

На правах рукописи

САРАНЦЕВА КСЕНИЯ АНДРЕЕВНА

**ИММУНОТЕРАПИЯ ДИССЕМНИРОВАННОГО
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО
ИНГИБИТОРАМИ PD-1**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. директора – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **Стилиди Иван Сократович**).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Лактионов Константин Константинович**

Официальные оппоненты:

Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; профессор кафедры паллиативной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Левицкий Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, заведующий 5-м онкологическим отделением (торакальной онкологии) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 года в 10-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2018 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Шишкин Юрий Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Рак легкого остается одной из основных причин смертности в мире и находится на лидирующих позициях по количеству ежегодно выявляемых новых случаев, как у мужчин, так и у женщин. Существенной проблемой является бессимптомное течение болезни на ранних стадиях. В РФ, по данным 2016 г, рак легкого выявляется на IIIВ-IV стадиях в 69,1% случаев. По данным литературы, больше половины пациентов умирает в первый год после постановки диагноза. В РФ в 2016 г, летальность от рака легкого в течение первого года составила 50,6%. [Каприн А.Д.] При этом 5-летняя выживаемость является одной из самых низких, среди онкологических заболеваний, и варьирует на уровне 5%-15% для разных стран. [F.C. Detterbeck, P.E. Postmus, L.T. Tanoue]

В последние годы основным методом лечения диссеминированного НМРЛ является химиотерапия на основании платиновых дуплетов. Однако она не способна обеспечить долгосрочный контроль заболевания у большинства пациентов (медиана общей выживаемости варьирует от 8 до 10 месяцев, однолетняя выживаемость не превышает 40%) [C. Delbaldo, A. Argiris].

Таргетная терапия позволила улучшить прогноз заболевания и повысить эффективность лечения для пациентов с драйверными мутациями, но эта группа сравнительно малочисленна. [P. Bansal]

В течение последнего столетия неоднократно предпринимались попытки использования собственной иммунной системы пациента для обнаружения и уничтожения опухолевых клеток. В настоящее время разрабатываются различные стратегии для активации иммунного ответа против опухолевых клеток. Однако наибольший интерес для клиницистов представляет последнее направление – применение препаратов, блокирующих точки иммунного контроля, т.к. именно этот подход позволил достигнуть серьезных успехов в клинической практике.

Точки иммунного контроля – это ингибиторные и активационные механизмы, предотвращающие чрезмерную стимуляцию иммунной системы. PD-1 (Рецептор запрограммированной клеточной гибели-1) — это трансмембранный

белок из семейства B7-CD28, который представляет собой рецептор на поверхности Т-клеток, отвечающий за отрицательную регуляцию сигнала от Т-клеточного рецептора. [U. Janzic, T. Cufer, I. Kern et al. Экспрессия белка PD-L1 опухолевыми клетками является неблагоприятным прогностическим биомаркером при НМРЛ.

В настоящее время разработано несколько иммуноонкологических препаратов, направленных на ингибирование PD-1 пути. В 2015 году в США для клинического применения при НМРЛ во второй линии терапии были одобрены два препарата анти-PD-1: ниволумаб (Bristol-Myers Squibb, США) и пембролизумаб (Merck Sharp & Dohme Limited, США). В настоящий момент в России пембролизумаб одобрен для применения в первой линии терапии у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (более 50%), а также в качестве 2 линии лечения больных с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 \geq 1% опухолевыми клетками. Ниволумаб одобрен в качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после предшествующей химиотерапии. Внедрение в клиническую практику иммунотерапии позволило значительно улучшить показатели выживаемости при диссеминированном НМРЛ, после прогрессирования по сравнению со стандартной терапией

Степень разработанности проблемы

Проблеме применения ингибиторов PD-1 при НМРЛ посвящены работы следующих зарубежных авторов: M. Reck, E. Garon, S.Tabchi, U. Janzic, J. R. Brahmer, S.N. Gettinger, D.M. Pardoll, N.A. Rizvi, S.L. Topalian, J.S. Weber, M. Sznol, L. Chen.

В отечественной литературе наиболее интересными являются работы Кадагидзе З.Г., Заботиной Т.Н., Лактионовой Л.В., Харкевич Г.Ю. Однако, эти работы в основном освещают проблему с точки зрения иммунологии или посвящены применению ингибиторов точек иммунного контроля в лечении меланомы. Отсутствие российских публикаций связано с недавним внедрением ингибиторов PD-1 в клиническую практику (с 2016 г), малым количеством

пролеченных больных. Так же крайне актуальными являются проблемы определения уровня экспрессии PD-L1, как потенциального предиктора эффективности, иммуноопосредованных нежелательных явлений и поиск предикторов их развития, оптимальное время начала иммунотерапии и оценка качества жизни больных на фоне терапии. Настоящее исследование необходимо для накопления собственного опыта применения иммунотерапии в лечении НМРЛ и проверки соотношения этих данных с литературными.

