



In nivo veritas: ниволумаб – шаг вперед в прецизионной медицине

Научные открытия в области иммунологии послужили основанием для создания нового перспективного направления в лечении онкологических больных – иммунотерапии. Внедрение в клиническую онкологическую практику современных методов иммунотерапии позволило значительно увеличить выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями и улучшить качество их жизни. Открывая организованный в рамках XXII Российского онкологического конгресса симпозиум, его председатель, академик РАН, заведующая кафедрой онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Ирина Владимировна ПОДДУБНАЯ отметила, что огромный вклад в создание новых эффективных методов терапии в онкологии внесли лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине за 2018 г. Джеймс Эллисон, изучавший мембранный белок CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4), и Тасуку Хондзе, открывший в иммунных клетках белок PD-1 (рецептор программированной клеточной смерти 1). Ученые при изучении механизмов действия этих белков обнаружили, что они играют роль контрольных точек иммунного ответа, их активация приводит к подавлению иммунного ответа. Блокирование же этих белков способствует реактивации иммунного ответа путем активации и пролиферации Т-клеток. Именно понимание этих процессов и легло в основу разработки противоопухолевых иммуноонкологических препаратов. Участники симпозиума обсудили роль иммунных биомаркеров в выявлении потенциальных предикторов опухолевого ответа на иммунотерапию, а также персонализированный подход с использованием инновационных методов.



Профессор, д.м.н.
И.В. Орлова

Руководитель Специализированного центра онкологии, главный онколог клинической больницы № 122, д.м.н.,

Покоряя Олимп: путь иммуноонкологии – от PD-L1 к Tumor mutation burden

профессор кафедры онкологии Санкт-Петербургского государственного университета, руководитель отделения химиотерапии Санкт-Петербургского клинического онкологического диспансера Рашида Вахидовна ОРЛОВА в начале выступления отметила, что за последнее десятилетие роль прецизионной медицины в онкологии существенно изменилась. Целью современной терапии пациентов со злокачественными новообразованиями является воздействие на внутриклеточные мишени, внут-

риклеточные сигнальные пути. Человек появляется на свет с врожденным иммунитетом, но раковые клетки подавляют активность иммунной системы в микроокружении опухоли, что обеспечивает выживание и активный рост опухоли. Наиболее изучены два сигнальных пути, позволяющие опухолевым клеткам уклоняться от иммунного ответа, – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и рецептор программированной клеточной смерти 1 (PD-1).



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

Сегодня в иммуноонкологии применяют препараты, направленные на блокаду иммунных контрольных точек CTLA-4 и PD-1/PD-L1 (лиганд рецептора PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов). В клинической практике из ингибиторов иммунных контрольных точек, воздействующих на CTLA-4, широкое распространение получил ипилиумаб. Это первый препарат, продемонстрировавший увеличение общей выживаемости при метастатической меланоме. Прогресс в иммунотерапии рака связан также с человеческими моноклональными антителами, селективно блокирующими взаимодействие между PD-1 и его лигандами PD-L1 и PD-L2, пембролизумабом, ниволумабом, атезолизумабом и др.¹ Можно ли рассматривать экспрессию PD-L1 как иммунобиологический биомаркер? PD-L1 – белок на поверхности клеток, участвующий в негативной регуляции иммунного ответа через рецептор PD-1 на поверхности активированных Т- и В-клеток. Экспрессия PD-L1 и PD-L2 способствует уклонению опухоли от иммунной деструкции за счет инактивации Т-клеток. При этом экспрессия PD-L1 гетерогенна и динамична и определяется иммуногистохимическим (ИГХ) методом^{2,3}. Результаты проведенных исследований подтверждают значение экспрессии PD-L1 как прогностического биомаркера при иммунотерапии.

Сигнальный путь PD-1 – ключевой механизм в ускользании опухоли от иммунного ответа. Связывание PD-1 с одним из его лигандов PD-L1 или PD-L2 может ингибировать цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ. Клетки опухоли используют этот сигнальный путь для ускользания от иммунного распознавания. Кроме того, устранение связывания PD-1 с лигандами реактивирует противоопухолевый Т-клеточный иммунный ответ. Определение уровня экспрессии PD-L1 важно для выявления больных, у которых анти-PD-1-терапия будет эффективной⁴.

В открытом рандомизированном исследовании III фазы KEYNOTE 024 показана роль гиперэкспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$) как предиктора ответа на пембролизумаб у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в первой линии терапии. Иммунотерапия имела преимущество перед химиотерапией у пациентов с распространенным НМРЛ и гиперэкспрессией PD-L1⁵.

