P.109–19.

155. CXCR3/CCR5 pathways in metastatic melanoma patients treated with adoptive therapy and interleukin-2/ D. Bedognetti, T.L. Spivey, Y. Zhao [et al.]// Br J Cancer. - 2013. - №109. - P.2412–2423.

156. Cytokine Profile in Lung Cancer Patients: Anti-Tumor and Oncogenic Cytokines/ F.E. Essogmo, A.V. Zhilenkova, Y.S.N. Tchawe [et al.]// *Cancers (Basel)*. – 2023. - №15(22). – P.5383.

157. Deep learning radiomics model based on PET/CT predicts PD-L1 expression in nonsmall cell lung cancer / B. Li, J. Su, K. Liu, C. Hu // Eur J Radiol Open. – 2024. – Vol. 12. – P. 100549.

158. Deep learning to estimate durable clinical benefit and prognosis from patients with non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 blockade/ J. Peng, J. Zhang, D. Zou [et al.]// Front Immunol. – 2022. - №13.

159. Deep learning-based prediction of the T cell receptor-antigen binding specificity/ T. Lu, Z. Zhang, J. Zhu [et al.]// Nat Mach Intell. - 2021. - №3(10). - P.864-875.

160. Deep neural network classification based on somatic mutations potentially predicts clinical benefit of immune checkpoint blockade in lung adenocarcinoma/ J. Peng, D. Zou, W. Gong [et al.]// OncoImmunology. - 2020. - №9. - P.1734156.

161. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance/ M.A. Couey, R.B. Bell, A.A. Patel [et al.]// J Immunother Cancer. – 2019. - №7(1). – P.165.

162. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies/ V. Sibaud, N. Meyer, L. Lamant [et al.]// Curr Opin Oncol. - 2016. - №28. - P.254-263.

163. Dey, T. Immunotherapy in cervical cancer: an innovative approach for better treatment outcomes / T. Dey, S. Agrawal // Explor Target Antitumor Ther. – 2025. – № 6. – P. 1002296.

164. Drake, C.G. Mechanisms of immune evasion by tumors / C.G. Drake, E. Jaffee, D.M. Pardoll // Adv Immunol. – 2006. – Vol. 90. – P. 51–81.

165. Duma, N. Non-Small Cell Lung Cancer. Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment / N. Duma, R. Santana-Davila, J.R. Molina // Mayo Clin Proc. – 2019. – № 94. – P. 1623–1640.

166. Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma/ D. McDermott, C. Lebbe´, F.S. Hodi [et al.] // Cancer Treat Rev. – 2014. - №40. - P.1056-1064.

167. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer/ M.J. Overman, S. Lonardi, K.Y.M. Wong [et al.]// J Clin Oncol. - 2018. - №36(8). - P.773-779.

168. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial/ L. Paz-Ares, M. Dvorkin, Y. Chen[et al.]// Lancet. - 2019. - №394(10212). - P.1929-1939.

169. Dynamic interplay between tumour, stroma and immune system can drive or prevent tumour progression/ R.J. Seager, C. Hajal, F. Spill [et al.]// Converg Sci Phys Oncol. - 2017. - №3. - P.034002.

170. Early B cell changes predict autoimmunity following combination immune checkpoint blockade/ R. Das, N. Bar, M. Ferreira [et al.]// J Clin Invest. - 2018. - № 128. - P.715–20.

171. Economic Evaluation of Nivolumab Versus Docetaxel for the Treatment of Advanced Squamous and Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer After Prior Chemotherapy in China/ S. Hu, Z. Tang, J.P. Harrison [et al.] // Pharmacoecon Open. - 2023. - №7(2). - P.273-284.

172. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial/ Y. Cheng, L. Han, L. Wu [et al.]// JAMA. - 2022. - №328(12). - P.1223-1232.

173. Effect of JAK inhibitors on release of CXCL9, CXCL10 and CXCL11 from human airway epithelial cells/ P.S. Fenwick, P. Macedo, I.C. Kilty [et al.]// PloS One. - 2015. - №10. - P.e0128757.

174. Effects of distance measure choice on k-nearest neighbor classifier performance: A review/ H.A. Abu Alfeilat, A.B. Hassanat, O. Lasassmeh [et al.]// Big data. - 2019. - №7. - P.221–248.

175. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial/ T. Yau, Y.K. Kang, T.Y. Kim [et al.]// JAMA Oncol. - 2020. - №6(11). - P.e204564.

176. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial/ K. Shitara, E. Van Cutsem, Y.J. Bang [et al.]// JAMA Oncol. - 2020. - №6(10). - P.1571-1580.

177. Efficacy and Safety of Rovalpituzumab Tesirine Compared With Topotecan as Second-Line Therapy in DLL3-High SCLC: Results From the Phase 3 TAHOE Study/ F. Blackhall, K. Jao, L. Greillier [et al.]// J Thorac Oncol. - 2021. - №16(9). - P.1547-1558.

178. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study/ A. Marabelle, D.T. Le, P.A. Ascierto [et al.]// J Clin Oncol. - 2020. - №38(1). - P.1-10.

179. Efficacy, safety, and biomarker analysis of camrelizumab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN study)/ Y. Yang, T. Zhou, X. Chen [et al.]// J Immunother Cancer. - 2021. -№ 9(12).

180. Elucidation of the application of blood test biomarkers to predict immune-related adverse events in Atezolizumab-treated NSCLC patients using machine learning methods/ J.G. Zhou, A.H. Wong, H. Wang [et al.]// Front Immunol. - 2022. - №13. - P.862752.

181. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors. A real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system/ Y. Zhai, X. Ye, F. Hu [et al.]// J Immunother Cancer. – 2019. - №7. - P.286.

182. Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis/ Y. Wang, H. Abu-Sbeih, E. Mao [et al.]// Inflamm Bowel Dis. - 2018. - № 24. - P.1695–705.

183. Evidence of pseudoprogression in patients treated with PD1/PDL1 antibodies across tumor types/ P. Martin-Romano, E. Castanon, S. Ammari [et al.] // Cancer Med. - 2020. - №9. - P.2643-2652.

184. Expression of CXCR3 on mononuclear cells and CXCR3 ligands in patients with metastatic renal cell carcinoma in response to systemic IL-2 therapy/ K.L. Reckamp, R.A. Figlin, N. Moldawer [et al.]// J Immunother. - 2007. - №30. - P.417–424.

185. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis/ D.Y. Wang, J.E. Salem, J.V. Cohen [et al.]// JAMA Oncol. - 2018. - №4. - P.1721-1728.

186. Fawagreh, K. Random forests: from early developments to recent advancements / K. Fawagreh, M.M. Gaber, E. Elyan // Syst Sci Control Engineering: Open Access J. – 2014. – № 2. – P. 602–609.

187. FDA-Approved and Emerging Next Generation Predictive Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients/ Y. Wang, Z. Tong, W. Zhang [et al.]// Front Oncol. – 2021. - №11. – P.683419.

188. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer/ L. Horn, A.S. Mansfield, A. Szczęsna [et al.] // N Engl J Med. - 2018. - №379(23). - P.2220-2229.

189. First-line immune checkpoint inhibitor use in cisplatin-eligible patients with advanced urothelial carcinoma. A secular trend analysis/ R.B. Parikh, E.K. Feld, M.D. Galsky [et al.]// Future Oncol. – 2020. - №16. - P.4341-4345.

190. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer/ D.P. Carbone, M. Reck, L. Paz-Ares [et al.] // N Engl J Med. - 2017. - №376(25). - P.2415–2426.

191. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial/ Y.Y. Janjigian, J.A. Ajani, M. Moehler [et al.] // J Clin Oncol. - 2024. - №42(17). - P.2012-2020.

192. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial/ Y.Y. Janjigian, K. Shitara, M. Moehler [et al.] // Lancet. - 2021. - №398(10294). - P.27-40.

193. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial/ L. Paz-Ares, T.E. Ciuleanu, M. Cobo [et al.]// Lancet Oncol. - 2021. - №22(2). - P.198-211.

194. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Chemotherapy in Advanced NSCLC With 1% or Greater Tumor PD-L1 Expression: Patient-Reported Outcomes From CheckMate 227 Part 1/ M. Reck, T.E. Ciuleanu, J.S. Lee [et al.]// J Thorac Oncol. - 2021. - №16(4). - P.665-676.

195. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II

CheckMate 142 Study/ H.J. Lenz, E. Van Cutsem, M. Luisa Limon [et al.]// J Clin Oncol. - 2022. - №40(2). - P.161-170.

196. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset/ M. Satouchi, K. Nosaki, T. Takahashi [et al.]// Cancer Sci. - 2021. - №112(12). - P.5000-5010.

