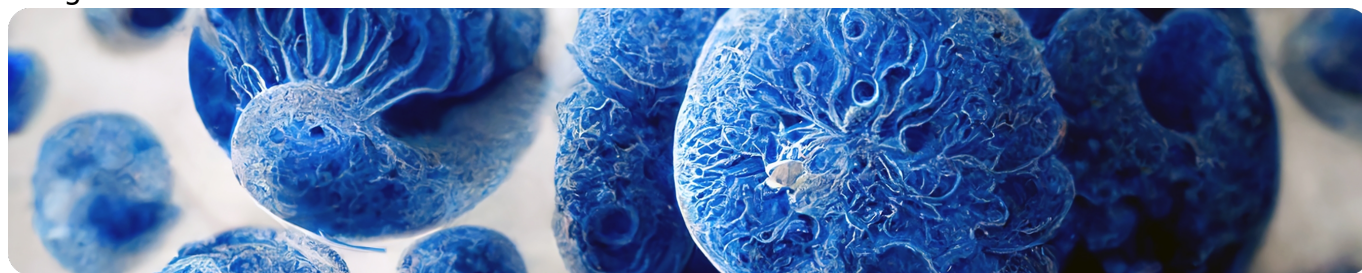


Как выявить пациента с высоким риском развития иммуноопосредованных нежелательных явлений

Image



Как выявить пациента с высоким риском развития иммуноопосредованных нежелательных явлений

Введение

Внедрение в клиническую практику иммуноонкологической терапии (ИТ) ингибиторами контрольных точек изменило подход к лечению меланомы, а также многих других видов злокачественных новообразований. Обладая способностью активировать опухолеспецифичный иммунный ответ, эти препараты могут привести к длительному контролю над опухолью. Однако подобная активация иммунной системы пациента может быть небезопасна и привести к развитию [иммуноопосредованных нежелательных явлений \(ионЯ\)](#), одной из характерных особенностей которых является высокая частота (до 46%¹) перехода в хроническую форму².

Общая частота развития ионЯ любой степени тяжести в исследованиях, включающих множественные типы солидных опухолей, составляет 72% для монотерапии анти-CTLA-4 препаратами³ и 66% для монотерапии анти-PD-1 препаратами⁴. В зависимости от первичного заболевания частота отдельных ионЯ при ИТ может значительно варьироваться (например, при меланоме кожи диарея, зуд, сыпь и колит встречаются чаще, а пневмонит реже, чем при немелкоклеточном раке легких⁵), но в целом частота развития ионЯ остается на указанном уровне^{2, 5}.

Возможности по предотвращению ионЯ весьма ограничены. В настоящее время не существует успешных стратегий их профилактики. В частности, нет убедительных доказательств профилактического использования стероидов или каких-либо противовоспалительных препаратов у пациентов. Напротив, применение нестероидных противовоспалительных средств может спровоцировать развитие ионЯ⁵.

Казалось бы, предсказать вероятность возникновения ионЯ при проведении ИТ —

сложная задача. Однако нельзя не заметить, что у некоторых пациентов иоНЯ развиваются чаще, чем в целом по популяции, что вероятно свидетельствует о существовании определенных факторов риска⁵.

Выявив пациентов с высоким риском развития иоНЯ, можно с особым вниманием подходить к выбору варианта лекарственной терапии у таких пациентов и тщательно взвешивать возможную пользу от нее и потенциальные риски. Особенно это важно в случае выбора адъювантной терапии после удаления меланомы кожи. Ведь в этом случае пациент чувствует себя здоровым, и развитие иоНЯ существенно ухудшает качество его жизни, возможно на очень продолжительный срок или даже навсегда. При этом для пациентов с BRAF+ меланомой кожи существует опция таргетной терапии⁶.

Итак, как выявить пациентов, для которых проведение ИТ связано с высоким риском развития иоНЯ?

Факторы, связанные с высоким риском развития иоНЯ

Существует ряд факторов или признаков, которые могут служить своеобразным сигналом тревоги о высокой вероятности иоНЯ. При этом чем больше таких факторов у одного пациента, тем выше риск⁵.

Image

У этого пациента высокий риск развития иоНЯ!