Цель исследования

Целью исследования является улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения у пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого, путем назначения ингибиторов PD-1.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственную и отдаленную эффективность применения ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) у больных с диссеминированным НМРЛ
2. Разработать показания к применению ингибиторов PD-1 и определить потенциальные предикторы эффективности на различных этапах лечения у пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого.
3. Оценить безопасность и переносимость лечения ниволумабом и пембролизумабом на основе измерения частоты и степени тяжести нежелательных явлений.
5. Оценить качество жизни пациентов на фоне проводимой иммунотерапии.

Научная новизна

На основе проведенного научного исследования впервые в России оценена эффективность и безопасность применения иммунотерапии ингибиторами PD-1 в лечении диссеминированного НМРЛ. Показана эффективность использования новых препаратов у наиболее прогностически неблагоприятных групп пациентов.

Определен ряд независимых прогностических факторов, достоверно влияющих на общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) больных

диссеминированным НМРЛ: пол, возраст, статус курения, количество предшествующих линий химиотерапии. Изучено влияние проводимой иммунотерапии на качество жизни больных.

Подробно проанализирован специфический профиль токсичности, описаны наиболее характерные виды иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) и рассмотрены возможности снижения рисков развития иоНЯ. Так же подробно изучены и проанализированы принципы управления токсичностью.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные после внедрения в клиническую практику позволят оптимизировать тактику лечения больных с НМРЛ и улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Анализ качества жизни больных позволит оценить не только терапевтическую, но и социально-экономическую эффективность использования иммунотерапии.

Методология и методы исследования

Работа основана на результатах проспективного исследования 90 больных с диссеминированным НМРЛ, получавших иммунотерапию ингибиторами PD-1 на различных этапах лечения в отделении хирургическом №13 (клинических биотехнологий) НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2015 по 2017 гг. В рамках исследования проанализирована эффективность ниволумаба и пембролизумаба в различных линиях терапии, в зависимости от экспрессии PD-L1, пола, возраста, статуса курения, объективного ответа на терапию. Для комплексной оценки переносимости лечения, нами было проведено дополнительное исследование качества жизни пациентов и симптомов на фоне лечения. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 23.0, на основе собранной базы данных. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана–Мейера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. При применении стандартной химиотерапии не удается достигнуть долгосрочного контроля над заболеванием (медиана общей выживаемости варьируется от 8 до 10 мес.; однолетняя выживаемость составляет 40%). При наличии драйверных мутаций назначение таргетной терапии позволяет значительно улучшить этот показатель. Иммуноterapia показала достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартной терапией у больных, вне зависимости от гистологического подтипа опухоли, линии терапии, пола, возраста.

2. Иммуноterapia обладает значительно более благоприятный профилем токсичности, что позволяет проводить лечение в том числе пациентам пожилого и старческого возраста, соматически отягощенным.

3. Экспрессия белка PD-L1 опухолевыми клетками является неблагоприятным прогностическим фактором при немелкоклеточном раке легкого. В то же время, этот показатель может служить предиктором эффективности иммунотерапии ингибиторами PD-1.

4. По данным Национального института рака США (NCI) и Американского общества клинической онкологии (ASCO), было определено, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный ответ опухоли на проводимое лечение. В связи с достаточно агрессивным течением рака легкого, большим количеством побочных эффектов от проводимого лечения, изучение качества жизни именно этой группы больных представляется наиболее важным.

Внедрение результатов исследования

Разработанные рекомендации внедрены в клиническую практику отделения хирургического № 13 (клинических биотехнологий) торако-абдоминального отдела НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты работы неоднократно докладывались в ходе научно-

практических школ на базе отделения хирургического № 13 в течение 2016-2017 гг., на Межрегиональной научно-практической конференции «Вопросы диагностики и лечения рака легкого» (Воронеж, 21.10.2017), конференции «Региональные особенности применения иммуноонкологии в реальной клинической практике» (Москва, 28.10.2017).

Результаты были представлены в виде тезисов на Всемирной конференции по раку легкого в Йокогаме в 2017 г, ESMO 2017 г, ASCO 2017 г. Апробация состоялась 10 ноября 2017 г на совместной научной конференции отделений и лабораторий НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, состоявшейся 10 ноября 2017 года.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 статей, из них 7 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно спланирована структура работы, сформулированы цель и задачи исследования, проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемому вопросу. Лечение всех больных, представленных в работе, проводилось при активном участии автора. Самостоятельно проведена оценка эффективности и токсичности проводимой иммунотерапии, динамическое наблюдение пациентов в процессе терапии и после ее окончания. Произведена обработка медицинской документации больных. Автором самостоятельно проведен статистический анализ информации, интерпретация полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Результаты исследования доложены на конференциях, в т.ч. с международным участием, опубликованы в виде статей и оформлены в виде диссертации.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности 14.01.12 – онкология «Медицинские науки», и областям исследования: п. 2 «Исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук

(генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.)», п. 6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов.»

