



НИВОЛУМАБ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.А.Лядова¹, О.А.Пардабекова¹, Р.Р.Шакиров¹, В.К.Лядов^{2,4}, М.Ю.Федянин³

1. ООО «Московский центр восстановительного лечения», 121552, Российская Федерация, г. Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1
2. ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123242, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
3. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
4. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», 105005, Российская Федерация, г. Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность и переносимость ниволумаба у онкологических больных в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В анализ были включены 114 пациентов в возрасте от 26 до 96 лет с меланомой ($n = 64$), немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) ($n = 37$) и метастатическим колоректальным раком с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H KPP) ($n = 13$), которые получали иммунотерапию ниволумабом (3 мг/кг 1 раз в 14 дней). До начала лечения пациенты прошли комплексное обследование: КТ/рентгенография органов грудной клетки, КТ/МРТ/УЗИ органов брюшной полости или ПЭТ-КТ всего тела и другие обследования при необходимости. Эффективность терапии оценивалась каждые 6 курсов лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования. Ответ на лечение оценивался с использованием критериев iRECIST 1.1.

Результаты. Среди пациентов с метастатической меланомой, у которых была выявлена мутация гена *BRAF* и проводилась иммунотерапия, объективный ответ составил 13,6%, контроль над заболеванием достигнут у 27,2%. В группе пациентов без мутации гена *BRAF* объективный ответ получен у 27,5%, контроль над заболеванием достигнут у 41,4% пациентов. У пациентов с колоректальным раком (KPP) объективный ответ не был достигнут ни у одного человека, стабилизация наблюдалась у 30,8% пациентов, прогрессирование — у 38,5% и неподтвержденное прогрессирование — у 7,7%. У пациентов с НМРЛ полный ответ зарегистрирован у 2,7%, частичный ответ — у 2,7%, стабилизация — у 27,1%, неподтвержденное прогрессирование — у 5,4%, прогрессирование — у 29,7% пациентов. При анализе безопасности проводимой терапии были выявлены следующие значимые побочные реакции: тиреоидит ($n = 3$), пневмонит 3 ст. ($n = 1$), гепатит 3 ст. ($n = 1$) и артрит 2 ст. ($n = 1$), в связи с чем у 4 человек введение препарата было отложено и 3 были назначены глюкокортикостероиды (ГКС).

Заключение. Использование ниволумаба в реальной клинической практике сопровождается меньшим числом нежелательных побочных реакций по сравнению с результатами клинических исследований.

Ключевые слова: иммунотерапия, ниволумаб, меланома, немелкоклеточный рак легкого, метастатический колоректальный рак, реальная клиническая практика

Ключевые слова:

иммунотерапия, ниволумаб, меланома, немелкоклеточный рак легкого, метастатический колоректальный рак, реальная клиническая практика

Оформление ссылки для цитирования статьи

Лядова М.А., Пардабекова О.А., Шакиров О.А., Лядов В.К., Федянин М.Ю. Ниволумаб в реальной клинической практике. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(4): 84–91. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-8

Для корреспонденции

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ООО «Московский центр восстановительного лечения»

Адрес: 121552, Российская Федерация, г. Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1

E-mail: dr.lyadova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 11.09.2019 г., принята к печати 01.12.2019 г.

NIVOLUMAB IN REAL-LIFE CLINICAL PRACTICE

M.A.Lyadova¹, O.A.Pardabekova¹, R.R.Shakirov¹, V.K.Lyadov^{2,4}, M.Yu.Fedyanin³

1. Moscow Center of Medical Rehabilitation, 16/1 Orshanskaya str., Moscow 121552, Russian Federation
2. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1/1 Barrikadnaya st., Moscow 123242, Russian Federation
3. N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, 24 Kashirskoye sh., Moscow 115478, Russian Federation
4. City Clinical Oncology Hospital No. 1 Department of Health of the City of Moscow, 17/1 Baumanskaya str., Moscow 105005, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the efficacy and tolerability of nivolumab in oncologic patients in real-life clinical settings.

Patients and methods. Analysis included 114 patients aged 26–96 years with melanoma ($n = 64$), non-small cell lung carcinoma (NSCLC) ($n = 37$) and metastatic colorectal cancer with high levels of microsatellite instability (MSI-H mCRC) ($n = 13$), receiving immune checkpoint therapy with nivolumab (3 mg/kg every 14 days). All patients underwent comprehensive examination including CT/chest radiography, CT/MRI/ultrasound of abdominal organs or PET-CT of the whole body and other investigations if necessary. Efficacy of treatment was assessed after every 6 courses on treatment or in case of signs of clinical progression. Treatment response was assessed using iRECIST 1.1 criteria.