Результаты исследования CheckMate 032, в котором оценивали эффективность ниволумаба в комбинации с ипилиумабом у пациентов с уротелиальной карциномой, также показали, что частота объективного ответа зависит от экспрессии PD-L1⁶.

Следует отметить, что определение экспрессии PD-L1 сопряжено с рядом сложностей. Речь

прежде всего идет о материале для морфологического исследования (недостаточное количество образца, что обусловлено трудностями проведения биопсии) для морфологического исследования и определения мутаций, низком качестве материала, месте забора материала (первичный очаг или метастазы). Кроме того, для определения уровня PD-L1 используются антитела и диагностические платформы для ИГХ-исследования различных производителей. Поэтому оценка результатов может быть затруднена из-за отсутствия стандартов. Наконец, не исключены ложноотрицательные результаты – следствие внутриопухолевой гетерогенности, уровня экспрессии PD-L1, а также динамическое изменение экспрессии во время и после лечения^{7,8}.

В настоящее время роль PD-L1 как предиктивного маркера остается предметом дискуссии. Однако известно, что частота объективного ответа у больных с позитивным и негативным PD-L1 различна и не зависит от гистологического типа опухоли и линии терапии. У PD-L1-позитивных больных частота объективного ответа выше⁹. Независимо от используемых диагностических панелей высокий уровень экспрессии PD-L1 обуславливает увеличение эффективности терапии пембролизумаба, ниволумаба и других ингибиторов PD-1/PD-L1¹⁰.

¹ Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1 // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 26. P. 2517–2519.

² McDermott D.F., Atkins M.B. PD-1 as a potential target in cancer therapy // *Cancer Med.* 2013. Vol. 2. № 5. P. 662–673.

³ Nguyen L.T., Ohashi P.S. Clinical blockade of PD1 and LAG3 – potential mechanisms of action // *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 15. № 1. P. 45–56.

⁴ Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 21. P. 2018–2028.

⁵ Brahmer J.R., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2017. Vol. 18. № 12. P. 1600–1609.

⁶ Sharma P., Callahan M.K., Bono P. et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17. № 11. P. 1590–1598.

⁷ Warth A., Muley T., Meister M., Weichert W. Preanalytics in lung cancer // *Recent. Results Cancer Res.* 2015. Vol. 199. P. 71–84.

⁸ Dettlerbeck F.C., Mazzone P.J., Naidich D.P., Bach P.B. Screening for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* 2013. Vol. 143. Suppl. 5. P. e78S–e92S.

⁹ Aguiar P.N., Santoro I.L., Tadokoro H. et al. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis // *Immunotherapy.* 2016. Vol. 8. № 4. P. 479–488.

¹⁰ Mino-Kenudson M. Programmed cell death ligand-1 (PD-L1) expression by immunohistochemistry: could it be predictive and/or prognostic in non-small cell lung cancer? // *Cancer Biol. Med.* 2016. Vol. 13. № 2. P. 157–170.



Таким образом, PD-L1-диагностика важна, поскольку влияет на частоту объективного ответа, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость и определяет прогностический потенциал иммунотерапии, что коррелирует с данными клинических исследований и метаанализов. В условиях ограниченных ресурсов определение экспрессии может помочь выбрать кандидатов на проведение иммунотерапии.

В настоящее время ученые анализируют различные тесты и клоны PD-L1, изучают потенциал клинической взаимозаменяемости¹¹⁻¹³. Изучается оптимальное пороговое значение. Для подсчета уровня экспрессии сегодня используется новый показатель combined positive score (CPS) – отношение количества клеток с экспрессией PD-L1 в опухоли, лимфоцитах, макрофагах к общему количеству опухолевых клеток, умноженное на 100. Пороговое значение при аденокарциноме желудка, раке шейки матки $CPS \geq 1$, метастатическом уротелиальном раке $CPS \geq 10$, плоскоклеточном раке головы и шеи $CPS \geq 20$.

Коллаборация производителей и профессионального сообщества по оценке экспрессии PD-L1 различ-

ными клонами и системами (проект Blueprint) показала, что клоны 22C3, 28-8 и SP263 выявляют схожее количество опухолевых клеток с положительной экспрессией PD-L1, клон SP142 – меньше опухолевых клеток с экспрессией PD-L1, а клон 73-10 – больше. Таким образом, подсчет иммунных клеток с экспрессией PD-L1 – сложный процесс¹⁴.

