



Эволюция иммунотерапии рака почки

Е.И. Борисова, Н.Н. Семенов, К.С. Лодыгина, С.Л. Гуторов

Адрес для переписки: Сергей Львович Гуторов, slgutorov@gmail.com

Демаскировка клеток при раке почки для реализации противоопухолевого иммунитета и восстановление механизма их программной гибели имеют высокий лечебный потенциал. Это новый и перспективный этап развития иммунотерапии, о чем свидетельствуют предварительные результаты эффективности применения анти-PD-1-антител. При метастатическом раке почки более интересной представляется их комбинация с ингибиторами тирозинкиназ и mTOR.

Ключевые слова: метастатический рак почки, анти-PD-1-антитела, ингибиторы тирозинкиназ, mTOR

В случае рака почки имеет место резистентность к традиционным цитостатикам. В то же время спонтанные регрессии (до 5%), отмечавшиеся при метастатическом раке почки, способствовали развитию идеи индукции лечебного эффекта за счет воздействия на иммунитет. Правда, идентифицировать больных по клиническим, иммунологическим и патоморфологическим признакам не удалось.

Первый и достаточно длительный этап (с 1980 по 2007 г.) охарактеризовался применением множества иммуномодуляторов, цитокинов, интерферонов и вакцин. Из них в клиническую практику вошли только интерферон-альфа (ИФН-альфа) и интерлейкин 2 (ИЛ-2). Оба препарата продемонстрировали ограниченную эффективность в общей популяции. Так, при диссеминированном раке почки

объективный эффект самостоятельного применения ИФН-альфа и ИЛ-2 не превышал 15%. Медианы длительности эффекта и общей выживаемости достигали шести и 15 месяцев соответственно.

Из-за отсутствия мишеней для проводимой терапии были определены группы прогноза, основанные на клинических характеристиках, разработанных в MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна – Кеттеринга). Действительно, в группе больных с благоприятным прогнозом частота объективного эффекта достигала 20%, медиана продолжительности жизни – 20 месяцев [1]. Результаты дальнейших исследований канцерогенеза светлоклеточного рака почки позволили установить роль гена VHL и его влияние на транскрипционный фактор, индуцируемый гипокси-

ей (hypoxia inducible factor, HIF-1a и HIF-2a). Повышение уровня последнего в клетке стимулирует синтез факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), тромбоцитарного и инсулиноподобного факторов роста, тирозинкиназных рецепторов к факторам роста, влияющим на развитие неоангиогенеза, апоптоза и пролиферативную активность клеток опухоли. Эти факторы роста, в том числе сигнальный белок mTOR, и стали потенциальными мишенями лекарственного воздействия.

Второй этап лекарственной терапии метастатического рака почки (с 2007 г.) ознаменовался разработкой и внедрением антиангиогенных препаратов. К ним относятся моноклональные антитела к VEGF (бевацизумаб) и мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб и др.). Интересно, что основные эффекты интерферона также связаны с антиангиогенной активностью.

Подавление ангиогенеза с помощью ингибиторов тирозинкиназ позволило значительно улучшить результаты лечения. Эффективность таргетных препаратов в первой линии составила 26–48%, выживаемость без прогрессирования – около 14,5 месяца. Общая выживаемость превысила два года [2]. Тем не менее предикторы их рационального применения до сих пор не установлены.

В последнее время накоплены новые данные о механизмах про-



тивоопухолевого иммунитета. Перспективными представляются методики иммунотерапии, направленные на демаскировку опухолевых клеток для реализации противоопухолевого иммунитета. Наибольший интерес вызывает белок программируемой смерти PD-1 – член семейства рецепторов CD28, включающих также CTLA-4, ICOS и BTLA, экспрессируемые активированными В-, Т-лимфоцитами и миелоидными клетками [3]. PD-1 (CD279) является трансмембранным белком I типа, относится к суперсемейству иммуноглобулинов. К нему существуют два лиганда: PD-L1 и PD-L2 [4, 5].