Объем и структура работы

Диссертация состоит из 120 страниц машинописного текста, включает в себя пять глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, иммуно-опосредованные нежелательные явления), обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 10 отечественных и 133 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 15 таблицами и 20 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа основана на данных собственных наблюдений за 90 больными с НМРЛ, получавших иммунотерапию ингибиторами PD-1 на различных этапах лечения в отделении хирургическом №13 (клинических биотехнологий) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2015 по 2017 гг.

В зависимости от используемого препарата, больные разделились на 2 группы:

1) 76 больных в возрасте от 34 до 86 лет (средний возраст $59,7 \pm 9,5$ года) получавшие терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели.

2) 14 больных в возрасте от 50 до 74 лет (средний возраст $63 \pm 7,4$ года) получавшие терапию пембролизумабом в дозе 200 мг каждые 3 недели либо 10 мг/кг.

Общая клиническая характеристика включенных в исследование больных представлена в таблице 1

Медиана продолжительности лечения ИТИК составила 8,9 недель (2,2 мес).

Оценка эффективности терапии проводилась у 86 пациентов в двух группах и в каждой группе в отдельности (у 4 пациентов оценка эффекта проведена не была). Всего было зарегистрировано 3 полных ответа (3,5%) и 12 частичных ответов (14%). Стабилизация процесса отмечена у 40 больных (46,5 %). Объективный ответ составил 17,4%, контроль над опухолью-64%. У 31 (36%) больных зафиксировано прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения.

Таблица 1. — Клиническая характеристика пациентов с НМРЛ (n=90)

	Параметры	Число больных
Препарат, n (%)	Ниволумаб	76 (84,4%)
	Пембролизумаб	14 (15,6%)
Пол, n (%)	Мужской	63 (70%)
	Женский	27(30%)
Возраст, медиана, диапазон		61 (34-86)
Морфологический тип, n (%)	Аденокарцинома	43(47,8%)
	Плоскоклеточный	45(50,0%)
	Смешанный	2(2,2%)
Стадия заболевания, n(%)	I-IIIВ	32(35,6%)
	IV	58(64,4%)
Статус курения, n(%)	Некурящие	26 (28,9%)
	Ранее курили	44 (48,9%)
	Курильщики	20 (22,2%)
Статус PD-L1 экспрессии, n(%)	Положительный	23(25,6%)
	отрицательный	4 (4,4%)
	не определяли	63(70,0%)
Линии предшествующей терапии	1	9 (10%)
	2	36 (40%)
	3+	45 (50%)
EGFR+ (19, 21 экзон)		6 (6,7%)

Оценка эффективности терапии проводилась у 86 пациентов в двух группах и в каждой группе в отдельности (у 4 пациентов оценка эффекта проведена не была)

К моменту анализа прогрессирование было зарегистрировано у 68 больных, 42 пациента умерли. Медиана времени до прогрессирования в обеих группах составила –3,8 мес (2,61-4,92; ДИ 95%); медиана общей выживаемости – 8,9 мес (6,48-11,32; ДИ 95%). (Рисунок 1,2).

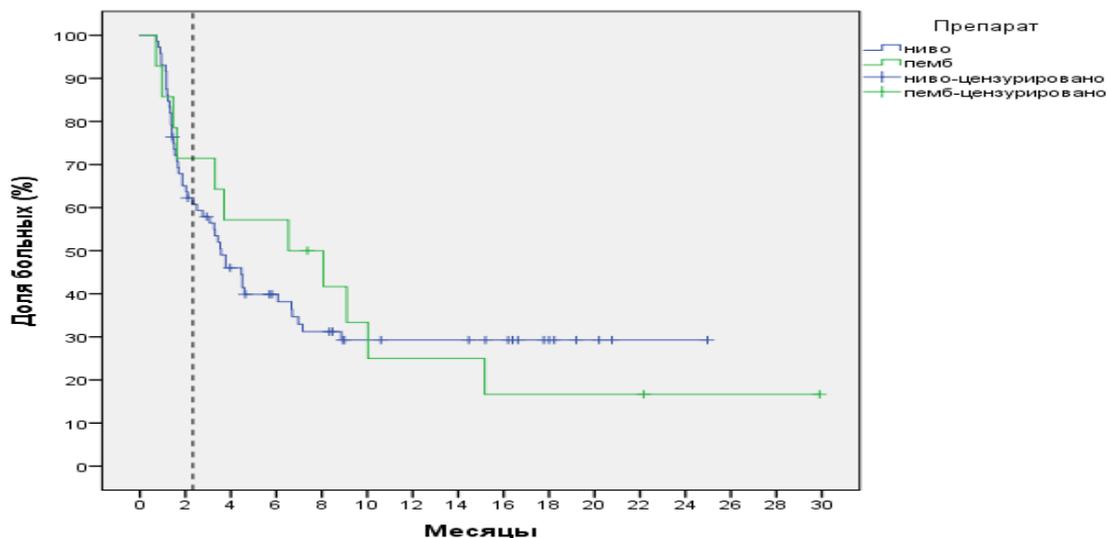


Рисунок 1. — Выживаемость без прогрессирования в группах ниволумаба и пембролизумаба Log Rank (Mantel-Cox) $p=0,886$

