



Иммуноонкология: новая страница в лечении распространенной меланомы

Интерес онкологов к проблемам лечения больных меланомой кожи не ослабевает. Причина тому – рост заболеваемости и смертности. Перспективным направлением в лечении распространенной меланомы кожи с помощью активации иммунной защиты был посвящен симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб» (Москва, 17 ноября 2015 г.). Эксперты обсудили инновационные возможности терапии ингибиторами регуляторных молекул ключевых этапов иммунного ответа ипилимумабом и ниволумабом¹ в восстановлении контроля над опухолью и достижении длительных стойких ремиссий у больных распространенной меланомой.



Профессор
А. Eggermont

По мнению профессора Alexander EGGERMONT (Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris, Франция), по-настоящему революционным прорывом в лечении меланомы можно считать появление иммунотерапии, направленной на преодоление толерантности иммунной системы к опухоли, и таргетной терапии, основанной на ингибировании сигнального пути клеточной пролиферации у пациентов со специфической мутацией.

Современный взгляд на проблему лечения распространенной меланомы. Результаты международных клинических исследований

Наиболее значима мутация онкогена BRAF. Она встречается у половины пациентов с данным заболеванием. BRAF-мутация активирует целый каскад реакций, приводящих к неконтролируемой пролиферации клеток опухоли, блокаде апоптоза и активации ангиогенеза. Этот каскад можно блокировать посредством таргетных препаратов – ингибиторов BRAF, MEK, ERK и т.д. Таким образом, можно получить ответы примерно у 50% пациентов с меланомой. Как показывают результаты исследований, на фоне терапии ингибитором BRAF-киназы (вемурафенибом) частота объективных ответов у пациентов с метастатической меланомой и положительным статусом мутации BRAF V600E была в десять раз выше, чем на фоне стандартной химиотерапии, а выживаемость без прогрессирования – в три раза. Однако прирост общей выживаемости

составил всего 3,9 месяца. По словам докладчика, в реальной практике у больного после выраженного, но короткого ответа через четыре месяца возможен рецидив заболевания.

Следующим шагом стала попытка увеличить эффективность лечения за счет двойной блокады каскада реакций с помощью комбинации ингибитора BRAF и ингибитора MEK. Анализ отдаленных результатов сравнения эффективности комбинации ингибиторов BRAF и MEK с эффективностью монотерапии ингибитором BRAF продемонстрировал незначительную разницу в увеличении общей выживаемости пациентов, которая была на восемь недель больше в группе комбинированной терапии. «Это говорит о том, что возможности комбинированной таргетной терапии, основанной на блокаде специфических мутаций, в лечении меланомы огра-

¹ В России препараты находятся в стадии регистрации.



Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

ничен», – уточнил профессор А. Eggermont. Он также высказал мнение, что при разработке таргетных препаратов нужно перенести акцент с направления соответствующих путей или каскадов реакций на точки пересечения различных сигнальных путей и сложные взаимодействия между ними. Такой точкой пересечения, например, можно считать eIF4E, в которой соединяются три сигнальных пути: RAS/RAF – PI3K – Caspase cascade (каспазный каскад).

Данные собственного исследования профессора А. Eggermont показали, что eIF4E является связующим звеном в развитии устойчивости к терапии ингибиторами BRAF и MEK. Воздействуя на данную точку пересечения, можно заблокировать все три сигнальных пути и повысить эффективность лечения меланомы.

Далее докладчик рассмотрел инновационный иммуномодулирующий подход к лечению меланомы с помощью ингибитора антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и ингибитора PD-1: «Это два модулятора, которыми мы можем активировать и блокировать иммунную систему так, чтобы иммунная терапия не только гарантировала высокую частоту ответа, но и обеспечивала устойчивые ответы до пяти лет».

Появление и дальнейшее прогрессирование опухоли, в частности, обусловлены механизмом ускользания опухолевых клеток от надзора иммунной системы². По словам докладчика, поистине революционной стала концепция подавления толерантности иммунной системы посредством «ингибирования ингибиторов против активации активаторов». Уже определены панели супрессорных и активирующих

молекул и на дендритной клетке, и на Т-лимфоците, но особое практическое значение в супрессии иммунного ответа имеют два пути – CTLA-4 и PD-1.

Экспрессия CTLA-4 на поверхности Т-лимфоцитов и его связь с соответствующей мишенью на поверхности антиген-презентирующих клеток тормозит активацию Т-лимфоцитов и подавляет Т-клеточный иммунный ответ. Блокада рецептора CTLA-4 может способствовать росту противоопухолевой активности Т-клеток. Первым ингибитором CTLA-4 является ипилимумаб – полностью гуманизованное рекомбинантное человеческое антитело.