197. Five Year Survival Update From KEYNOTE-010: Pembrolizumab Versus Docetaxel for Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive Advanced NSCLC/ R.S. Herbst, E.B. Garon, D.W. Kim [et al.]// J Thorac Oncol. - 2021. - №16(10). - P.1718-1732.

198. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer/ H. Borghaei, S. Gettinger, E.E. Vokes [et al.] // J Clin Oncol. - 2021. - №39(7). - P.723-733.

199. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma/ C. Robert, G.V. Long, B. Brady [et al.]// J Clin Oncol. - 2020. - №38(33). - P.3937-3946.

200. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50/ M. Reck, D. Rodríguez-Abreu, A.G. Robinson [et al.]// J Clin Oncol. - 2021. - №39(21). - P.2339-2349.

201. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer/ D.R. Spigel, C. Faivre-Finn, J.E. Gray [et al.]// J Clin Oncol. - 2022. - №40(12). - P.1301-1311.

202. Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab/ Y. Fujisawa, K. Yoshino, A. Otsuka [et al.] // J Dermatol Sci. - 2017. - № 88. - P.225–31.

203. From big data to precision medicine/ T. Hulsen, S.S. Jamuar, A.R. Moody [et al.] // Front Med. - 2019. - №6. - P.34

204. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade/ D.B. Johnson, J.M. Balko, M.L. Compton [et al.] // N Engl J Med. - 2016. - №375(18). - P.1749-1755.

205. Gainor, J.F. Pharmacodynamic biomarkers: falling short of the mark? / J.F. Gainor, D.L. Longo, B.A. Chabner // Clin Cancer Res. – 2014. – Vol. 20. – № 10. – P. 2587–2594.

206. Genome-wide screens identify lineage- and tumor-specific genes modulating MHC-i- and MHC-II-Restricted immunosurveillance of human lymphomas/ D. Dersh, J.D. Phelan, M.E. Gumina [et al.]// Immunity. - 2021. -№54(1). - P.116–131.

207. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries/ F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2024. - №74(3). – P. 229-263.

208. Groner, B. Jak Stat signaling and cancer: opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition / B. Groner, M. von Manstein // Mol Cell Endocrinol. – 2017. – Vol. 451. – P. 1–14.

209. Hamid, O. Intratumoral immunotherapy – update 2019 / O. Hamid, R. Ismail, I. Puzanov // Oncologist. – 2020. – Vol. 25. – № 3. – P. 423–438.

210. Harb, J. Recent development of WNT signaling pathway inhibitors for cancer therapeutics / J. Harb, P.J. Lin, J. Hao // Curr Oncol Rep. – 2019. – Vol. 21. – P. 12.

211. He, B.X. Deep learning for predicting immunotherapeutic efficacy in advanced nonsmall cell lung cancer patients: a retrospective study combining progression-free survival risk and overall survival risk / B.X. He // Transl Lung Cancer Res. – 2022. – № 11. – P. 670–685.

212. Health care utilization and steroid-refractory toxicities from immune checkpoint inhibitors/ L.X. Wang, H.T. Quach, N.V. Moodabigil [et al.]// Cancer. - 2020. - №126. - P.322-328.

213. Hedgehog signaling: from basic biology to cancer therapy/ F. Wu, Y. Zhang, B. Sun [et al.]// Cell Chem Biol. - 2017. - № 24. - P. 252-280.

214. High MHC-II expression in Epstein-Barr virus-associated gastric cancers suggests that tumor cells serve an important role in antigen presentation/ F. Ghasemi, T.M. Tessier, S.F. Gameiro [et al.] // Sci Rep. - 2020. -№ 10 (1). - P.14786.

215. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway/ K.C. Ohaegbulam, A. Assal, E. Lazar-Molnar [et al.]// Trends Mol Med. - 2015. - № 21. - P. 24-33.

216. IFN-γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer/ K. Abiko, N. Matsumura, J. Hamanishi [et al.] // Br J Cancer. - 2015. - № 112. - P. 1501-1509.

217. Immune checkpoint inhibitor toxicity review for the palliative care clinician/ E.D. Hansen, X. Wang, A.A. Case [et al.] // J Pain Symptom Manage. – 2018. - №56. - P.460-472.

218. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy/ Y. Shiravand, F. Khodadadi, S.M.A. Kashani [et al.]// Curr Oncol. - 2022. - №29(5). - P.3044-3060.

219. Immune related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: Systematic review and meta-analysis/ S. Baxi, A. Yang, R.L. Gennarelli [et al.]// Bmj. - 2018. -№ 360. - P.k793.

220. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a call to action for collecting and sharing clinical trial and real-world data/ K.L. Reynolds, S. Arora, R.K. Elayavilli [et al.]// J Immunother Cancer. – 2021. - №9(7). – P.2896.

221. Immune-related adverse events in a nationwide cohort of real-world melanoma patients treated with adjuvant anti-PD1 – Seasonal variation and association with outcome/ R.S. Jurlander, L.M. Guldbrandt, R.B. Holmstroem [et al.]// European Journal of Cancer. - 2024. - №212. - P.115053.

222. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors/ M. Ramos-Casals, J.R. Brahmer, M.K. Callahan [et al.]// Nat Rev Dis Primers. - 2020. - №6(1). - P.38.

223. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review/ J.M. Michot, C. Bigenwald, S. Champiat [et al.]// Eur J Cancer. - 2016. - № 54. - P. 139–148.

224. Impact of personalized response-directed surgery and adjuvant therapy on survival after neoadjuvant immunotherapy in stage III melanoma: Comparison of 3-year data from PRADO and OpACIN-neo/ I.L.M. Reijers, A.M. Menzies, M. Lopez-Yurda [et al.]// Eur J Cancer. – 2025. - №214. – P. 115141.

225. Impact of pseudoprogression and treatment beyond progression on outcome in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors/ S.E. Won, H.J. Park, S. Byun [et al.]// Oncoimmunology. - 2020. - №9(1). - P.1776058.

226. Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study/ T. Shiroyama, I. Nagatomo, S. Koyama [et al.]// Sci Rep. - 2019. - №9. - P.2447.

227. IMpower030: Phase III study evaluating neoadjuvant treatment of resectable stage II-IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) with atezolizumab (atezo) + chemotherapy/ P. Solange, A.W. Kim, B. Solomon [et al.]// Annals of Oncology. – 2019. - №30. – P.30.

228. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups With EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain/ N. Nogami, F. Barlesi, M.A. Socinski [et al.]// J Thorac Oncol. - 2022. - №17(2). - P.309-323.

229. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC/ M.A. Socinski, M. Nishio, R.M. Jotte [et al.]// J Thorac Oncol. - 2021. - №16(11). - P.1909-1924.

230. Incidence and risk of colitis with programmed death 1 versus programmed death ligand 1 inhibitors for the treatment of cancer/ H. Miyashita, T. Mikami, S. Satoi [et al.]// J Immunother. - 2020. - №43. - P.291-298.

231. Incidence of Pseudoprogression during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis/ Park HJ, Kim KW, Pyo J [et al.]// Radiology. - 2020. - №297(1). - P.87-96.

232. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death/ Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara, T. Honjo// EMBO J. – 1992. – Vol. 11. – № 11. – P. 3887–3895.

233. Inducible but not constitutive expression of PD-L1 in human melanoma cells is dependent on activation of NF-κB/ K. Gowrishankar, D. Gunatilake, S.J. Gallagher [et al.] // PLoS One. - 2015. - № 10. - P. 1-19.

234. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC)/ T. Powles, N.J. Vogelzang, G.D. Fine [et al.]// J Clin Oncol. – 2014. - №32. – P.5011

235. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression/ A. Garcia-Diaz, D.S. Shin, B.H. Moreno [et al.] // Cell Rep. - 2017. - № 19. - P. 1189-1201.

236. Interferon-γ-induced activation of JAK1 and JAK2 suppresses tumor cell susceptibility to NK cells through upregulation of PD-L1 expression/ R. Bellucci, A. Martin, D. Bommarito [et al.]// Oncoimmunology. - 2015. - № 4. - P. e1008824.

237. Intestinal microbiome analyses identify melanoma patients at risk for checkpoint-blockade-induced colitis/ K. Dubin, M.K. Callahan, B. Ren [et al.]// Nat Commun. - 2016. - №7. - P.10391.

238. Intracellular domains of CXCR3 that mediate CXCL9, CXCL10, and CXCL11 function / R.A. Colvin, G.S. Campanella, J. Sun, A.D. Luster // J Biol Chem. – 2004. – № 279. – P. 30219–30227.

239. Intratumoral activity of the CXCR3 chemokine system is required for the efficacy of anti-PD-1 therapy/ M.T. Chow, A.J. Ozga, R.L. Servis [et al.]// Immunity. - 2019. - №50. - P.1498–1512.

240. Intratumoral CD103+ CD8+ T cells predict response to PD-L1 blockade/ R. Banchereau, A.S. Chitre, A. Scherl [et al.]// J Immunother Cancer. - 2021. -№ 9(4).

