

Иммунотерапия пожилых пациентов

М.А. Лядова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9558-5579, dr.lyadova@gmail.com

В.К. Лядов^{1,2,3}, ORCID: 0000-0002-7281-3591, vlyadov@gmail.com

¹ Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская обл., Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

Резюме

В связи с увеличивающейся продолжительностью жизни населения и увеличением бремени онкологических заболеваний среди пожилых пациентов актуальным является поиск эффективных схем терапии.

В данной статье представлен обзор современных литературных данных об эффективности и безопасности ингибиторов контрольных точек в популяции пожилых пациентов.

Поиск опубликованных данных проводился в электронной базе данных Medline (PubMed) и Elibrary. Исследования включали в анализ, если они содержали сведения о таких показателях результата лечения, как критерии ответа опухоли на лечение, частота ответа на лечение, частота контроля заболевания, общая выживаемость. Публикации отдельных наблюдений, исследования на животных, а также статьи, в которых дублировались результаты исследований, были исключены из анализа.

У пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями отмечается значительное число сопутствующих заболеваний и функциональных нарушений, что может изменять эффективность и переносимость ингибиторов контрольных точек. Кроме того, отмечаются различные изменения, связанные со старением иммунной системы, включая инволюцию вилочковой железы, увеличение числа В-лимфоцитов памяти и снижение интенсивности гематопоеза. В ходе нескольких исследований предпринималась попытка сравнительного анализа различий по эффективности и токсичности ИКТ у пожилых и молодых пациентов. В большинстве случаев полученные результаты продемонстрировали сходные показатели эффективности и токсичности.

Необходимо дальнейшее изучение факторов, определяющих переносимость и ответ на лечение новыми иммунотерапевтическими препаратами у пожилых пациентов, а также дополнительные данные по побочным эффектам терапии для оценки токсичности и влияния препаратов на функциональный статус и другие важные показатели в гериатрической популяции.

Ключевые слова: иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, пожилые, эффективность, безопасность, иммуноопосредованные нежелательные явления, ниволумаб, пембролизумаб

Для цитирования: Лядова М.А., Лядов В.К. Иммунотерапия пожилых пациентов. *Медицинский совет.* 2021;(9):26–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-26-32>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunotherapy in elderly patients

Marina A. Lyadova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9558-5579, dr.lyadova@gmail.com

Vladimir K. Lyadov^{1,2,3}, ORCID: 0000-0002-7281-3591, vlyadov@gmail.com

¹ City Clinical Oncologic Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 5, Stroiteley Prospect, Novokuznetsk, Kemerovo region, 654005, Russia

Abstract

In the recent years the growing life expectancy of the population and increasing cancer burden in elderly patients substantiate the urgent need for the search of optimal cancer treatment strategies.

This article provides an overview of the current literature on the efficacy and safety of checkpoint inhibitors in the elderly population. A literature search for published studies using Medline (PubMed) and Elibrary databases was performed. All studies containing data on treatment results including tumor response criteria, treatment response rate, tumor control rate, overall survival were included. Case studies, animal studies and studies containing duplicate results were excluded from the analysis.

In elderly patients with cancer there is a substantial number of comorbid conditions and functional disorders, which may decrease the efficacy and modulate the tolerability of immune checkpoint inhibitors (ICI). Besides, different changes associated with immunologic ageing, including thymolysis, increase of the number of memory B-cells and a decrease of hematopoiesis intensity are observed. Several studies performed a comparative analysis of efficacy and toxicity of ICIs in elderly and younger patients. In most cases similar results for efficacy and toxicity were demonstrated.

To evaluate the toxicity and the influence of treatment on functional status and other important measures in geriatric population further studies of factors, influencing the tolerability and treatment response of newer ICI in elderly cancer patients are needed, including additional adverse events associated with treatment.

Keywords: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, elderly, efficacy, safety, immune-mediated adverse events, nivolumab, pembrolizumab

For citation: Lyadova M.A., Lyadov V.K. Immunotherapy in elderly patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-26-32>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На фоне старения населения во всем мире наблюдается резкое увеличение заболеваемости онкологическими заболеваниями у пожилых лиц старше 70 лет [1, 2]. Очевидно, что наличие коморбидных заболеваний, особенности функционального статуса, питания, аффективной и когнитивной сферы, а также социального окружения оказывают существенное отрицательное влияние на переносимость противоопухолевой терапии или даже становятся конкурирующей причиной смерти [3].