Докладчик рассказала еще об одном биомаркере – микросателлитной нестабильности/дефиците репарации ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК (microsatellite instability high, MSI-H/deficient mismatch repair, dMMR). dMMR представляет собой утрату функции системы репарации (MMR) ДНК, играющую ключевую роль в поддержании стабильности генома. dMMR характеризуется утратой экспрессии одного или более протеинов и приводит к развитию микросателлитной нестабильности (MSI). В свою очередь MSI представляет изменения клеточной ДНК, когда количество повторов микросателлитов отличается от их количества в исходной ДНК. Высокий уровень микросателлитной нестабильности выявляется при наличии как минимум двух из пяти анализируемых маркеров методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Конкордантность обеих методик превышает 95%^{15, 16}.

В ряде исследований сравнивали конкордантность ПЦР и ИГХ при оценке MSI-H/dMMR. Показана высокая конкордантность результатов MMR по ИГХ или MSI при ПЦР. Исследователи пришли к выводу, что ПЦР- и ИГХ-тесты одинаково чувствительны и специфичны при выявлении MSI-H/dMMR-опухолей^{16, 17}. Секвенирование нового поколения (NGS) – развивающаяся технология, которая может определять и MSI-H/dMMR^{18, 19}.

MSI-H/dMMR – первый предиктивный маркер, одобренный в США при использовании пембролизумаба во второй линии у пациентов с солидными опухолями. Доказано, что от этого маркера зависит частота объективного ответа. При этом гистология опухоли значения не имеет^{20, 21}.

В России первым одобренным препаратом для лечения метастатического колоректального рака с высоким уровнем MSI-H/dMMR является ниволумаб.

В современной иммуноонкологии активно изучается новый биомаркер – мутационная нагрузка, или tumor mutation burden (ТМБ). Мутационная нагрузка – количество соматических мутаций на 1 млн нуклеотидов или 1 мегабазу (Мб) в геноме опухоли²². Опухоли способны накап-

¹¹ Scheel A.H., Diotel M., Heukamp L.C. et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas // Mod. Pathol. 2016. Vol. 29. № 10. P. 1165–1172.

¹² Hirsch F.R., McElhinny A., Stanforth D. et al. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project // J. Thorac. Oncol. 2017. Vol. 12. № 2. P. 208–222.

¹³ Rimm D.L., Han G., Taube J.M. et al. A prospective, multi-institutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer // JAMA Oncol. 2017. Vol. 3. № 8. P. 1051–1058.

¹⁴ Tsao M.S., Kerr K.M., Kockx M. et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of Blueprint Phase 2 Project // J. Thorac. Oncol. 2018. Vol. 13. № 9. P. 1302–1311.

¹⁵ Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types // Nat. Med. 2016. Vol. 22. № 11. P. 1342–1350.

¹⁶ Richman S. Deficient mismatch repair: read all about it (Review) // Int. J. Oncol. 2015. Vol. 47. № 4. P. 1189–1202.

¹⁷ Kawakami H., Zaanan A., Sinicrope F.A. MSI testing and its role in the management of colorectal cancer // Curr. Treat. Options Oncol. 2015. Vol. 16. № 7. P. 30.

¹⁸ Salipante S.J., Scroggins S.M., Hampel H.L. et al. Microsatellite instability detection by next generation sequencing // Clin. Chem. 2014. Vol. 60. № 9. P. 1192–1199.

¹⁹ Stadler Z.K., Battaglin F., Middha S. et al. Reliable detection of mismatch repair deficiency in colorectal cancers using mutational load in next-generation sequencing panels // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 18. P. 2141–2147.

²⁰ Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M. et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. № 8. P. 773–779.

²¹ Overman M.J., McDermott R., Leach J.L. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study // Lancet Oncol. 2017. Vol. 18. № 9. P. 1182–1191.

²² Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy // Science. 2015. Vol. 348. № 6230. P. 69–74.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

ливать мутации в своем геноме, поскольку их рост не контролируется. Соматические мутации образуются с течением времени и отличаются от унаследованных зародышевых мутаций ДНК²³.

Данные исследований показали, что высокая иммуногенность опухоли в сочетании с высокой мутационной нагрузкой позволяет повысить эффективность проводимой иммунотерапии и может сделать ее потенциальной мишенью

для иммуноонкологической терапии^{22, 24}. При этом мутационная нагрузка не зависит от экспрессии PD-L1, не связана с CTLA-4 и может служить предиктором эффективности лечения.