Results. Among patients with metastatic melanoma positive for *BRAF* gene mutation, receiving immune therapy objective treatment response was registered in 13.6%, tumor control — in 27.2%. In the group of patients, negative for *BRAF* gene mutation objective response was achieved in 27.5%, tumor control — in 41.4% patients. None of mCRC patients in our group achieved objective response, stable disease was observed in 30.8% of patients, progression — in 38.5% and unconfirmed progression — in 7.7% of patients. In NSCLC group complete response was observed in 2.7%, partial response — in 2.7%, stabilization — in 27.1%, unconfirmed progression — in 5.4%, progression — in 29.7% of patients. Safety analysis revealed the following significant adverse reactions: thyroiditis ($n = 3$), pneumonitis of 3 grade ($n = 1$), hepatitis of 3 grade ($n = 1$) and arthritis of 2 grade ($n = 1$). In 4 patients adverse reactions required treatment delay and prescription of glucocorticoids.

Conclusion. Nivolumab treatment in real-life clinical practice is associated with a lower prevalence of adverse events compared to the results of clinical trials.

Keywords:

immune therapy, nivolumab, melanoma, non-small cell lung cancer, metastatic colorectal cancer, real-life clinical practice

For citation

Lyadova M.A., Pardabekova O.A., Shakirov R.R., Lyadov V.K., Fedyanin M.Yu. Nivolumab in real-life clinical practice. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(4): 84–91. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-8

For correspondence

Marina A. Lyadova, MD, PhD, chief of the oncology department of anticancer drug therapy Moscow Center of Medical Rehabilitation
Address: 16/1 Orshanskaya str., Moscow 121552, Russian Federation
E-mail: dr.lyadova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Иммуномодуляция — основной способ раковых клеток подавить естественную реакцию иммунной системы и продолжить пролиферацию. Сфера иммунотерапии в целом и применение антител-ингибиторов контрольных точек в частности активно развивается в последние несколько лет и рассматривается как новый метод лечения онкологических заболеваний. Один из основных классов иммунотерапевтических препаратов, одобренных в настоящее время для клинического применения, — антитела к рецептору программируемой смерти 1 (PD-1) или его лиганду (PD-L1), которые напрямую подавляют взаимодействие PD-1/PD-L1. Подавление этого взаимодействия приводит к апоптозу опухолевых клеток и стимуляции истощения периферических Т-эффекторных клеток и превращения Т-эффекторных клеток в Т-регуляторные клетки (T-regs) [1]. Препараты анти-PD-1 одобрены для применения у пациентов с распространенной меланомой [2], немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) [3], метастатическим колоректальным раком (мКРР) с высоким уровнем микросателлитной нестабильности [4] и др.

Ниволумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG4 к рецептору PD-1. Препарат селективно блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, т.е. механизм, участвующий в развитии иммунологической толерантности [5]. Клиническая активность ниволумаба в отношении широкого спектра солидных и гематологических опухолей продемонстрирована в рамках многочисленных клинических исследований [6].

Лечение ниволумабом обычно характеризуется хорошей переносимостью. Однако неблагоприятные побочные реакции (НПР) все же встречаются и обычно включают утомляемость, снижение аппетита, диарею, тошноту, кашель, одышку, запоры, рвоту, сыпь, повышение температуры тела и головную боль. Распространенными НПР, связанными с лечением, являются утомляемость, сыпь, диарея, зуд, снижение аппетита и тошнота [7]. Часто возникающие НПР с потенциальными иммунологическими причинами были сходными по распространенности с зарегистрированными в рамках клинических исследований [8]. Особый интерес представляют иммунологически опосредованные НПР, в связи с предполагаемым механизмом действия анти-PD-1 и накопленным ранее опытом применения анти-CTLA-4 [9]. Иммунологически опосредованные НПР чаще всего регистрировались со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и печени [10]. Интересен механизм повреждающего воздействия, который отличается от эффектов традиционных химиотерапевтических препаратов,