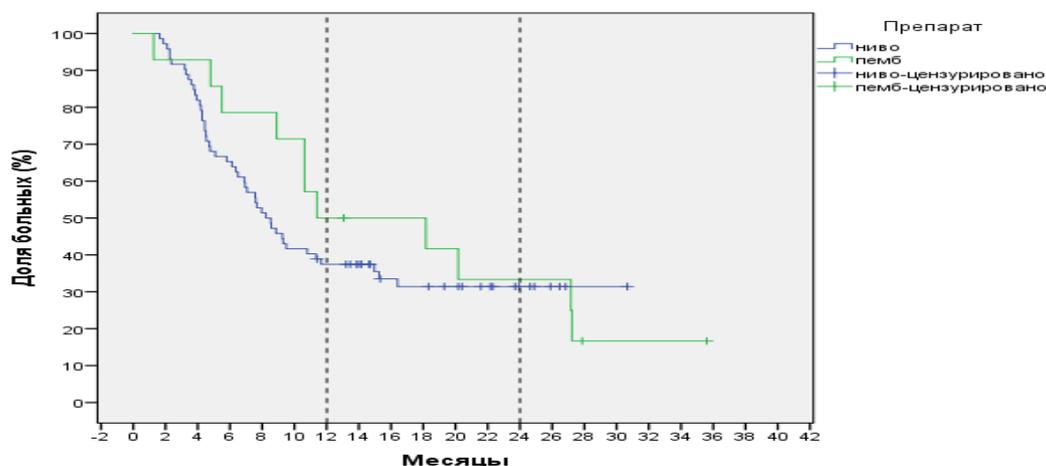


Рисунок 2. — Общая выживаемость в группах пембролизумаба и ниволумаба Log Rank (Mantel-Cox) $p=0,471$

Результаты применения препарата ниволумаб у больных с диссеминированным НМРЛ

Основные клинические характеристики 76 больных данной группы представлены в таблице 2

У подавляющего большинства больных статус экспрессии PD-L1, не

определялся, так как для назначения препарата ниволумаб не требуется определение этого биомаркера.

Таблица 2. — Клиническая характеристика пациентов, получавших терапию препаратом ниволумаб (n=76)

	Параметры	Число больных
Пол, n (%)	Мужской	57 (75%)
	Женский	19 (25%)
Возраст, медиана, диапазон	61 (33-86)	
Морфологический тип, n (%)	Аденокарцинома	37(48,7%)
	Плоскоклеточный	37 (48,7%)
	Смешанный	2(2,6%)
Стадия заболевания, n(%)	I-IIIВ	29 (38,2%)
	IV	47 (61,8%)
Статус PD-L1 экспрессии, n(%)	Положительный	9(11, 8%)
	отрицательный	4 (5,3%)
	не определяли	63 (82,9%)
Линии химиотерапии	2	31 (40,8%)
	3	21 (27,6%)
	4+	24 (31,6%)
Статус курения	Курили/курят	57 (75%)
	Никогда не курили	19 (25%)

Таким образом, оценка эффективности терапии проведена у 72 больных (в 4 случаях оценка эффекта не производилась). Всего было зарегистрировано 1 полная (1,4%) и 10 частичных ремиссий (13,9%). Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 35 больных (48,6 %). Объективный ответ составил 15,3%, контроль над опухолью - 63,9%. У 26 (36,2%) больных зафиксировано прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения.

Медиана общей выживаемости составила 7,7 месяцев (5,92-9,41. ДИ 95%), однолетняя выживаемость - 35 %, а двухлетняя составила 30% (рисунок 3). При сравнительном анализе группы больных достигших ОО и группы у которых ОО зафиксирован не был, медиана общей выживаемости у пациентов с объективным ответом не была достигнута, а во второй группе составила 7,6 мес (5,71-9,50; ДИ 95%) (рисунок 4). Различия в общей выживаемости так же оказались

существенными: однолетняя составила 30 % в группе не достигших ОО против 80% в группе достигших ОО; двухлетняя- 24% и 70% соответственно.

