



Иммунотерапия рака легкого

Лечение больных раком легкого ингибиторами контрольных точек иммунитета является одним из наиболее перспективных направлений в онкологии. В ходе симпозиума эксперты рассмотрели возможности совершенствования методов терапии ингибиторами контрольных точек, комбинированного использования препаратов этой группы, а также комбинации ингибиторов контрольных точек и химиотерапии.



Профессор, д.м.н.
С.А. Проценко

Рак легкого рассматривается как одна из наиболее значимых проблем мирового здравоохранения в силу высокой распространенности и частоты летальных исходов. Как отметила заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор Светлана Анатольевна ПРОЦЕНКО, в США ежегодно выявляют порядка 234 тыс. новых случаев заболевания раком легкого и регистрируют более 154 тыс. летальных исходов от этой

Эволюция лекарственной терапии рака легкого

злокачественной патологии. В целом пятилетняя выживаемость составляет 18,6%^{1,2}.

В России рак легкого, на долю которого приходится около 52 тыс. новых случаев, занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и первое – в структуре смертности (51 346 случаев в 2016 г.)^{3,4}. Приблизительно 50% пациентов умирают в первый год после установления диагноза, у 70% больных заболевание диагностируется на поздних стадиях. Соответственно пятилетняя общая выживаемость очень низкая по сравнению с другими злокачественными новообразованиями (рак кишечника, молочной железы, простаты) – всего 4%^{4,5}.

Алгоритм лечения рака легкого включает в себя методы локального контроля (хирургическое лечение, лучевая терапия) и применение лекарственных средств (химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия).

С течением времени появление новых подходов к проведению первой и второй линий лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) – наиболее распространенного варианта рака легкого позволило увеличить медиану общей выживаемости пациентов от нескольких месяцев до одного-двух лет даже на поздних стадиях заболевания.

Химиотерапия препаратами платины занимает устойчивые позиции в лечении пациентов с распространенными формами НМРЛ. По оценкам, на фоне терапии платиновыми дуплетами при НМРЛ частота общих ответов достигает 28–37%, медиана общей выживаемости (ОВ) – 7–14 месяцев, время до прогрессирования – 4–6 месяцев, одногодичная ОВ – 33–59%^{6,7}. Большинство платиновых дуплетов характеризуются схожей частотой ответов и выживаемостью. Доказано, что в отношении выживаемости режим дуплетов

¹ Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018 // CA Cancer J. Clin. 2018. Vol. 68. № 1. P. 7–30.

² Cancer. Fact sheets. WHO, 2018 // <https://www.who.int/news-room/fact-sheets>.

³ Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

⁴ Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

⁵ Penrod J.R., Korytowsky B., Petrilla A. et al. Survival of U.S. Medicare patients with advanced non-small cell lung cancer by line of therapy // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 430s. Suppl. 15s. Abstr. 6582.

⁶ Laskin J.J., Sandler A.B. State of the art in therapy for non-small cell lung cancer // Cancer Invest. 2005. Vol. 23. № 5. P. 427–442.

⁷ Paramanathan A., Solomon B., Collins M. et al. Patients treated with platinum-doublet chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer have inferior outcomes if previously treated with platinum-based chemoradiation // Clin. Lung Cancer. 2013. Vol. 14. № 5. P. 508–512.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

имеет преимущество перед режимом с монотерапией, а режим триплетов – перед режимом дуплетов^{8, 9}. У пациентов с НМРЛ может быть рассмотрен режим триплетов с бевацизумабом при наличии хорошего статуса и отсутствии каких-либо изменений в коагулограмме.

Анализ эффективности поддерживающей терапии у больных раком легкого после курса химиотерапии было посвящено множество исследований. Несмотря на то что поддерживающая терапия гемцитабином, бевацизумабом или пеметрекседом продемонстрировала эффективность в увеличении медианы выживаемости без прогрессирования (ВВП), убедительного улучшения ОВ не наблюдалось¹⁰. При выборе метода лекарственной терапии при НМРЛ необходимо учитывать, что с каждым последующим режимом химиотерапии медиана ОВ у пациентов с НМРЛ снижается¹¹. Поэтому в качестве первой линии терапии следует выбирать наиболее эффективный метод.

С появлением таргетных препаратов возможности лечения больных НМРЛ расширились. Установлено, что рак легкого помимо морфологической верификации имеет подтипы в зависимости от наличия мутаций. Первой выявленной мутацией стала мутация EGFR. Она встречается у 5–10% пациентов с НМРЛ, чаще некурящих, при аденокарциноме, в основном у женщин и в азиатской попу-

ляции. Локализация – в 18–21-м экзонах гена EGFR¹².

В настоящее время таргетная терапия НМРЛ с мутацией гена EGFR представлена тремя поколениями ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, осимертиниб). Каждый препарат имеет плюсы и минусы, в частности в аспекте токсичности. Все названные препараты могут использоваться в первой линии терапии НМРЛ у пациентов с мутацией EGFR.