Ситуация может улучшиться с введением иммунотерапии опухолей благодаря благоприятному профилю иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) в данной группе препаратов [4]. К сожалению, пожилая популяция недостаточно представлена в онкологических клинических исследованиях, поэтому опыт иммунотерапии опухолей в пожилой популяции, особенно в возрасте старше 75 лет, ограничен. Кроме того, в связи с тем, что старение влияет на функционирование иммунной системы, высказывается мнение о том, что эффективность иммунотерапии у пожилых людей может снижаться [5]. В то же время результаты ретроспективных исследований применения препаратов вне протокола указывают на то, что профиль эффективности и безопасности у молодых и пожилых сопоставим [6].

В связи с неоднозначностью трактовки имеющихся сведений цель данного обзора литературы заключается в анализе современных литературных данных об эффективности и безопасности использования ингибиторов контрольных точек в популяции пожилых пациентов.

МЕТОДИКА ПОИСКА

Поиск опубликованных данных проводился в электронной базе данных Medline (PubMed) и Elibrary. Ключевыми словами для поиска были: Immunotherapy; Immune Checkpoint Inhibitors; Nivolumab; Pembrolizumab; Ipilimumab; Geriatric Oncology; Aged; Elderly; Older; Immunerelated adverse events; Efficacy; Safety. Ключевыми словами для поиска литературы на русском языке были: «иммунотерапия», «ингибиторы контрольных точек», «пожилые пациенты», «иммуноопосредованные нежелательные явления», «эффективность», «безопасность».

Оценка приемлемости англоязычных оригинальных источников осуществлялась в несколько этапов: просмотр заголовков, аннотаций и полнотекстовых статей. Кроме того, осуществлялся дополнительный поиск источников литературы из подобранных документов.

Исследования включались в анализ, если они содержали сведения о таких показателях результата лечения,

как критерии ответа опухоли на лечение, частота ответа на лечение, частота контроля заболевания, общая выживаемость, описание иоНЯ. Публикации отдельных наблюдений, исследования на животных, а также статьи, в которых дублировались результаты исследований, были исключены из анализа.

СТАРЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Рак рассматривается как заболевание, преимущественно возникающее в позднем возрасте. Это связывают со снижением активности иммунной системы, сложным феноменом старения, с нарушением адаптивного клеточно-опосредованного иммунитета, в результате инволюции вилочковой железы в частности [7, 8].

До настоящего времени неясно, каким образом старение иммунной системы влияет на эффективность и безопасность противоопухолевой терапии. Старение приводит к динамическому ремоделированию всех иммунных функций с уменьшением объема костного мозга, вилочковой железы, лимфатических узлов и селезенки. Вследствие хронической антигенной стимуляции организма в течение жизни накапливается большое количество клеток памяти, а также снижается антигенное разнообразие иммунных клеток. Ко-стимулирующие молекулы (CD28 и CD27) на Т-лимфоцитах также уменьшаются в количестве, т. к. CD28 и CTLA-4 связываются с одинаковыми лигандами. Кроме того, с возрастом происходят изменения В-лимфоцитов, характеризующиеся снижением выработки антител с высокой аффинностью и специфичностью к антигенам. В то же время увеличивается секреция аутоантител и провоспалительных цитокинов, что ведет к хроническому малоактивному воспалению.

К другим изменениям относят снижение цитотоксического действия Т-лимфоцитов, а также их пролиферативной способности и выживаемости [9, 10]. Также отмечается повышение образования провоспалительных цитокинов и аутоантител, что может приводить к манифестации субклинически протекающих аутоиммунных заболеваний [7–9]. Указанные изменения позволяют обоснованно предполагать, что старение оказывает влияние на систему ключевых точек иммунитета на уровне PD-1/PD-L1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ПОПУЛЯЦИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

В клинических исследованиях III фазы второй линии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), в которых проводилось сравнение ИКТ (ниволумаб [10, 11],

пембролизумаб [12], атезолизумаб [13] или авелумаб [14]) с доцетакселом, не было ограничения по максимальному возрасту, за исключением одного исследования (клиническое изучение авелумаба), во всех группах было продемонстрировано значимое преимущество ИКТ по сравнению с доцетакселом по показателю общей выживаемости. При анализе в подгруппе пациентов в возрасте старше 65 лет не было выявлено изменения преимущества по выживаемости. Однако при анализе подгруппы старше 75 лет преимущество иммунотерапии по показателю общей выживаемости исчезало во всех проанализированных клинических исследованиях, хотя следует принимать во внимание низкое число пациентов в подгруппе старше 75 лет и низкую статистическую мощность.