ввиду того что сам препарат не оказывает прямого цитотоксического воздействия, а повреждения происходят активированными клетками иммунной системы. Иммунологически опосредованные НПР при применении ниволумаба во многих случаях поддаются лечению глюкокортикостероидами (ГКС) [11]. Особое внимание при терапии ниволумабом уделяют таким НПР, как пневмонит, витилиго, колит, гепатит, гипопаратиреоз и тиреоидит [7]. Пневмонит представляет собой тяжелую НПР и может представлять угрозу для жизни при позднем выявлении и большом объеме поражения легочной паренхимы, в особенности у пациентов, страдающих раком легких [12]; пневмонит легкой и умеренной степени хорошо поддается лечению ГКС или требует только клинического наблюдения. НПР со стороны печени и желудочно-кишечного тракта обычно требуют прекращения лечения и введения ГКС. Следует отметить обратимый характер этих НПР. НПР со стороны эндокринной системы корректировали заместительной терапией [7]. По данным сравнительных исследований, распространенность токсичности 3 или 4 степени была ниже при применении ниволумаба по сравнению с цитотоксическими препаратами [11].

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости ниволумаба у онкологических больных в реальной клинической практике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 114 пациентов (61 мужчина и 53 женщины) в возрасте от 26 до 96 лет с меланомой ($n = 64$), НМРЛ ($n = 37$) и метастатическим КРР с высоким уровнем микросателлитной нестабильности ($n = 13$). Пациенты с февраля 2018 по январь 2019 г. получали иммунотерапию анти-PD1 ингибитором (ниволумабом 3 мг/кг 1 раз в 14 дней (но не более 240 мг)) в условиях рутинной клинической практики на базе Клинической больницы № 1 МЕДСИ.

Основными критериями включения пациентов в данный анализ были: для КРР — диссеминированный опухолевый процесс с наличием измеряемых очагов (в соответствии с критериями iRECIST1.1), подтвержденный высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H), статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) — 0–3; для НМРЛ — диссеминированный опухолевый процесс с наличием измеряемых очагов (в соответствии с критериями iRECIST1.1), статус по шкале ECOG 0–3; для меланомы — статус по шкале ECOG 0–3.

Все больные до начала терапии прошли комплексное обследование, включающее КТ органов грудной клетки (или рентгенографию органов груд-

ной клетки), КТ/МРТ органов брюшной полости (или УЗИ органов брюшной полости) или ПЭТ-КТ всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости).

Оценка эффективности проводилась каждые 6 курсов лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования с помощью КТ/МРТ с внутривенным контрастированием.

Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST 1.1.

Нами проведены наблюдение, сводка и группировка материалов статистического наблюдения с выведением абсолютных и относительных статистических величин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Характеристика больных (табл. 1).

11 (17,2%) пациентов с меланомой получали ниволумаб в качестве адъювантной терапии и 53 (82,8%) — с лечебной целью при метастатическом процессе. Все пациенты с НМРЛ получали ниволумаб в качестве терапии метастатического процесса: 2 (5,4%) пациента в 1-й линии лечения, 18 (48,6%) — во 2-й линии, 12 (32,4%) — в 3-й линии и 5 (13,5%) — более чем в 3 линиях. Пациенты с КРП получали ниволумаб также в качестве терапии метастатического заболевания: 1 (7,7%) в 1-й линии лечения, 5 (29,4%) — во 2-й, 5 (29,4%) — в 3-й и 2 (15,4%) — более чем в 3 линиях. Общий соматический статус по шкале ECOG на момент начала иммунотерапии у 11 пациентов составил 0–1 и у 2 пациентов — 2–3.

2. Эффективность терапии меланомы.

У пациентов с меланомой медиана числа курсов составила 6 (1–30), медиана наблюдения — 3 мес (0,5–15 мес).

Если рассматривать всех пациентов с меланомой, получающих терапию ниволумабом, то в группе адъювантной терапии прогрессирование заболевания отмечено у 4 из 11 пациентов (1 пациент выбыл из-под наблюдения).

В группе иммунотерапии ниволумабом метастатического процесса: ПО (полный ответ) — у 4, ЧО (частичный ответ) — у 7 пациентов, стабилизация — у 8 пациентов, неподтвержденное прогрессирование — 8 пациентов, прогрессирование — у 11 пациентов, выбыли из-под наблюдения — 11 пациентов, эффект иммунотерапии не был оценен — у 4 пациентов. Таким образом, из 53 пациентов объективный ответ получен у 11 пациентов (20,8%), контроль над заболеванием достигнут у 19 пациентов (35,8%).