Необходимо рассмотреть возможность назначения лекарственной терапии с другим механизмом действия



Как понять, насколько возрастает вероятность развития иоНЯ в случае обнаружения у пациента какого-либо фактора риска? В научных исследованиях для сравнения рисков развития какого-либо события обычно используют величину «отношение рисков» (OR, на англ. — HR от hazard ratio). Если говорить упрощенно, то OR показывает, во сколько раз риск развития иоНЯ выше у пациента с фактором риска, чем у пациента без такового⁷. Когда ниже мы будем обсуждать отдельные факторы риска, то будем приводить для каждого из них величину OR, если такие данные имеются в литературе.

Факторы риска иоНЯ можно поделить на три основные группы⁵:

- Демографические и социальные факторы
- Заболевания в анамнезе
- Прием лекарственных препаратов

Рассмотрим их подробнее.

Демографические и социальные факторы

Вероятность развития иоНЯ может быть связана с полом, возрастом, функциональным статусом, вредными привычками (например, с курением) и даже с состоянием мышечной и жировой ткани⁵. В табл. 1 приведены основные демографические и социальные факторы риска развития иоНЯ.

Таблица 1. Основные демографические и социальные факторы риска развития иоНЯ у пациентов с меланомой кожи, получающих ИТ.

Image

Факторы риска иоНЯ		Отношение рисков (ОР)
Возраст ^{5,8}	< 55–60 лет	1,7
Пол ⁵	Женщины при приеме анти-CTLA-4	1,5
ECOG ⁵	≥ 2	3,79
Курение ⁵	≥ 50 пачка/лет	3,19
	Курение в период проведения лечения	2,26
Индекс массы тела (ИМТ) ⁵	≥ 23 кг/м ²	2,62
Мышечная масса ⁵	Низкая мышечная масса	3,57
	Саркопения	5,34

Справедливости ради необходимо отметить, что не все исследования подтверждают причинно-следственную связь рисков иоНЯ с приведенными в табл. 1 факторами⁵. Однако с учетом того, что в некоторых исследованиях такая связь установлена и подтверждена статистическими тестами⁵, у пациентов, находящихся в потенциальной группе риска по социальным и демографическим показателям, представляется полезным тщательно оценить возможную опасность от назначения ИТ и рассмотреть возможность применения другой группы лекарственных препаратов (например, ингибиторов BRAF/MEK при меланоме кожи с мутацией в гене *BRAF*).

Заболевания в анамнезе

У пациентов с хроническими заболеваниями в анамнезе каких-либо органов или систем (хронические заболевания почек, сердца (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия) и легких (астма, фиброз легких и хроническая обструктивная болезнь легких)) выше риск развития соответствующих органоспецифических иоНЯ⁵.

Таблица 2. Заболевания, являющиеся факторами риска развития иоНЯ у пациентов с меланомой кожи, получающих ИТ.

Image

Фактор, связанный с повышенным риском иоНЯ	Отношение рисков (ОР)
Аутоиммунные заболевания ^{5, 9}	2,57 ⁵ ; 2,0 ⁹
Аллергические заболевания ⁵	1,48
Хроническая обструктивная болезнь легких ⁵	2,79
Бронхиальная астма ⁵	2,82
Гипертония ⁵	4,3
Хронические заболевания почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин) ^{5, 9}	1,9 ⁵ ; 4,69 ⁹

Прием лекарственных препаратов

Отдельного внимания заслуживает влияние приема некоторых лекарственных препаратов на риск развития иоНЯ на фоне ИТ.

В большинстве случаев механизм этого влияния следующий: длительный прием определенных лекарственных препаратов приводит к нарушению функции некоторых органов, а затем при проведении ИТ именно эти органы становятся мишенями для развития иоНЯ⁵.

Например:

- Прием ингибиторов протонной помпы и нестероидных противовоспалительных препаратов сам по себе может привести к нарушению функции почек. А при проведении ИТ у пациентов, принимающих эти препараты, происходит ухудшение функции почек⁵.
- Препараты с кардиотоксическим эффектом (ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER-2), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и тирозинкиназы) увеличивают риск развития сердечно-сосудистых иоНЯ при проведении ИТ⁵.

Таблица 3. Прием лекарственных препаратов как фактор риска развития иоНЯ у пациентов с меланомой кожи, получающих ИТ.