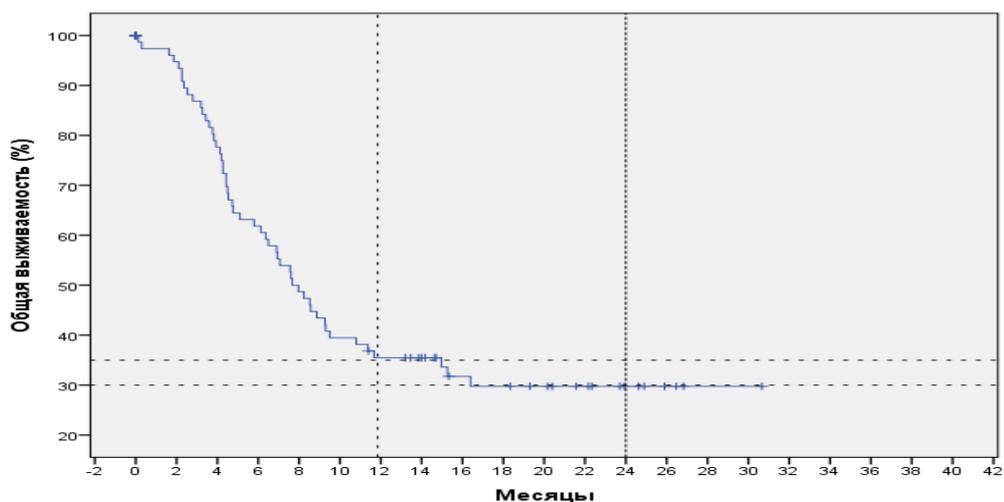


Рисунок 3. — Общая выживаемость у больных с НМРЛ на фоне терапии ниволумабом.

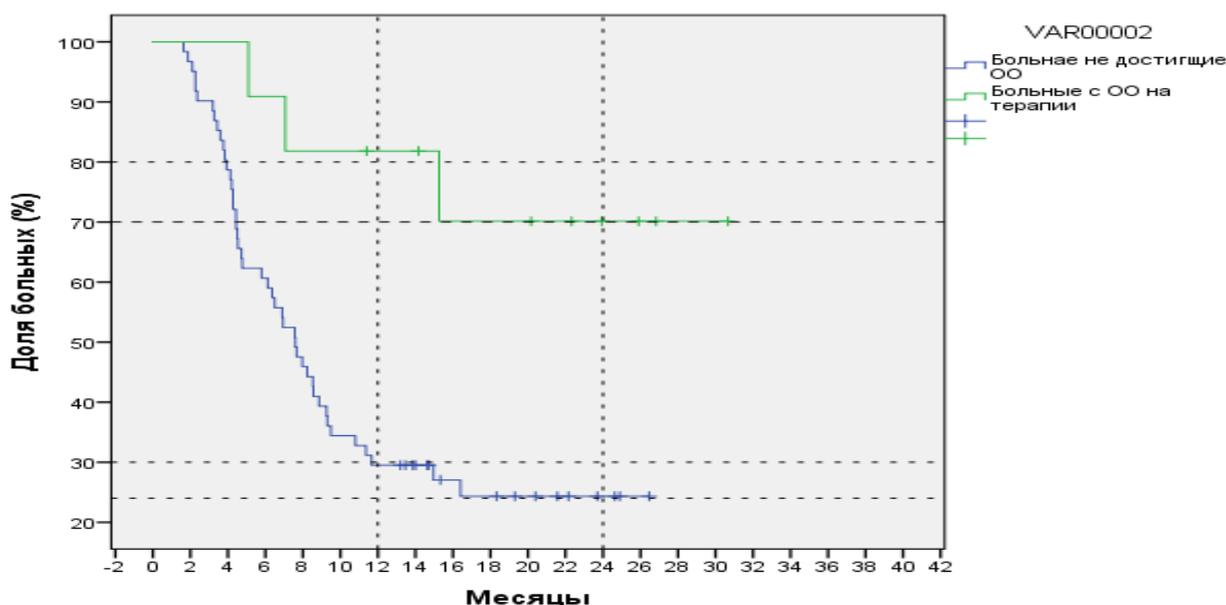


Рисунок 4. — Общая выживаемость у больных с НМРЛ с объективным ответом на терапию ниволумабом.

Медина времени без прогрессирования составила 3,4 мес (2,29-4,58; ДИ 95%). (рисунок 6)

В работе показано, что наиболее часто объективный ответ достигается у мужчин, при плоскоклеточном подтипе опухоли (20% ответов), курильщиков (18,2%). Количество линий предшествующей терапии практически не влияло на

частоту объективного ответа, однако при назначении в качестве 2 и 3 линии контроль роста опухоли был значительно выше (70%), чем в последующих линиях (45,8%). Наличие мутаций в гене EGFR негативный фактор прогноза.

Иммуно-опосредованные НЯ развились у 42 % пациентов, но лишь у 6,6% отмечено развитие НЯ 3-4 степени. Наиболее часто выявлялись отклонения лабораторных показателей периферической крови, пневмониты (10,6 %), кожная токсичность (6,6 %) и тиреоидиты (10,5%). К редким НЯ (1 случай) можно отнести нейротоксичность. Медиана времени развития побочных эффектов составила 2,3 мес. Прекращение лечения в связи с НЯ потребовалось в 7,9 % случаев. Таким образом можно говорить о хорошей переносимости препарата больными.

Результаты применения препарата пембролизумаб у больных с диссеминированным НМРЛ

Клиническая характеристика пациентов группы пембролизумаба представлены в таблице 3.