У 28 (43,8%) пациентов выявлена мутация гена *BRAF*: 6 (21,4%) пациентам проводилась адъювантная иммунотерапии (у 2 пациентов выявлено прогрессирование заболевания), 22 (78,6%) пациента получали лечение ниволумабом по поводу метастатической меланомы, из них эффект иммунотерапии не был оценен у 2 (9,1%) пациентов, выбыли из-под наблюдения 5 (22,7%) пациентов. Таким образом, ПО наблюдался у 1 (4,5%) из 22 пациентов, ЧО достигнут у 2 (9,1%) пациентов, стабилизация — у 3 (13,6%), неподтвержденное прогрессирование — у 5 (22,7%) пациентов, прогрессирование — у 4 (18,3%).

Среди 32 пациентов без мутации гена *BRAF*, 3 (9,4%) пациентам проводилась адъювантная иммунотерапия ниволумабом (прогрессирование зарегистрировано у 2 пациентов), 29 (90,6%) пациентов получали ниволумаб в качестве терапии метастатического процесса, 5 (17,2%) выбыли из наблюдения, эффект не был оценен у 2 (6,9%). При оценке клинического ответа на лечение выявлено, что ПО достигнут у 3 (10,3%) из 29 пациентов, ЧО — у 5 (17,2%) пациентов, стабилизация заболевания наблюдалась у 4 (13,9%) пациентов, неподтвержденное прогрессирование — у 3 (10,3%) пациентов и прогрессирование — у 7 (24,2%) пациентов.

Таким образом, в группе иммунотерапии по поводу метастатического процесса, у больных с мутацией в гене *BRAF* (+) объективный ответ составил 13,6%, контроль над заболеванием достигнут у 27,2%. В группе с отсутствием мутации в гене *BRAF* (-) объективный ответ получен у 27,5%, контроль над заболеванием достигнут у 41,4% пациентов.

3. Эффективность терапии КРП.

У пациентов с КРП медиана числа курсов составила 8 (3–21), медиана наблюдения — 3 мес. (1,5–10,5 мес.).

Эффект не был оценен у 3 пациентов. При оценке результатов выявлено, что объективный ответ не был достигнут ни у одного человека, стабилизация наблюдалась у 4 из 13 пациентов, прогрессирование — у 5, у 1 пациента отмечено неподтвержденное прогрессирование.

4. Эффективность терапии НМРЛ.

У пациентов с НМРЛ медиана числа курсов составила 6 (2–24), медиана наблюдения — 3 мес. (1–12 мес.). Из 37 пациентов 12 (32,4%) человек выбыли из-под наблюдения или контрольное обследование не было достигнуто. ПО зарегистрирован у 1 (2,7%) из 37 пациентов, ЧО — у 1 (2,7%) пациента, стабилизация отмечена у 10 (27,1%) пациентов, неподтвержденное прогрессирование — у 2 (5,4%) пациентов, прогрессирование — у 11 (29,7%) пациентов.

Экспрессия PD-L1 (более 1%) выявлена у 12 пациентов, из которых выбыли из-под наблюдения/эффект не оценен 4 (33,3%) пациента, ЧО достигнут у 1 (8,4%) пациента (экспрессия PD-L1 70%), стабилизация — у 4 (33,3%) пациентов, прогрессирование — у 3 (25%).

При анализе гистологического варианта НМРЛ было выявлено, что 28 (75,7%) пациентов были с аденокарциномой и 9 (24,3%) — с плоскоклеточным раком, из них 10 (35,7%) и 2 (22,2%) пациента выбыли из анализа/эффект не был оценен, ПО зарегистрирован у 1 (3,6%) и 0 пациентов, ЧО — у 1 (3,6%) и 0, стабилизация заболевания — у 4 (14,3%) и 5 (55,6%) человек, прогрессирование у 10 (35,7%)

и 2 (22,2%) и неподтвержденное прогрессирование — у 2 (7,1%) и 0 пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком соответственно (табл. 2).

5. Анализ безопасности.