Мутационная нагрузка опухолей различна. Так, меланома, рак легкого, рак мочевого пузыря имеют высокую ТМВ²⁵.

В исследовании II фазы CheckMate 275 продемонстрировано, что высокий уровень ТМВ ассоциируется с увеличением

опухолевого ответа у пациентов, получающих ниволумаб во второй линии терапии уротелиального рака²⁶.

Таким образом, изучение опухолей и иммунных биомаркеров для выявления потенциальных предикторов опухолевого ответа на иммунотерапию продолжается. Комбинация биомаркеров может иметь значение при выборе иммунотерапии, а их комплексная оценка обеспечивает персонализированный подход к лечению.

Союз титанов: ниволумаб – основа комбинированной иммунотерапии рака легкого

Симпозиум продолжил ведущий научный сотрудник Отделения клинических биотехнологий Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Валерий Владимирович БРЕДЕР. Он подчеркнул, что результаты исследований подтверждают значение определения высокой экспрессии PD-L1 при выборе метода иммунотерапии онкологических больных. Ингибиторы PD-1 в монорежиме в первой линии терапии НМРЛ работают только при высоком уровне экспрессии PD-L1. Подтверждение тому – результаты исследования KEYNOTE 024 с участием больных НМРЛ. Пембролизумаб показал высокую терапевтическую эффективность при опухолях, экспрессирующих

PD-L1. У пациентов с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках 50% и выше пембролизумаб ассоциировался с более длительной ВВП, чем при химиотерапии²⁷.

Значение высокой экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$) подтвердилось и в исследовании III фазы KEYNOTE 042, в котором сравнивали эффективность пембролизумаба и химиотерапии в первой линии у пациентов с распространенным НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 1\%$. Несмотря на то что по сравнению с группой химиотерапии на фоне применения пембролизумаба показатель общей выживаемости увеличился у всех пациентов, истинное преимущество показано только при уровне экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$. Среди пациентов с выявленной экспрессией PD-L1 1–49% существ-



Д.м.н.
В.В. Бредер

венного преимущества перед химиотерапией не зафиксировано²⁸. Результаты ряда исследований III фазы по оценке эффективности комбинированного лечения анти-PD-1/PD-L1 и химиотерапии у пациентов с НМРЛ показали, что комбинированная терапия достоверно увеличивает показатели ВВП и общую выживаемость по сравнению с химиотерапией у пациентов с НМРЛ^{29, 30}.

²³ Stratton M.R., Campbell P.J., Futreal P.A. The cancer genome // Nature. 2009. Vol. 58. № 7239. P. 719–724.

²⁴ Kim J.M., Chen D.S. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure) // Ann. Oncol. 2016. Vol. 27. № 8. P. 1492–1504.

²⁵ Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer // Nature. 2013. Vol. 500. № 7463. P. 415–421.

²⁶ Galsky M.D., Saci A., Szabo P.M. et al. Impact of tumor mutation burden on nivolumab efficacy in second-line urothelial carcinoma patients: exploratory analysis of the phase II CheckMate 275 study // Ann. Oncol. 2017. Vol. 28. Abstr. 848PD.

²⁷ Reck M., Rodriguez-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.

²⁸ 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. Vol. 36. № 18. Suppl. Abstr. LBA4.

²⁹ Gandhi L., Rodriguez-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.

³⁰ 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.



Докладчик отметил, что мутационная нагрузка, очевидно, является объективной характеристикой опухоли. Высокая частота мутаций при раке легкого обуславливает высокий потенциал экспрессии антигенов и лучший ответ на иммунотерапию^{25, 31}.

В исследовании CheckMate 026 эффективность ниволумаба была выше у пациентов с НМРЛ с высокой мутационной нагрузкой. В то же время у больных с низкой или промежуточной мутационной нагрузкой иммунотерапия не имела преимуществ перед химиотерапией. Мутационную нагрузку можно рассматривать как предиктивный биомаркер ВБП для ниволумаба при НМРЛ³².

Ретроспективный анализ образцов из исследований CheckMate 026, 012 и 568 подтвердил значение ТМВ как предиктивного биомаркера при НМРЛ как для монотерапии ниволумабом, так и для комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Исследование CheckMate 568 позволило определить порог ТМВ ≥ 10 мут/Мб (десять мутаций на одну мегабазу): показатель частоты объективного ответа при терапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба отмечался у пациентов с более высокой ТМВ и выходил на плато при ТМВ ≥ 10 мут/Мб³³.