В исследовании III фазы FLAURA сравнивали эффективность осимертиниба и ИТК первого поколения. Показано преимущество осимертиниба в достижении медианы ВВП, которая достигла 18,9 месяца. В группе эрлотиниба/гефитиниба этот показатель составил 10,2 месяца. Осимертиниб зарегистрирован как препарат второй линии терапии при НМРЛ с мутацией EGFR T790M. При неплоскоклеточном раке у некурящих в 5% случаев выявляется ALK-транслокация. Мутация ALK определяется преимущественно в сочетании с EML4. Как правило, EGFR-мутация и ALK-транслокация исключают друг друга¹³. Сегодня в качестве первой линии терапии больных НМРЛ с ALK-транслокацией применяются два поколения таргетных препаратов (кризотиниб, церитиниб, алектиниб), на фоне которых достигается частота ОВ порядка 70%, медиана ВВП – 11–16,6 месяца.

Применение таргетных препаратов (кризотиниб, дабрафениб,

траметиниб) у больных НМРЛ с наличием редких мутаций ROS1 и BRAF V600E позволяет достигать медианы ВВП 10–19 месяцев. Наряду с мутациями EGFR, ALK, ROS1 в 15–25% случаев встречается мутация KRAS. Эта мутация ассоциируется с плохим прогнозом и низкой эффективностью ингибиторов EGFR. С плохим прогнозом ассоциируется и MET-мутация (гиперэкспрессия 25–75%).

Определенный прорыв в лечении рака легкого связан с появлением иммуноонкологических препаратов, в частности ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1. Особенно впечатляющие результаты были достигнуты при распространном НМРЛ с прогрессированием после предшествующей химиотерапии.

В настоящее время проводятся исследования эффективности и безопасности комбинированной терапии, например ниволумаба в комбинации с ипилимумабом или ниволумаба в комбинации с химиотерапией в качестве первой линии НМРЛ. «Сегодня в распоряжении онкологов имеется достаточно широкий выбор разных препаратов. Однако выбор препарата должен быть строго индивидуальным. Так, у пациента, которому назначена иммунотерапия ингибитором PD-1, необходимо определить экспрессию PD-L1. Чем она выше, тем эффективнее лечение», – пояснила профессор С.А. Проценко в заключение.

⁸ Delbaldo C., Michiels S., Syz N. et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis // JAMA. 2004. Vol. 292. № 4. P. 470–484.

⁹ Zhu J., Sharma D.B., Gray S.W. et al. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer // JAMA. 2012. Vol. 307. № 15. P. 1593–1601.

¹⁰ Gentzler R.D., Patel J.D. Maintenance treatment after induction therapy in non-small cell lung cancer: latest evidence and clinical implications // Ther. Adv. Med. Oncol. 2014. Vol. 6. № 1. P. 4–15.

¹¹ Massarelli E., Andre F., Liu D.D. et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer // Lung Cancer. 2003. Vol. 39. № 1. P. 55–61.

¹² Pao W., Miller V.A. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 11. P. 2556–2568.

¹³ Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 26. P. 4247–4253.

Онкология



Д.м.н.
Ф.В. Моисеенко

Безусловно, иммунологический подход существенно изменил концепцию лечения НМРЛ. По словам заведующего отделением биотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», д.м.н. Федора Владимировича МОИСЕЕНКО, имеющиеся в арсенале онколога препараты помогают далеко не всем пациентам. Существенным подспорьем могут стать предиктивные маркеры. Первым и наиболее распространенным предиктивным биомаркером считается экспрессия PD-L1. Она может быть очень высокой (> 50%), умеренной (> 1%) или отсутствовать. Вторым биомаркером может выступать мутационная

Место иммунотерапии в лечении НМРЛ

нагрузка¹⁴. Изучение этих биомаркеров лежит в основе выбора тактики лечения больных НМРЛ с наличием или отсутствием активирующих мутаций.

Высокая экспрессия PD-L1 диагностируется почти у трети больных НМРЛ. В исследовании KEYNOTE 024 больные НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ в качестве первой линии получали иммунотерапию или химиотерапию. Показано преимущество иммунотерапии перед стандартной химиотерапией в снижении риска прогрессирования рака легкого и смерти¹⁵.

Оценке сравнительной эффективности иммунотерапии и стандартной цитостатической терапии в качестве первой линии у больных НМРЛ было посвящено исследование KEYNOTE 042. В нем участвовали пациенты с разным уровнем экспрессии PD-L1. При этом пациенты с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ и от 1 до 49% составляли 2/3.