Мы наблюдали следующие клинически значимые побочные реакции: тиреоидит — 3 пациентов (гиперфункция у 2 пациентов с НМРЛ и гипопункция щитовидной железы — у 1 пациента с меланомой). Пневмонит 3 ст. отмечен у 1 пациента с НМРЛ, гепатит 3 ст. — у 1 пациента с НМРЛ и артрит 2 ст. — у 1 пациента с меланомой (табл. 3). Не зарегистрировано ни одного наблюдения 5 сте-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов
Table 1. Characteristics of the examined patients

	Меланома <i>n</i> = 64 (100%)/ Melanoma <i>n</i> = 64 (100%)	KPP <i>n</i> = 13 (100%)/ CRC <i>n</i> = 13 (100%)	НМРЛ <i>n</i> = 37 (100%)/ NSCLC <i>n</i> = 37 (100%)
Средний возраст, лет (мин-макс)/ Years old on average	56,7 26–96	58,6 30–84	62,5 30–87
Пол (женский, %)/ Gender(female, %)	60,9%	53,8%	18,9%
Показания:/Indications:			
Адъювантная терапия/ Adjuvant therapy	11 (17,2%)	0	0
Лечебная терапия при метастатическом процессе, в частности/ Therapeutic therapy in the metastatic process predominantly:	53 (82,8%)		
1 линия/1st line		1 (7,7%)	2 (5,4%)
≥2		12 (92,3%)	35 (94,6%)
Первично-множественные злокачественные опухоли/ Primary-multiple malignant tumors	7 (10,9%)	2 (15,4%)	7 (18,9%)
Мутация в гене <i>BRAF</i> / tation in the <i>BRAF</i> gene	28 (43,8%)	0	1 (2,7%)
Не определялась/ Not defined	4 (6,25%)	3 (23%)	32 (86,5%)
Мутация в генах <i>RAS</i> / Mutation in the <i>RAS</i> gene	1 (1,6%)	1 (7,7%)	
Не определялась/ Not defined	63 (68,4%)	1 (7,7%)	-
Мутация в гене <i>EGFR</i> / Mutation in the <i>EGFR</i> gene			1 (2,7%)
Не определялась/ Not defined	64 (100%)	13 (100%)	13 (35,1%)
Микросателлитная нестабильность/ Microsatellite instability			
MSS	-	-	-
MSI-H	-	13 (100%)	1 (2,7%)
MSI-L	-	-	-
Не определялась/ Not defined	64 (100%)	-	36 (97,3%)
Экспрессия PD-L1 в опухоли/ Expression of D-L1 in tumor			
>1%	2 (3,1%)		12 (32,4%)
≤1%	2 (3,1%)		3 (8,1%)
Не определялась/ Not defined	60 (93,8%)	13 (100%)	22 (59,5%)

Таблица 2. Результаты проведенного лечения (только для метастатической болезни)
Table 2. Results of treatment (only for metastatic disease)

Диагноз/Diagnosis		Меланома n = 53/ Melanoma n = 53	KPP n = 13/ CRC n = 13	HMPЛ n = 25/ NSCLC n = 25
Медиана числа курсов/Median number of courses		8	8	6
Медиана наблюдения, мес/The median follow-up, months		4	3	3
Эффект не оценен/Effect is not estimated		15 (28,4%)	3 (23,1)	12 (32,4%)
Ответ на лечение/ Response to the treatment	ПО/FR	4 (7,6%)	-	1 (2,7%)
	ЧО/PR	7 (13,2%)	-	1 (2,7%)
	Стабилизация заболевания/ Stabilization of the disease	8 (15%)	4 (30,8%)	10 (27,1%)
	Неподтвержденное прогрессирование/ Not confirmed progressing	8 (15%)	1 (7,6%)	2 (5,4%)
	Прогрессирование/Progressing	11 (20,8%)	5 (38,5%)	11. (29,7%)

Таблица 3. Частота побочных эффектов на фоне терапии ниволумабом у обследованных пациентов
Table 3. The frequency of side effects on the background of nivolumab therapy in the examined patients