При анализе клинических исследований терапии ИКТ в качестве препаратов первой линии как в рамках монотерапии у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (балл пропорции опухоли $\geq 50\%$ [15]), так и в сочетании с химиотерапией [16] или химиотерапией и бевацизумабом [17] также не было выявлено ограничений по максимальному возрасту включения пациентов. Зарегистрировано значимое улучшение общей выживаемости пациентов в группе пембролизумаба (в качестве монотерапии или в сочетании с химиотерапией) по сравнению с контрольными группами. При анализе возрастной группы старше 65 лет обнаружена сопоставимая эффективность при лечении пембролизумабом по сравнению с химиотерапией или комбинации пембролизумаба с химиотерапией по сравнению только с химиотерапией. В то же время данные по пациентам в возрасте 70 лет и старше или 75 лет и старше не представлены.

В ходе нескольких исследований проводился сравнительный анализ эффективности терапии антиPD-1/антиPD-L1 у пожилых и молодых пациентов. По данным метаанализа, включавшего 2 192 пациента с НМРЛ из 4 клинических исследований III фазы (из них 1 271 получал антиPD-1), в обеих группах показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования были выше у пациентов, получавших препараты антиPD-1, по сравнению со стандартной терапией [18].

При анализе подгрупп пациентов клинических исследований CheckMate 017, 057 применения ниволумаба (при раке легкого) и 025 (при раке почки) общая выживаемость в группе ниволумаба была ниже, чем в контрольной группе у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, хотя полученные различия не достигали статистической значимости (ОР = 1,22; 95% ДИ 0,80–1,85; $p = 0,36$). У пациентов более молодого возраста (от 65 до 74 лет включительно) отмечалось статистически значимое превосходство ниволумаба (ОР = 0,62; 95% ДИ 0,50–0,77; $p < 0,001$). Авторы пришли к заключению, что улучшение выживаемости при использовании ниволумаба у пациентов в возрасте от 75 лет и старше сомнительно, что может быть связано с артефактами исследования, включая недостаточный объем выборки, и возрастными изменениями иммунной системы [19].

Несмотря на то что опыт применения иммунотерапии онкологических заболеваний у пожилых пациентов остается ограниченным, по данным опубликованных исследований можно заключить, что доля пожилых пациентов,

включаемых в клинические исследования, увеличивается, а статистически значимых различий по эффективности и безопасности иммунотерапии опухолевых заболеваний между пациентами младше 65 лет и более пожилыми пациентами не выявляется [20].

В приведенных выше исследованиях в качестве основной или вторичной конечной точки использовался показатель общей выживаемости. Следует отметить, что в рамках гериатрической онкологии данный показатель не является основной целью лечения.

В ходе ретроспективного исследования пациентов в возрасте 70 лет и старше с распространенным раком легких, получавших ИКТ, была продемонстрирована достаточно высокая частота преждевременного прекращения ИКТ, назначения глюкокортикоидов и госпитализация пациентов с целью коррекции НЯ, что скорее определялось общим функциональным состоянием, а не хронологическим возрастом или коморбидными заболеваниями [21].

Описания клинических случаев демонстрируют, что пациенты в возрасте старше 80 лет и даже старше 90 лет могут отвечать на лечение ИКТ, однако степень пользы остается неясной [22]. В ходе одного ретроспективного исследования в группе больных с меланомой были продемонстрированы сходные показатели эффективности и токсичности различных возрастных групп [23]. В рамках двух других ретроспективных исследований было сделано предположение, что у пациентов более пожилого возраста ИКТ могут обеспечивать большие преимущества по сравнению с более молодыми пациентами; эти результаты подтверждаются более благоприятным противоопухолевым соотношением CD8-Т-лимфоцитов/регуляторных Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли [24, 25]. В то же время в доклиническом исследовании была продемонстрирована меньшая эффективность ИКТ у более пожилых мышей, что позволяет предполагать различное влияние возраста в зависимости от типа опухоли и физиологического состояния (например, у ослабленных пациентов по сравнению с пациентами с хорошим физическим состоянием) [26]. По данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований был сделан вывод о том, что, хотя препараты антиPD-1 более эффективны у молодых пациентов по сравнению с пожилыми, на фоне терапии препаратами антиPD-1 в популяции последних отношение риска смерти сопоставимо или даже ниже, чем в контрольной группе, при отсутствии повышения вероятности токсического действия терапии [27, 28].