При анализе всей когорты пациентов (PD-L1 $\geq 1\%$) отмечалось преимущество иммунотерапии пембролизумабом в достижении более высокой ОВ. Однако у пациентов с экспрессией PD-L1 от 1 до 49%

значимого преимущества иммунотерапии перед химиотерапией не зафиксировано. Исследователи предположили, что преимущество в ОВ достигнуто благодаря 46,9% пациентов с уровнем PD-L1 $\geq 50\%$, которые хорошо отвечали на терапию ингибитором PD-1¹⁶.

Установлено, что в группе больных НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 75–100% ответивших на терапию в два раза больше, чем в группе пациентов с экспрессией PD-L1 50–74%. Из сказанного следует, что пациентам с уровнем экспрессии PD-L1 95% и выше целесообразно назначать иммунотерапию. Больным с уровнем экспрессии PD-L1 от 1 до 49% иммунотерапию в первой линии назначают в случае непереносимости цитостатической терапии.

В настоящее время проведен ряд исследований эффективности комбинации ингибиторов PD-1/PD-L1 и химиотерапии в первой линии при НМРЛ. Результаты исследований (KEYNOTE 189, iMpower 150, iMpower 132, KEYNOTE 407, iMpower 131, CheckMate 227)^{17–22} показали, что комбинация ингибиторов PD-1/PD-L1 и химиотерапии увеличивает ВВП и ОВ по сравнению только с химиотера-

¹⁴ Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade // Science. 2018. Vol. 359. № 6382. P. 1350–1355.

¹⁵ Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 19. P. 1823–1833.

¹⁶ Lopes G., Wu Yi-L., Kudaba I. et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$: open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 36. Suppl. Abstr. LBA4.

¹⁷ Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 22. P. 2078–2092.

¹⁸ Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F. et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 24. P. 2288–2301.

¹⁹ Papadimitrakopoulou V.A., Cobo M., Bordon R. et al. IMpower132: PFS and safety results with 1L atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC // IASLC 19th World Conference on Lung Cancer. Toronto, Canada, 2018.

²⁰ Paz-Ares L., Luft A., Vicente D. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 21. P. 2040–2051.

²¹ Jotte R.M., Cappuzzo F., Vynnychenko I. et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. Suppl. Abstr. LBA9000.

²² Borghaei H., Hellmann M.D., Paz-Ares L.G. et al. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1 L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with < 1% tumor PD-L1 expression: results from CheckMate 227 // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. Suppl. 15. Abstr. 9001.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

пией как при неплоскоклеточном, так и при плоскоклеточном раке. Безусловно, токсичность иммунотерапии значительно ниже, чем при совместном применении иммунотерапии и химиотерапии. На фоне комбинированной терапии вероятность развития нейтропении 3–4-й степени с развитием фебрильной нейтропении достигает 35%.

Еще одним биомаркером, который можно рассматривать в качестве предиктивного, является мутационная нагрузка (ТМВ). Влияние ТМВ на эффективность ингибиторов CTLA-4 (ипилимумаба) при меланоме продемонстрировано в ряде исследований. ТМВ – это число мутаций в 1 мегабазе (1 млн нуклеотидов) кодирующего генома опухолевых клеток. Для достижения эффективного иммунного ответа прежде всего имеет значение не количество, а качество этих мутаций. Мутации, которые обладают антигенностью, могут появляться на позднем этапе канцерогенеза и содержаться лишь в небольшой части опухолевых клеток. Поэтому, несмотря на наличие большой мутационной нагрузки, выраженный эффект от иммунотерапии иногда отсутствует. В то же время неоантигены в силу биологических причин, в частности механизма канцерогенеза, могут лежать в основе возникновения опухолей и содержаться во всех опухолевых клетках. Тогда вероятность эффекта существенно выше. Показано, что у пациентов с высокой ТМВ (> 100 мут/экзом), получавших иммунотерапию, показатель ОВ был достоверно выше ($p = 0,04$), чем у пациентов с более низкой ТМВ (≤ 100 мут/экзом)²³.

Важный момент: связь между ТМВ и уровнем экспрессии PD-L1 не выявлена. Опухоль с высоким уровнем мутационной нагрузки и высокой вероятностью ответа на фоне того или иного варианта иммунотерапии может не иметь экспрессии PD-L1.

В исследовании CheckMate 026 не подтверждено преимущество ниволумаба перед химиотерапией в первой линии лечения больных НМРЛ даже в рамках подгруппового анализа в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. После этого исследователи проанализировали эффективность ниволумаба и химиотерапии в зависимости от величины мутационной нагрузки. Ниволумаб в отличие от химиотерапии продемонстрировал более высокую эффективность в группе больных с высокой ТМВ (более 10 мутаций на 1 мегабазу кодирующего генома): медиана ВБП составила 9,7 и 5,8 месяца соответственно²⁴. Кроме того, ученые сделали вывод, что ингибиторы PD-1 максимально эффективны при высокой мутационной нагрузке и экспрессии PD-L1 > 50%.