Эффективность препарата изучали в ряде клинических исследований. Ипилимумаб стал первым препаратом, продемонстрировавшим общую выживаемость при неоперабельной или метастатической меланоме в рандомизированном исследовании фазы III³. В соотношении 3:1:1 пациенты были рандомизированы в группу монотерапии ипилимумабом, группу комбинации ипилимумаба и вакцины GP-100 и группу только вакцины GP-100. Ипилимумаб в дозе 3 мг/кг продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости по сравнению с вакциной. Медиана общей выживаемости в группах ипилимумаба составила 10,0 и 10,1 месяца против 6,4 месяца в группе вакцины. Кроме того, добавление вакцины к ипилимумабу не повлияло на увеличение его эффективности.

В другом исследовании фазы III сравнивали эффективность комбинации дакарбазина и ипилимумаба в дозе 10 мг/кг и комбинации дакарбазина и плацебо у 502 пациентов с метастатической мела-

номой, ранее не получавших лечения⁴. Установлено, что добавление ипилимумаба 10 мг/кг к стандартной химиотерапии не только приводит к увеличению общей выживаемости, но и сопровождается ростом показателей как однодичной, так и двух- и трехлетней общей выживаемости.

Совокупный анализ по долгосрочной выживаемости (F.S. Hodi и соавт.) объединил индивидуальные данные об общей выживаемости 1861 пациента, полученные в десяти проспективных и двух ретроспективных исследованиях фаз II и III с применением ипилимумаба при метастатической меланоме. Согласно анализу, медиана общей выживаемости в среднем составила 11,4 месяца при трехлетней выживаемости на уровне 22%. По словам докладчика, ипилимумаб прекрасно работает и у пациентов с неудачным предшествующим опытом лечения, но наиболее эффективен у первичных больных. Причем препарат одинаково эффективен и в дозе 3 мг/кг, и в дозе 10 мг/кг.

Профессор А. Eggermont представил результаты собственного исследования, проведенного совместно с российскими экспертами. В исследовании сравнивали адъювантную терапию ипилимумабом с плацебо после полной резекции меланомы высокого риска стадии III (EORTC 18071)⁵. В рандомизированном двойном слепом исследовании фазы III участвовал 951 пациент с полностью резецированной меланомой стадии III. Больные были рандомизированы в группу индукции ипилимумабом (n=475) в дозе 10 мг/кг один раз в три недели четырехкратно и группу индукции плацебо (n=476) по той же схеме с дальней-

² Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. 2011. Vol. 144. № 5. P. 646–674.

³ 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.

⁴ 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.

⁵ Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 5. P. 522–530.

Онкология



шей поддерживающей терапией каждые 12 недель ипилимуабом или плацебо в соответствующей группе максимально до трех лет или до прогрессирования заболевания. Основной конечной точкой стала выживаемость без прогрессирования (ВБП), дополнительными – общая выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов.

Исследование EORTC 18071 достигло первичной конечной точки со значимым улучшением безрецидивной выживаемости больных, которая была выше в группе ипилимуаба. Двух- и трехлетняя ВБП в группе ипилимуаба отмечалась у 51,5 и 46,5% пациентов. В группе плацебо эти показатели составили 43,8 и 34,8% соответственно. Медиана ВБП в группе ипилимуаба достигла 26,1 месяца, в группе плацебо – 17,1 месяца. Уникальный механизм действия препарата объясняет его профиль нежелательных реакций, являющихся иммуноопосредованными. Среди наиболее частых нежелательных явлений аутоиммунной природы отмечались колит, эндокринопатии, гепатит. Они разрешались в течение четырех недель после прекращения приема ипилимуаба.

«Результаты исследования подтвердили наличие положительного эффекта по показателю безре-

цидивной выживаемости. В 2016 г. мы опубликуем данные исследования по общей выживаемости и долгосрочные – по выживаемости без метастазов», – пояснил докладчик. Он также отметил, что ипилимуаб в настоящее время разрешен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration – FDA) для использования в качестве адъювантной терапии в США.

Другим представителем нового класса ингибиторов рецепторов цитотоксических Т-лимфоцитов является ниволумаб – моноклональное антитело, блокирующее ключевую иммуносупрессорный рецептор PD-1 программированной гибели клетки, экспрессируемый на Т-лимфоцитах. В отличие от ипилимуаба, эффект которого развивается в лимфатических узлах, блокирование PD-1 с помощью ниволумаба происходит на периферии – в микроокружении опухоли, что существенно снижает степень аутоиммунной токсичности. «На сегодняшний день анти-PD-1 можно считать самым важным лекарственным средством в истории противоопухолевых препаратов. Он способен замещать многие режимы терапии. Мы получили одобрение на его использование при меланоме, раке почки, немелкоклеточном раке

легкого. В ближайшее время надеемся получить разрешение на его применение при опухолях самых разных локализаций», – заметил профессор А. Eggermont.