Image

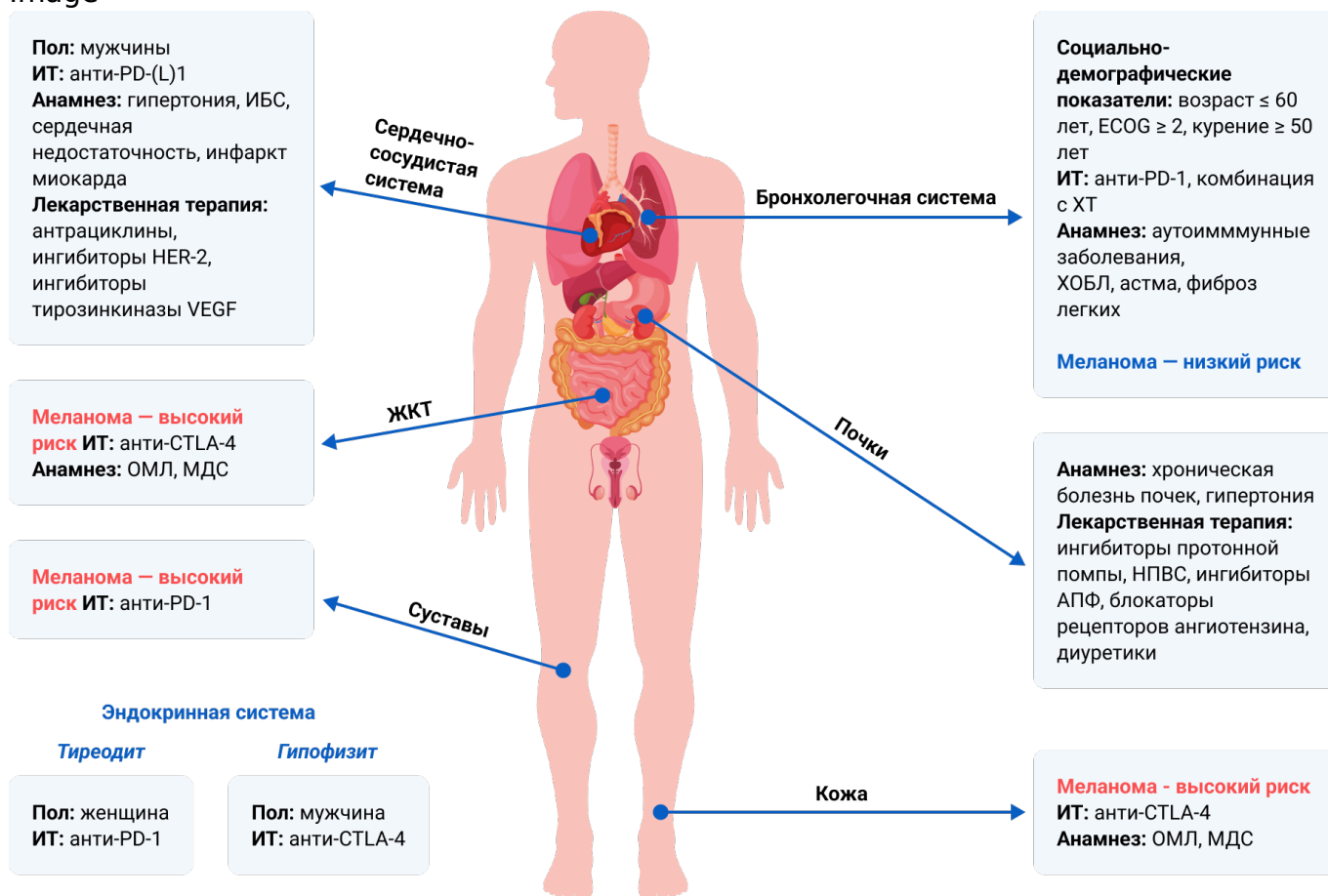
Группа лекарственных препаратов, ассоциирующаяся с увеличением риска развития иоНЯ	Отношение рисков (ОР)
Ингибиторы протонной помпы ⁵	2,85
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) ⁵	1,36
Диуретики ⁵	4,3
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) / блокаторы рецепторов ангиотензина ⁵	2,9
Антибиотики ¹⁰	Нет данных

Факторы риска развития органоспецифических иоНЯ

Для каждой группы иоНЯ, связанных с определенными системами органов, могут быть характерны свои факторы риска (рис. 1)⁵.

Рисунок 1. Факторы риска развития органоспецифических иоНЯ (адаптировано из Chennamadhavuni A. et al.5).

