



Ипилимумаб, ниволумаб: новые возможности иммунотерапии онкологических заболеваний

Рассмотрению наиболее перспективных методов иммуноонкологии был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках конференции «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад» (Сочи, 4 июля 2015 г.). На симпозиуме обсуждались молекулярные основы механизма действия ингибиторов блокаторов иммунного ответа, их способность управлять противоопухолевым иммунитетом, особенности профиля безопасности и клиническая эффективность ипилимумаба и ниволумаба в отношении увеличения продолжительности жизни пациентов.



Д.м.н.
Е.В. Артамонова

Как отметила ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Елена Владимировна АРТАМОНОВА, большинство публикаций последних лет посвящено иммунотерапии злокачественных новообразований. И это не случайно: интерес к иммунотерапии рака связан с надеждой на излечение. Благодаря иммунотерапевтическому подходу часть пациентов долгие годы живет без прогрессирования заболевания¹. На сегодняшний день создана концепция иммунного редактирования,

Молекулярные основы механизма действия иммуноонкологических препаратов: от науки к практике

объясняющая роль иммунной системы в развитии и прогрессировании рака². Выделяют три основных этапа участия иммунной системы в защите от канцерогенеза и роста опухоли. Первый – фаза элиминации опухоли, предусматривающая образование антигенов, активацию и функционирование эффекторных клеток, в том числе Т-лимфоцитов без ко-ингибиторных сигналов. Второй этап – фаза равновесия, характеризующаяся генетической нестабильностью, гетерогенностью опухоли и иммунной селекцией. Третий этап – фаза уклонения, прогрессирования опухоли. Опухоль не разрушается иммунной системой за счет пролиферации клеток, способных подавлять, повреждать иммунную систему или избегать ее влияния.

Опухолевое микроокружение – это сложный комплекс взаимодействий различных клеток и иммунных процессов. На рост опухоли существенное влияние могут оказывать эффекторные лимфоциты, моноциты/макрофаги, регуляторные супрессорные клетки, фибробласты стромы,

рекрутируемые опухолью, субпопуляции иммунокомпетентных клеток. Кроме того, в регуляции противоопухолевого иммунного ответа участвует огромное количество проиммунных и иммуносупрессивных цитокинов. Причем в зависимости от времени иммунного ответа роль одного и того же цитокина может быть разной. Вот почему прежний упрощенный подход к иммунотерапии рака нередко приводил к неудаче терапевтических стратегий.

В настоящее время существуют четыре стратегии иммунотерапии рака:

- ✓ неспецифическая иммуностимуляция;
- ✓ адаптивная клеточная терапия;
- ✓ вакцинация;
- ✓ терапия ингибиторами блокаторов иммунного ответа (наиболее популярное современное направление).

Идеальный Т-клеточный ответ на опухоль начинается с презентации опухолеассоциированного антигена антигенпрезентирующей клеткой. Опухолевые антигены выделяются и поглощаются

¹ Ribas A., Hersey P., Middleton M.R. et al. New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma // Clin. Cancer Res. 2012. Vol. 18. № 2. P. 336–341.

² Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D., Smyth M.J. Natural innate and adaptive immunity to cancer // Annu. Rev. Immunol. 2011. Vol. 29. P. 235–271.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

дендритной клеткой, которая начинает их переваривать и процессировать – готовить для передачи информации Т-лимфоциту. Второй сигнал обеспечивается взаимодействием ко-стимулирующего рецептора CD28 на поверхности Т-лимфоцита с молекулами B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86) на поверхности антигенпрезентирующей клетки. Поверхностные молекулы CD28 и антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (Cytolytic T-lymphocyte-associated Antigen 4 – CTLA-4) обеспечивают стимулирующие (CD28) или подавляющие (CTLA-4) модулирующие сигналы на ранних стадиях иммунного ответа. CD28 запускает и поддерживает Т-клеточный ответ в значительной мере за счет индукции и усиления экспрессии активирующих цитокинов. Таким образом, активация Т-лимфоцитов модулируется стимулирующими и ингибирующими сигналами, опосредованными, в частности, различными цитокинами, координирующими ответ иммунной системы.