Проведено и опубликовано исследование по использованию иммунотерапии в реальной клинической практике, включавшее 290 пациентов, проходивших лечение в отделении медицинской онкологии г. Милана (Италия) [29]. Медиана возраста включенных в исследование пациентов составила 67 лет, 110 пациентов в возрасте 70 лет и старше. Не было выявлено значимых различий по частоте ответа между возрастными группами (21,2% у пациентов в возрасте < 70 лет, 22,3% у пациентов в возрасте 70–79 лет и 18% у пациентов в возрасте ≥ 80 лет). Частота ответа на лечение согласуется с результатами ранее опублико-

- **Таблица.** Результаты терапии ингибиторами контрольных точек у пожилых пациентов
 ● **Table.** Results of treatment with checkpoint inhibitors in elderly patients

ФИО автора, год	Количество пациентов, возраст	Тип опухоли	Препарат	Эффективность	июНЯ
C.F. Friedman, 2016 [31]	80 лет и старше – 98 б-х	Меланома	ИПИ (n = 74); НИВО (n = 12); ПЕМ (n = 12); ком- бинация ИПИ + НИВО (n = 8)	-	Все степени (irAEs): ИПИ: 87,9% НИВО, ПЕМ: 87,5% ИПИ + НИВО: 87,5% 3–5-я степень: ИПИ: 29,7% НИВО, ПЕМ: 20,8% ИПИ + НИВО: 62,5%
K. Nosaki, 2019 [32]	75 лет и старше – 254 б-х	НМРЛ	ПЕМ (n = 149)	ОР (95% ДИ) для ОВ было лучше при применении ПЕМ по сравнению с химиотерапией: 0,76 (0,56–1,02) у пациентов с TPS ≥ 1% и 0,40 (0,25–0,64) у пациентов TPS ≥ 50%.	Все степени (irAEs) ПЕМ: 68%; химиотерапия: 94% 3–5-я степень: ПЕМ: 24%; химиотерапия: 61%
D. Spigel, 2017 [33]	70 лет и старше – 520 б-х	НМРЛ	НИВО	ОВ (6 мес.) – 58,67%	Все степени (TRAEs) 62% 3–5-я степень: 12% 5-я степень: <1%
H. Herin, 2018 [34]	70 лет и старше – 46 б-х	Карцинома мочевого пузыря, НМРЛ, почечно-клеточный рак, рак молочной железы, рак головы и шеи, гинекологический рак, рак ЖКТ	Монотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1; ингибиторы PD-1/PD-L1 + другие иммуномодулирующие моноклональные антитела; ингибиторы PD-1/PD-L1 + таргетная терапия	ЧОО – 14% ЧКЗ – 39%	1-я степень (irAEs) 72% 2-я степень (irAEs) 41% 3–5-я степень (irAEs) 22%
J. Sattar, 2018 [35]	65–74 года – 26 б-х; 75 лет и старше – 23 б-х	Меланома, НМРЛ, почечно-клеточный рак	ИПИ НИВО ПЕМ	Общий ответ 65–74 года: 27% 75 лет и старше: 39%	Все степени (irAEs): 65–74 года: 58% 75 лет и старше: 61% 3–5-я степень: 65–74 года: 25% 75 лет и старше: 36%
V. Leroy, 2019 [36]	80 лет и старше – 23 б-х	Меланома	ИПИ	ПО – 0% ЧО – 13% СЗ – 39% ПР – 48%	Все степени (irAEs): ≥80 лет: 65% <80 лет: 52% 3–5-я степень: ≥80 лет: 22% <80 лет: 19%
A.S. Betof, 2017 [37]	65–74 года – 65 б-х и 75 лет и старше – 47 б-х	Меланома	Ингибиторы PD-1 Ингибиторы PD-L1	ОВ 65–74 года: 22 мес. ≥75 лет: 24,3 мес.	Все степени (irAEs): 65–74 года: 49,2% ≥75 лет: 40,4%
Wong, 2017 [38]	старше 60 лет – 91 б-й ECOG 0–1: 64%; ECOG 2: 18%; ECOG 3: 9%	Меланома	Ингибиторы PD-1	Ответ опухоли на лечение: 40%; СЗ – 12% ПЗ – 48%	3–5-я степень (irAEs): ECOG 0–1: 15%; ECOG 2: 0%; ECOG 3: 0%
Luciani, 2018 [39]	75 лет и старше – 72 б-х	НМРЛ	НИВО ПЕМ	ЧОО – 24% ЧКЗ – 54%	3–5-я степень (irAEs): 40%
E. Verzoni, 2019 [40]	75 лет и старше – 70 б-х	Почечно-клеточный рак	НИВО	ОВ – 63%	Все степени (irAEs): 20%; 3-я степень: 2%; 4-я степень: <1%
E. Muchnik, 2019 [21]	70 лет и старше – 75 б-х (ECOG PS 0–1: 50,7% ECOG PS ≥ 2: 49,3%)	НМРЛ	НИВО ПЕМ Другие	ОВ ECOG PS 0–1: 13,7 мес. ECOG PS ≥ 2: 3,8 мес.	Все степени (irAEs): 37%; 3–5-я степень: 8%
O. Yamaguchi, 2020 [41]	75 лет и старше – 131 б-й	НМРЛ	НИВО ПЕМ	ПО – 5,3% ЧО – 22,1% СЗ – 34,4% ПР – 30,5%	Гипотиреоз – 15,2%; пневмонит – 12,7%; сыпь – 9,1%
O. Yamaguchi, 2020 (a) [42]	75 лет и старше – 58 б-х	НМРЛ, меланома, почечно-клеточный рак, рак головы и шеи, рак желудка, уротелиальный рак	НИВО ПЕМ АТЕЗ	-	Все степени (irAEs): 48,3%; 3–5-я степень: 8,6%
H. Imai, 2020 [43]	75 лет и старше – 47 б-х	НМРЛ	ПЕМ	ПО – 4,2% ЧО – 48,9% СЗ – 21,3% ПР – 17,0%	Сыпь – 23,4%; гипотиреоз – 12,7%; пневмонит – 6,3%