Таблица 3. — Клиническая характеристика пациентов, получавших терапию препаратом пембролизумаб (n=14)

	Параметры	Число больных
Пол, n (%)	Мужской	6 (42,9%)
	Женский	8 (57,1%)
Возраст, медиана, диапазон	64 (50-74)	
Статус PD-L1	Положительный	14 (100 %)
Морфологический тип, n (%)	Аденокарцинома	6 (42,9%)
	Плоскоклеточный	8 (57,1%)
Стадия заболевания, n(%)	II-IIIВ	3 (21,4%)
	IV	11 (78,6%)
Линии химиотерапии	1	9 (64,3%)
	2	5 (35,7%)
Статус курения	Курили/курят	7 (50%)
	Никогда не курили	7 (50%)

Всего было зарегистрировано 1 полная (7,1%) и 3 частичные регрессии (21,4%). Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 5 больных (35,7%).

Объективный ответ составил 28,5 % (4 пациента), контроль над ростом опухоли - 64,3%. Прогрессирования заболевания отмечено у 35,7% больных.

Медиана времени без прогрессирования составила 28 недель (7 мес; 0-70,35; ДИ 95%) Медиана общей выживаемости составила 11,4 мес (0-24,15; ДИ 95%), однолетняя выживаемость составила-50%. В этой группе оказалось возможным оценить двухлетнюю выживаемость, которая составила 33% (рисунок 5)

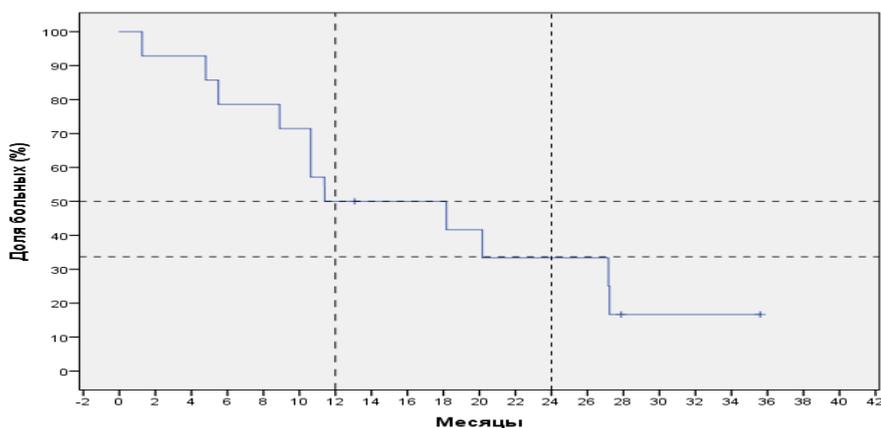


Рисунок 5 – Общая выживаемость в группе пембролизумаба.

Медиана общей выживаемости у пациентов с объективным ответом составила 27 мес (2,38-52,08; ДИ 95%) против 10,6 мес в группе контроля над ростом опухоли (6,76-14,51; ДИ 95%) Однолетняя выживаемость так же оказалась существенно выше и составила 75%, к моменту 2-х лет наблюдения различия между группами оказались еще существеннее и составили 75% и 20% соответственно. (рисунок 6)

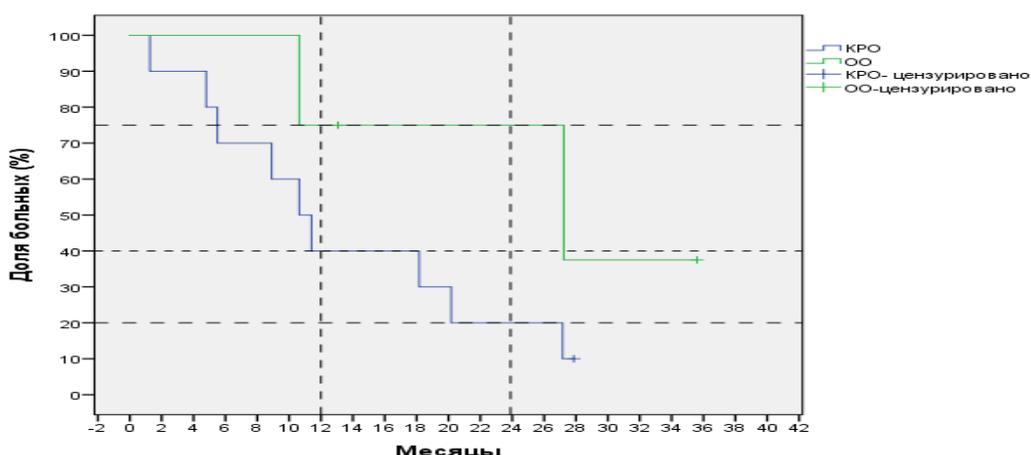


Рисунок 6. — Общая выживаемость у пациентов с объективным ответом на терапии пембролизумабом

При анализе в группе пембролизумаба объективный ответ чаще отмечался у пациентов с аденокарциномой 21,4 % против 14,3 % у пациентов с плоскоклеточным вариантом. Частота объективного ответа и контроль роста опухоли чаще достигались у никогда не куривших пациентов: частота ОО составила 42,9% против 14,3% у курильщиков, КРО 85,7% против 42,8% соответственно.