Одним из важных факторов появления и дальнейшего прогрессирования опухоли является механизм ускользания опухолевых клеток от надзора иммунной системы. С точки зрения иммунного ответа выделяют два опухолевых фенотипа – невоспалительный и воспалительный. При невоспалительном опухолевом фенотипе отсутствует миграция эффекторных клеток. Это может быть обусловлено отсутствием опухолеассоциированного антигена. Опухоль утрачивает молекулы главного комплекса гистосовместимости и активирует секрецию супрессивных цитокинов на фоне экспрессии сосудистых маркеров, макрофагов, фибробластов и низкой экспрессии хемокинов и дефицита лимфоцитов. По мнению докладчика, ключ к решению проблемы надо искать на более ранних эта-

пах реализации иммунного ответа. Второй – воспалительный опухолевый фенотип, когда имеет место миграция Т-лимфоцитов. В этом случае, несмотря на инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами, опухоль растет, доминируют негативные регуляторы иммунитета. На эффективность иммунотерапии влияет механизм гибели опухолевой клетки. Клетка может погибнуть, во-первых, путем некроза, и тогда сохраняются опухолеассоциированные антигены, которые распознает организм, благодаря чему возможен иммунный ответ на опухоль, во-вторых, путем апоптоза, когда опухолеассоциированные антигены деградируют, ответ на опухоль не развивается, иммунного ответа нет.

На эффективность иммунотерапии способна воздействовать мутационная нагрузка. Доказано, что количество различных соматических мутаций зависит от типа опухоли. Очень высокая мутационная нагрузка отмечается, например, при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), ассоциированном с курением, в отличие от НМРЛ у некурящих. Действительно, частота ответа, в частности, на анти-PD-L1-моноклональные антитела выше у курильщиков, поскольку у них больше мутационная нагрузка, больше различных повреждений и соответственно количество распознаваемых антигенов.

Естественно, иммунный ответ обусловлен генетически. Уже существует так называемая генная сигнатура, ассоциированная с высокой вероятностью иммунного ответа. Так, оценка экспрессии генов 12 хемокинов у 14 492 онкологических больных показала, что эта генная сигнатура связана с лимфоидной инфильтрацией, лучшей выживаемостью и способна помочь при отборе больных для иммунотерапии³.

Как уже отмечалось, в супрессию противоопухолевого иммунного

ответа вовлечено огромное количество иммунных клеток. Они рекрутируются опухолью, и на пути клональной экспансии опухоль активирует натуральные Т-регуляторные клетки (Treg), регуляторные супрессорные клетки, миелоидные супрессорные клетки, адаптивные Treg, инвариантные естественные киллеры и др. Активному лимфоциту добраться до опухоли сложно. Ключевую роль играют две популяции супрессорных клеток – Treg и миелоидные супрессорные клетки. Основная задача иммунотерапии – защитить иммунокомпетентную клетку от супрессорного влияния. Определены панели супрессорных и активирующих молекул и на стороне дендритной клетки, и на Т-лимфоците. Но максимальное практическое значение имеют два пути: путь CTLA-4 – на первом этапе передачи информации Т-лимфоциту и путь PD-1, PD-L1.

Итак, воспалительный опухолевый фенотип представляет собой миграцию Т-лимфоцитов, когда доминируют негативные регуляторы иммунитета – анергия Т-лимфоцитов. Как защитить противоопухолевые Т-лимфоциты от иммуносупрессии?

Можно попытаться заблокировать антиген CTLA-4 с помощью моноклонального антитела против антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов – препарата ипилимумаб. Блокада рецептора CTLA-4 позволяет увеличивать противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Однако на Т-лимфоците существует рецептор программированной смерти PD, и опухоль экспрессирует лиганд для этого рецептора.

На сегодняшний день известны лиганды двух типов – PD-L1 и PD-L2. Если рецептор на Т-лимфоците встречается с лигандом, наступает анергия Т-лимфоцита. Он не способен выполнить эффекторную функцию и разрушить опухоль. Как быть? Можно

³ Messina J.L., Fenstermacher D.A., Eschrich S. et al. 12-Chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy? // Sci. Rep. 2012. Vol. 2. № 765.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

заблокировать либо рецептор на Т-лимфоците с помощью моноклонального антитела к CTLA-4 (ипилимумаба), либо лиганд на опухоли с помощью моноклонального антитела к PD-1 – препарата ниволумаб, который блокирует рецептор PD-1.