CTLA-4 и PD-1 являются ключевыми точками иммунного контроля. Уже получены результаты рандомизированного двойного слепого исследования фазы III (CA209-067), подтверждающие концепцию, согласно которой одновременная блокада CTLA-4 и PD-1 может вызвать более эффективный и длительный опухолевый ответ⁶. Одновременное назначение ипилимуаба 3 мг/кг и ниволумаба 1 мг/кг показало наиболее высокую частоту объективных ответов (57,6%) по сравнению с применением ниволумаба или ипилимуаба в монорежиме. Оценка мутационной нагрузки и чувствительности к комбинации ингибиторов CTLA-4 и PD-1 продемонстрировала ее высокую эффективность у пациентов с низкой экспрессией PD-L1.

Завершая выступление, профессор А. Eggermont предположил, что в ближайшие годы будут доминировать комбинированные препараты, а подавление толерантности у больных метастатической меланомой станет основой любой терапии, способной приводить к излечению более чем в 50% случаев в течение последующих пяти лет.



Д.м.н.
С.А. Проценко

Место иммунотерапии в лечении распространенной меланомы: инновационный подход

Повсеместный интенсивный рост заболеваемости меланомой кожи и смертности от нее, а также прогресс современной терапии объясняют возросший интерес медицинского сообщества к проблеме. По данным заведующей отделением химиотерапии и инновационных технологий НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова

(Санкт-Петербург), д.м.н. Светланы Анатольевны ПРОЦЕНКО, прогноз Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на ближайшие десять лет неутешительный: заболеваемость меланомой кожи увеличится на 25%.

В структуре онкологической заболеваемости в России меланомы кожи не занимает лидирующие позиции – 1,9% у женщин и 1,2%

⁶ Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 2. P. 122–133.



Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

у мужчин. Однако по интенсивности роста ей принадлежит одно из первых мест: за период с 2003 по 2013 г. показатель заболеваемости увеличился с 4,82 до 6,25 случая на 100 000 населения⁷. Самый высокий уровень заболеваемости в Центральном и Приволжском федеральных округах. Следует отметить, что заболеваемость меланомой в нашей стране ниже, чем в Европе, США и Австралии. В Австралии показатель самый высокий – 54,5 случая на 100 000 жителей. Между тем доля пациентов с распространенными формами опухолевого процесса в России в два раза больше, чем в других странах, что является одной из основных причин высокого показателя смертности от меланомы.

Если обратиться к истории лекарственной терапии меланомы, можно заметить, что синтезированный в 1975 г. дакарбазин длительное время оставался золотым стандартом лечения, несмотря на его низкую эффективность. Комбинация цитокинов и цитостатиков также не способствовала повышению выживаемости. Появившиеся в 1990-х гг. высокие дозы интерлейкина 2 и интерферона альфа позволили добиться выживаемости лишь в 30–35% случаев при выраженной токсичности.

За последние пять лет в мире произошел настоящий революционный прогресс лекарственной терапии метастатической меланомы. Появление ипилимумаба и ниволумаба позволило говорить об открытии новой эры в иммуноонкологии. Существующие на сегодняшний день препараты, ин-

гибирующие контрольные точки иммунитета, и другие препараты таргетной терапии помогают добиваться годичной общей выживаемости в 70–80% случаев, двухлетней – более чем в 50% случаев. С учетом высокой эффективности новых противоопухолевых препаратов пересматриваются клинические рекомендации по лечению больных метастатической меланомой кожи. Так, в обновленной версии рекомендаций Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network) (NCCN Guidelines, Version 2016) в качестве первой линии терапии метастатической меланомы предусмотрена иммунотерапия ниволумабом, пембролизумабом или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба, а также таргетная терапия при BRAF-онкогенных мутациях.

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2015 г., при выборе метода лечения меланомы кожи стадии IV и нерезектабельной меланомы кожи стадии III приоритетным является участие пациентов в клинических исследованиях. При активирующей мутации BRAF V600 в опухоли целесообразно назначение препаратов из группы ингибиторов BRAF-киназы. Для остальных проведение химиотерапии остается вариантом стандартного лечения.

С.А. Проценко остановилась на итогах лечения меланомы иммуноонкологическим препаратом ипилимумаб в рамках программ расширенного доступа до его регистрации в США и Европе.

Ипилимумаб был зарегистрирован FDA в 2011 г., но его исследования продолжались до мая 2013 г. Всего до регистрации терапии ипилимумабом получили свыше 14 000 пациентов в мире. Более того, практически 7000 больных получали данный препарат в программах расширенного доступа по жизненным показаниям. Согласно данным, медиана общей выживаемости ранее не леченных пациентов, получавших ипилимумаб в программе раннего доступа, составила 17,5 месяца, годичная выживаемость регистрировалась в 59,2% случаев.