При подгрупповом анализе назначения пембролизумаба в качестве различных линий терапии, применение пембролизумаба оказалось лишь незначительно эффективнее в качестве терапии 1 линии. Частота ОО при назначении в качестве 1 линии лечения составила 33,3% против 20% при назначении в качестве 2 линии; контроль роста опухоли составил 66,7% против 60% соответственно.

Нежелательные явления отмечены лишь в 5 случаях (35,7%). Только в 1 случае токсичности достигла 4 степени и стала причиной смерти пациента. Причиной послужил распад опухоли, прораставшей в пищевод с развитием трахеопищеводного свища, осложнившегося медиастинитом.

Оценка качества жизни пациентов, получавших иммунотерапию

Кроме непосредственного ответа на иммунотерапию, нами было оценено качество жизни пациентов. Клинико-психологическое исследование осуществлялось в два этапа. На первом этапе (перед началом иммунотерапии) применяли метод структурированного интервью. На втором этапе (после 4 курсов иммунотерапии) повторно использовали САН (самочувствие, активность, настроение) и шкалу Дембо-Рубинштейна. В это же время выполнялась первая оценка эффект лечения, что позволило отследить корреляцию эффекта терапии и субъективной оценка качества жизни.

Достоверно по сравнению с исходными данными увеличиваются показатели шкал, отражающих социальное функционирование личности: удовлетворенность общением с окружающими, удовлетворенность возможностями проведения досуга и отдыха, не достоверно, но с тенденцией к увеличению удовлетворенность активностью ($p \geq 0,05$). При первичной оценке состояния нами

было отмечено, что во время химиотерапии многие больные по причине плохого самочувствия сужают круг общения, что отражается и на их настроении, и на активности.

На начальном этапе исследования только 5 (17,9%) больных сохранили профессиональную деятельность, все остальные не работали либо по возрасту, но в основном по инвалидности по онкологическому заболеванию. Повторное исследование показало, что уже треть больных (32,1%) возобновили трудовую деятельность. Отказ от профессиональной деятельности, особенно в молодом возрасте, влечет за собой снижение общения и социальной активности, вызывает материальные проблемы, снижает возможности проведения досуга и отдыха, и, в конечном результате, ухудшает качество жизни.

В процессе иммунотерапии больных раком легкого качество их жизни улучшается по большинству показателей. Наиболее высокие показатели качества жизни выявлены по шкалам социального функционирования (общение, семейные отношения, активность, отдых) и эмоционального функционирования (настроение, удовлетворенность внешним видом).

Иммуно-опосредованные нежелательные явления

Принципиальным отличием иммуно-онкологических препаратов нового поколения от ранее используемых биологически активных препаратов является то, что их действие направлено не на активацию иммунной системы, а на снятие торможения, которое опухоль оказывает на иммунную систему и восстановление естественного иммунного ответа. Вмешательство в этот механизм приводит к нарушению иммунологической толерантности и способно вызвать бесконтрольный иммунный ответ.

Это может проявляться развитием аутоиммуноподобных/воспалительных побочных реакций, которые вызывают повреждение нормальных тканей и органов, в том числе: кожи, желудочно-кишечного тракта, печени, легких и т.д. или возникают в зоне опухолевого поражения, как ответ на проводимую терапию. Поиск предикторов развития иоНЯ и разработка противопоказаний к назначению иммунотерапии является важной и пока нерешенной проблемой.

В нашем исследовании иоНЯ отмечены у 42% больных при назначении терапии ниволумабом и у 35,7% больных при назначении пембролизумаба. При этом НЯ 3-4 степени составили только 6,6% и 7,1% соответственно.



Рисунок 6 — Аутоиммунный пульмонит у пациентов на фоне терапии ниволумабом.

По результатам анализа литературы и проведенного исследования, можно говорить о том, что ИОНЯ возникающие на фоне применения анти-PD-1 препаратов возникают реже, чем при применении ингибиторов CTLA-4, а также имеют другую органо-специфичность (чаще развивается сыпь, чем витилиго; гораздо реже отмечаются развития тяжелых колитов). В настоящий момент не выявлено предикторов развития побочных эффектов, а профилактическое ГКС не оказало какого-то влияния на частоту развития осложнений. Основой управления иоНЯ является раннее выявление, быстрое начало терапии и обучение пациентов.

Токсические эффекты являются обратимыми и хорошо контролируются назначениями ГКС (при слабой и средней степени токсичности) или иммунодепрессантов (для средней и серьезной степени). При этом большинство больных могут продолжить иммунотерапию без потери достигнутого клинического эффекта. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы улучшить наше понимание механизмов, лежащих в основе развития этих осложнений,

причины возникновения у конкретных больных и усовершенствовать стратегии управления.