241. Ipilimumab real-world efficacy and safety in Korean melanoma patients from the Korean named-patient program cohort/ M. Jung, J. Lee, T.M. Kim [et al.]// Cancer Res Treat. – 2017. - №49. - P. 44-53.

242. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics/ L. Seymour, J. Bogaerts, A. Perrone [et al.]// Lancet Oncol. - 2017. - №18. - P.143-152.

243. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects/ S. Banerjee, A. Biehl, M. Gadina [et al.]// Drugs. - 2017. - № 77. - P. 521-546.

244. Jenkins, R.W. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors / R.W. Jenkins, D.A. Barbie, K.T. Flaherty // Br J Cancer. – 2018. – Vol. 118. – № 1. – P. 9–16.

245. Jin, W. When artificial intelligence meets PD-1/PD-L1 inhibitors: Population screening, response prediction and efficacy evaluation / W. Jin, Q. Luo // Comput Biol Med. – 2022. – № 145. – P. 105499.

246. Johnson, D.B. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018 / D.B. Johnson, S. Chandra, J.A. Sosman // JAMA. – 2018. – Vol. 320. – № 16. – P. 1702–1703.

247. Khadirnaikar, S. Machine learning based combination of multi-omics data for subgroup identification in non-small cell lung cancer / S. Khadirnaikar, S. Shukla, S.R. Prasanna // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13. – P. 4636.

248. Kim, M. Autoimmune Blistering Diseases in the Elderly: Clinical Presentations and Management / M. Kim, L. Borradori, D.F. Murrell // Drugs Aging. – 2016. – Vol. 33. – № 10. – P. 711–723.

249. Kong, Y.C. Opportunistic Autoimmune Disorders Potentiated by Immune-Checkpoint Inhibitors Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 / Y.C. Kong, J.C. Flynn // Front Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 206.

250. Larkin, J. LBA43 10-y survival outcomes from the phase III CheckMate 067 trial of nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma / J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, C.G. Marqueste // Annals of Oncology. – 2024. – Vol. 35. – P. 1234–1235.

251. Learning across diverse biomedical data modalities and cohorts: challenges and opportunities for innovation/ S. Rajendran, W. Pan, M.R. Sabuncu [et al.]// Patterns (N Y). – 2024. - №5. - P.100913.

252. Lee, J. Mechanisms underlying response and resistance to immune checkpoint blockade in cancer immunotherapy / J. Lee, E.H. Kim // Front Oncol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1233376.

253. Lee, J.B. ATTLAS, IMpower151 and ORIENT-31: Dusting off IMpower150 for Post-Osimertinib in EGFR-Mutated NSCLC? / J.B. Lee, S.I. Ou // Lung Cancer (Auckl). – 2024. – № 15. – P. 81–85.

254. Leko, V. Identifying and targeting human tumor antigens for T cell-based immunotherapy of solid tumors / V. Leko, S.A. Rosenberg // Cancer Cell. – 2020. – Vol. 38. – № 4. – P. 454–472.

255. Lenvatinib plus pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma: a systematic review and cost-effectiveness analysis / N. Fleeman, R. Houten, S. Nevitt [et al.] // Health Technol Assess. – 2024. – Vol. 28. – № 49. – P. 1–190.

256. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma/ R. Motzer, B. Alekseev, S.Y. Rha [et al.]// N Engl J Med. - 2021. - №384(14). - P.1289-1300.

257. Lessons to be Learnt from Real-World Studies on Immune-Related Adverse Events with Checkpoint Inhibitors. A Clinical Perspective from Pharmacovigilance/ E. Raschi, M. Gatti, F. Gelsomino [et al.]// Targeted Oncology. - 2020. - №15. - P.449–466.

258. Lim, J.U. Potential predictive value of change in inflammatory cytokines levels subsequent to initiation of immune checkpoint inhibitor in patients with advanced non-small cell lung cancer / J.U. Lim, H.K. Yoon // Cytokine. – 2021. – Vol. 138. – P. 155363.

259. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study/ H.A. Tawbi, P.A. Forsyth, F.S. Hodi [et al.]// Lancet Oncol. - 2021. - №22(12). - P.1692-1704.

260. Low peripheral blood derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR) is associated with increased tumor T-cell infiltration and favorable outcomes to first-line pembrolizumab in non-small cell lung cancer/ J.V. Alessi, B. Ricciuti, S.L. Alden [et al.]// J Immunother Cancer. - 2021. - №9(11). - P.e003536.

261. Machine learning for prediction of cutaneous adverse events in patients receiving anti-PD-1 immunotherapy/ R.T. Lewinson, D.E. Meyers, I.A. Vallerand [et al.]// J Am Acad Dermatol. - 2021. - №84(1). - P.183–5.

262. Machine learning for prediction of immunotherapy efficacy in non-small cell lung cancer from simple clinical and biological data/ S. Benzekry, M. Grangeon, M. Karlsen [et al.]// Cancers (Basel). – 2021. - №13.

263. Machine learning meets cancer/ E.V. Varlamova, M.A. Butakova, V.V. Semyonova [et al.]// Cancers (Basel). – 2024. - №16. - P.1100.

264. Machine learning using real-world and translational data to improve treatment selection for NSCLC patients treated with immunotherapy/ A. Prelaj, B.X. He, Y.F. Zhong, Y.B. Zhu [et al.]// Cancers (Basel). – 2022. - №14.

265. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline/ J.R. Brahmer, C. Lacchetti, B.J. Schneider [et al.] // J Clin Oncol. - 2018. - №36. - P.1714-68.

266. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group/ I. Puzanov, A. Diab, K. Abdallah [et al.]// J Immunother Cancer. - 2017. - №5. - P.95.

267. MAPK pathway activity plays a key role in PD-L1 expression of lung adenocarcinoma cells/ T.S. Stutvoet, A. Kol, E.G. de Vries [et al.]// J Pathol. - 2019. - № 249. - P. 52-64.

268. MAPK pathway: a potential target for the treatment of non-small-cell lung carcinoma/ R. Pradhan, G. Singhvi, S.K. Dubey [et al.]// Future Med Chem. - 2019. - № 11. - P. 793-795.

269. Marin-Acevedo, J.A. Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities / J.A. Marin-Acevedo, R.M. Chirila, R.S. Dronca // Mayo Clin Proc. – 2019. – № 94(7). – P. 1321–1329.

270. McGregor, B.A. 709P cabozantinib (C) in combination with atezolizumab (A) in non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): Results from cohort 10 of the

COSMIC-021 study / B.A. McGregor, N.A.C. Suarez, C-K. Tsao // Ann Oncol. – 2020. – № 31(suppl_4). – P. 550–560.

271. MeImmS: predict clinical benefit of Anti-PD-1/PD-L1 treatments based on DNA methylation in non-small cell lung cancer/ S. Shang, X. Li, Y. Gao [et al.]// Front Genet. - 2021. - №12. - P.676449.

272. Michel, L. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors / L. Michel, T. Rassaf, M. Totzeck // Int J Cardiol Heart Vasc. – 2019. – Vol. 25. – P. 100420.

273. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know/ K. Li, H. Luo, L. Huang [et al.]// Cancer Cell Int. - 2020. - №20. - P.16.

274. miRNA-21 inhibition enhances RANTES and IP-10 release in MCF-7 via PIAS3 and STAT3 signalling and causes increased lymphocyte migration/ Z. Wang, J. Han, Y. Cui [et al.]// Biochem Biophys Res Commun. - 2013. - №439. - P.384–389.

275. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade/ D.T. Le, J.N. Durham, K.N. Smith [et al.]// Science. - 2017. - № 357. - P. 409–413.

276. Modulation of CXCR1 and CXCR3 expression on NK cells via Tim-3 in a murine model of primary biliary cholangitis/ J. Xu, H. Fu, Y. Yang [et al.]// Mol Immunol. - 2021. - №135. - P.342–50.

277. Multi-institutional prognostic modeling of survival outcomes in NSCLC patients treated with first-line immunotherapy using radiomics/ S. Yolchuyeva, L. Ebrahimpour, M. Tonneau [et al.]// J Transl Med. – 2024. - №22. - P.42.

278. Multimodal integration of radiology, pathology and genomics for prediction of response to PD-(L)1 blockade in patients with non-small cell lung cancer/ R.S. Vanguri, J. Luo, A.T. Aukerman [et al.]// Nat Cancer. – 2022. - №3. - P.1151-64.

279. Multi-omics approaches for the prediction of clinical endpoints after immunotherapy in non-small cell lung cancer: a comprehensive review / V. Bourbonne, M. Geier, U. Schick, F. Lucia // Biomedicines. – 2022. – № 10. – P. 1237.