Важный момент: профиль безопасности ипилимумаба в программах расширенного доступа практически не отличался от такового в клинических исследованиях. Отсутствовали сообщения о новых нежелательных явлениях, не отмечалось клинически значимых отличий в подгруппах пациентов по частоте нежелательных явлений 3–4-й степени^{8,9}.

По словам докладчика, сопутствующая патология у больных меланомой кожи пожилого возраста становится камнем преткновения для назначения иммунологического лечения. Анализ результатов терапии ипилимумабом 3 мг/кг у пожилых пациентов позволил сделать вывод, что не только эффективность, но и безопасность препарата сходна у пациентов разных возрастных групп⁸. Ипилимумаб также назначали больным меланомой кожи с метастазами в головном мозге по программе расширенного доступа в США (CA184-045) и Италии^{10, 11}. Медиана общей

Онкология

⁷ Каприн А.Л., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2014.

⁸ Lawrence D., McDermott D., Hamid O. et al. Ipilimumab (IPI) Expanded Access Program (EAP) for patients (pts) with Stage III/IV melanoma: safety data by subgroups [abstract] // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 9. P. 1129.

⁹ Maio M., Chiarion Silei V., Pilla L. et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pretreated, ocular melanoma: experience from Italian clinics participating in the European Expanded Access Programme (EAP) [abstract] // Ann. Oncol. 2012. Vol. 23. Suppl. 9. P. 1133.

¹⁰ Heller K.N., Pavlick A.C., Hodi F.S. et al. Safety and survival analysis of ipilimumab therapy in patients with stable asymptomatic brain metastases // J. Clin. Oncol. 2011. Abstr. 8581.

¹¹ Queirolo P., Spagnolo F., Ascierto P.A. et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma and brain metastases // J. Neurooncol. 2014. Vol. 118. № 1. P. 109–116.



В обновленной версии рекомендаций Национальной всеобщей онкологической сети США в качестве первой линии терапии метастатической меланомы предусмотрена иммунотерапия ниволумабом, пембролизумабом или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба, а также таргетная терапия при BRAF-онкогенных мутациях

выживаемости составила шесть месяцев в американской когорте больных и 4,3 месяца в итальянской при годичной общей выживаемости 20%.

Программа расширенного доступа по использованию ипилимумаба у больных метастатической меланомой проводилась и в нашей стране. В программе приняли участие исследователи РОНЦ им. Н.Н. Блохина, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Санкт-Петербургского онкологического диспансера. Участниками исследования стали порядка 242 больных диссеминированной меланомой в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1 в 95,5%). Средний возраст – 51 год (18–81 год). В объединенный анализ были включены 111 пациентов с признаками прогрессирования опухолевого процесса, получавшие ранее от двух до шести линий терапии. Все больные получали ипилимумаб 3 мг/кг один раз в три недели, всего четыре введения.

Побочные эффекты на фоне терапии были предсказуемы и проявлялись в виде кожной токсичности, изменений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринопатий. Нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались в 10,4% случаев: сыпь/зуд – в 4,2%, диарея/колит – в 2,8%, эндокринопатии – в 1,4%. Оценка эффективности показала

полный регресс у трех (2,5%) пациентов, частичный – у 16 (13,2%), стабилизацию опухолевого процесса – у 26 (21,5%) больных. Медиана длительности ответа на лечение составила 21,5 месяца, медиана длительности наблюдения – 21,4 месяца.

Как отметила С.А. Проценко, существуют определенные маркеры эффективности терапии. Анализ общей выживаемости в зависимости от уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) показал, что ее повышенный исходный уровень статистически достоверно ($p=0,001$) коррелирует с худшей общей выживаемостью по сравнению с нормальным уровнем ЛДГ. Анализ общей выживаемости в зависимости от ответа на лечение продемонстрировал, что медиана общей выживаемости не достигнута в подгруппах со стабилизацией процесса или объективным ответом на терапию в отличие от подгруппы с прогрессированием заболевания, в которой медиана составила 7,1 месяца.

На показатель общей выживаемости влияет и общее состояние больного. У пациентов с показателем 0 по шкале ECOG/ВОЗ общая выживаемость была лучше и медиана общей выживаемости не была достигнута. У больных с ECOG 1 общая выживаемость составила 9,2 месяца, у пациентов с ECOG 2 – 0,69 месяца.

Кроме того, в ходе исследования отмечалась тенденция к лучшей выживаемости у больных с наличием иммуноопосредованных нежелательных явлений. В подгруппе с нежелательными явлениями любой степени медиана общей выживаемости не достигнута, а в подгруппе без таковых она составила 13,74 месяца.

Эффективность персонализированной терапии с использованием ипилимумаба у больных метастатической меланомой С.А. Проценко продемонстрировала на конкретном примере.