Например, при нормальной беременности комплекс PD-1/PD-L1 формируется для защиты плода от иммунного воздействия. В случае опухолей лиганды PD-L1 экспрессируются на опухолевых клетках, а PD-1 – на Т-лимфоцитах.

Установлено, что сигналы, проводимые через комплекс PD-1/PD-L1, уменьшают пролиферацию CD8+ Т-клеток в лимфатических узлах. Помимо этого степень накопления антигенспецифических Т-клеток в лимфатических узлах контролируется за счет индукции в них апоптоза [6], подавления продукции ИЛ-2 и пролиферации Т-клеток. Сигнал от рецептора PD-1 ослабляет увеличение фосфорилирования, необходимого для активации факторов транскрипции ядерного фактора каппа В (nuclear factor каппа В, NF-κB) и AP-1, и продукции ИЛ-2. В целом как PD-1, так и комплекс PD-1/PD-L1 замедляют или блокируют иммунный ответ, в том числе противоопухолевый.

Высокие уровни экспрессии PD-L1 отмечались в 24–37% случаев светлоклеточного рака почки, что ассоциировалось с более агрессивным течением болезни и неблагоприятным прогнозом. В частности, гиперэкспрессия PD-L1 предопределяла более низкую выживаемость после нефрэктомии в сравнении с ее отсутствием. Пятилетняя выживаемость составила 42 против 83%, а десятилетняя – 37 против 77% [7].

Столь выраженная связь выживаемости с гиперэкспрессией PD-L1, ограждающей опухоль от иммунного ответа, определила новые цели лекарственного воздействия. Привлекательной была идея замещения PD-L1 за счет конкурентного связывания препарата с PD-1. Его ингибирование должно было способствовать реализации иммунного противоопухолевого эффекта. Появление новых препаратов и новых мишеней для них позволяет говорить о начале третьего этапа лекарственной терапии метастатического рака почки. На основании накопленных данных было создано полностью гуманизованное моноклональное антитело – блокатор рецептора PD-1 ниволумаб (nivolumab, BMS-936558) с высокой аффинностью к PD-1. Отсутствие существенной перекрестной реактивности с CD28, CTLA-4 или ICOS человека позволяло существенно активировать противоопухолевый ответ. Было показано, что применение анти-PD-1-антител в смешанной культуре модулирует иммунные реакции, в частности приводит к увеличению пролиферации Т-клеток, секреции ИЛ-2 и продукции ИФН-гамма.

Первые результаты клинического применения ниволумаба оказались впечатляющими. По данным исследования первой фазы, у 34 ранее предлеченных больных метастатическим раком почки ниволумаб при самостоятельном применении индуцировал объективный эффект у 29% и стабилизацию болезни на срок ≥ 24 недель у 27%. Частота побочных эффектов 3–4-й степени составила 12%, включая гипофосфатемия (6%), повышение аланинаминотрансферазы (3%) и кашель (3%) [8].

Поиску рационального варианта дозирования ниволумаба при метастатическом раке почки было посвящено исследование CheckMate-010, в ходе которого изучали три режима введения ниволумаба – в дозе 0,3, 2 и 10 мг/кг внутривенно каждые три недели. Больные имели неблагоприятный прогноз: из 168 включенных 70%

ранее получили две линии лечения и более, в том числе ингибиторы тирозинкиназы (98%), ингибиторы mTOR (38%) и иммунотерапию (24%). 25% имели плохой прогноз по критериям MSKCC.

Не установлено достоверного влияния дозы на эффективность лечения. Частота эффекта составила 20, 22 и 20% соответственно, выживаемость без прогрессирования – 2,7, 4,0 и 4,2 месяца, разница была статистически недостоверна. Одногодичная выживаемость составила 63, 72 и 70% соответственно. Эффект сохранялся длительно, по предварительным данным свыше 16 месяцев. Были достигнуты очень высокие для данной категории больных значения медиан общей выживаемости: 18,2, 25,5 и 24,7 месяца соответственно в зависимости от режима дозирования.