Побочный эффект/Adverse Reaction	Степень/Level	Меланома/ Melanoma	KPP/CRC	HMPЛ/NSCLC	Всего/Total of
Анемия/Anemia	1–2	9 (42,8%)	6 (28,6%)	6 (28,6%)	21
	3	1 (50%)	-	1 (50%)	2
Гиперкреатининемия/ Hypercreatininemia	1	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-	3
	2	-	1 (100%)	-	1
Гипербилирубинемия/ Hyperbilirubinemia	1	2 (66,7%)	1 (33,3%)	-	3
	2	1 (100%)	-	-	1
Дерматологическая токсичность/Dermatological toxicity	1	1 (50%)	1 (50%)	-	2
	2	1 (100%)	-	-	1
Гепатит/Hepatitis	1	5 (55,6)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	9
	2	1 (100%)	-	-	1
	3	-	-	1 (100%)	1
Астения/Asthenia	1	4 (40%)	1 (10%)	5 (50%)	10
	2	5 (45,4%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	11
Тиреоидит/Thyroiditis	Гипертиреоз/ Hyperthyroidism	-	-	2 (100%)	2
	Гипотиреоз/ Hypothyroidism	1 (100%)	-	-	1
Пневмонит/Pneumonitis	3	-	-	1 (100%)	1
Артрит/Arthritis	2	1 (100%)	-	-	1
Всего/Total	1–2	32 (50%)	16 (25%)	16 (25%)	64
Всего/Total	3–4	2 (28,6%)	0	5 (71,4%)	7

пени нежелательных явлений. У 4 пациентов в связи с иммуноопосредованными побочными реакциями введения ниволумаба были отложены, у 3 пациентов потребовалось применения ГКС 1–2 мг/кг до их купирования. В остальных случаях остановки введения препарата или коррекции побочных эффектов не требовалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие широко исследуется направленная иммунотерапия в качестве одного из методов лекарственного лечения рака [13, 14]. Иммунотерапия онкологических заболеваний представлена разнообразными подходами, включая активные иммунотерапевтические стратегии, такие как вакцины от рака, а также пассивную иммунотерапию (моноклональные антитела или адаптивный перенос опухоль-специфичных Т-лимфоцитов) [15, 16]. Появление препаратов из группы ингибиторов контрольных точек (ИКТ) значительно поменяло ландшафт данной области. Показав свою высокую эффективность, за короткое время они прочно зафиксировались во 2-й и 1-й линиях лекарственной терапии различных нозологий. Список показаний постоянно расширяется по мере проведения новых клинических исследований, зачастую получая ускоренное одобрение как «прорывная терапия», еще до получения итоговых данных.

Профиль безопасности ниволумаба также является более благоприятным по сравнению с традиционными химиотерапевтическими препаратами в связи с более низкой распространенностью связанных с лечением осложнений. Однако у некоторых пациентов развиваются уникальные иммунологически опосредованные НПР, требующие немедленного распознавания и лечения. Согласно данным, полученным в исследовании CheckMate-037, у пациентов, получающих ниволумаб, с нерезектабельной или метастатической меланомой нежелательные явления (НЯ) 3–4 ст. тяжести встречались в 42% случаев [17]. 26% пациентам откладывали лечение и у 9% пациентов лечение прервано в связи с НЯ. Среди наших пациентов с меланомой в 3,1% случаев возникали серьезные НЯ, однако ни у кого не прерывалась или прекращалась терапия. В CheckMate-057 у пациентов с НМРЛ серьезные НЯ встречались у 46% пациентов, лечение прекращено у 11% и отложено у 28% пациентов [18]. В группе нами наблюдаемых пациентов с НМРЛ в 10,8% случаев встречались серьезные НЯ, и всегда лечение приостанавливалось до снижения степени токсичности. Мы не наблюдали серьезных НЯ у пациентов с КРР, что не соотносится с данными CheckMate-142, где отмечено 47% пациентов с НЯ [19]. Данные, полученные в ходе анализа наших пациентов,

продемонстрировали меньшую токсичность препарата по сравнению с результатами проведенных зарубежных исследований, однако на настоящий момент сложно сопоставлять эффективность и токсичность в связи с небольшим числом проведенных курсов лечения и малой выборкой пациентов.

При сравнении наших результатов с данными опубликованных исследований выявлено, что частота объективного ответа у наших пациентов с метастатической меланомой примерно соответствует результатам CheckMate-037 (20,8% и 32% соответственно) [17]. Отмечено расхождение результатов по НМРЛ: частота объективного ответа у наших пациентов с НМРЛ составила 7,2% по сравнению с исследованием CheckMate-057 (19%) [18]. Однако следует отметить, что из 28 пациентов с аденокарциномой легкого у 10 эффект иммунотерапии не был оценен, что существенно влияет на конечный результат. Незначительное число пациентов с КРР не позволяет проводить оценку и анализ частоты объективных ответов.