Image



Биомаркеры, ассоциированные с высоким риском

иоНЯ

За последние годы определено множество биомаркеров, изменение уровня которых ассоциировано с высоким риском иоНЯ. В этот список входят клетки крови, цитокины, аутоантитела, микроРНК, показатели экспрессии генов и сывороточные белки⁵. Большинство из указанных маркеров достаточно экзотичны, их не определяют в рутинной клинической практике, и они представляют скорее научный интерес.

Вместе с тем, среди них есть показатели, определение которых входит в стандартный клинический или биохимический анализ крови. Оценка уровня этих маркеров может помочь практикующему врачу в ответе на вопрос, связано ли назначение ИТ конкретному пациенту с повышенным риском развития иоНЯ⁵.

В различных исследованиях у пациентов, у которых впоследствии развились иоНЯ, были выявлены следующие изменения исходных показателей анализа крови:

Увеличение:

- количества лимфоцитов
($> 2,6$ тыс/мкл)^{11, 12}
- количества моноцитов
($> 0,29$ тыс/мкл)¹¹
- соотношения нейтрофилов
и лимфоцитов ($> 2,3$)^{9, 11}
- уровня тиреотропного гормона^{16–18}
- количества эозинофилов
(> 125 тыс/мкл)¹³
- количества тромбоцитов
(> 146 тыс/мкл)¹¹
- уровня альбумина^{14, 15}

Снижение:

- соотношения тромбоцитов и лимфоцитов ($< 180–200$)^{9, 12}

Если лечение (ИТ) уже начато, также существуют способы с большой вероятностью предсказать развитие иоНЯ в ближайшее время по изменению в процессе лечения некоторых показателей анализа крови:

Увеличение в процессе лечения по сравнению с исходным уровнем:

- гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)¹⁴
- С-реактивного белка¹⁹

Снижение в процессе лечения по сравнению с исходным уровнем:

- лейкоцитов²⁰
- лимфоцитов²⁰
- гамма-интерферона²¹

Количественное изменение параметров может варьировать от исследования к исследованию^{5, 9, 11–21}, но важно определить, есть ли в принципе у пациента тенденция к изменению (повышение/понижение) указанных показателей анализа крови — даже небольшое отклонение от нормы может быть предвестником развития иоНЯ.

Простые шаги для определения риска иоНЯ

Для выявления пациентов с высоким риском иоНЯ не обязательно проводить сложные дорогостоящие анализы. Достаточно выполнить несколько простых шагов, которые не займут много времени:

Image

Оценить социальные и демографические показатели

Факторы риска: молодой возраст (< 55—60 лет), длительный стаж курения (≥ 50 пачка/лет), ECOG ≥ 2

Image

Собрать анамнез

Факторы риска: в анамнезе аутоиммунные заболевания, аллергические заболевания, хронические болезни органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, почек

Image

Уточнить у пациента, какие лекарственные препараты он принимает в настоящее время или принимал в течение длительного срока

Факторы риска: прием ингибиторов протонной помпы, НПВС, диуретиков, ингибиторов АПФ / блокаторов рецепторов ангиотензина, антибиотиков

Image

Изучить клинический анализ крови пациента

Возможные предикторы иоНЯ: повышение уровня лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, тромбоцитов; повышенное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов и пониженное — тромбоцитов и лимфоцитов

Наличие у пациента нескольких факторов риска развития иоНЯ — повод задуматься о соотношении польза-риск от назначения ИТ для такого пациента, особенно когда есть не менее эффективные, но более безопасные опции лечения.

Список сокращений

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент;
ИМТ — индекс массы тела;
иоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления;
ИБС — ишемическая болезнь сердца;
ИТ — иммуноонкологическая терапия;
МДС — миелодиспластический синдром;
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства;
ОМЛ — острый миелобластный лейкоз;
ТТ — таргетная терапия;
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких;
ХТ — химиотерапия.