Основными побочными эффектами ниволумаба были слабость, сыпь, диарея, зуд. Выраженные побочные эффекты (3-й и 4-й степени) имели место у 15% больных. Из опасных осложнений следует отметить интерстициальную пневмонию, механизм возникновения которой до конца не изучен. Хотя у нескольких пациентов это осложнение было жизнеугрожающим, при своевременном назначении глюкокортикостероидов симптомы данного заболевания регрессируют. Частота развития и выраженность побочных эффектов лечения не коррелировали с дозой препарата [9]. На основании предварительных данных рациональной представляется доза ниволумаба 2 мг/кг внутривенно один раз в три недели.

К новому поколению препаратов иммунотерапии можно отнести и ипилимумаб, продемонстрировавший эффективность при меланоме. Ипилимумаб (BMS-734016, MDX010, MDX-CTLA4) – полностью человеческий моноклональный иммуноглобулин G1κ, специфически связывающийся с CTLA-4 (CD152), который экспрессируется рядом активированных Т-клеток. CTLA-4 – негативный регулятор Т-клеточной активации. Ипилимумаб связывается с CTLA-4 и препятствует его



взаимодействию с лигандами на антигенсодержащих клетках. Предполагаемый механизм действия ипилимумаба – потенцирование Т-клеток и медиация противоопухолевого иммунного ответа.

Обнадеживающие результаты были получены в исследовании II фазы монотерапии ипилимумабом при метастатическом раке почки, в том числе у больных, имевших прогрессирование на фоне лечения ИЛ-2 [10]. Основные побочные эффекты были связаны с иммунозависимой токсичностью, обусловленной механизмом действия препарата. Выявлена связь между развитием осложнений и значительным улучшением общей выживаемости.

Обнадеживающие результаты ранних фаз инициировали более широкие исследования ниволумаба как при самостоятельном применении, так и в комбинациях с антиангиогенными препаратами

(бевацизумабом, сунитинибом, пазопанибом) и ипилимумабом.

В ходе исследования CheckMate-016 (фаза 1b) изучали безопасность и переносимость двух режимов дозирования ниволумаба – 3 и 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 и 3 мг/кг у больных метастатическим раком почки в различных линиях лечения (77% из них были ранее предлечены) [11]. После проведения четырех курсов индукции, при отсутствии прогрессирования, больные получали поддерживающую терапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг. Установлено, что более высокие дозы ипилимумаба ассоциированы с худшей переносимостью режима лечения. Судить об эффективности преждевременно, однако объективный эффект был достигнут у 43 и 48% больных, стабилизация болезни – у 24 и 35%; шестимесячная выживаемость без признаков прогрессирования –

у 65 и 64% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,1 и 9,5 месяца соответственно.

Кроме того, в настоящее время проводится рандомизированное исследование III фазы сравнительной эффективности ниволумаба с ингибитором mTOR – эверолимусом у больных при прогрессировании на фоне антиангиогенной терапии.

Особый интерес представляет оценка предиктивной роли потенциального маркера эффективности PD-L1 [12]. Первые результаты исследований, включавших в основном больных меланомой, показали, что уровень экспрессии PD-L1 может служить предиктором ответа на ниволумаб. Однако необходимы дальнейшие более широкие исследования в этой области.

Инициирован также ряд исследований I и II фазы других препаратов, влияющих на сигнальный

2014

■ 2-3 октября, Екатеринбург II Съезд терапевтов Уральского федерального округа
www.ural.rnmot.ru

■ 12-14 ноября, Москва IX Национальный конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru

2015

■ 27-28 февраля, Рязань XVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 13-14 марта, Пятигорск XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 2-3 апреля, Пермь XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 16-17 апреля, Нижний Новгород III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

■ 28-29 мая, Барнаул XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

■ 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо X Национальный конгресс терапевтов

■ 14-16 октября, Москва 14th European Congress of Internal Medicine

■ 26-27 ноября, Ростов-на-Дону IV Съезд терапевтов Южного федерального округа

165 лет

со дня рождения
В.П. Образцова

140 лет

со дня рождения
М.П. Кончаловского

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:
117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: rnmot@rnmot.ru
www.congress.rnmot.ru

Технический секретариат:
ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru





путь PD-1/PD-L1 (AMP-224, CT-011, MPDL3280A, MK-3475).