Примечание. НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; КРК – колоректальный рак; ИПИ – ипилимумаб; НИВО – ниволумаб; ПЕМ – пембролизумаб; АТЕЗ – атезолизумаб; ОВ – общая выживаемость; TPS (Tumor Proportion Score); доля экспрессирующих PD-L1 жизнеспособных опухолевых клеток среди общего количества опухолевых клеток; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация; ПР – прогрессирование; ЧОО – частота общего ответа; ЧКЗ – частота контроля заболевания.

ванных клинических исследований. Медиана общей выживаемости составила 9,9 мес. (95% ДИ: 8,26–12,11). Медиана общей выживаемости для пациентов, получавших иммунотерапию в качестве терапии первой линии, составила 22 мес. (95% ДИ: 12,1 – не применимо), а медиана общей выживаемости для пациентов, получавших иммунотерапию в качестве терапии второй линии, – 7,8 мес. (95% ДИ: 5,2–13,4). Не выявлено значимого влияния возраста на выживаемость или токсичность. Многофакторный анализ выживаемости показал, что значимыми независимыми прогностическими факторами оказались только балл по шкале общего состояния и число метастазов. Число пациентов очень пожилого возраста было невелико, лишь 16 пациентов были в возрасте 80 лет и старше. Таким образом, необходимо проведение целенаправленных исследований в пожилой популяции.

В настоящее время проводится сравнительное клиническое исследование (NCT03977194) химиотерапии (карбоплатин ежемесячно, паклитаксел еженедельно) и той же химиотерапии в комбинации с атезолизумабом у пациентов с НМРЛ в возрасте от 70 до 89 лет. Можно надеяться, что это исследование позволит получить ответ на вопрос относительно пользы применения комбинации химиотерапии и иммунотерапии в пожилой популяции. В Японии также проводится клиническое исследование II фазы у пациентов в возрасте ≥ 75 лет с высокой экспрессией PD-L1 (балл пропорции опухоли $\geq 50\%$) [30].

Мы приводим суммированные результаты наиболее масштабных исследований по изучению эффективности и безопасности ИКТ у пожилых пациентов (табл.).

При анализе исследований, проведенных в РФ, был найден один клинический случай пациентки 74 лет с плоскоклеточным раком легкого, у которой на фоне терапии пембролизумабом наблюдались значительное улучшение качества жизни, общего состояния, выраженный клинический эффект с сохранением ответа в течение 23 мес. после начала иммунотерапии [44].