Результаты двух крупных рандомизированных исследований показали, что ТМВ можно оценивать и в плазме крови (bТМВ). Высокая ТМВ клинически значимо улучшает ВБП при терапии атезолизумабом (анти-PD-L1) во второй линии терапии НМРЛ³⁴.

В настоящее время проводится несколько рандомизированных исследований по оценке моноклональных антител к PD-1. Представлены данные нового рандомизированного открытого исследования III фазы CheckMate 227, в котором сравнивали эффективность комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» и химиотерапии, основанной на результатах гистологии, в первой линии у пациентов с НМРЛ IV стадии, ранее не получавших лечения, или у пациентов с рецидивирующим течением заболевания. Показатель одногодичной ВБП у пациентов с высокой мутационной нагрузкой (ТМВ ≥ 10 мут/Мб) в группе иммунотерапии составил 43%, в группе химиотерапии – 13%. При этом частота объективного ответа у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, с высокой мутационной нагрузкой достигла 45,3%, у больных, получавших химиотерапию, – 26,9%. Объективный ответ спустя год от начала лечения сохраняется у 68% больных группы комбинированной иммунотерапии и 25% больных группы химиотерапии. При этом показатели ВБП при высоком уровне ТМВ (≥ 10 мут/Мб) не зависели от гистологии и уровня PD-L1. Предварительный анализ общей выживаемости для комбинации ниволумаба и ипилимумаба в сравнении с химиотерапией показал, что медиана общей выживаемости на комбинированной иммунотерапии составила 23 месяца, на химиотерапии – 16,4 месяца. На рубеже одного года терапии различие достигло 67 и 58% соответственно.

Продемонстрирована управляемая безопасность, соотносимая с ранее представленными данными об эффективности комбинации ниволумаба и малых доз ипилимумаба при НМРЛ³⁵.

Влияние мутационной нагрузки на частоту ответов у пациентов с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) при использовании ниволумаба и ипилимумаба изучали в исследовании CheckMate 032. Исследователи также отметили, что ВБП и общая выживаемость у пациентов с МРЛ значительно выше при высоком уровне ТМВ³⁶. В заключение В.В. Бредер отметил необходимость персонализации подходов к терапии больных раком легкого. Если несколько десятилетий назад рак легкого, в том числе НМРЛ, рассматривался как одно заболевание, то с развитием науки и появлением новых лекарственных препаратов постепенно стали приобретать значимость различия отдельных гистологических типов, с появлением таргетных препаратов – различия генотипов и молекулярных подтипов. Последние два года уже ни у кого не вызывает сомнения, что уровень экспрессии PD-L1 влияет на эффективность иммунотерапии. Все эти маркеры, характеризующие подтипы НМРЛ, имеют важное клиническое значение уже с момента первичной диагностики и планирования терапии. Новый биомаркер – мутационная нагрузка опухоли может стать еще одним маркером, не зависящим от экспрессии PD-L1 и влияющим на выбор терапии пациентов.

³¹ Morabito A., Carillio G., Daniele G. et al. Treatment of small cell lung cancer // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2014. Vol. 91. № 3. P. 257–270.

³² 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.

³³ Ramalingam S.S., Hellmann M.D., Awad M.M. et al. Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): identification of TMB cutoff from CheckMate 568. AACR Annual Meeting, Chicago, 2018. Abstr. CT078.

³⁴ Gandara D.R., Paul S.M., Kowanetz M. et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab // Nat. Med. 2018. Vol. 24. № 9. P. 1441–1448.

³⁵ 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. P. 2093–2104.

³⁶ Antonia S.J., Callahan M.K., Awad M.M. et al. Impact of tumor mutation burden on the efficacy of nivolumab or nivolumab + ipilimumab in small cell lung cancer: an exploratory analysis of CheckMate 032. 18th World Conference on Lung Cancer, Yokohama, Japan, 2017.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

Новый подвиг Геракла: ниволумаб в лечении колоректального рака

Главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, д.м.н. Алексей Александрович ТРЯКИН подробно рассмотрел применение ниволумаба у пациентов с колоректальным раком (КРР).