В исследовании CheckMate 227 анализировали целесообразность назначения ниволумаба или комбинации ниволумаба с ипилимумабом, а также химиотерапии в первой линии у больных НМРЛ²⁵. Больные с экспрессией PD-L1 > 1% ($n = 1189$) были рандомизированы на три группы: монотерапия ниволумабом 240 мг каждые две недели, комбинация ниволумаба 3 мг/кг каждые две недели и ипилимумаба 1 мг/кг каждые шесть недель и группу химиотерапии. Больные НМРЛ с экспрессией PD-L1 < 1% ($n = 550$) были разде-

лены на группы комбинации ниволумаба и ипилимумаба, ниволумаба 360 мг каждые три недели в комбинации с химиотерапией и группу только химиотерапии.

У всех больных определяли мутационную нагрузку. Высокая мутационная нагрузка имела место у 444 пациентов, включая 139 больных, получавших ниволумаб и ипилимумаб, и 160 пациентов, получавших химиотерапию. Основными критериями эффективности считались медиана ВБП в зависимости от проведенной терапии и мутационной нагрузки, а также медиана ОВ в зависимости от проведенной терапии и экспрессии PD-L1.

Опубликованы результаты исследования эффективности комбинации ниволумаба и ипилимумаба в сравнении с химиотерапией у пациентов с высокой ТМВ (> 10 мут/мб)²⁶. Показано преимущество комбинации ниволумаба и ипилимумаба перед химиотерапией: медиана ВБП составила 7,2 и 5,5 месяца соответственно, одногодичная ВБП – 43 и 13%, частота объективного ответа (ЧОО) – 45,3 и 26,9%, медиана времени до ответа – 2,7 и 1,5 месяца соответственно. Медиана длительности ответов в группе комбинированной иммунотерапии не была достигнута.

У больных с высокой мутационной нагрузкой комбинация ниволумаба и ипилимумаба эффективнее химиотерапии независимо от экспрессии PD-L1 (больше или меньше 1%) и гистологического типа опухоли (плоскоклеточный рак, аденокарцинома)²⁵. Однако комбинация ниволумаба и ипилимумаба ассоциируется с развитием иммуноопосредованных неже-

Онкология

²³ Snyder A., Makarov V., Merghoub T. et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371. № 23. P. 2189–2199.

²⁴ Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. № 25. P. 2415–2426.

²⁵ An Investigational immuno-therapy trial of nivolumab, or nivolumab plus ipilimumab, or nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy, compared to platinum doublet chemotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) (CheckMate 227) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477826>.

²⁶ Hellmann M.D., Paz-Ares L. Lung cancer with a high tumor mutational burden // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379. № 11. P. 1093–1094.



Конференция RUSSCO «Немелкоклеточный рак легкого»

лательных реакций. Хотя частота нежелательных реакций 3–4-й степени была сопоставимой с таковой при использовании химиотерапии (31 против 36%), лечение чаще прекращалось в группе иммунотерапии (17 против 9%)²⁷.

В настоящее время показанием к назначению монотерапии ниволумабом является вторая линия терапии у больных НМРЛ с прогрессированием после платиносодержащей химиотерапии. Эффективность ниволумаба во второй линии терапии НМРЛ изучали в двух исследованиях III фазы – CheckMate 017 и CheckMate 057^{28,29}. В качестве препарата сравнения использовали доцетаксел.

У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, получавших ниволумаб, медиана ОВ составила девять месяцев, у принимавших доцетаксел – шесть месяцев, ОВ в течение года – 42 и 24% соответственно. Среди пациентов с неплакоклеточным НМРЛ медиана ОВ достигла 12,2 месяца на фоне терапии ниволумабом и 9,4 месяца – при использовании доцетаксела. Показатель ОВ в течение года составил 51 и 39% соответственно³⁰.

Анализ, проведенный на основе результатов исследований, показал, что эффект от терапии ниволумабом напрямую коррелирует с уровнем экспрессии PD-L1: наиболее высокая эффективность

в группе ниволумаба отмечалась у больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 > 50% независимо от гистологического строения опухоли³¹. Таким образом, несмотря на определенные достижения в лечении больных НМРЛ с помощью иммунотерапевтических препаратов, проблема увеличения числа пациентов, отвечающих на терапию ингибиторами PD-1, остается актуальной. Предикивные биомаркеры (TMB > 10 мут/мб, PD-L1 > 1%, PD-L1 ≥ 50%) могут помочь в подборе больных с наилучшим ответом на иммунотерапию, что немаловажно в свете появления новых комбинаций иммунопрепаратов.



И.В. Авраменко

Эффективность ниволумаба в реальной клинической практике у пациентов с НМРЛ

пансер» Инна Владимировна АВРАМЕНКО представила три клинических случая.