280. Myosteatosis is prognostic in metastatic melanoma treated with nivolumab/ S. Youn, R. Reif, M.P. Chu [et al.]// Clin Nutr ESPEN. - 2021. - №42. - P.348–353.

281. Natural innate and adaptive immunity to cancer / M.D. Vesely, M.H. Kershaw, R.D. Schreiber, M.J. Smyth // Annu Rev Immunol. – 2011. – Vol. 29. – P. 235–271.

282. Neel, B.G. The 'Shp'ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling / B.G. Neel, H. Gu, L. Pao // Trends Biochem Sci. – 2003. – Vol. 28. – № 6. – P. 284–293.

283. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study/ K. Shitara, S.Y. Rha, L.S. Wyrwicz [et al.]// Lancet Oncol. - 2024. - №25(2). - P.212-224.

284. Neoadjuvant atezolizumab for resectable non-small cell lung cancer: an open-label, single-arm phase II trial/ J.E. Chaft, F. Oezkan, M.G. Kris [et al.]// Nat Med. - 2022. - №28(10):2155-2161.

285. Neoadjuvant cemiplimab for resectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial/ T.U. Marron, M.I. Fiel, P. Hamon [et al.] // Lancet Gastroenterol Hepatol. - 2022. - №7(3). - P.219-229.

286. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial/ M. Provencio, E. Nadal, A. Insa [et al.]// Lancet Oncol. - 2020. - №21(11). - P.1413-1422.

287. Neoadjuvant chemotherapy plus camrelizumab for locally advanced cervical cancer (NACI study): a multicentre, single-arm, phase 2 trial/ K. Li, J. Chen, Y. Hu, [et al.]// Lancet Oncol. - 2024. - №25(1). - P.76-85.

288. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer/ M. Chalabi, Y.L. Verschoor, P.B. Tan [et al.]// N Engl J Med. - 2024. - №390(21). - P.1949-1958.

289. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial/ T. Cascone, W.N. William Jr, A. Weissferdt [et al.]// Nat Med. - 2021. - №27(3). - P.504-514.

290. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer/ P.M. Forde, J. Spicer, S. Lu [et al.] // N Engl J Med. - 2022. - №386(21). - P.1973-1985.

291. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study/ T. André, D. Tougeron, G. Piessen [et al.]// J Clin Oncol. - 2023. - №41(2). - P.255-265.

292. Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study/ Y.L. Verschoor, J. van den Berg, G. Beets [et al.]// Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40. - №16. – 3511.

293. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma/ S.P. Patel, M. Othus, Y. Chen [et al.]// N Engl J Med. – 2023. – №388(9). – P. 813-823.

294. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in NSCLC, Gastrointestinal, and Other Solid Tumors: Immunotherapy and Beyond/ M. Mosca, M.C. Nigro, R. Pagani [et al.]// Biomolecules. - 2023. - №13(12). - P.1803.

295. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial/ R.J. Motzer, B.I. Rini, D.F. McDermott [et al.]// J Clin Oncol. - 2015. - №33(13). - P.1430-1437.

296. Nivolumab for patients with advanced melanoma treated beyond progression: analysis of 2 phase 3 clinical trials/ G.V. Long, J.S. Weber, J. Larkin [et al.]// JAMA Oncol. - 2017. - №3. - P.1511–9.

297. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial/ Y.K. Kang, N. Boku, T. Satoh [et al.]// Lancet. - 2017. - №390(10111). - P.2461-2471.

298. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial/ A.B. El-Khoueiry, B. Sangro, T. Yau [et al.]// Lancet. - 2017. - №389(10088). - P.2492-2502.

299. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label,

multicentre, phase 2 study/ M.J. Overman, R. McDermott, J.L. Leach [et al.]// Lancet Oncol. - 2017. - №18(9). - P.1182-1191.

300. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study/ M.J. Overman, R. McDermott, J.L. Leach [et al.]// Lancet Oncol. - 2017. - №18(9). - P.1182-1191.

301. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation/ C. Robert, G.V. Long, B. Brady [et al.]// N Engl J Med. - 2015. - №372(4). - P.320-330.

302. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from the phase III randomised CheckMate 9ER trial/ T. Powles, M. Burotto, B. Escudier [et al.]// ESMO Open. - 2024. - №9(5). - P.102994.

303. Nivolumab plus chemotherapy in patients with HER2-negative, previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: 3-year follow-up of the ATTRACTION-4 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial/ N. Boku, T. Omori, K. Shitara [et al.]// Gastric Cancer. - 2024. - №27(6). - P.1287-1301.

304. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial/ Y.K. Kang, L.T. Chen, M.H. Ryu [et al.]// Lancet Oncol. - 2022. - №23(2). - P.234-247.

305. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer/ M.D. Hellmann, L. Paz-Ares, R. Bernabe Caro [et al.] // N Engl J Med. - 2019. - №381(21). - P.2020-2031.

306. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial/ L. Albiges, N.M. Tannir, M. Burotto [et al.] // ESMO Open. - 2020. - №5(6). - P.e001079.

307. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of

advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial/ N.M. Tannir, L. Albigès, D.F. McDermott [et al.]// Ann Oncol. - 2024. - №35(11). - P.1026-1038.

308. Nivolumab plus relatlimab in patients with previously treated microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study/ M.J. Overman, F. Gelsomino, M. Aglietta [et al.]// J Immunother Cancer. - 2024. - №12(5). - P.e008689.

309. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer/ H. Borghaei, L. Paz-Ares, L. Horn [et al.] // N Engl J Med. - 2015. - №373(17). - P.1627-1639.

310. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial/ R.J. Motzer, B. Escudier, S. George [et al.]// Cancer. - 2020. - №126(18). - P.4156-4167.

311. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial/ T. Yau, J.W. Park, R.S. Finn [et al.]// Lancet Oncol. - 2022. - №23(1). - P.77-90.

312. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142/ T. André, S. Lonardi, K.Y.M. Wong [et al.]// Ann Oncol. - 2022. - №33(10):1052-1060.

313. Novel patterns of response under immunotherapy / E. Borcoman, Y. Kanjanapan, S. Champiat [et al.] // Ann Oncol. – 2019. – Vol. 30. – № 3. – P. 385–396.

314. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice/ S. Tjulandin, L. Demidov, V. Moiseyenko [et al.]// Eur J Cancer. -2021. - №149. – P.222-232.

315. O-6 EORTC 1707 VESTIGE: Adjuvant immunotherapy in patients (pts) with resected gastroesophageal adenocarcinoma (GEA) following preoperative chemotherapy with high risk for recurrence (ypN+ and/or R1)—an open-label

randomized controlled phase II study/ E. Smyth, M. Mauer, C. Cella [et al.]// Annals of Oncology. – 2023. – Vol.34. – P. 182-183.

316. OA11.05 results of a phase iii trial of prolgolimab with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced non-squamous nsclc: DOMAJOR/ K. Laktionov, A. Smolin, D. Stroyakovsky [et al.]// Journal of Thoracic Oncology. - 2024. - Т. 19. - № 10. - С. S34-S35.

317. Okiyama, N. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors / N. Okiyama, R. Tanaka // Allergol Int. – 2022. – Vol. 71. – № 2. – P. 169–178.

318. O'neill, R.E. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in cancer immunotherapy / R.E. O'neill, X. Cao // Adv Cancer Res. – 2019. – Vol. 143. – P. 145–194.

319. Osipov, A. From immune checkpoints to vaccines: The past, present and future of cancer immunotherapy / A. Osipov, A. Murphy, L. Zheng // Adv Cancer Res. – 2019. – Vol. 143. – P. 63–144.

320. Park, J.S. Prognostic significance of pseudoprogression defined with lowered threshold iRECIST criteria in advanced melanoma treated with immune checkpoint inhibitor therapy / J.S. Park, M.J. Janicek, A. Lerner // J Clin Oncol. – 2023. – № 41(suppl 16). – abstr e21536.

321. Patterns of clinical response with talimogene laherparepvec (T-VEC) in patients with melanoma treated in the OPTiM phase III clinical trial/ R.H.I. Andtbacka, M. Ross, I. Puzanov [et al.]// Ann Surg Oncol. – 2016. - №23(13). - P.4169–77.

322. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PDL-1 inhibitor therapy: Comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria/ M. Tazdait, L. Mezquita, J. Lahmar [et al.]// Eur J Cancer. - 2018. - №88. - P.38–47.

323. Patterns ofтresponse and progression to immunotherapy/ E. Borcoman, A. Nandikolla, G. Long [et al.] // Am Soc Clin Oncol Educ Book. – 2018. – №38. – P. 169–78.

324. PD-1 and CTLA-4 serve as major gatekeepers for effector and cytotoxic T-cell potentiation by limiting a CXCL9/10-CXCR3-IFNγ positive feedback loop/ N.