Различают два варианта КРР – хромосомно-нестабильный и микросателлитно-нестабильный. Хромосомно-нестабильный вариант характеризуется потерей гетерозиготности, наличием анеуплоидии или полиплоидии, чаще левосторонней локализацией, развитием высококодифференцированной аденокарциномы, слабо выраженной лимфоидной инфильтрацией. Муцинозные опухоли встречаются редко. При микросателлитно-нестабильном КРР имеют место высокий уровень MSI, диплоидия, выраженная лимфоидная инфильтрация, низкодифференцированная аденокарцинома, муцинозные опухоли. Прогноз при микросателлитно-нестабильном КРР более благоприятный, чем при хромосомно-нестабильном. В 5% случаев микросателлитно-нестабильный КРР представлен наследственным неполипозным раком (синдром Линча). Поэтому при выявлении высокого уровня MSI пациента направляют на генетическое обследование. Синдром Линча и мутация BRAF являются взаимоисключающими. Кроме того, в 10% случаев микросателлитно-нестабильный КРР представлен спорадическим раком (метилование промотора MLH1). В 30–50% случаев спорадический рак сочетается с мутацией BRAF.

Частота соматических мутаций в опухолях разной локализации неодинакова. КРР не отличается большим числом соматических мутаций, однако в опухоли с нормальной системой репарации ДНК этот показатель составляет 1–10 мут/Мб, в то время как в опухолях с MSI-H – 1000 мут/Мб³⁷.

В нерандомизированном исследовании II фазы CheckMate 142 оценивали эффективность терапии ниволумабом у больных метастатическим или рецидивирующим КРР с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR). Первичной конечной точкой исследования служила частота объективного ответа по оценке исследователей. Пациенты первой группы (n = 53) получили три и более предшествующих линии химиотерапии, в том числе фторпиримидин, оксалиплатин, иринотекан, 21 больной второй группы не получал предшествующей химиотерапии³⁸. В рамках данного исследования больным назначали ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые две недели до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности, отзыва согласия или окончания исследования.

Анализ результатов исследования продемонстрировал, что при назначении ниволумаба во второй линии терапии КРР медиана ВВП составила 6,6 месяца, частота ВВП спустя 12 месяцев – 44%. Частота общей выживаемости через 12 месяцев достигла 72%, через 18 месяцев – 67%. Кроме того, преимущество иммунотерапии заключалось в длительности терапевтического эффекта. У пациентов, достигших



Д.м.н.
А.А. Трякин

полного или частичного ответа, прогрессирования заболевания не отмечалось. Объективный ответ на лечение получен у 31% пациентов. Эффективность ниволумаба не зависела от экспрессии PD-L1, мутации BRAF и синдрома Линча. Профиль безопасности ниволумаба при КРР не отличался от такового при других нозологиях. У 12% пациентов были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, связанные с применением препарата. Нежелательные явления, потребовавшие прекращения лечения, наблюдались у 7% больных. В течение последующего 21 месяца наблюдения новых сигналов в отношении безопасности препарата не зафиксировано.

Таким образом, терапия ниволумабом отличается достаточно низкой токсичностью, а также улучшает качество жизни. Клинически значимое улучшение состояния пациентов, получавших терапию ниволумабом, отмечалось в отношении общего соматического статуса, физического функционирования и уменьшения симптомов болезни.

В исследовании CheckMate 142 оценивали терапию ниволумабом не только в монорежиме, но и в комбинации с другим ингибитором иммунных контрольных точек ипилимума-

³⁷ Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P. et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes // Nature. 2013. Vol. 499. № 7457. P. 214–218.

³⁸ Overman M.J., Bergamo F., McDermott R.S. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142 // J. Clin. Oncol. 2018. Vol. 36. Suppl. 4S. Abstr. 554.



бом у пациентов с метастатическим КРР (мКРР) после предшествующей терапии. Больным (n=119) назначали комбинацию ниволумаба (3 мг/кг) и ипилимумаба в низкой дозе (1 мг/кг) каждые три недели – всего четыре введения с последующей монотерапией ниволумабом (3 мг/кг) каждые две недели²⁰.

На фоне комбинированной терапии частота объективного ответа составила 55%. При добавлении ипилимумаба к ниволумабу наблюдалась тенденция к увеличению выживаемости больных. Показатели годичной ВВП и общей выживаемости составили 71 и 83% соответственно. Но при этом повышалась и токсичность терапии. На фоне терапии двумя препаратами возрастало количество нежелательных явлений 3–4-й степени – с 20 до 32%.