Клинический случай 1. Пациент Б., 1962 г.р. В июле 2015 г. во время проведения плановой рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлено единичное округлое образование в левом легком. В дальнейшем была выполнена фибробронхоскопия (ФБС) с биопсией образования. 25 августа 2015 г. с помощью гистологического исследования был верифицирован плоскоклеточный рак левого верхнедолевого бронха. Молекулярно-генетическое исследование не выполнялось из-за недостаточности материала. Пациент прошел дообследование. Результаты компьютерной

томографии ОГК показали новообразование в левом легком с инвазией в средостение, увеличение лимфоузлов средостения, надключичных лимфоузлов справа, гидроперикард. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, компьютерная томография (КТ) брюшной полости, малого таза не показали наличие патологии и специфического поражения костей. На основании данных фиброгастроуденоскопии у пациента диагностирован атрофический гастрит. Диагноз: рак левого верхнедолевого бронха, Т3N3M0 (III B). Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца (ИБС), абдоминальный компартмент-синдром

Чтобы продемонстрировать оптимальные терапевтические подходы к ведению пациентов с плоскоклеточным НМРЛ и аденокарциномой в условиях рутинной практики, врач-онколог химиотерапевтического отделения № 11 СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический дис-

²⁷ Hellmann M.D., Ciuleanu T.E., Pluzanski A. et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 22. P. 2093–2104.

²⁸ Borghaei H., Brahmer J.R., Horn L. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses // J. Clin. Oncol. 2016. Abstr. 9025.

²⁹ Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. 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. Vol. 387. № 10027. P. 1540–1550.

³⁰ Felip E., Burgio M.A., Gettinger S.N., Antonia S.J. Three-year follow-up from CheckMate 017/057: nivolumab versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // Conference European Society for Medical Oncology ESMO. Madrid, Spain, 2017.

³¹ Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E. et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057) // J. Clin. Oncol. 2017. Vol. 35. № 35. P. 3924–3933.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

(АКС), гипертоническая болезнь II стадии, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, риск сердечно-сосудистых осложнений – 3. Лабораторные показатели в пределах нормы, статус по шкале ECOG – 0.

Перед клиницистом всегда возникает вопрос о выборе оптимальной опции лечения. В данном случае хирургическое лечение и лучевая терапия не относятся к методам выбора. Остаются химиолучевое лечение и системная терапия.

Пациенту Б. назначили шесть циклов химиотерапии комбинацией цисплатина и гемцитабина, но из-за развившейся гематологической токсичности удалось провести только пять. В январе 2016 г. лечение было завершено на фоне частичного регресса с последующим наблюдением больного.

В апреле 2016 г. при контрольном обследовании отмечалось увеличение размеров лимфатического узла по передней поверхности дуги аорты, первичный очаг – без отрицательной динамики.

Было принято решение о проведении пациенту Б. лучевой терапии на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования. Данный вид лечения больной получал с мая по июнь 2016 г. На фоне лечения удалось достичь только стабилизации процесса.

В сентябре 2016 г. у пациента Б. появились выраженная одышка при минимальной физической нагрузке, субфебрильная лихорадка и выраженная слабость, что привело к резкому снижению работоспособности.

Проведенное обследование показало увеличение размеров лимфоузлов средостения, появление лимфогенного канцероматоза.

Оптимальные опции включали поли- и монохимиотерапию (этопозид, навельбин), иммунотерапию (пембролизумаб, ниволумаб) или таргетную терапию.

В тот период в городском онкологическом диспансере действовала программа расширенного доступа иммунотерапии ниволумабом для пациентов с НМРЛ, в которую и был включен данный пациент.

С октября 2016 г. больной получал иммунотерапию ниволумабом 3 мг/кг один раз в две недели. Через 1,5 месяца терапии ниволумабом (три введения препарата) у пациента полностью купировались лихорадка, одышка, астения. Он вернулся к работе. По данным КТ ОГК, после четырех введений ниволумаба отмечался частичный регресс. При дальнейшем плановом контрольном обследовании каждые два месяца на фоне иммунотерапии ниволумабом наблюдался продолжающийся частичный регресс.

С сентября 2016 г. по март 2018 г. пациент Б. получил 39 введений ниволумаба, что сопровождалось частичным регрессом заболевания. Помимо хорошей эффективности ниволумаб продемонстрировал благоприятный профиль токсичности. После шести введений у пациента отмечалась гепатотоксичность 1-й степени, которая была купирована с помощью гепатопротекторов. После 27 введений препарата имело место изолированное повышение уровня креатинина, которое удалось купировать с помощью инфузионной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). При контрольном обследовании после 28-го введения ниволумаба выявлен пульмонит – участок уплотнения в S10 левого легкого по типу «матового стекла» до 5 мм в диаметре.