Больной М. 42 лет перенес несколько оперативных вмеша-

тельств: 10 ноября 2009 г. – иссечение меланомы поясничной области, пахово-бедренную лимфаденэктомию, в октябре 2010 г. при прогрессировании заболевания – иссечение опухоли.

В январе 2011 г. началось прогрессирование: метастазирование в лимфоузлах, надпочечниках. Больному проведено четыре линии лекарственной терапии, включая иммунотерапию Реафероном и различные режимы химиотерапии. 18 июля 2011 г. проведено иссечение рецидива в области рубца с метрономным назначением Эндоксана и метотрексата.

В ноябре 2011 г., после обнаружения мутации в гене BRAF, больному начали терапию вемурафенибом 960 мг два раза в сутки. На фоне терапии был достигнут частичный ответ длительностью 24 месяца.

Через два года от начала лечения, в ноябре 2013 г., отмечалось прогрессирование заболевания – появление нового очага в мягких тканях, надпочечнике.

В декабре 2013 г. пациента включили в программу расширенного доступа к лечению ипилимумабом, на фоне которого наблюдался частичный регресс опухолевого процесса, сохранявшийся в течение пяти месяцев. В сентябре – ноябре 2014 г. была проведена реиндукция ипилимумабом, достигнут частичный регресс опухоли. Продолжительность эффекта на фоне терапии ипилимумабом составила 18 месяцев.

В настоящее время больной М. находится в удовлетворительном состоянии и получает вакцинотерапию.

Подводя итог, С.А. Проценко констатировала, что за последние пять лет лекарственная терапия метастатической меланомы сделала гигантский шаг вперед. Сегодня современная иммунотерапия позволяет добиваться выраженных и длительных эффектов, в том числе излечения.



Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Распространенная меланома: кому назначить иммунотерапию?

Как отметила ведущий научный сотрудник отделения биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина, к.м.н. Галина Юрьевна ХАРКЕВИЧ, иммунотерапия меланомы кожи с учетом высокой онкогенности опухоли всегда находилась в центре внимания исследователей. Вероятность излечения заболевания с помощью иммунотерапии появилась, когда были получены первые результаты исследований высокодозного режима интерлейкина 2 (ИЛ-2) при метастатической меланоме. Тогда частота объективных ответов составила 6–17%, хотя достижение длительных ответов имело место лишь у немногочисленной популяции больных (5%). Из-за высокой токсичности и сложности использования данный метод не получил широкого распространения. Он используется лишь в единичных центрах США и Дании. Первые реальные успехи иммунотерапии метастатической меланомы кожи связаны с препаратом ипилимумаб, который в рандомизированных исследованиях продемонстрировал преимущество в увеличении общей выживаемости пациентов с метастатической меланомой. В настоящее время ипилимумаб вместе с ИЛ-2, ниволумабом и пембролизумабом зарегистрирован в США и Европе для лечения метастатической меланомы кожи. Докладчик выразила уверенность, что в ближайшее время ипилимумаб будет зарегистрирован и в России. Пока лишь немногие российские специалисты имеют возможность применять его в рамках программы широкого доступа.

К настоящему моменту накоплен солидный опыт применения ипилимумаба у пациентов с диссеминированной меланомой, участвовавших в клинических исследованиях и программе расширенного доступа, а также получавших лечение в реальной клинической практике¹². Представленные результаты свидетельствуют о том, что порядка 22% больных живут три года и более, 17% пациентов – семь лет. Наиболее длительный период наблюдения с момента начала терапии ипилимумабом составил 9,9 года. «По нашим данным, медиана общей выживаемости пациентов – 18 месяцев», – уточнила Г.Ю. Харкевич.

Таким образом, результаты клинических исследований и опыт применения ипилимумаба демонстрируют его способность вызывать достаточно длительную выживаемость у определенной популяции больных метастатической меланомой. Однако остается ряд нерешенных вопросов, к которым относится поиск прогностических маркеров эффективности терапии. По словам докладчика, пока не определены точные маркеры, следует применять косвенные. Например, оценивая эффективность терапии ипилимумабом, надо помнить о возможности нестандартного ответа на лечение этим препаратом, отличного от привычного ответа при проведении химиотерапии.

Существуют как минимум два варианта нестандартных ответов, ассоциируемых с общей выживаемостью и регистрируемых на терапию ипилимумабом и ингибиторами PD-1¹³. Первый вариант: ответ развивается после первоначально прогрессирующего заболевания.