Реализация второго механизма зависит от экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Экспрессия PD-L1 служит предиктором ответа на анти-PD-1-, анти-PD-L1-терапию и коррелирует с типом

опухоли. Лидеры по экспрессии PD-L1 на опухоли – меланома, множественная миелома, рак легкого и ряд других опухолей. Максимальная экспрессия PD-L1 определяется при меланоме, раке почки и НМРЛ. Лиганд PD-L1 широко экспрессирован не только на опухолевых, но и на иммунокомпетентных клетках, в частности на клетках опухолевого микроокружения.

Таким образом, существуют два важнейших иммунорегуляторных

пути, ингибирующих активность Т-лимфоцитов: CTLA-4 – на первом этапе и PD-PD-L1 – на втором. «Путь CTLA-4 можно заблокировать с помощью ипилимумаба, путь PD-1-PD-L1 – с помощью моноклональных антител либо к PD-1 на лимфоците, либо к PD-L1 как на иммунокомпетентных, так и на опухолевых клетках. Это самое многообещающее направление в онкологии», – констатировала Е.В. Артамонова, завершая выступление.



Профессор
Л.В. Демидов

Руководитель отделения биотерапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор Лев Вадимович ДЕМИДОВ на примере из собственной практики продемонстрировал участникам симпозиума эффективность применения иммуноонкологического препарата ипилимумаб при лечении меланомы кожи.

Пациентка с множественными метастазами в мягких тканях ноги и в легких получала разные виды терапии. 2 февраля 2012 г. состоялось первое введение препарата ипилимумаб в виде инфузионного раствора, через три недели, 24 февраля, – второе введение,

Опухолевый ответ при лечении иммуноонкологическими препаратами. Отличия от стандартных методов оценки

6 марта – третье. Одновременно с этим пациентке частично удалили метастаз в мягких тканях ноги. Поскольку у больной в ответ на введение препарата развилась диарея, пришлось ограничиться тремя введениями ипилимумаба. После трехкратного применения препарата у пациентки постепенно стали загустеть метастазы в мягких тканях ноги и процессы в легких. Спустя год (24 февраля 2013 г.), как показало обследование, процесс был купирован. Рана на ноге заживала медленно, но в конечном итоге полностью зажила. «Прошло три года, новых активных очагов не выявлено. Пациентка вошла в когорту больных с состоянием длительной излеченности», – пояснил докладчик.

Ипилимумаб способен управлять противоопухолевым иммунитетом. Это первый препарат, который в рандомизированных исследованиях продемонстрировал способность увеличивать продолжительность жизни пациентов с метастатической меланомой.

В 2010 г. были опубликованы результаты исследования, которые показали, что ипилимумаб в отличие от противоопухолевой

вакцины достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов с нерезектабельной меланомой. Медиана выживаемости в группе ипилимумаба составила 10,1 месяца, в группе вакцины – 6,4 месяца⁴. В исследовании CA 184-024 (фаза III) сравнивали эффективность комбинаций ипилимумаба с дакарбазином и дакарбазина с плацебо в первой линии терапии метастатической меланомы⁵. Оказалось, что добавление ипилимумаба к химиотерапии дакарбазином приводит к увеличению продолжительности жизни. В группе «ипилимумаб + дакарбазин» медиана общей выживаемости составила 11,2 месяца, в группе дакарбазина – 9,1 месяца. Кроме того, медиана длительности терапевтических эффектов в группе «ипилимумаб + дакарбазин» в два раза превысила аналогичный показатель в группе «дакарбазин + плацебо» (19,3 против 8,1 месяца). «Результаты длительного периода наблюдения также показывают, что ипилимумаб действует у относительно ограниченного числа пациентов, но при этом демонстрирует не только трехлетнюю и пятилетнюю, но также семи-

⁴ Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.

⁵ Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2517–2526.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

летнюю и десятилетнюю выживаемость⁶», – уточнил профессор Л.В. Демидов.

Это подтверждает и обобщенный анализ общей выживаемости с включением данных программы расширенного доступа по 4846 пациентам (см. рисунок).

Согласно обобщенным данным, ипилимумаб позволяет добиться десятилетней выживаемости почти у 20% пациентов.

Ипилимумаб – фактически первый неопухолевый препарат, воздействующий на иммунную систему. Его эффективность в лечении меланомы превосходит таковую дакарбазина.