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

В научной литературе описывают благоприятный эффект и приемлемую переносимость ИКТ у пожилых пациентов, включая пациентов в возрасте старше 90 лет [45, 46]. В ходе исследования В. Fox et al. благоприятный ответ на лечение (улучшение или стабильное заболевание) регистрировался у 65% (13 из 20) пациентов в возрасте 75–94 лет, иоНЯ 3–4-й ст. наблюдались у 25% (5 из 20) пациентов [5]. Авторы описали различные виды токсичности. Так, у 88-летней женщины с раком легких, получавшей пембролизумаб, отмечалось возникновение артралгии и нестабильности плечевого пояса и тазового пояса. Анализ крови на антитела к цитруллинированному пептиду, к ДНК и на ревматоидный фактор был отрицательным при повышенном уровне С-реактивного белка. Пациентка получала лечение преднизолоном с положительным эффектом. У 75-летней пациентки с меланомой развился миокардит после

назначения ниволумаба. При катетеризации сердца не было выявлено ишемической этиологии процесса; состояние улучшилось после назначения преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут. У 1 пациента в возрасте 77 лет после начала лечения ниволумабом по поводу НМРЛ наблюдалось развитие нефрита и острой почечной недостаточности. Возникшее состояние потребовало прекращения иммунотерапии и лечения преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут. Отмечалось улучшение почечной функции, терапия ниволумабом была продолжена. Через 4 мес. наблюдалось развитие почечной недостаточности после прекращения приема кортикостероидов, что потребовало их возобновления. Кроме того, в данном исследовании был описан случай клинически проявляющегося гипертиреоза и два случая субклинического гипотиреоза у одного пациента без указаний на диабет в анамнезе, развитие гипергликемии после начала иммунотерапии. У двух пациентов отмечалось развитие гипертриглицеридемии 1-й степени на фоне иммунотерапии пембролизумабом. Специфического лечения не потребовалось. У четырех пациентов отмечалось повышение уровня печеночных ферментов 1-й степени, у одного пациента – преходящее повышение уровня ГГТ 3-й степени, однако ни в одном из описанных случаев не потребовалось прекращения иммунотерапии. Диарея 1–2-й степени развивалась у пяти пациентов [5].

Полученные данные показывают, что у более пожилых пациентов высокие дозы кортикостероидов, представляющие собой стандарт лечения иоНЯ, могут быть связаны с плохой переносимостью вследствие высокой коморбидности (например, диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы и др.). Таким образом, несмотря на схожую распространенность токсических эффектов в различных возрастных группах, восстановление пожилых пациентов после возникновения такого рода событий может быть осложнено вследствие плохого функционального статуса и наличия коморбидной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для правильного принятия решений о терапии необходимо дальнейшее изучение факторов, определяющих переносимость и ответ на лечение новыми иммунотерапевтическими препаратами у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями. Влияние исходных факторов, включая функциональные ограничения и наличие гериатрических симптомов, таких как дряхлость и саркопения, непереносимость и эффективность иммунотерапии, требует дальнейшего проспективного изучения. Также необходимы дополнительные данные по частоте развития, видам и степени выраженности побочных эффектов ИКТ в популяции пожилых пациентов для оценки токсичности и влияния препаратов на функциональный статус и другие важные показатели в гериатрической популяции.



Поступила / Received 16.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2021
Принята в печать / Accepted 10.06.2021