Список литературы

1. Goodman R. S. et al. Long-term outcomes of chronic immune-related adverse events from adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma. – 2023.
2. Kennedy L. B., Salama A. K. S. A review of immune-mediated adverse events in melanoma // *Oncology and Therapy*. – 2019. – Т. 7. – №. 2. – С. 101-120.
3. Bertrand A. et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis // *BMC medicine*. – 2015. – Т. 13. – С. 1-14.
4. Wang Y. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis // *JAMA oncology*. – 2019. – Т. 5. – №. 7. – С. 1008-1019.
5. Chennamadhavuni A. et al. Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Т. 13. – С. 779691.
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ “Меланома кожи и слизистых оболочек (взрослые)” (дата обращения к сайту

https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/546_3 5 июля 2024 г.).

7. Реброва О. Ю. Клинические исследования: показатели эффективности медицинских технологий, влияющих на время до изучаемого события // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – №. 2 (8). – С. 10-15.
8. Zhang Z. et al. Incidence and severity of immune-related hepatitis after dual checkpoint therapy is linked to younger age independent of herpes virus immunity // Journal of translational medicine. – 2022. – Т. 20. – №. 1. – С. 582.
9. Kartolo A. et al. Predictors of immunotherapy-induced immune-related adverse events // Current Oncology. – 2018. – Т. 25. – №. 5. – С. 403-410.
10. Romanski N. A. et al. Characterization of risk factors and efficacy of medical management of immune-related hepatotoxicity in real-world patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors // European Journal of Cancer. – 2020. – Т. 130. – С. 211-218.
11. Michailidou D. et al. Association of blood biomarkers and autoimmunity with immune related adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors // Scientific reports. – 2021. – Т. 11. – №. 1. – С. 9029.
12. Manne A. et al. Clinical and hematological predictors of high-grade immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors // Journal of Clinical Medicine Research. – 2021. – Т. 13. – №. 5. – С. 268.
13. Nakamura Y. et al. Correlation between blood cell count and outcome of melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies // Japanese journal of clinical oncology. – 2019. – Т. 49. – №. 5. – С. 431-437.
14. Oyanagi J. et al. Predictive value of serum protein levels in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab // Lung Cancer. – 2019. – Т. 132. – С. 107-113.
15. Shimozaki K. et al. Analysis of risk factors for immune-related adverse events in various solid tumors using real-world data // Future Oncology. – 2021. – Т. 17. – №. 20. – С. 2593-2603.
16. Yoon J. H. et al. Characteristics of immune-related thyroid adverse events in patients treated with PD-1/PD-L1 inhibitors // Endocrinology and Metabolism. – 2021. – Т. 36. – №. 2. – С. 413-423.
17. Luongo C. et al. Higher baseline TSH levels predict early hypothyroidism during cancer immunotherapy // Journal of Endocrinological Investigation. – 2021. – Т. 44. – С. 1927-1933.
18. Brilli L. et al. Baseline serum TSH levels predict the absence of thyroid dysfunction in cancer patients treated with immunotherapy // Journal of Endocrinological Investigation. – 2021. – С. 1-8.
19. Abolhassani A. R. et al. C-reactive protein as an early marker of immune-related adverse events // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. – 2019. – Т. 145. – С. 2625-2631.
20. Fujisawa Y. et al. Fluctuations in routine blood count might signal severe immune-related adverse events in melanoma patients treated with nivolumab // Journal of Dermatological Science. – 2017. – Т. 88. – №. 2. – С. 225-231.
21. Hirashima T. et al. The levels of interferon-gamma release as a biomarker for non-small-cell lung cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors // Anticancer research. – 2019. – Т. 39. – №. 11. – С. 6231-6240.

Вам также может быть интересно:



6 минут

Адъювантная таргетная и иммунотерапия:

Статья

- 23 Июл. 2025

6 минут

Адъювантная таргетная и иммунотерапия:

эффективность и влияние на органоспецифическое метастазирование меланомы III стадии

[See more details](#)

Hide details



Статья

8 минут

Подготовка образцов к молекулярно-генетическому исследованию

Статья

- 23 Июл. 2025

8 минут

Подготовка образцов к молекулярно-генетическому исследованию

[See more details](#)

Hide details



Статья

5 минут

**Последовательность терапии при метастатической меланоме кожи в реальной клинической практике
(Канада, 2022)**

Статья

- 23 Июл. 2025

5 минут

**Последовательность терапии при метастатической меланоме кожи в реальной клинической практике
(Канада, 2022)**

[See more details](#)

Hide details

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/kak-vyyavit-paczienta-s-vysokim-riskom-razvitiya-immunoooposredovannykh-nezhelatelnykh-yavlenij>