К.м.н.
Г.Ю. Харкевич

Второй вариант: ответ на терапию и уменьшение объема опухоли развиваются после появления новых очагов. Исходя из таких наблюдений были разработаны иммунозависимые критерии ответа на терапию, которыми и нужно руководствоваться при оценке эффективности терапии ипилимумабом. Следовательно, преимущества от терапии ипилимумабом имеют не только пациенты, у которых зарегистрирован частичный или полный ответ опухоли по традиционным критериям, но и те, у кого наблюдался частичный или полный ответ по иммунозависимым критериям ответа на лечение. Ипилимумаб и ингибиторы PD-1 относятся к препаратам, не оказывающим прямого противоопухолевого воздействия. Их эффект развивается посредством стимуляции T-клеточного иммунного ответа. С их помощью контроль над заболеванием достигается у 30–40% больных. Если пациенты отвечают на терапию, можно рассчитывать, что это будет длительный контроль над заболеванием. Не стоит забывать, что иммунному ответу требуется время для реализации, и последующий прирост общей выживаемости может начаться после трех месяцев лечения. В 6–10% слу-

¹² Schadendorf D., Hodi S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma // Eur. J. Cancer. 2013. Vol. 49. Suppl. 3. Abstr. LBA24.

¹³ 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.



В настоящее время ипилимумаб вместе с интерлейкином 2, ниволумабом и пембролизумабом зарегистрирован в США и Европе для лечения метастатической меланомы кожи

чаев ответ может реализоваться и после прогрессирования опухолевого процесса. При достижении общей выживаемости два-три года у больных есть вероятность дальше жить без прогрессирования заболевания.

Какие популяции пациентов будут получать преимущества от терапии ипилимумабом?

Данные рандомизированного исследования фазы III проде-

монстрировали, что ипилимумаб достоверно увеличивает общую выживаемость по сравнению с противоопухолевой вакциной у пациентов с нерезектабельной меланомой стадии III-IV³. Он был более эффективен и у пациентов со стадией M1, и у больных с метастазами в головном мозге, и у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ. Уровень ЛДГ в настоящее время изучается в качестве прогностического биомаркера ответа на терапию ипилимумабом и другими иммуноонкологическими препаратами.

Другое рандомизированное исследование фазы III показало преимущество в увеличении общей выживаемости при добавлении ипилимумаба к стандартной химиотерапии в первой линии⁴.

Таким образом, новые иммунологические препараты могут

быть эффективными у большого числа больных метастатической меланомой. Пока нет прогностических маркеров эффективности препаратов, восстанавливающих иммунный контроль. Но такие факторы, как скорость прогрессирования заболевания и уровень ЛДГ, способны влиять на эффективность терапии. Локализация метастазов и уровень экспрессии PD-L1 не являются факторами отбора для терапии, а мутационный статус и низкие дозы глюкокортикостероидов не влияют на эффективность лечения ипилимумабом.

В заключение Г.Ю. Харкевич отметила, что считает необходимым проведение проспективных исследований, направленных на поиск прогностических маркеров эффективности лечения.



К.м.н.
А.И. Семенова

Особенности профиля безопасности иммуноонкологических препаратов, их связь с механизмом действия

тельные явления (иоНЯ) напрямую связаны с введением препарата и обусловлены двумя важными составляющими – аутоиммунным воспалением, вызванным утратой толерантности Т-лимфоцитов к аутоантигенам, и инфильтрацией тканей активированными CD4+ и CD8+ клетками, продукцией воспалительных цитокинов¹⁴. Если рассматривать спектр токсичности ингибиторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1, он в целом схож для данных препаратов, хотя имеются и отличия. Более высокой токсичностью обладают ингибиторы CTLA-4, на фоне применения которых более чем в 20% случаев развиваются такие иоНЯ, как диарея, колит, кожная сыпь, зуд, лихорадка, озноб, в 3–20% случаев – гепатит, гипопизит, тиреоидит, надпочечниковая недоста-

точность, витилиго, очень редко (менее 2%) – эписклерит/увеит, панкреатит, нефрит, нейропатия, лимфаденопатия.

Обобщенные данные исследований CA184-004/CA184-022 и MDX010-20 фазы III продемонстрировали, что большинство иоНЯ возникает в фазе индукции ипилимумаба (первые 12 недель), часть из которых, например со стороны кожи или ЖКТ, разрешается к ее окончанию. Согласно анализу всех исследований фаз I и III + MDX010-20, фазы III (1498 пациентов с меланомой), наиболее часто среди всех нежелательных явлений на фоне терапии ипилимумабом встречались осложнения, связанные с препаратом. В большинстве своем они были легкой и умеренной степени (80–90% пациентов)¹⁵.

¹⁴ Weber J.S., Kudchadkar R.R., Gibney G.T. et al. Phase I/II trial of PD-1 antibody nivolumab with peptide vaccine in patients naive to or that failed ipilimumab // J. Clin. Oncol. 2013. Abstr. 9011.

¹⁵ Ibrahim R., Berman D., de Pril V.V. et al. Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma // J. Clin. Oncol. 2011. Abstr. 8583.