Последнее 29-е введение ниволумаба состоялось 19 апреля 2018 г. За неделю до этого (12 апреля) пациенту провели обследование, в том числе ФБС с биопсией: опухолевых клеток не выявлено. Все остальные клинико-биохимические показатели, а также данные электрокардиограммы

были в пределах допустимых значений. В мае 2018 г. пациент не явился на очередное введение препарата. Родственники сообщили, что 10 мая 2018 г. он скончался. Смерть наступила по причине острой сердечной недостаточности.

Клинический случай 2. Пациентка Б., 1950 г.р. В мае 2015 г. появились одышка, боль ноющего характера в правой половине грудной клетки, кашель с мокротой, слабость. В ноябре 2015 г. при проведении флюорографии выявлено образование в правом легком.

В декабре 2015 г. пациентка Б. обратилась в городской онкологический диспансер, где ей выполнили видеоассистированную медиастиноскопию, биопсию лимфоузлов средостения. Гистологическое исследование показало метастаз плоскоклеточного рака легкого. Молекулярно-генетическое исследование не проводилось. По данным КТ ОГК – образование нижней доли правого легкого, тесно прилежащее к костальной плевре, 6,5 × 3,5 см, с неровными контурами и полостью деструкции в центре. Бифуркационные лимфоузлы увеличены. МРТ головного мозга, КТ органов брюшной полости и органов малого таза – без патологии.

Диагноз на момент лечения: рак периферического бронха нижней доли правого легкого, T2N2M0 (IIIA). Сопутствующая патология: ИБС, АКС, ГБ II стадии, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, хронический бронхит, варикозная болезнь вен нижних конечностей, риск сердечно-сосудистых осложнений – 3. Лабораторные показатели в пределах нормы. Статус по шкале ECOG – 1.

Из оптимальных лечебных опций было выбрано химиотерапевтическое лечение. С декабря 2015 г. по май 2016 г. пациентке проведено шесть циклов химиотерапии комбинацией циспла-

Онкология



тина и этопозид. Данный метод лечения позволил достичь стабилизации процесса.

В июле 2016 г. у пациентки отмечалось усиление одышки, нарастание кашля. КТ показала наличие метастазов в надключичных лимфоузлах справа, рост лимфоузлов средостения и рост первичного очага.

С июля 2016 г. пациентка получала иммунотерапию ниволумабом 3 мг/кг один раз в две недели.

Уже после трех введений препарата у пациентки наблюдалось клиническое улучшение – купирование одышки, астении. КТ ОГК, проведенная через два месяца после начала иммунотерапии, продемонстрировала стабилизацию процесса, а через четыре месяца – частичный регресс. В дальнейшем при контрольном обследовании отмечался продолжающийся частичный регресс.

С июля 2016 г. по декабрь 2018 г. пациентке Б. выполнено 64 введения ниволумаба. Это сопровождалось значительным уменьшением выраженности кашля, одышки, общей слабости. С 25 декабря 2018 г. на фоне иммунотерапии отмечались нежелательные явления в виде нарастающей астении, снижения аппетита, головокружения, а также эпизод кратковременной потери сознания. По результатам МРТ головного мозга, вероятность специфического поражения головного мозга была исключена.

В ходе лабораторного исследования у больной выявлены гипонатриемия, снижение уровня хлоридов. 31 декабря 2018 г. пациентка Б. госпитализирована в стационар с пароксизмом фибрилляции предсердий. Приступ купирован введением растворов натрия и калия.

Таким образом, с июля 2016 г. по декабрь 2018 г. пациентка Б. получила 64 введения ниволумаба, что позволило достигнуть частичного регресса опухолевого процесса. Через 29 месяцев

лечения иммунотерапия была прекращена в связи с нежелательными явлениями.

Клинический случай 3. Пациентка, 1955 г.р. В октябре 2011 г. появились субфебрильная лихорадка, увеличение лимфоузлов шеи. КТ ОГК выявила новообразование S10 правого легкого, лимфаденопатию средостения и изменения в легких. 9 ноября 2011 г. пациентке выполнили видеомедиастиноскопию, биопсию лимфоузлов средостения. В ходе гистологического исследования обнаружен метастаз низкодифференцированной аденокарциномы. Согласно результатам иммуногистохимического исследования от 24 ноября 2011 г., иммунофенотип и гистологическое строение соответствовали аденокарциноме легкого. При проведении молекулярно-генетического тестирования мутации не выявлены.

Диагноз на момент лечения: рак периферического бронха нижней доли правого легкого, T1N3M1, метастазы в лимфоузлах шеи, легких. Сопутствующая патология: ИБС, АСК, стенокардия напряжения II функционального класса, гипертоническая болезнь II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений – 3. Лабораторные показатели в пределах нормы. Статус по шкале EGOС – 1.

Пациентке назначили шесть циклов химиотерапии по схеме: карбоплатин AUC6 + паклитаксел. Проведенные с декабря 2011 г. по апрель 2012 г. циклы химиотерапии способствовали стабилизации процесса с дальнейшим наблюдением. В июле 2013 г. у пациентки зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса. С августа по ноябрь 2013 г. ей провели шесть циклов химиотерапии доцетакселом, которые обеспечили стабилизацию процесса с последующим наблюдением.