В данном исследовании в другой когорте изучали также эффек-

тивность комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии терапии мКРР. Ипилимумаб в более низкой дозе 1 мг/кг назначали каждые шесть недель до прогрессирования заболевания, то есть интервалы между введениями были увеличены почти в два раза. При использовании комбинации ниволумаба и ипилимумаба в первой линии терапии частота объективного ответа составила 60%. Соответственно увеличились показатели выживаемости: ВВП – 79%, общая выживаемость – 85%.

Важно отметить, что уменьшение дозы ипилимумаба ведет к значимому снижению токсичности и улучшению переносимости комбинированной терапии. При этом эффективность терапии не снижается. Согласно последним рекомендациям NCCN по лечению мКРР,

в первой линии терапии применяется ниволумаб, пембролизумаб или комбинация ниволумаба и ипилимумаба для ослабленных больных, которые не могут получать активную терапию. Во второй линии иммунотерапия рекомендуется всем пациентам с MSI-H.

Резюмируя сказанное, А.А. Трякин подчеркнул, что определение статуса MSI должно стать стандартом для всех пациентов с КРР. Кроме того, определение уровня MSI является скрининговым тестом для диагностики синдрома Линча.

Дальнейшие исследования позволят расширить базу данных об эффективности и безопасности комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов, ранее не получавших лечения, а также у пациентов без микросателлитной нестабильности.



К.м.н.
Е.В. Ледин

Победа Тесея: ниволумаб в терапии метастатического КРР – первые впечатляющие результаты

было пролечено шесть пациентов с метастатическим КРР. Иммунотерапия ниволумабом продемонстрировала эффективность у четырех пациентов из шести. В настоящий момент они продолжают лечение. У одного пациента во время контрольного обследования отмечалось прогрессирование заболевания, один пациент умер вследствие прогрессирования заболевания.

Пациентка, 40 лет. В августе 2017 г. была госпитализирована со stenoziruyushchey опухолью прямой и сигмовидной кишки с экзофитной формой роста, просвет сужен до 0,6 см. Поводом для обращения за медицинской помощью послужили снижение веса в течение шести месяцев и умеренная общая слабость. При гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома G2, при молекулярно-генетическом исследовании – mut KRAS G12D, NRAS, BRAF wild type,

MSI-H. Наследственный анамнез: у матери рак толстой кишки. Сопутствующей патологии нет.

Онкомаркеры: раково-эмбриональный антиген (РЭА) – 187 нг/мл, СА 19-9 – 830 Ед/л. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) – гигантская поперечная опухоль верхнеампулярного отдела прямой кишки, поражение всех слоев стенки кишки и окружающей клетчатки. Увеличение параректальных лимфоузлов до 10 мм. Канцероматоз брюшины с множественными узлами до 23 мм, не исключена инфильтрация наружного слоя передней стенки мочевого пузыря. В правом яичнике солидное образование 41 × 42 × 30 мм. Множественные поражения печени: узловые образования S8/4 – 68 × 59 × 68 мм, S7 – 47 мм (с распадом), S5 – 8,5 мм, S1 – три образования до 25 мм. Диагноз: аденокарцинома прямой

Заведующий отделением онкологии клинической больницы № 2 компаний МЕДСИ, к.м.н. Евгений Витальевич ЛЕДИН представил данные тестирования свыше 12 019 пациентов с 30 типами опухолей. У 24 из них установлен высокий уровень MSI. Четвертое место в этом списке занимает КРР (после рака эндометрия, желудка и тонкой кишки)³⁹.

Докладчик поделился собственным опытом применения ниволумаба у пациентов с КРР. В течение года

³⁹ Le D.T., Durham J.N., Smith K.N. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. 2017. Vol. 357. № 6349. P. 409–413.



Сателлитный симпозиум компании Bristol-Myers Squibb

кишки с поражением брюшины и печени (сT4N1M1b).

С сентября по ноябрь 2017 г. пациентке проведено четыре курса химиотерапии по схеме FOLFOXIRI. На фоне лечения отмечались прогрессирование заболевания, рост очагов в печени, брюшине. По данным МРТ брюшной полости, малого таза (ноябрь 2017 г.), в печени увеличение очагов S8/4/7 – 97×88×75 мм, в брюшине – до 32×20 мм. Онкомаркеры: РЭА – 217 нг/мл, СА 19-9 – 2300 Ед/л.