Abdala-Saleh, J. Lugassy, A. Shivakumar-Kalvhati [et al.]// Front Immunol. - 2024. - №15. - P.1452212.

325. PD-1 and ICOS co-expression identifies tumor-reactive CD4 T cells in human solid tumors/ R. Duhen, O. Fesneau, K.A. Samson [et al.]// J Clin Invest. 2022;132(12):e156821.

326. PD-1 and PD-L1 inhibitors foster the progression of adult T-cell Leukemia/Lymphoma/ M. Jalili-Nik, A. Soltani, B. Mashkani[et al.]// Int Immunopharmacol. - 2021. -№ 98. - P.107870.

327. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency/ D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang [et al.]// N Engl J Med. - 2015. - №372(26). - P.2509-2520.

328. PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer/ Y. Liu, L. Wu, R. Tong [et al.]// Front Pharmacol. - 2019. -№ 10. - P.65.

329. PD-1/PD-L1 pathway in breast cancer/ F. Schütz, S. Stefanovic, L. Mayer [et al.]// Oncol Res Treat (2017) 40(5). - P.294–7.

330. PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation/ M. Ji, Y. Liu, Q. Li [et al.] // J Transl Med. - 2015. - № 13. - P. 5.

331. PD-L1 expression in medulloblastoma: an evaluation by subgroup/ A.M. Martin, C.J. Nirschl, M.J. Polanczyk [et al.]// Oncotarget. - 2018. - № 9. - P. 19177-19191.

332. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study/ B. Burtness, K.J. Harrington, R. Greil [et al.] // Lancet. - 2020. - №395(10220). - P.272.

333. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Longer Term Follow-Up from the Phase 3 KEYNOTE-240 Trial / P. Merle, M. Kudo, J. Edeline [et al.] // Liver Cancer. – 2023. – Vol. 12. – № 4. – P. 309–320.

334. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma/ J. Bellmunt, R. de Wit, D.J. Vaughn [et al.]// N Engl J Med. - 2017. - №376(11). - P.1015-1026.

335. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial/ R.S. Finn, B.Y. Ryoo, P. Merle [et al.]// J Clin Oncol. - 2020. - №38(3). - P.193-202.

336. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer/ T. André, K.K. Shiu, T.W. Kim [et al.]// N Engl J Med. - 2020. - №383(23). - P.2207-2218.

337. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial/ A.X. Zhu, R.S. Finn, J. Edeline [et al.]// Lancet Oncol. - 2018. - №19(7). - P.940-952.

338. Pembrolizumab Monotherapy for Previously Untreated Advanced Hepatocellular Carcinoma: Data from the Open-Label, Phase II KEYNOTE-224 Trial/ G. Verset, I. Borbath, M. Karwal [et al.]// Clin Cancer Res. - 2022. - №28(12). - P.2547-2554.

339. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study/ C.M. Rudin, M.M. Awad, A. Navarro [et al.]// J Clin Oncol. - 2020. - №38(21). - P.2369-2379.

340. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial/ D. Lorusso, Y. Xiang, K. Hasegawa [et al.]// Lancet. - 2024. - №403(10434). - P.1341-1350.

341. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial/ T. Powles, E.R. Plimack, D. Soulières [et al.]// Lancet Oncol. - 2020. - №21(12). - P.1563-1573.

342. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma

(HCC): Phase 3 KEYNOTE-394 study/ S. Qin, Z. Chen, W. Fang [et al.]// J Clin Oncol. - 2022. - №40(4). - P.383

343. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer/ L. Gandhi, D. Rodríguez-Abreu, S. Gadgeel [et al.] // N Engl J Med. - 2018. - №378(22). - P.2078-2092.

344. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study / L.A. Diaz Jr., K.K. Shiu, T.W. Kim [et al.] // Lancet Oncol. – 2022. – Vol. 23. – № 5. – P. 659–670.

345. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer/ M. Reck, D. Rodríguez-Abreu, A.G. Robinson [et al.]// N Engl J Med. - 2016. - №375(19). - P.1823-1833.

346. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomized, open-label, controlled, phase 3 trial/ T.S.K. Mok, Y-L. Wu, I. Kudaba [et al.]// Lancet. - 2019. - №393(10183). - P.1819-1830.

347. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma/ C. Robert, J. Schachter, G.V. Long [et al.]// N Engl J Med. - 2015. - №372(26). - P.2521-2532.

348. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study/ E.E.W. Cohen, D. Soulières, C. Le Tourneau [et al.]// Lancet. - 2019. - №393(10167). - P.156-167.

349. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial/ C.S. Fuchs, M. Özgüroğlu, Y.J. Bang [et al.] // Gastric Cancer. - 2022. - №25(1). - P.197-206.

350. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial/ M. O'Brien, L. Paz-Ares, S. Marreaud [et al.]// Lancet Oncol. - 2022. - №23(10). - P.1274-1286.

351. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer/ H. Wakelee, M. Liberman, T. Kato [et al.]// N Engl J Med. - 2023. - №389(6). - P.491-503.

352. Peripheral blood markers identify risk of immune-related toxicity in advanced non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors/ A. Pavan, L. Calvetti, A. Dal Maso [et al.]// Oncologist. - 2019. - № 24. - P.1128–1136.

353. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors/ A. Patnaik, S.P. Kang, D. Rasco [et al.]// Clin Cancer Res. - 2015. - №21(19). - P.4286-4293.

354. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002)/ A.D. Santin, W. Deng, M. Frumovitz [et al.]// Gynecol Oncol. - 2020. - №157(1). - P.161-166.

355. Phase II LEAP-004 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab for Melanoma With Confirmed Progression on a Programmed Cell Death Protein-1 or Programmed Death Ligand 1 Inhibitor Given as Monotherapy or in Combination/ A. Arance, L. de la Cruz-Merino, T.M. Petrella [et al.]// J Clin Oncol. – 2023. - №41(1). – P. 75-85.

356. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164/ D.T. Le, T.W. Kim, E. Van Cutsem [et al.]// J Clin Oncol. - 2020. - №38(1). - P.11-19.

357. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma/ R. Chen, P.L. Zinzani, M.A. Fanale [et al.]// J Clin Oncol. - 2017. - №35(19). - P.2125-2132.

358. Phase II trial of cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma and genomic correlates/ C-H. Lee, M.H. Voss, M.I. Carlo [et al.]// J Clin Oncol. – 2022. - №40(21). - P.2333–2341.

359. Phase III randomized study of second line ADI-PEG 20 plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in patients with advanced hepatocellular carcinoma/ G.K. Abou-Alfa, S. Qin, B.Y. Ryoo [et al.]// Ann Oncol. - 2018. - №29(6). - P.1402-1408.

360. Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100/ M. Moehler, M. Dvorkin, N. Boku [et al.]// J Clin Oncol. - 2021. - №39(9). - P.966-977.

361. PI3K/Akt/mTOR intracellular pathway and breast cancer: factors, mechanism and regulation/ V.R. Sharma, G.K. Gupta, A.K. Sharma [et al.]// Curr Pharm Des. - 2017. - № 23. - P. 1633-1638.

362. PI3K-AKT-mTOR inhibition in cancer immunotherapy, redux / J.S. O'Donnell, D. Massi, M.W.L. Teng, M. Mandala // Semin Cancer Biol. – 2018. – Vol. 48. – P. 91–103.

363. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody/ S. Iwama, A. De Remigis, M.K. Callahan [et al.] // Sci Transl Med. - 2014. - №6. - P.230-245.

364. Plasma proteomic analysis in non-small cell lung cancer patients treated with PD-1/PD-L1 blockade/ M. Eltahir, J. Isaksson, J.S.M. Mattsson [et al.]// Cancers (Basel). - 2021. - №13. - P.1–17.

365. Podlaha, O. Evolution of the cancer genome / O. Podlaha, M. Riester, S. De, F. Michor // Trends Genet. – 2012. – Vol. 28. – № 4. – P. 155–163.

366. Postow, M.A. Immune checkpoint blockade in cancer therapy / M.A. Postow, M.K. Callahan, J.D. Wolchok // J Clin Oncol. – 2015. – Vol. 33. – № 17. – P. 1974–1982.

367. Postow, M.A. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade / M.A. Postow, R. Sidlow, M.D. Hellmann // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378. – № 2. – P. 158–168.

368. Predicting cardiac adverse events in patients receiving immune check - point inhibitors: a machine learning approach/ S.P. Heilbroner, R. Few, J. Mueller [et al.] // J Immunother Cancer. - 2021. - №9(10). - P.e002545.

369. Predicting durable responses to immune checkpoint inhibitors in nonsmall-cell lung cancer using a multi-feature model/ L. Wang, H. Zhang, C. Pan [et al.]// Front Immunol. – 2022. - №13. - P.829634.