ВЫВОДЫ

1. В группе больных НМРЛ получавших ниволумаб у 63,9% из них удалось достигнуть контроля над опухолью, при этом однолетняя выживаемость составила 35%, а для пациентов с объективным ответом- 80%; двухлетняя выживаемость составила 30% и 80 % соответственно. Наибольшая эффективность ниволумаба была достигнута у больных с плоскоклеточным подтипом опухоли (68,6%), со статусом курения в анамнезе (ОО-18,2%) и наиболее эффективен при назначении во 2-3 линии терапии (КРО 70%, ОО 14%)

2. Препарат ниволумаб показал низкий уровень токсичности, только в 6,6 % токсичность достигла 3-4 степени. Прекращение лечения в связи с НЯ потребовалось лишь в 7,9% случаев.

3. У больных НМРЛ получавших пембролизумаб КРО был достигнут в 64,3 % случаев, ОО отмечен у 28,5%. Однолетняя выживаемость составила 50%, а двухлетняя- 33%. У пациентов, с объективным ответом показатель однолетней выживаемости достиг 75% и остался на этом же уровне через 2 года. Наибольшая эффективность была получена у больных с аденокарциномой (21,4%), некурящих (ОО 42,9%) и при назначении в качестве 1 линии терапии.

4. Профиль токсичности пембролизумаба оказался благоприятным, только в одном случае отмечено развитие НЯ 4 степени. (7,1%)

5. Анализ качества жизни у больных в процессе иммунотерапии показал улучшение практически по всем показателям: удовлетворенность общением с окружающими, состоянием здоровья, внешним видом, сексуальными отношениями, материальным положением. Достигнут хороший уровень социальной адаптации больных, 32,1% возобновили трудовую деятельность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение иммунотерапии рекомендовано пациентам в хорошем соматическом состоянии (ECOG 0-1), с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 3 месяцев, при отсутствии вовлеченности в опухолевый процесс полых органов или крупных магистральных сосудов, не старше 75 лет.
2. Назначение препарата ниволумаб рекомендовано в качестве 2 и последующих линий лечения у больных с диссеминированным НМРЛ с плоскоклеточной карциномой, статусом курения в анамнезе.
3. Назначение препарата пембролизумаб рекомендовано в качестве 1 линии лечения у больных с диссеминированной аденокарциномой, без драйверных мутаций (EGFR, ALK)
4. Определение уровня экспрессии PD-L1 рекомендовано всем пациентам при условии наличия достаточного количества гистологического материала.
5. С целью раннего выявления и максимально быстрого купирования иммуно-опосредованных нежелательных явлений, необходим постоянный контакт больного либо его родственников с лечащим врачом

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Саранцева К.А. Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты/**Саранцева К.А.**, Лактионова Л.В., Реутова Е.В., Черненко П.А., Бредер В.В.// Злокачественные опухоли — 2016— № 2 (18) — С. 4-12
2. Лактионов К.К. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого / Лактионов К.К., **Саранцева К.А.**, Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. // Злокачественные опухоли— 2016 — № 3 (19) — С. 18-26.
3. Реутова Е.В. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. / Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., **Саранцева К.А.**,

Окружнова М.А., Перегудова М.В.// Злокачественные опухоли — 2016 — № 4 (20) — С. 68-77.

4. Юдин Д.И. Система критериев оценки ответа солидных опухолей при лечении иммуноонкологическими препаратами /Юдин Д.И., Лактионов К.П., **Саранцева К.А.**, Черненко П.А., Арзуманян А.Л.// Злокачественные опухоли— 2017— Т. 7— № 1— С. 42-46.

5. Ткаченко Г.А. Анализ психического состояния и качества жизни больных раком легкого /Ткаченко Г.А., Лактионов К.К., Степанова А.М., **Саранцева К.А.** // Вестник психотерапии—2016— № 59 (65) —С. 87-97.

6. Лактионов К.К. Результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике/ Лактионов К.К., **Саранцева К.А.**, Бредер В.В., Реутова Е.В., Юдин Д.И., Лактионова Л.В.// Вопросы онкологии— 2017— Т. 63— № 5 — С. 724-728.

7. **Саранцева К.А.** Клинический опыт применения ингибитора PD-1 у больных с немелкоклеточным раком легкого с метастатическим поражением почек и надпочечников/ **Саранцева К.А.**, Юдин Д.И., Окружнова М.А., Лактионов К.П.// Российский онкологический журнал — 2017 — Т. 22 — № 5— С. 250-254.

8. Лактионов К.К. Качество жизни больных раком легкого в процессе иммунотерапии /Лактионов К.К., Ткаченко Г.А., Степанова А.М., Юдин Д.И., **Саранцева К.А.**, Арзуманян А.Л., Окружнова М.А., Черненко П.А. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН— 2017 — Т. 28— № 3-4— С. 63-66.