Сателлитный симпозиум компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Анализ частоты специфических проявлений показал, что наиболее часто НЯ отмечались со стороны кожи в виде сыпи (33,2%) и зуда (27,6%) и со стороны ЖКТ в виде диареи (37%) и колита (8%). Серьезные жизнеугрожающие НЯ, в частности перфорация толстой кишки или печеночная недостаточность, были слабо выражены и составляли менее 1%.

Разработаны эффективные способы устранения выраженных НЯ, которые предусматривают в первую очередь назначение глюкокортикостероидов (ГКС), симптоматической терапии. Терапия ГКС не уменьшает эффективность лечения ингибиторами CTLA-4.

А.И. Семенова привела алгоритмы лечения наиболее распространенных НЯ.

Диарея считается наиболее частым проявлением иоНЯ со стороны ЖКТ при терапии ипилимумабом и встречается в 27% случаев, но диарея 3–4-й степени тяжести имеет место лишь в 5% случаев¹⁶. В ряде случаев 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/колите 1-й степени тяжести – назначение симптоматической терапии, при 2-й степени – приостановление иммунотерапии и назначение инфузионной терапии, симптоматического лечения с последующим возобновлением иммунотерапии при разрешении симптомов; при 3–4-й степени тяжести – отмену иммунотерапии и назначение ГКС в дозе 1–2 мг/кг/сут с последующим снижением дозы или переводом на пероральный прием в эквивалентной дозе при стойком клиническом улучшении, эндоскопическое исследование и антибиотикопрофилактику.

При отсутствии ответа в течение трех – пяти дней следует рассмотреть возможность применения иммуносупрессантов, но инфликсимаб не должен использоваться при подозрении на перфорацию кишки и сепсис.

Гепатотоксичность также относится к иоНЯ, развивающимся на фоне ипилимумаба. Алгоритм коррекции иоНЯ со стороны печени включает: при гепатите 1-й степени (АСТ (аспартатаминотрансфераза)/АЛТ (аланинаминотрансфераза) ≤ 2,5 верхней границы нормы (ВГН), билирубин ≤ 1,5 ВГН) – продолжение иммунотерапии и мониторинг показателей; при гепатите 2-й степени (АСТ/АЛТ 2,5–5 ВГН, билирубин 1,5–3 ВГН) – приостановку иммунотерапии, проведение мониторинга и возобновление терапии при возвращении исходных показателей, а при сохранении или ухудшении симптомов – назначение ГКС перорально 0,5–1 мг/кг/сут. При гепатите 3–4-й степени (АСТ/АЛТ ≥ 5 ВГН, билирубин ≥ 3 ВГН) тактика сводится к отмене иммунотерапии, увеличению частоты мониторинга, внутривенному введению ГКС (1–2 мг/кг/сут). При неэффективности добавляют микофенолата мофетил 1 мг два раза в день.

Алгоритм ведения пациентов с НЯ со стороны кожных покровов предполагает: при 1–2-й степени поражения кожи (менее 30% площади поверхности кожи) – назначение симптоматического лечения на фоне продолжающейся иммунотерапии, если сохраняются симптомы более одной-двух недель – назначение ГКС перорально 0,5–1 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы в течение месяца и решение вопроса об антибиотикопрофилактике; при 3–4-й степени поражения (более 30% поверхности) – приостановление иммунотерапии и назначение ГКС

внутривенно (1–2 мг/кг/сут) с постепенным снижением дозы в течение месяца, антибиотикопрофилактику, возобновление иммунотерапии при снижении токсичности до 2-й степени или отмену иммунотерапии, если токсичность 4-й степени связана с ее приемом.

Алгоритм купирования иоНЯ со стороны эндокринной системы следующий. При бессимптомном повышении уровня тиреотропного гормона надо продолжить иммунотерапию, определить уровень свободного Т4, рассмотреть возможность консультации эндокринолога; при симптомной эндокринопатии – оценить эндокринную функцию, рассмотреть возможность сканирования гипофиза, приостановить иммунотерапию, назначить ГКС в высоких дозах внутривенно, гормонозаместительную терапию и возобновить иммунотерапию при разрешении симптомов; при подозрении на надпочечниковый криз – приостановить иммунотерапию, ввести стрессовую дозу ГКС с минералокортикоидной активностью внутривенно, назначить внутривенную инфузионную терапию и консультацию эндокринолога.

Большинство иоНЯ возникает в течение индукционной фазы терапии ипилимумабом. Согласно данным литературы, многие иоНЯ, например энтероколит, могут иметь волнообразное течение. Описаны даже случаи позднего возникновения иоНЯ (на 47-м месяце лечения). Терапия ГКС используется для купирования практически всех иоНЯ. Причем она может быть длительной, с постепенным снижением дозы.