По словам профессора Л.В. Демидова, ответ на иммунотерапию может проявляться неоднозначно. Возможно прямое воздействие, когда опухоль страдает и лимфоциты, которые ее инфильтрировали, уменьшают ее. Может наблюдаться увеличение опухоли. Однако иногда имеет место мнимое прогрессирование, когда опухоль увеличивается вследствие значительной инфильтрации стромы опухоли клетками иммунного ответа. Но это вовсе не означает, что благоприятный эффект от проводимой терапии отсутствует. Так, в клинических исследованиях ипилимумаба описано четыре основных ответа на иммунотерапию⁷:

- уменьшение размеров исходных очагов без появления новых;
- стабилизация болезни: медленное постепенное уменьшение объема опухоли;
- наступление ответа после увеличения общего объема опухоли;
- ответ на фоне появления новых очагов (новые очаги впоследствии исчезают).

Согласно стандартным рекомендациям, первой конечной точкой от-

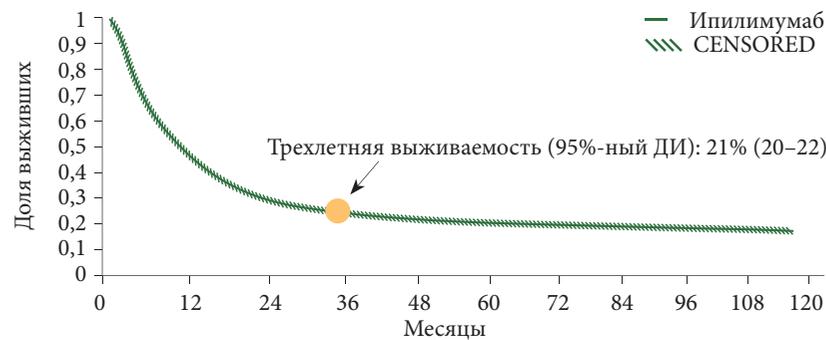


Рисунок. Обобщенный анализ общей выживаемости с включением данных программы расширенного доступа: 4846 пациентов

вета на иммунотерапию считается время окончания четырехкратного введения препарата (12 недель). Как показывает реальная клиническая практика, этого времени недостаточно для объективной оценки эффективности терапии. Вторичной конечной точкой признано время окончания 20-й недели. Но, по мнению докладчика, и к концу 20-й недели не все пациенты понимают, как назвать происходящие изменения – стабилизацией процесса либо смешанным эффектом.

С позиции иммуноонкологической значимости оценки эффективности иммунотерапии критерии первого полного ответа совпадают с критериями оценки Всемирной организации здравоохранения и критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (исчезновение всех очагов). Тем не менее критерии оценки частичного ответа и стабилизации процесса несколько отличаются и предусматривают не только уменьшение старых очагов, но и возможность появления новых, которые впоследствии могут исчезнуть, что подтверждается клинической практикой.

«Это говорит о том, что мы столкнулись с феноменами, не известными нам по опыту химиотерапевтического лечения. Мы увидели, что иммунная система по-настоящему может работать, если ей помогать», – констатировал профессор Л.В. Демидов.

Докладчик также предположил, что наличие у пациента, например, BRAF-мутации или метастазов в головном мозге не всегда может быть причиной отказа от лечения иммуноонкологическими препаратами.

В ряде исследований по расширенному доступу показано, что применение ипилимумаба при метастазах в головном мозге позволяло достигать ограниченному числу больных многолетней выживаемости⁸.

По данным литературы, прослеживается взаимосвязь между количеством эозинофилов и общей выживаемостью онкологических больных на фоне применения ипилимумаба.

Ретроспективный анализ 123 пациентов, получавших ипилимумаб, показал, что исходное абсолютное количество эозинофилов (АЕС) $\geq 0,1\%$ и относительное их количество (РЕС) $\geq 1,75\%$ достоверно ассоциировалось с улуч-

⁶ Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of Ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 17. P. 1889–1894.

⁷ Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15. № 23. P. 7412–7420.

⁸ Margolin K., Ernstoff M.S., Hamid O. et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. № 5. P. 459–465.

Онкология



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

шением общей выживаемости ($p = 0,002$ и $p < 0,0001$ соответственно). Для 119 пациентов медиана общей выживаемости составила 9,7 месяца⁹. Однако, чтобы определить значение данных параметров для клинической практики, требуется проведение контролируемых исследований.

В заключение, основываясь на современных рекомендациях по селекции пациентов¹⁰, профессор Л.В. Демидов предложил алгоритм ведения пациентов с BRAF-позитивной меланомой:

- при медленно прогрессирующей меланоме (небольшой объем, нормальный уровень

лактатдегидрогеназы) – ипилимумаб или интерлейкин 2;

- умеренно прогрессирующей – иммунотерапия или BRAF-ингибитор;
- агрессивно прогрессирующей (большой объем и выраженные симптомы) – BRAF-ингибитор.