С учетом высокого уровня MSI и исчерпанных возможностей химиотерапии больной назначили ниволумаб. С декабря 2017 г. по май 2018 г. выполнено восемь введений препарата в дозе 3 мг/кг каждые две недели. На фоне проводимой терапии был получен частичный регресс опухоли: в печени уменьшение очагов S8/7 – 72×63×71 мм, в яичнике – уменьшение образования до 15 мм, брюшине – до 23×14 мм, прямой кишке – уменьшение протяженности опухоли до 3 см.

В июне 2018 г. пациентке была выполнена центральная резекция печени с сегментэктомией пятого, седьмого и восьмого сегментов и одной из долей первого сегмента. При гистологическом исследовании выявлены обширные поля слизистой с хронической воспалительной инфильтрацией по периферии. В слизи – очаги некроза, гигантские многоядерные клетки инородных тел. Элементов злокачественной опухоли не обна-

ружено. Сделан вывод о полном лечебном патоморфозе метастаза аденокарциномы в печени (четвертая степень по Лавниковой).

Спустя восемь дней проведен второй этап хирургического лечения: передняя резекция прямой кишки, надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекция большого сальника. Данные гистологического исследования: правый яичник и уплотнения в большом сальнике представлены склерозом с кальцификатами, очаговыми некрозами и озерами слизи. Вывод: полный лечебный патоморфоз очагов в большом сальнике и правом яичнике (четвертая степень по Лавниковой). Исследования микропрепаратов: в стенке толстой кишки и десяти исследованных лимфатических узлах скопления ксантомных клеток, лимфогистиоцитарная инфильтрация, очаговые опухолевые некрозы с клетками-тенями, озерами слизи. В области стеноза фокусы аденокарциномы в поверхностных отделах кишки без инвазии жировой клетчатки. Края резекции без опухолевых клеток. Аденокарцинома прямой кишки с выраженным лечебным патоморфозом (третья степень по Лавниковой).

С 27 июня 2018 г. по настоящий момент терапия ниволумабом продолжается (3 мг/кг каждые две недели). Жалоб и осложнений нет. МРТ брюшной полости и малого таза – без признаков прогрессирования. Онкомаркеры: РЭА – 4,5 нг/мл, СА 19-9 – 3 Ед/л.

Таким образом, у пациентки с неблагоприятным прогнозом в ре-

зультате применения иммунотерапии ниволумабом наблюдался практически полный регресс гигантского опухолевого процесса.

Пациент, 63 года. В ноябре 2017 г. диагностирована аденокарцинома прямой кишки с синхронным большим поражением печени и брюшины (pT3N1M1b). Молекулярно-генетическое исследование: mut KRAS, NRAS, BRAF wild type, MSI-H. В ноябре 2017 г. – январе 2018 г. больному провели четыре курса химиотерапии по схеме FOLFOX с бевацизумабом. При первом контрольном обследовании в январе 2018 г. зафиксировано прогрессирование заболевания со снижением функционального статуса по шкале ECOG до 4 баллов. С февраля 2018 г. пациенту назначена терапия ниволумабом (3 мг/кг каждые две недели). К сожалению, в данном случае иммунотерапия была назначена слишком поздно, пациент умер.

Важно подчеркнуть, что своевременность назначения иммунотерапевтического лечения играет ключевую роль в его последующей эффективности.

Иммунотерапия является новой высокоэффективной опцией у пациентов с мКРП с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H). Рассмотренные клинические примеры, а также накопленные данные свидетельствуют о необходимости изменения существующих схем терапии больных мКРП и применения иммунотерапии на более ранних этапах.

Заключение

Новым стандартом второй линии терапии пациентов с опухолями различной локализации являются ингибиторы PD-1/PD-L1.

Препарат ниволумаб (Опдиво, Bristol-Myers Squibb, США) представляет собой моноклональное антитело к PD-1. Механизм действия ниволумаба основан на блокировании основных точек иммунного

ответа. Действие препарата направлено на активацию иммунной системы для борьбы против опухолевых клеток.

Результаты исследований, полученные в реальной клинической практике, подтверждают данные клинических исследований: на фоне применения ниволумаба достигается высокая частота объективного от-

вета, улучшается качество жизни, увеличивается общая выживаемость пациентов с тяжелыми формами рака, происходит регресс опухоли даже при массивном опухолевом процессе.

Ниволумаб зарегистрирован в России для терапии метастатической меланомы, немелкоклеточного рака легкого, почечно-клеточного рака, уротелиального рака, плоскоклеточного рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, колоректального рака с MSI-H, классической лимфомы Ходжкина. ☺

Онкология