Таким образом, демаскировка клеток при раке почки для реализации противоопухолевого иммунитета и восстановление механизма их программной гибели – новый и перспективный этап развития иммунотерапии. Это подтверждают предварительные результаты эффективности применения анти-PD-1-антител. Помимо самостоятельного применения при метастатическом раке почки более интересной представляется их

комбинация с ингибиторами тирозинкиназ и mTOR. Возможно, наиболее перспективно применение анти-PD-1-антител в первой линии терапии.

Выявление факторов, влияющих на чувствительность опухоли к иммунному ответу, и создание на этой основе эффективных препаратов (ниволумаба и ипилимумаба) позволят говорить о реализации специфической иммунотерапии при раке почки. Актуальной проблемой остается определение групп больных, имеющих максимальные

шансы для реализации лечебного эффекта. Этому должна способствовать оценка предиктивной роли концентрации PD-L1 и, возможно, других маркеров.

Вероятно, демаскировка опухоли является универсальным механизмом реализации противоопухолевого иммунитета не только при раке почки. Более 30 исследований в настоящее время проводятся при меланоме, немелкоклеточном раке легкого, раке предстательной железы, колоректальном раке и др. ☺

Литература

1. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 1. P. 289–296.
2. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 22. P. 3584–3590.
3. Bennett F., Luxenberg D., Ling V. et al. Program death-1 engagement upon TCR activation has distinct effects on costimulation and cytokine-driven proliferation: attenuation of ICOS, IL-4, and IL-21, but not CD28, IL-7, and IL-15 responses // *J. Immunol.* 2003. Vol. 170. № 2. P. 711–718.
4. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y. et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. № 7. P. 1027–1034.
5. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation // *Nat. Immunol.* 2001. Vol. 2. № 3. P. 261–268.
6. Chemnitz J.M., Parry R.V., Nichols K.E. et al. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. № 2. P. 945–954.
7. Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 7. P. 3381–3385.
8. McDermott D.F., Drake C.G., Sznol M. et al. Clinical activity and safety of anti-PD-1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with previously treated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *J. Clin. Oncol.* 2012. Abstr. 4505.
9. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): results of a randomized, dose-ranging phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 2014. Abstr. 5009.
10. Yang J.C., Hughes M., Kammula U. et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis // *J. Immunother.* 2007. Vol. 30. № 8. P. 825–830.
11. Hammers H.J., Plimack E.R., Infante J.R. et al. Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *J. Clin. Oncol.* 2014. Abstr. 4504.
12. Motzer R.J., Bono P., Hudes G.R. et al. A phase III comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus everolimus in patients (pts) with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) previously treated with antiangiogenic therapy // *J. Clin. Oncol.* 2013. Abstr. TPS4592.

Evolution of Kidney Cancer Immunotherapy

Ye.I. Borisova, N.N. Semyonov, K.S. Lodygina, S.L. Gutorov

Russian Oncology Scientific Center named after N.N. Blokhin

Contact person: Sergey Lvovich Gutorov, slgutorov@gmail.com

Unmasking of kidney cancer cells necessary for development of anti-cancer immunity and restoration of their programmed cell death has a high curative potential. Such approach of the immunotherapy is considered as novel and promising as supported by preliminary results of efficacy study with anti-PD-1 antibodies. In case of metastatic kidney cancer, it is considered more relevant to use a combination of anti-PD-1 antibodies together with inhibitors of tyrosine kinase and mTOR.

Key words: metastatic kidney cancer, anti-PD-1 antibodies, tyrosine kinase inhibitors, mTOR

ОНКОЛОГИЯ