- DeSantis C.E., Miller K.D., Dale W., Mohile S.G., Cohen H.J., Leach C.R. et al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):452–467. <https://doi.org/10.3322/caac.21577>.
- Pilleron S., Sarfati D., Janssen-Heijnen M., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Soerjomataram I. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. *Int J Cancer*. 2019;144(1):49–58. <https://doi.org/10.1002/ijc.31664>.
- Magnuson A., Sattar S., Nightingale G., Saracino R., Skonecki E., Trevino K.M. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults With Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy, and Depression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:e96–e109. https://doi.org/10.1200/EDBK_237641.
- Agostara B., Carruba G., Usset A. The management of cancer in the elderly: targeted therapies in oncology. *Immun Ageing*. 2008;5:16. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-16>.
- Fox B., de Toro Carmena M., Álvarez Álvarez R., Blanco A.C., López C.L., Ramírez S.P. et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor immunotherapy in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(4):555–562. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02161-4>.
- Perier-Muzet M., Gatt E., Péron J., Falandry C., Amini-Adlé M., Thomas L. et al. Association of Immunotherapy With Overall Survival in Elderly Patients With Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2018;154(1):82–87. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.4584>.
- Leonardi G.C., Accardi G., Monastero R., Nicoletti F., Libra M. Ageing: from inflammation to cancer. *Immun Ageing*. 2018;15:1. <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0112-5>.
- Pawelec G. Age and immunity: What is “immunosenescence”? *Exp Gerontol*. 2018;105:4–9. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.024>.
- Elias R., Giobbie-Hurder A., McCleary N.J., Ott P., Hodi F.S., Rahma O. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0336-8>.
- Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E. et al. Nivolumab versus docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
- Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinó L., Eberhardt W., Poddubskaya E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>.
- Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.-Y. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).
- Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., Pawel J. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
- Barlesi F., Vansteenkiste J., Spigel D., Ishii H., Garassino M., de Marinis F. et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIn Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1468–1479. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30673-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30673-9).
- Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csösz T., Fülöp A. et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
- Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., De Angelis F. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
- Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.
- Wu Y., Ju Q., Qian B., Zhang F., Shi H. The effectiveness of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients of different ages. *Oncotarget*. 2018;9(8):7942–7948. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23678>.
- Landre T., Uzzan B., Nicolas P., Aparicio T., Zelek L., Mary F. et al. Doublet chemotherapy vs. single-agent therapy with 5FU in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1305–1310. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2296-5>.
- Nishijima T.F., Muss H.B., Shachar S.S., Moschos S.J. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:30–37. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.006>.
- Muchnik E., Loh K.P., Strawderman M., Magnuson A., Mohile S.G., Estrah V., Maggiore R.J. Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(5):905–912. <https://doi.org/10.1111/jgs.15750>.
- Johnpulle R.A., Conry R.M., Sosman J.A., Puzanov I., Johnson D.B. Responses to immune checkpoint inhibitors in nonagenarians. *Oncimmunology*. 2016;5(11):e1234572. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1234572>.
- Betof A.S., Nipp R.D., Giobbie-Hurder A., Johnpulle R., Rubin K., Rubinstein S.M. Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy for Patients with Melanoma. *Oncologist*. 2017;22(8):963–971. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0450>.
- Ben-Betzalel G., Steinberg-Silman Y., Stoff R., Asher N., Shapira-Frommer R., Schachter J., Markel G. Immunotherapy comes of age in octagenarian and nonagenarian metastatic melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2019;108:61–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.012>.
- Kugel C.H. 3rd, Douglass S.M., Webster M.R., Kaur A., Liu Q., Yin X. et al. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5347–5356. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1116>.
- Padrón Á., Hurez V., Gupta H.B., Clark C.A., Pandeswara S.L., Yuan B. et al. Age effects of distinct immune checkpoint blockade treatments in a mouse melanoma model. *Exp Gerontol*. 2018;105:146–154. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.025>.
- Marur S., Singh H., Mishra-Kalyani P., Larkins E., Keegan P., Sridhara R. et al. FDA analyses of survival in older adults with metastatic non-small cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. *Semin Oncol*. 2018;45(4):220–225. <https://doi.org/10.1053/j.seminonc.2018.08.007>.
- Nishijima T.F., Shachar S.S., Muss H.B., Tamura K. Patient-Reported Outcomes with PD-1/PD-L1 Inhibitors for Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist*. 2019;24(7):e565–e573. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0449>.
- Galli G., De Toma A., Pagani F., Randon G., Trevisan B., Prelaj A. Efficacy and safety of immunotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;137:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.030>.
- Masuda T., Fujitaka K., Ishikawa N., Nakano K., Yamasaki M., Kitaguchi S. et al. Treatment rationale and design of the PROLONG study: safety and efficacy of pembrolizumab as first-line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2020;12(3):1079–1084. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.46>.
- Friedman C.F., Horvat T.Z., Minehart J., Panageas K. Efficacy and safety of checkpoint blockade for treatment of advanced melanoma (mel) in patients (pts) age 80 and older (80+). *J Clin Oncology*. 2016;34(15 Suppl.):10009. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10009.
- Nosaki K., Saka H., Hosomi Y., Baas P., de Castro G. Jr., Reck M. et al. Safety and efficacy of pembrolizumab (Pembro) monotherapy in elderly patients (Pts) with PD-L1-positive advanced NSCLC: pooled analysis from KEYNOTE-010, -024, and -042. *Ann Oncol*. 2019;30(2 Suppl.):148. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz063.001>.
- Spigel D., Schwartzberg L., Waterhouse D., Chandler J., Hussein M., Jotte R. et al. P3.02c-026 Is nivolumab safe and effective in elderly and PS2 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)? Results of CheckMate 153: Topic: IT. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):1287–1288. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.1821>.
- Herin H., Aspeslagh S., Castanon E., Dyeve V., Marabelle A., Varga A. et al. Immunotherapy phase I trials in patients older than 70 years with advanced solid tumours. *Eur J Cancer*. 2018;95:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.002>.
- Sattar J., Kartolo A., Hopman W.M., Lakoff J.M., Baetz T. The efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in a real-world older patient population. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(3):411–414. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.07.015>.
- Leroy V., Gerard E., Dutriaux C., Prey S., Gey A., Mertens C. et al. Adverse events need for hospitalization and systemic immunosuppression in very elderly patients (over 80 years) treated with ipilimumab for metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2019;68(4):545–551. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02298-9>.
- Betof A.S., Nipp R.D., Giobbie-Hurder A., Johnpulle R.A.N., Rubin K., Rubinstein S.M. et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma. *Oncologist*. 2017;22(8):963–971. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0450>.
- Wong A., Williams M., Milne D., Morris K., Lau P., Spruyt O. et al. Clinical and palliative care outcomes for patients of poor performance status treated with anti-programmed death-1 monoclonal antibodies for advanced melanoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(6):385–390. <https://doi.org/10.1111/ajco.12702>.
- Luciani A., Toschi L., Fava S., Cortinovis D., Filipazzi V., Tuzi A. et al. Immunotherapy in elderly patients (≥ 75 yrs) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a multicenter Italian experience. *Ann Oncol*. 2018;29(8 Suppl.). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.094>.
- Verzoni E., Carteni G., Cortesi E., Giannarelli D., De Giglio A., Sabbatini R. et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated

- metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):99.
41. Yamaguchi O., Imai H., Minemura H., Suzuki K., Wasamoto S., Umeda Y. et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor monotherapy in pretreated elderly patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;85(4):761–771. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04055-7>.
 42. Yamaguchi O., Imai H., Minemura H., Suzuki K., Wasamoto S., Umeda Y. et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor monotherapy in pretreated elderly patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;85(4):761–771. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04055-7>.
 43. Imai H., Wasamoto S., Yamaguchi O., Suzuki K., Sugiyama T., Uchino J. et al. Efficacy and safety of first-line pembrolizumab monotherapy in elderly patients (aged ≥75 years) with non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(2):457–466. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03072-1>.
 44. Маркарова Е.В., Когония Л.М., Сташук Г.А. Улучшение качества жизни пожилой пациентки с плоскоклеточным раком легкого на фоне иммунотерапии. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2020;(3):14–18. Режим доступа: http://www.palliamed.ru/publications/pub146/number172/1601294362_da2d590b2a.pdf.
 45. Markarova E.V., Kogoniya L.M., Stashuk G.A. Improving the quality of life of an elderly patient with squamous cell lung cancer during immunotherapy. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2020;(3):14–18. (In Russ.) Available at: http://www.palliamed.ru/publications/pub146/number172/1601294362_da2d590b2a.pdf.
 46. Johnpulle R.A., Conry R.M., Sosman J.A., Puzanov I., Johnson D.B. Responses to immune checkpoint inhibitors in nonagenarians. *Oncoimmunology*. 2016;5(11):e1234572. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1234572>.
 47. Nishijima T.F., Muss H.B., Shachar S.S., Moschos S.J. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:30–37. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.006>.

Информация об авторах:

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением, Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2; dr.lyadova@gmail.com

Лядов Владимир Константинович, д.м.н., доцент кафедры онкологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением онкологии №4, Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2; заведующий кафедрой онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская обл., Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; vlyadov@gmail.com

Information about the authors:

Marina A. Lyadova, Head of the Department of Chemotherapy, City Clinical Oncologic Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia; dr.lyadova@gmail.com

Vladimir K. Lyadov, Associate Professor of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Oncology No. 4, City Clinical Oncologic Hospital No. 1; bld. 2, 26 Durova St., Moscow, 129090, Russia; Head of the Department of Oncology, Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 5 Stroiteley Prospect, Novokuznetsk, Kemerovo region, 654005, Russia; vlyadov@gmail.com