Далее А.И. Семенова акцентировала внимание участников симпозиума на иоНЯ, обусловленных применением ингибиторов

Онкология

¹⁶ 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.



Ипилимумаб и ниволумаб – блокаторы двух важнейших иммунорегуляторных путей, ингибирующих активность Т-лимфоцитов. Путь CTLA-4 блокирует ипилимумаб, путь PD-1 – ниволумаб.

Это объясняет некоторые отличия в отношении аутоиммунной токсичности препаратов, которая у ниволумаба в два-три раза ниже, чем у ипилимумаба

PD-1/PD-L1¹⁷. Наиболее частыми НЯ (5–20% случаев) считаются диарея/колит, сыпь/зуд, слабость, гепатит, инфузионные реакции и эндокринопатии, а редкими (менее 5% случаев) – пневмониты. Данные исследования демонстрируют, что терапия ниволумабом обычно сопровождается такими осложнениями, как слабость (31,8%), сыпь (23,4%), диарея/колит (17,8%), кожный зуд (13,1%), и не приводит к значительному росту токсичности 3–4-й степени тяжести (22,4%)¹⁸. Количество пневмонитов разной степени тяжести на фоне применения ниволумаба составляет 0,9–3%.

Алгоритм коррекции иоНЯ со стороны легких на фоне терапии ниволумабом должен включать:

- ✓ при 1-й степени (только рентгенологические изменения) – решение вопроса о приостановке иммунотерапии, консультацию пульмонолога/инфекциониста с динамическим наблюдением и возобновлением терапии ниволумабом при улучшении состояния;
- ✓ 2-й степени (невыраженные симптомы, ухудшение состояния) – приостановку иммунотерапии с назначением преднизолона 1–2 мг/кг/сут, консультацию

пульмонолога/инфекциониста, бронхоскопию/биопсию легкого, динамическое наблюдение с оценкой состояния каждые один – три дня, постепенное уменьшение дозы ГКС, возобновление терапии ниволумабом, антибиотикопрфилактику;

- ✓ 3–4-й степени (выраженные симптомы, появление гипоксии, жизнеугрожающие состояния, госпитализация) – отмену иммунотерапии с ежедневным мониторингом, консультацию пульмонолога/инфекциониста, назначение преднизолона 1–2 мг/кг/сут, антибиотикопрфилактику, бронхоскопию/биопсию легких, динамическое наблюдение, при улучшении постепенное снижение дозы ГКС в течение месяца, при ухудшении – иммуносупрессивную терапию.

Как известно, ипилимумаб и ниволумаб блокируют два важнейших иммунорегуляторных пути, ингибирующих активность Т-лимфоцитов. Путь CTLA-4 блокирует ипилимумаб, путь PD-1 – ниволумаб. Это объясняет некоторые отличия в отношении аутоиммунной токсичности препаратов, которая у ниволумаба в два-три раза ниже, чем у ипилимумаба⁶.

Наряду с более высокой эффективностью и длительностью противоопухолевого ответа одновременное назначение комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» способствует более резкому повышению токсичности 3–4-й степени, чем последовательное назначение препаратов (53 против 18%). Впрочем, это вполне ожидаемо. Прекращение лечения вследствие токсичности выражается вполне приемлемыми цифрами: 29% – при комбинации препаратов, 5% – при монотерапии ниволумабом, 13% – при монотерапии ипилимумабом. Важно, что у 65,7% пациентов, прервавших терапию комбинацией «ниволумаб + ипили-

мумаб» из-за НЯ, сохранялся противоопухолевый ответ.

Завершая выступление, А.И. Семенова сформулировала следующие выводы.

Современная иммунотерапия ингибиторами CTLA-4 и PD-1/PD-L1 наряду с высокой эффективностью характеризуется особым спектром НЯ. Большинство НЯ ингибиторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1 обусловлены механизмом их действия и являются иммуноопосредованными. Профиль безопасности современных ингибиторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1 достаточно изучен, но требует тщательного мониторинга и проведения своевременных лечебно-профилактических мер.

Заключение

Результаты клинических исследований в области иммуноонкологии и реальная клиническая практика разрушают сложившееся представление об иммунотерапии как о малоэффективном методе лечения. Инновационные препараты, блокирующие вызываемую опухолью иммуносупрессию, – ипилимумаб и ниволумаб позволяют достигать быстрого и длительного противоопухолевого ответа со стороны большого числа пациентов с метастатической меланомой.

Терапия ипилимумабом и ниволумабом удовлетворительно переносится большинством больных и обладает значимой клинической эффективностью.

Внедрение ипилимумаба и ниволумаба в клиническую практику существенно расширяет возможности терапии распространенной либо метастатической меланомы кожи, увеличивая частоту объективных ответов, а также общую выживаемость пациентов при сохранении качества жизни. ☺

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.