Данные, полученные в ходе анализа результатов лечения наших пациентов, продемонстрировали низкую токсичность препарата, однако на настоящий момент сложно сопоставлять эффективность и токсичность с данными мировых исследований в связи с небольшим числом проведенных курсов лечения.

Несмотря на впечатляющие результаты применения ниволумаба, у значительной доли пациентов не удается достичь значимых клинических преимуществ. В настоящее время предпринимаются попытки разработки прогностических биомаркеров, позволяющих выявить пациентов, у которых наиболее высока вероятность положительного эффекта на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек. Также проводятся клинические исследования применения ниволумаба в комбинации с другими иммунологическими препаратами, лучевой терапией, молекулярной направленной терапией и цитотоксической химиотерапией с целью повышения эффективности лечения за счет потенциального биологического синергического эффекта. Предполагается, что результаты такого рода исследований окажут значительное влияние на характер имеющихся возможностей системной терапии распространенного рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов проведенного нами анализа можно предположить, что применение ниволумаба в реальной клинической практике не сопровождается большим числом нежелательных побочных реакций по сравнению с результатами клинических исследований.

Список литературы/References

1. Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, Wei F, He A, Kapoor V, et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med*. 2011 Nov 30; 3(111):111ra120. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003130
2. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and longterm safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014 April 1; 32(10):1020–1030. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105
3. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22; 376(25):2415–2426. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493
4. Smith KM, Desai J. Nivolumab for the treatment of colorectal cancer. *Journal Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018 Jul; 18(7):611–618. DOI: 10.1080/14737140.2018.1480942
5. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2017 Apr; 6(2):196–211. DOI: 10.21037/tlcr.2017.03.01
6. Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, De Giglio A, Brambilla M, Metro G, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated Beyond Progression. *Clin Lung Cancer*. 2019 May 19; 20(3):178–185.e2. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.02.001
7. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28; 366(26):2443–2454. DOI: 10.1056/NEJMoa1200690
8. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22; 372(4):320–330. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
9. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 20; 33(18):2004–2012. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3708
10. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 21; 372(21):2006–2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1414428
11. Rounds A, Kolesar J. Nivolumab for second-line treatment of metastatic squamous non-small-cell lung cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Nov 1; 72(21):1851–1855. DOI: 10.2146/ajhp150235
12. Sundar R, Cho BC, Brahmer JR, Soo RA. Nivolumab in NS-CLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2015 Mar; 7(2):85–96. DOI: 10.1177/1758834014567470
13. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Sep-Oct; 62(5):309–335. DOI: 10.3322/caac.20132
14. Ledford H. Cancer treatment: The killer within. *Nature*. 2014 Apr 3; 508(7494):24–26. DOI: 10.1038/508024a
15. Topalian SL, Weiner GJ, Pardoll DM. Cancer immunotherapy comes of age. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 20; 29(36):4828–4836. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0899
16. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28; 366(26):2455–2465. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694
17. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH Jr, et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(4):383–390. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8023
18. Reck M, Brahmer J, Bennett B, Taylor F, Penrod JR, DeRosa M, et al. Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *Eur J Cancer*. 2018; 102:23–30. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.05.005
19. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9):1182–1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9

Информация об авторах:

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ООО «Московский центр восстановительного лечения». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Пардабекова Олеся Анатольевна, врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ООО «Московский центр восстановительного лечения». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-4595>

Шакиров Ренат Рафаилович, врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ООО «Московский центр восстановительного лечения». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8682-9423>

Лядов Владимир Константинович, д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», заведующий отделением онкологии № 4 ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Information about authors:

Marina A. Lyadova, MD, PhD, head of the oncology department antitumor drug therapy Moscow Center of Medical Rehabilitation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Olesya A. Pardabekova, oncologist of oncological department of antitumor drug therapy Moscow Center of Medical Rehabilitation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-4595>

Renat R. Shakirov, oncologist of the oncology department of antitumor drug therapy Moscow Center of Medical Rehabilitation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8682-9423>

Vladimir K. Lyadov, MD, PhD, DSc, associate professor of oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, head of oncology department No. 4 City Clinical Oncology Hospital No. 1 Department of Health of the City of Moscow. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, senior researcher department of clinical pharmacology and chemotherapy N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>