370. Prediction of immune checkpoint inhibition with immune oncology-related gene expression in gastrointestinal cancer using a machine learning classifier/ Z. Lu, H. Chen, X. Jiao [et al.]// *J Immunother Cancer*. - 2020. - №8(2). - P.e000631.

371. Predictive gene signature in MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapy/ F. Ulloa-Montoya, J. Louahed, B. Dizier [et al.]// J Clin Oncol. - 2013. - №31. - P.2388–2395.

372. Predictive mutation signature of immunotherapy benefits in NSCLC based on machine learning algorithms/ Z. Liu, G. Lin, Z. Yan [et al.]// Front Immunol. – 2022. - №13. - P.989275.

373. Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association With Survival in Patients With Less Common Solid Tumors/ C. Shao, G. Li, L. Huang [et al.]// JAMA Netw Open. - 2020. - №3(10). - P.e2025109.

374. Prognostic and clinical impact of sarcopenia in esophageal squamous cell carcinoma/ K. Harada, S. Ida, Y. Baba [et al.] // Dis Esophagus. - 2016. - №29. - P.627-33.

375. Prognostic factors for survival in patients with metastatic malign melanoma treated with ipilimumab. Turkish Oncology Group study/ Y. Urun, H.A. Yasar, H. Turna [et al.]// J Oncol Pharm Pract. – 2019. - №25. - P. 1658-1664.

376. Prognostic value of deep learning-mediated treatment monitoring in lung cancer patients receiving immunotherapy/ S. Trebeschi, Z. Bodalal, T.N. Boellaard [et al.]// Front Oncol. – 2021. - №11.

377. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review / S.S. Shachar, G.R. Williams, H.B. Muss, T.F. Nishijima // Eur J Cancer. – 2016. – Vol. 57. – P. 58–67.

378. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure/ P. Armand, M.A. Shipp, V. Ribrag [et al.]// J Clin Oncol. - 2016. - №34(31). - P.3733-3739.

379. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma/ A.I. Daud, J.D. Wolchok, C. Robert [et al.]// J Clin Oncol. - 2016. - №34(34). - P.4102-4109.

380. Progressive sarcopenia correlates with poor response and outcome to immune checkpoint inhibitor therapy/ S.H. Loosen, V. van den Bosch, J. Gorgulho [et al.]// J Clin Med. - 2021. - №10. - P.1361.

381. Prospective real-world evidence for the use of immune-checkpoint inhibitors and BRAF-targeted therapy in advanced melanoma from a large Canadian cohort/ J.G. Lenehan, D.S. Ernst, L. Young [et al.]// J Clin Oncol. - 2024. - №42(16_suppl). - P.21533.

382. Prostate cancer biomarkers detection using nanoparticles based electrochemical biosensors / S. Singh, A.A.S. Gill, M. Nlooto, R. Karpoormath // Biosens Bioelectron. – 2019. – Vol. 137. – P. 213–221.

383. Proteomics, Personalized Medicine and Cancer / M. Su, Z. Zhang, L. Zhou [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13. – № 11. – P. 2512.

384. Pseudoprogression during successful rechallenge of immune checkpoint inhibitor in a NSCLC patient / K. Kagohashi, K. Miyazaki, T. Shiozawa, H. Satoh // Adv Respir Med. – 2021. – № 89(3). – P. 316–319.

385. Pseudoprogression in Non-Small Cell Lung Cancer upon Immunotherapy: Few Drops in the Ocean? / R. Ferrara, C. Caramella, B. Besse, S. Champiat // J Thorac Oncol. – 2019. – № 14(3). – P. 328–331.

386. Pseudoprogression in patients treated with immune checkpoint inhibitors for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer/ R. Colle, A. Radzik, R. Cohen [et al.]// Eur J Cancer. - 2021. - №144. - P.9-16.

387. Pseudoprogression in Previously Treated Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Nivolumab Monotherapy/ D. Fujimoto, H. Yoshioka, Y. Kataoka [et al.] // J Thorac Oncol. - 2019. - №14(3). - P.468-474.

388. Pseudoprogression on treatment with immune-checkpoint inhibitors in patients with gastrointestinal malignancies: Case series and short literature review/ V. Michalarea, E. Fontana, A.I. Garces [et al.]// Curr Probl Cancer. - 2019. - №43(5). - P.487-494.

389. Rabinovich, G.A. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells / G.A. Rabinovich, D. Gabrilovich, E.M. Sotomayor // Annu Rev Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 267–296.

390. Radiologic pseudoprogression during anti-PD-1 therapy for advanced non-small cell lung cancer/ S.I. Katz, M. Hammer, S.J. Bagley [et al.]// J Thorac Oncol. - 2018. - №13. - P.978-986.

391. Ran, X. Inhibitors of the PD-1/PD-L1 axis for the treatment of head and neck cancer: current status and future perspectives / X. Ran, K. Yang // Drug Des Devel Ther. – 2017. – Vol. 11. – P. 2007–2014.

392. Randrian, V. Microsatellite Instability in Colorectal Cancers: Carcinogenesis, Neo-Antigens, Immuno-Resistance and Emerging Therapies / V. Randrian, C. Evrard, D. Tougeron // Cancers (Basel). – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. 3063.

393. Real World Data in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs). Increasing Evidence and Future Applications in Lung Cancer/ G. Pasello, A. Pavan, I. Attili [et al.]// Cancer Treat Rev. – 2020. - №87. - P.102031.

394. Real World Data of Nivolumab for Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer Patients. A Galician Lung Cancer Group Clinical Experience/ M.C. Areses Manrique, J. Mosquera Martínez, J. García González [et al.]// Transl Lung Cancer Res. – 2018. - №7. - P.404–415.

395. Real World Data of Sequencing Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) after Initial ICI/ K. Gunturu, M. Awidi, R. Ranjit [et al.] // J Immunother Cancer. - 2020. - №8(Suppl 3). - P.1–559.

396. Real world outcomes of ipilimumab and nivolumab in patients with metastatic melanoma/ N. Asher, G. Ben-Betzalel, S. Lev-Ari [et al.]// Cancers. – 2019. - №12. - P. 2329.

397. Real-World Clinical Impact of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Platinum Chemotherapy/ L. Schwartzberg, B. Korytowsky, J.R. Penrod [et al.]// Clin Lung Cancer. - 2019. - №20(4). - P.287–296.

398. Real-World Data of Different Immune Checkpoint Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer in China/ K. Miao, X. Zhang, H. Wang [et al.] // Front. Oncol. - 2022. - №12. - P.859938.

399. Real-world data on clinical outcomes and treatment management of advanced melanoma patients. Single-center study of a tertiary cancer center in Switzerland/ R. Staeger, J.M. Martinez-Gomez, P. Turko [et al.]// Cancers. – 2024. - №16. - P. 854.

400. Real-world data to build explainable trustworthy artificial intelligence models for prediction of immunotherapy efficacy in NSCLC patients/ A. Prelaj, E.G. Galli, V. Miskovic [et al.]// Front Oncol. – 2022. - №12.

401. Real-world efficacy and safety data of immune checkpoint inhibitors in Turkish patients with metastatic melanoma/ A. Ozgun, F.N. Akkoc Mustafayev, I. Dogan [et al.]// Mol Clin Oncol. - 2025. - №22. - P.51.

402. Real-world efficacy and toxicity of combined nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic melanoma/ S. Parakh, M. Randhawa, B. Nguyen [et al.]// Asia-Pac J Clin Oncol. – 2019. - №15. - P. 26-30.

403. Real-world evaluation of ImmuCare-PRO patient-reported outcomes in melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors/ S. Belkaïd, S. Milley, R. Saux [et al.]// ESMO Real World Data and Digital Oncology. - 2024. - №6(C). - P.100090.

404. Real-World Outcomes for Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors in the Veterans Affairs System/ J. La, D. Cheng, M.T. Brophy [et al.]// JCO Clin Cancer Inform. - 2020. - №4. - P.918–928.

405. Real-world outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with programmed cell death protein 1 inhibitors in the year following US regulatory approval/ S. Khozin, K.R. Carson, J. Zhi [et al.]// Oncologist. – 2019. - №24. - P.648-656.

406. Real-world progression, treatment, and survival outcomes during rapid adoption of immunotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer/ S. Khozin, R.A. Miksad, J. Adami [et al.]// Cancer. – 2019. - №125. - P.4019-4032.

407. Real-world use and survival outcomes of immune checkpoint inhibitors in older adults with non-small cell lung cancer/ B. Youn, N.A. Trikalinos, V. Mor [et al.]// Cancer. – 2020. - №126. - P.978-985.

408. RECIST and iRECIST criteria for the evaluation of nivolumab plus ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the GERCOR NIPICOL phase II study/ R. Cohen, J. Bennouna, A. Meurisse [et al.]// J Immunother Cancer. - 2020. - №8(2). - P.e001499.

409. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer / J. Chen, C.C. Jiang, L. Jin, X.D. Zhang // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 27. – P. 409–416.

410. Regulatory T cells in tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future prospects/ C. Li, P. Jiang, S. Wei [et al.]// Mol Cancer. - 2020. - №19(1). - P.116.

411. Resistance mechanism of PD-1/PD-L1 blockade in the cancer-immunity cycle / Y. Zhuang, C. Liu, J. Liu, G. Li // Onco Targets Ther. – 2020. – Vol. 13. – P. 83–94.

412. Results of a multicenter phase II study of atezolizumab and bevacizumab for patients with metastatic renal cell carcinoma with variant histology and/or sarcomatoid features/ B.A. McGregor, R.R. McKay, D.A. Braun [et al.] // J Clin Oncol. – 2020. - №38(1). - P.63–70.

413. Rexer, H. First-line therapy of advanced or metastasized renal cell carcinoma: phase III, open, randomized sequence study to examine efficacy and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatmentof patients with advanced or metastasized renal cell carcinoma (SWITCH-2 – AN 33/11) / H. Rexer // Urology. – 2014. – № 53(5). – P. 735–738.

414. Role of CXCR3 ligands in IL-7/IL-7R alpha-Fc-mediated antitumor activity in lung cancer/ A. Andersson, M.K. Srivastava, M. Harris-White [et al.]// Clin Cancer Res. - 2011. - №17. - P.3660–3672.

415. Rozeman, E.A. Multicenter phase 2 study to identify the optimal neo-adjuvant combination scheme of ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) (OpACIN-neo) / E.A. Rozeman, A.C. Jonathan van Akkooi, E. Routier // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – № 35(15_suppl). – P. 9600.

416. Safety and efcacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: a subgroup analysis of a randomized clinical trial/

S. George, R.J. Motzer, H.J. Hammers [et al.] // JAMA Oncol. - 2016. - №2. - P.1179–86.

417. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4)/ N. Boku, M.H. Ryu, K. Kato [et al.]// Ann Oncol. - 2019. - №30(2). - P.250-258.

418. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial/ R.W. Naumann, A. Hollebecque, T. Meyer [et al.]// J Clin Oncol. - 2019. - №37(31). - P.2825-2834.

419. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma: results from the phase 3b/4 CheckMate 920 trial/ S.S. Tykodi, L.N. Gordan, R.S. Alter [et al.]// J Immunother Cancer. – 2022. - №10(2). - P.003844.

420. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial/ J.S. Frenel, C. Le Tourneau, B. O'Neil [et al.] // J Clin Oncol. - 2017. - №35(36). - P.4035-4041.

421. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial/ C.S. Fuchs, T. Doi, R.W. Jang [et al.] // JAMA Oncol. - 2018. - №4(5). - P.e180013.

422. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma/ P.L. Zinzani, V. Ribrag, C.H. Moskowitz [et al.]// Blood. - 2017. - №130(3). - P.267-270.

423. Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of KEYNOTE-189/ E.B. Garon, J. Aerts, J.S. Kim [et al.] // Lung Cancer. - 2021. - №155. - P.53-60.

424. Sambi, M. Current Challenges in Cancer Immunotherapy: Multimodal Approaches to Improve Efficacy and Patient Response Rates / M. Sambi, L. Bagheri, M.R. Szewczuk // J Oncol. – 2019. – Vol. 2019. – P. 4508794.

425. Sanmamed, M.F. Inducible expression of B7-H1 (PD-L1) and its selective role in tumor site immune modulation / M.F. Sanmamed, L. Chen // Cancer J. – 2014. – Vol. 20. – № 4. – P. 256–261.

426. Sarcopenia and inflammation are independent predictors of survival in male patients newly diagnosed with small cell lung cancer/ S.I. Go, M.J. Park, H.N. Song [et al.] // Support Care Cancer. - 2016. - № 24. - P.2075–2084.

427. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment/ C.M. Prado, V.E. Baracos, L.J. McCargar [et al.]// Clin Cancer Res. -2009. - №15(8). – P. 2920-2926.

428. Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma/ M.S. Sabel, J. Lee, S. Cai [et al.]// Ann Surg Oncol. - 2011. - №18. - P.3579-85.

429. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis/ A.J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.]// Age Ageing. - 2019. - №48. - P.16–31.

430. Schäcke, H. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids / H. Schäcke, W.D. Döcke, K. Asadullah // Pharmacol Ther. – 2002. – Vol. 96. – № 1. – P. 23–43.

431. Schonlau, M. The random forest algorithm for statistical learning / M. Schonlau, R.Y. Zou // Stata J. – 2020. – № 20. – P. 3–29.

432. Schreiber, R.D. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion / R.D. Schreiber, L.J. Old, M.J. Smyth // Science. – 2011. – Vol. 331. – № 6024. – P. 1565–1570.

433. Second-line nivolumab in relapsed small-cell lung cancer: CheckMate 331☆/ D.R. Spigel, D. Vicente, T.E. Ciuleanu [et al.]// Ann Oncol. - 2021. - №32(5). - P.631-641.

434. Sengupta, R. AACR Cancer Progress Report 2019: Transforming Lives Through Innovative Cancer Science / R. Sengupta, K. Honey // Clin Cancer Res. – 2019. – Vol. 25. – № 18. – P. 5431.

435. Serum level of interleukin-6 is increased in nivolumab-associated psoriasiform dermatitis and tumor necrosis factor-alpha is a biomarker of nivolumab recativity/ R. Tanaka, N. Okiyama, M. Okune [et al.]// J Dermatol Sci. - 2017. - № 86. - P.71–7 3.

436. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2024 / R.L. Siegel, A.N. Giaquinto, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2024. – Vol. 74. – № 1. – P. 12–49.

437. Signatures of mutational processes in human cancer/ L.B. Alexandrov, S. Nik-Zainal, D.C. Wedge [et al.]// Nature. – 2013. - №500(7463). – P.415-421.

438. Significance of machine learning in healthcare: features, pillars and applications/ M. Javaid, A. Haleem, R. Pratap Singh [et al.] // Int J Intell. – 2022. - №3. - P.58-73.

439. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study/ Z. Ren, J. Xu, Y. Bai [et al.]// Lancet Oncol. - 2021. - №22(7). - P.977-990.

440. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial/ J. Xu, H. Jiang, Y. Pan [et al.]// JAMA. - 2023. - №330(21). - P.2064-2074.

441. Site-specific response patterns, pseudoprogression, and acquired resistance in patients with melanoma treated with ipilimumab combined with anti-PD-1 therapy/ I. Pires da Silva, S. Lo, C. Quek [et al.]// Cancer. - 2020. - № 126. - P.86-97.

442. Sources of bias in artificial intelligence that perpetuate healthcare disparities - a global review/ L.A. Celi, J. Cellini, M.L. Charpignon [et al.]// PLOS Digit Health. – 2022. - №1. - P.e0000022.

443. STING agonist loaded lipid nanoparticles overcome anti-PD-1 resistance in melanoma lung metastasis via NK cell activation/ T. Nakamura, T. Sato, R. Endo [et al.]// J Immunother Cancer. - 2021. -№ 9(7).

444. Surgical treatment of primary liver cancer:a report of 10 966 cases/ Y.X. Xia, F. Zhang, X.C. Li [et al.]// Zhonghua Wai Ke Za Zhi. - 2021. - №59(1). - P.6-17.

445. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis and responsiveness to immunotherapy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis/ J. Kou, J. Huang, J. Li [et al.]// Clin Exp Med. - 2023. - №23(7). – P.3895-3905.

446. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: systemic review and meta-analysis/ B.W. Tian, Y.F. Yang, C.C. Yang [et al.]// Immunotherapy. - 2022. - №14(18). – P.1481-1496.

447. Systems biology informed neural networks (SBINN) predict response and novel combinations for PD-1 checkpoint blockade/ M. Przedborski, M. Smalley, S. Thiyagarajan [et al.]// Commun Biol. - 2021. - №4. - P.877.

448. Targeting glycosylated PD-1 induces potent antitumor immunity/ L. Sun, C.W. Li, E.M. Chung [et al.]// Cancer Res. - 2020. -№ 80 (11). - P.2298–2310.

449. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer with pseudoprogression / M. Lyadova, D. Fedorinov, O. Pardabekova [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Т. 42. – № 16_suppl. – С. 2620.

450. The evolving landscape of predictive biomarkers in immuno-oncology with a focus on spatial technologies/ H. Sadeghi Rad, S.R. Bazaz, J. Monkman [et al.]// Clin Transl Immunology. - 2020. - №9(11). - P.e1215.

451. The experience of immune checkpoint inhibitors in Chinese patients with metastatic melanoma. A retrospective case series/ X. Wen, Y. Ding, J. Li [et al.]// Cancer Immunol Immunother. – 2017. - №66. - P.1153-1162.

452. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection / A.H. Sharpe, E.J. Wherry, R. Ahmed, G.J. Freeman // Nat Immunol. – 2007. – Vol. 8. – № 3. – P. 239–245.

453. The gut microbiome is associated with clinical response to anti–PD-1/PD-L1 immunotherapy in gastrointestinal cancer/ Z. Peng, S. Cheng, Y. Kou [et al.]// Cancer Immunol Res. - 2020. - №8. - P.1251–61.

454. The immunosuppressive tumour network: myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and natural killer T cells/ D. Lindau, P. Gielen, M. Kroesen [et al.]// Immunology. - 2013. - №138(2). - P.105-115.

455. The JAK/STAT pathway is involved in the upregulation of PD-L1 expression in pancreatic cancercell lines/ T. Doi, T. Ishikawa, T. Okayama [et al.]// Oncol Rep. - 2017. - № 37. - P. 1545-1554.

456. The novel negative checkpoint regulator VISTA is expressed in gastric carcinoma and associated with PD-L1/PD-1: A future perspective for a combined gastric cancer therapy? / C. Böger, H.M. Behrens, S. Krüger, C. Röcken // Oncoimmunology. – 2017. – Vol. 6. – № 4. – P. e1293215.

457. The opening gambit: CheckMate 159 and the immunotherapy neoadjuvant era in non-small cell lung cancer/ I. Gómez-Randulfe, R. Califano [et al.] // AME Clin Trials Rev 2023. - №1. - P.17.

458. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy/ W. Jia, Q. Gao, A. Han [et al.]// Cancer Biol Med. - 2019. - №16(4). - P.655-670.

459. The predictive value of body mass index on prognosis and adverse events of cancers treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis/ Y. You, C. Jiang, K. Peng [et al.]// Cancer Immunol Immunother. - 2021. - №70(8). – P.2323-2335.

460. The prognostic and predictive impact of inflammatory biomarkers in patients who have advanced-stage cancer treated with immunotherapy/ M.A. Bilen, D.J. Martini, Y. Liu [et al.]// Cancer. - 2019. - №125. - P.127–134.

461. The prognostic role of obesity is independent of sex in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A pooled analysis of 4090 cancer patients / H. Xu, D. Cao, A. He, W. Ge // Int Immunopharmacol. – 2019. – Vol. 74. – P. 105745.

462. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases/ A.M. Di Giacomo, R. Danielli, M. Guidoboni [et al.]// Cancer Immunol Immunother. – 2009. - №58. -P.1297–1306.

463. Thompson, J.A. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019 / J.A. Thompson, B.J. Schneider, J. Brahmer [et al.] // J Natl Compr Canc Netw. – 2019. – Vol. 17. – № 3. – P. 255–289.

464. Tian, Y. Artificial intelligence image recognition method based on convolutional neural network algorithm / Y. Tian // IEEE Access. – 2020. – № 8. – P. 125731–125744.

465. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025/ B. Escudier, R.J. Motzer, P. Sharma [et al.]// Eur Urol. - 2017. - №72. - P.368–76.

466. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma/ G.K. Abou-Alfa, G. Lau, M. Kudo [et al.]// NEJM Evid. - 2022. - №1(8). - P.2100070.

467. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired/ M. Ahmadzadeh, L.A. Johnson, B. Heemskerk [et al.]// Blood. - 2009. - № 114. - P. 1537-1544.

468. Tumor Mutational Burden as a Predictive Biomarker for Response to Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of Current Evidence/ S.J. Klempner, D. Fabrizio, S. Bane [et al.]// Oncologist. – 2020. - №25(1). – P.147-159.

469. Tumor Mutational Burden as a Predictive Biomarker in Solid Tumors/ D. Sha, Z. Jin, J. Budczies [et al.]// Cancer Discov. - 2020. - №10(12). - P.1808-1825.

470. Tumor-intrinsic PD-L1 signaling in cancer initiation, development and treatment: beyond immune evasion/ P. Dong, Y. Xiong, J. Yue [et al.]// Front Oncol. - 2018. - № 8. - P. 386.

471. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review/ L. Khoja, D. Day, T. Wei-Wu Chen [et al.]// Ann Oncol. - 2017. - № 28. - P.2377e85.

472. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2017. – Режим доступа: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

473. Unfavorable impact of decreased muscle quality on the efficacy of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer/ N. Nishioka, T. Naito, A. Notsu [et al.]// Cancer Med. - 2021. - №10. - P.247–256.

474. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer/ S. Gadgeel, D. Rodríguez-Abreu, G. Speranza [et al.] // J Clin Oncol. - 2020. - №38(14). - P.1505-1517.

475. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater/ M. Reck, D. Rodríguez-Abreu, A.G. Robinson [et al.]// J Clin Oncol. - 2019. - №37(7). - P.537-546.

476. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma / Cheng A.L., Qin S., Ikeda M. [et al.].// J Hepatol. – 2022. – Vol. 76. – № 4. – P. 862–873.

477. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib/ M. Kudo, R.S. Finn, J. Edeline [et al.]// Eur J Cancer. - 2022. - №167. - P.1-12.

478. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133)/ S.V. Liu, M. Reck, A.S. Mansfield [et al.]// J Clin Oncol. - 2021. - №39(6). - P.619-630.

479. Using big data analytics to advance precision radiation oncology/ T.R. McNutt, S.H. Benedict, D.A. Low [et al.]// Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2018. - №101. - P.285–91.

480. Using real-world evidence data and machine learning to identify molecular biomarkers for patient response to immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma/ V. Siozopoulou, A. Khmelevskiy, A. Rodlauer-Kriegl [et al.]// Ann Oncol. - 2025. - №36(S7). - P.1383.

481. Ventola, C.L. Cancer Immunotherapy, Part 3: Challenges and Future Trends / C.L. Ventola // P T. – 2017. – № 42(8). – P. 514–521.

482. Villadolid, J. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities / J. Villadolid, A. Amin // Transl Lung Cancer Res. – 2015. – Vol. 4. – № 5. – P. 560–575.

483. Wang, Z. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker / Z. Wang, X. Wu // Cancer Med. – 2020. – Vol. 9. – № 21. – P. 8086–8121.

484. Wei, S.C. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy / S.C. Wei, C.R. Duffy, J.P. Allison // Cancer Discov. – 2018. – Vol. 8. – № 9. – P. 1069–1086.

485. Weiss, S.A. CheckMate-067: Raising the Bar for the Next Decade in Oncology / S.A. Weiss, H. Kluger // J Clin Oncol. – 2022. – Vol. 40. – № 2. – P. 111–113.

486. Winer, A. Identifying and managing the adverse effects of immune checkpoint blockade / A. Winer, J.N. Bodor, H. Borghaei // J Thorac Dis. – 2018. – № 10(Suppl 3). – P. 480–489.

487. WNT signaling in cancer immunosurveillance / L. Galluzzi, S. Spranger, E. Fuchs, A. López-Soto // Trends Cell Biol. – 2019. – Vol. 29. – № 1. – P. 44–65.

488. Wu, Y-C. Development and application of artificial neural network / Y-C. Wu, J-W. Feng // Wireless Pers Commun. – 2018. – № 102. – P. 1645–1656.

489. Xia, L. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: current status and future directions / L. Xia, Y. Liu, Y. Wang // Oncologist. – 2019. – Vol. 24. – Suppl 1. – P. S31–S41.

490. Xin Yu, J. Immuno-oncology drug development goes global / J. Xin Yu, V.M. Hubbard-Lucey, J. Tang // Nat Rev Drug Discov. – 2019. – Vol. 18. – № 12. – P. 899–900.

491. Xiu, W. CXCL9 secreted by tumor-associated dendritic cells up-regulates PD-L1 expression in bladder cancer cells by activating the CXCR3 signaling / W. Xiu, J. Luo // BMC Immunol. – 2021. – Vol. 22. – P. 3.

492. Yuen, G.J. B lymphocytes and cancer: a love-hate relationship / G.J. Yuen, E. Demissie, S. Pillai // Trends Cancer. – 2016. – Vol. 2. – № 12. – P. 747–757.

493. Zam, W. Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Cancer / W. Zam, L. Ali // Curr Rev Clin Exp Pharmacol. – 2022. – Vol. 17. – № 2. – P. 103–113.

494. Zhu, H.H. Emerging immunotherapy targets in lung cancer / H.H. Zhu, Y. Feng, X.S. Hu // Chin Med J (Engl). – 2020. – Vol. 133. – № 20. – P. 2456–2465.

495. Zuo, H. Inhibition of myeloid PD-L1 suppresses osteoclastogenesis and cancer bone metastasis / H. Zuo, Y. Wan // Cancer Gene Ther. – 2022. – Vol. 29. – № 10. – P. 1342–1354.