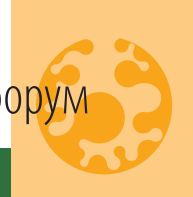
Больная наблюдалась до февраля 2014 г., когда было обнаружено прогрессирование заболевания.

Была назначена третья линия химиотерапии: шесть циклов карбоплатина AUC5 и пеметрекседа. После стабилизации процесса с сентября 2015 г. по январь 2016 г. больная получала поддерживающую терапию пеметрекседом.

В декабре 2016 г. отмечались увеличение размеров очага в S10 правого легкого, появление одышки и кашля. Пациентка была включена в программу расширенного доступа иммунотерапии и с февраля 2017 г. получала ниволумаб 3 мг/кг один раз в две недели.

По данным КТ ОГК, после четырех введений ниволумаба наблюдалась стабилизация процесса. Через 3,5 месяца терапии ниволумабом наступило клиническое улучшение в виде купирования одышки, кашля. ECOG – 1 балл. Суммарно пациентка получила 42 введения ниволумаба в режиме 3 мг/кг, после чего ее перевели на иммунотерапию ниволумабом 480 мг один раз в четыре недели. После двух введений препарата лечение было прекращено в связи с кожной токсичностью (кожный зуд). Суммарно пациентка получила 44 введения ниволумаба, терапия которым позволила достичь частичного регресса.

Профиль токсичности иммунотерапии был представлен гепатотоксичностью, купированной на фоне применения гепатопротекторов, а также гипотиреозом, скорректированным приемом Эутирокса. У пациентки отмечались выраженная сухость в ротовой полости, которая позже была нивелирована, и кожный зуд, потребовавший проведения длительной гормонотерапии антигистаминными препаратами. Тем не менее иммунотерапия ниволумабом продемонстрировала высокую эффективность: 44 введения препарата за период с февраля 2017 г. по декабрь 2018 г. способствовали частичному регрессу процесса.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

Новые возможности терапии мелкоклеточного рака легкого

На долю мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) приходится около 14% всех случаев рака легкого. Между тем, по словам врача-онколога хирургического отделения № 13 торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Татьяны Дмитриевны **БАРБОЛИНОЙ**, МРЛ относится к агрессивным и быстро прогрессирующим заболеваниям, которые в большинстве своем встречаются у пожилых пациентов, злоупотребляющих курением, и характеризуются неблагоприятным прогнозом.

Как правило, большинство пациентов (86%) отвечают на первоначальную химиотерапию препаратами платины с эпоподозидом. Данный режим с 1983 г. считается стандартом лечения МРЛ. Однако низкие показатели общей выживаемости больных МРЛ на фоне используемых методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение) требуют поиска новых подходов.

Современными и активно развивающимися терапевтическими направлениями считаются таргетная терапия и иммунотерапия. К сожалению, пока ни один из таргетных препаратов не продемонстрировал эффективность при МРЛ. В связи с этим особый

интерес представляют ингибиторы иммунных контрольных точек, воздействующие на сигнальные пути CTLA-4 и PD-1³².

Эффективность комбинированного применения ниволумаба и ипилимумаба и монотерапии ниволумабом при мелкоклеточном раке легкого и значение ТМВ как биомаркера изучали в исследовании Checkmate 032³³. В исследование были включены больные распространенным МРЛ, ранее получавшие одну и более линий платиносодержащей терапии. Пациентам (n = 404) назначали монотерапию ниволумабом (n = 245) или комбинацию ниволумаба и ипилимумаба (n = 156). В исследовании были задействованы нерандомизированная и рандомизированная когорты. Пациенты из группы монотерапии получали ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели до прогрессирования или непереносимой токсичности. Пациенты из группы комбинированной терапии вначале получали комбинацию ниволумаба 1 мг/кг и ипилимумаба 3 мг/кг каждые три недели, четыре цикла, после чего переходили на прием ниволумаба 3 мг/кг каждые две недели до прогрессирования. Первичной конечной точкой считалась частота объективных ответов, вторичными – ОВ,



К.м.н.
Т.Д. Барболина

ВБП, безопасность и длительность ответов.

Согласно полученным данным, ЧОО в нерандомизированной когорте на монотерапии ниволумабом (n = 98) во второй линии терапии МРЛ составила 11%, а при использовании комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом (n = 61) – 23%. Медиана длительности ответа составила 17,9 и 14,2 месяца соответственно. Эффект не зависел от экспрессии PD-L1, поскольку у большинства пациентов (82%) экспрессия PD-L1 была меньше 1%. Одногодичная и двухлетняя ОВ в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба были значимо выше, чем в группе монотерапии ниволумабом, – 40 и 26% против 27 и 14%.