К.М.Н.
А.В. Снеговой

Старший научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Антон Владимирович СНЕГОВОЙ рассмотрел профиль безопасности иммуноонкологических препаратов на примере ипилимумаба и ниволумаба. По его словам, новые препараты – это, как правило, новый вид токсичности. Речь идет об иммуносвязанных нежелательных явлениях, которые обусловлены двумя важными составляющими – инфильтрацией активированных лимфоцитов (CD4+, CD8+) и повышением уровня воспалительных цитокинов.

Спектр иммуносвязанных нежелательных реакций весьма широк. Это эндокринологические, гастроинтестинальные, неврологические,

Особенности профиля безопасности иммуноонкологических препаратов, их связь с механизмом действия

кожные, гепатотоксические и другие проявления, которые встречаются в клинической практике. Основные принципы ведения больных с иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ) включают постоянный мониторинг пациентов и мультидисциплинарный подход. Общие рекомендации по купированию иоНЯ прежде всего предусматривают исключение возможного неиммунного механизма развития. При низкой степени тяжести иоНЯ (1–2-я степень) следует усилить наблюдение за пациентом, назначить симптоматическую терапию, а при иоНЯ 2-й степени рассмотреть возможность назначения пероральной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). При иоНЯ высокой степени тяжести (3–4-я степень) целесообразно решить вопрос о назначении внутривенной терапии ГКС, проконсультироваться со смежными специалистами. В отсутствие ответа на ГКС-терапию возможно применение терапии иммуносупрессантами.

Если говорить о последовательности возникновения иоНЯ, она характерна для ипилимумаба. Обычно в первые недели терапии у пациентов появляется кожная сыпь, затем возможны желудочно-кишечные

осложнения, эндокринная и печеночная токсичность.

Как показал анализ исследований фаз I и III (1498 пациентов с меланомой), наиболее часто среди всех нежелательных явлений на фоне терапии ипилимумабом наблюдались осложнения, связанные с препаратом, – 84,8%. Из них 64,2% связаны с аутоиммунным воспалением¹¹.

Анализ частоты специфических проявлений показал, что наиболее часто встречались НЯ со стороны кожи в виде сыпи (33,2%) и зуда (27,6%), со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде диареи (37%) и колита (8%) (табл. 1).

Серьезные жизнеугрожающие НЯ, в частности перфорация толстой кишки или печеночная недостаточность, были слабо выражены и составляли менее 1%. В большинстве случаев иоНЯ имели низкую степень тяжести, а иоНЯ высокой степени тяжести встречались в 18,4% случаев.

«Все это говорит о том, что при должном внимании препарат может обладать определенной управляемостью, и это диктует необходимость динамического контроля и мониторинга пациентов на фоне лечения», – констатировал докладчик.

⁹ Schindler K.H.K., Postow M.A. Pretreatment levels of absolute and relative eosinophil count to improve overall survival (OS) in patients with metastatic melanoma under treatment with ipilimumab, an anti-CTLA-4 antibody. The Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, USA // J. Clin. Oncol. 2013. Suppl. 31. Abstr. 9024.

¹⁰ Jang S., Atkins M.B. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 2. P. e60–69.

¹¹ Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management // Scientifica (Cairo). 2013 [Epub 2013. Apr. 17].



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

Диарея считается наиболее частым проявлением иоНЯ со стороны ЖКТ на фоне терапии ипилимумабом – 27% случаев. Но диарея 3–4-й степени тяжести имеет место лишь в 5% случаев¹².

В некоторых ситуациях рекомендуется выполнение колоноскопии. Биопсия обычно демонстрирует признаки колита с наличием инфильтрации CD4 > CD8. Перфорация встречается крайне редко. Алгоритм ведения пациентов с иоНЯ со стороны ЖКТ предусматривает:

- ✓ при диарее 1-й степени тяжести – назначение симптоматической терапии (Имодиум, атропин, будесонид);
 - ✓ 2-й степени – симптоматическую терапию (преднизолон перорально в дозе 0,5–1,0 мг/кг/день);
 - ✓ 3–4-й степени – отмену иммунотерапии и назначение метилпреднизолона в дозе 1–2 мг/кг/день.
- В отсутствие ответа для купирования диареи можно использовать иммунодепрессанты.