Рандомизированная когорта была представлена в основном мужчинами старше 65 лет, ранее получавшими химиотерапию независимо от чувствительности опухоли, являвшимися злоственными курильщиками с функциональным статусом по шкале ECOG 1. Согласно результатам исследования, показатели ЧОО в рандомизированной когорте были сопоставимы с таковыми в нерандомизированной когорте: при комбинированной терапии ниволумабом с ипилимумабом (n = 95) – 21%, при

Имеются данные об эффективности и удовлетворительной переносимости комбинации ниволумаба и ипилимумаба в качестве терапии первой линии при НМРЛ и терапии второй и третьей линии при МРЛ

³² Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat. Rev. Cancer. 2012. Vol. 12. № 4. P. 252–264.

³³ Antonia S.J., Villegas A., Daniel D. et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 20. P. 1919–1929.



Препарат Опдиво (ниволумаб) одобрен для монотерапии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком легкого после платиносодержащей терапии

монотерапии ниволумабом (n = 147) – 12%.

Поскольку период наблюдения составил не менее 12 недель, исследователи оценивали трехмесячную ВБП и ОВ. Терапия комбинацией «ниволумаб + ипилимумаб» продемонстрировала преимущество перед монотерапией ниволумабом в достижении ВБП как в рандомизированной (30 против 18%), так и в нерандомизированной когорте (36 против 27%). Показатель трехмесячной ОВ был сопоставим в обеих группах и когортах (64 против 65%).

При оценке безопасности выявлено, что на фоне применения комбинированной терапии частота нежелательных явлений выше по сравнению с монотерапией ниволумабом. Объединенные данные по оценке безопасности лечения показали, что в группе комбинации «ниволу-

маб + ипилимумаб» (n = 156) нежелательные явления 3–4-й степени отмечались в 37% случаев, а в группе монотерапии ниволумабом (n = 245) – в 12% случаев³⁴.

Эффективность режимов иммунотерапии при МРЛ не зависит от экспрессии PD-L1³⁴. В то же время подтверждено значение мутационной нагрузки в качестве биомаркера для иммунотерапии при МРЛ. Для исследования мутационной нагрузки было доступно 86% опухолевых образцов. В зависимости от полученных результатов пациентов разделили на три группы – с низкой, средней и высокой ТМВ.

У пациентов с высокой мутационной нагрузкой, получавших комбинированное лечение, ЧОО составила 46,2%, годовичная ВБП – 30%, годовичная ОВ – 62%. При средней и низкой му-

тационной нагрузке ЧОО достигла 16 и 22,2%, ВБП – 8 и 6%, ОВ – 20 и 23% соответственно. Монотерапия ниволумабом в отличие от комбинированного режима оказалась менее эффективной: при высокой мутационной нагрузке ЧОО составила 21,3%, ВБП – 21%, ОВ – 35%. При средней и низкой мутационной нагрузке ЧОО составила 6,8 и 4,8%, ВБП – 4 и 3,1%, ОВ – 26 и 22% соответственно.

Таким образом, у пациентов с МРЛ и высокой ТМВ показатели ЧОО, ВБП и ОВ были выше, чем у пациентов с низкой и промежуточной ТМВ, как в группе монотерапии ниволумабом, так и в группе комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что ниволумаб как в монорежиме, так и в комбинации с ипилимумабом демонстрирует удовлетворительную переносимость и хорошую эффективность у пациентов с МРЛ после прогрессирования на химиотерапии. Ниволумаб уже зарегистрирован для лечения пациентов с распространенным МРЛ, у которых после проведения химиотерапии отмечается прогрессирование заболевания.

честве терапии первой линии при НМРЛ и терапии второй и третьей линии при МРЛ.

Препарат Опдиво (ниволумаб) одобрен для монотерапии у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком легкого после платиносодержащей терапии. Кроме того, на сегодняшний день Опдиво (ниволумаб) – единственный иммуноонкологический препарат, одобренный для терапии МРЛ с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии. 🌟

Заключение

Иммуноонкологический препарат ниволумаб (Опдиво) является человеческим моноклональным антителом, которое потенцирует иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2.

В исследованиях показано, что применение ниволумаба (Опдиво) у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ с прогрессированием после цисплатин-содержащей химиотерапии

способствует увеличению продолжительности жизни и лучшей переносимости лечения по сравнению со стандартной терапией.

Эффективность препарата Опдиво подтверждена как в рамках клинических исследований, так и в программе расширенного доступа в условиях реальной клинической практики. Уже получены новые данные об эффективности и удовлетворительной переносимости комбинации ниволумаба с ипилимумабом в ка-

³⁴ Hellmann M.D., Ott P.A., Zugazagoitia J. et al. Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032 // J. Clin. Oncol. 2017. Abstr. 8503.

Онкология