Гепатотоксичность также относится к иоНЯ, развивающимся на фоне применения ипилимумаба. Если, по данным исследований, увеличение уровня аспаратамино-трансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) колеблется в пределах 10%, то результаты исследования фазы III показали, что применение ипилимумаба в дозе 3 мг/кг у пациентов с меланомой стадий III и IV приводит к увеличению показателей АСТ/АЛТ только на 1–2%. Рентгенологические данные не коррелируют с печеночными тестами. Но данные компьютерной томографии позволяют увидеть гепатомегалию или перипортальный отек. При биопсии выявляют тяжелые панлобулярные гепатиты с преобладанием перивенулярных инфильтратов с эндотелиитом.

Тактика ведения пациентов включает:

- ✓ при гепатите 1-й степени – назначение иммунотерапии;

Таблица 1. Частота специфических нежелательных явлений при общем анализе

Специфические нежелательные явления (n = 1498)	Любая степень, абс. (%)	3–4-я степень, абс. (%)	5-я степень, абс. (%)
Диарея	554 (37,0)	104 (6,9)	0 (0)
Колит	120 (8,0)	74 (4,9)	1 (< 0,1)
Энтероколит	18 (1,2)	9 (0,6)	0 (0)
Перфорация толстой кишки	4 (0,3)	3 (0,2)	1 (< 0,1)
Сыпь	498 (33,2)	37 (2,5)	0 (0)
Зуд	413 (27,6)	6 (0,4)	0 (0)
Нарушение функции печени	74 (4,9)	17 (1,1)	1 (< 0,1)
Гепатит	10 (0,7)	10 (0,7)	0 (0)
Печеночная недостаточность	7 (0,5)	1 (< 0,1)	5 (0,3)
Периферическая сенсорная нейропатия	67 (4,5)	6 (0,4)	0 (0)
Периферическая моторная нейропатия	9 (0,6)	6 (0,4)	0 (0)
Гипофизит	40 (2,7)	31 (2,1)	0 (0)
Гипотиреоз	27 (1,8)	2 (0,1)	0 (0)
Надпочечниковая недостаточность	11 (0,7)	5 (0,3)	0 (0)

- ✓ гепатите 2-й степени – приостановку иммунотерапии, проведение мониторинга и назначение ГКС;

- ✓ гепатите 3–4-й степени – отмену иммунотерапии, увеличение частоты мониторинга, внутривенное введение ГКС (метилпреднизолон 1–2 мг/кг/день). При неэффективности добавляют микофенолата мофетил в дозе 500 мг или 1 г два раза в день. В отсутствие ответа в течение трех – пяти дней следует рассмотреть вопрос о применении других иммуносупрессантов исходя из локальных стандартов терапии.

Палитра проявлений кожной токсичности на фоне приема ипилимумаба достаточно насыщенная. Это может быть кожный зуд, витилиго, мукозиты ротовой полости. Алгоритм ведения пациентов с нежелательными явлениями со стороны кожных покровов предполагает назначение симптоматического лечения (ГКС местно, антигистамины) с иммунотерапией (1–2-я степень), приостановку иммунотерапии или отмену иммунотерапии и использование ГКС (3–4-я степень тяжести).

Гипофизит также относится к осложнениям терапии ипилимумабом. Симптомы гипофизита – усталость, головная боль, выпадение полей зрения на красный цвет, двоение, изменение психического поведения, боли в животе, гипотензия. Необходимо также проводить дифференциальную диагностику между этими клиническими проявлениями, надпочечниковой недостаточностью и гипотиреозом, а также выполнять магнитно-резонансную томографию гипофиза.

Алгоритм ведения пациентов с иоНЯ со стороны эндокринной системы следующий. При бессимптомном повышении уровня тиреотропного гормона необходимо продолжать иммунотерапию. Следует определить уровень свободного Т4, рассмотреть возможность консультации эндокринолога. При симптомной эндокринопатии нужно оценить эндокринную функцию, рассмотреть возможность сканирования гипофиза, приостановить иммунотерапию и назначить ГКС в высоких дозах внутривенно. При подозрении на надпочечниковый криз приостановить иммунотерапию, ввести

¹² Beck K.E., Blansfield J.A., Tran K.Q. et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 15. P. 2283–2289.



Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов – 2015: Запад»

Таблица 2. Пневмониты при терапии блокаторами PD-1

Исследования	Виды опухолей	Все степени токсичности, %	3–4-я степень токсичности, %
Ниволумаб	Различные опухоли	3	1
Ниволумаб + ипилимумаб: <ul style="list-style-type: none"> ■ одновременный режим ■ последовательный режим 	Меланома кожи	6	2
		3	0
Ниволумаб + химиотерапия	НМРЛ	14	7
Проведенные исследования с ниволумабом	Различные опухоли	4	2

стрессовую дозу ГКС с минералокортикоидной активностью внутривенно, назначить внутривенную инфузионную терапию и консультацию эндокринолога.

В целом иоНЯ на фоне терапии ипилимумабом возникают в течение первых 12 дней от начала лечения (индукционная фаза). Как правило, ГКС используются для купирования практически всех иоНЯ, причем терапия стероидами носит длительный характер с постепенным снижением дозы. Согласно данным литературы, многие иммуноопосредованные НЯ, например энтероколит, могут иметь волнообразное течение. Описаны даже случаи позднего возникновения иоНЯ (на 47-м месяце лечения).

Далее А.В. Снеговой кратко остановился на нежелательных явлениях, ассоциированных с применением ингибиторов PD-1. Он отметил, что к резкому повышению токсичности 3–4-й степени тяжести приводит скорее использование комбинации «ниволумаб + ипилимумаб», чем монотерапия ниволумабом (62 против 22%), что, впрочем, вполне ожидаемо. Но прекращение лечения ввиду токсичности составляет вполне приемлемые цифры – 23% при комбинации препаратов и 5% при монотерапии ниволумабом¹³. Наиболее частыми осложнениями терапии ингибиторами PD-1 являются слабость (31,8%),

кожная сыпь (23,4%), диарея/колит (17,8%), зуд (13,1%).

К распространенным осложнениям терапии ингибиторами PD-1 также относятся пневмониты. Согласно результатам исследования ниволумаба¹⁴, количество пневмонитов при терапии различных опухолей составляет 4% и возрастает на фоне применения комбинации ниволумаба с химиотерапией до 14% у пациентов с НМРЛ (табл. 2). Однако,

по словам А.В. Снегового, в такой ситуации именно химиотерапия, а не ниволумаб вносит вклад в их развитие.

Алгоритм ведения пациентов с пневмонитами предполагает применение мегилпреднизолона 2 мг/кг, при 2-й степени токсичности – приостановку терапии ингибитором PD-1, при 3–4-й степени – отмену ингибитора PD-1 и введение высоких доз ГКС внутривенно.

Завершая выступление, А.В. Снеговой подчеркнул, что современная терапия блокаторами CTLA-4 и PD-1 наряду с высокой эффективностью характеризуется спектром нежелательных явлений, которые могут контролироваться и подвергаться коррекции с помощью ГКС, а также благодаря динамическому наблюдению и адекватному мониторингу. Конечно, при условии, что выполняются определенные лечебные мероприятия.

Заключение

Терапия ингибиторами блокаторов иммунного ответа – ипилимумабом и ниволумабом – считается наиболее перспективным направлением иммуноонкологии на современном этапе. Препараты действуют в разных звеньях формирования иммунного ответа: действие ипилимумаба направлено против белка CTLA-4, действие ниволумаба – против белка PD-1, экспрессированных на Т-лимфоцитах.

Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что при лечении метастазирующей меланомы ипилимумаб и ниволумаб превосходят по эффективности стандартную химиотерапию дакарбазином. Согласно обобщенным данным, ипилимумаб позволяет добиться десяти-

летней выживаемости почти у 20% пациентов.

Особенностью профиля токсичности ипилимумаба является развитие так называемых иммуноопосредованных нежелательных явлений, в частности диареи/колита (иммунной природы), гепатита (аутоиммунного), гипопаратиреоза, кожного зуда и сыпи. Наиболее частыми осложнениями терапии ингибиторами PD-1 считаются слабость, кожная сыпь, диарея/колит, зуд и пневмонит. Разработаны достаточно эффективные способы выявления и устранения таких осложнений, предусматривающие отмену ипилимумаба или ниволумаба, назначение ГКС, симптоматической терапии на фоне динамического наблюдения и адекватного мониторинга состояния пациентов. ☺

¹³ Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32. № 10. P. 1020–1030.

¹⁴ Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 26. P. 2443–2454.

Онкология