

ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ



М.Н. Кукушкина, С.И. Коровин,
С.Н. Кукушкина, А.Ю. Паливец,
В.В. Остафийчук, А.Г. Дедков

Адрес:

Кукушкина Мария Николаевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: +38 (044) 257-87-41
E-mail: kukushkina_07@mail.ru

14

Прорыв в иммунотерапии злокачественных опухолей, произошедший в последние годы, связан с пониманием механизмов взаимодействия между опухолью и иммунной системой, особенностей Т-клеточной регуляции и с созданием препаратов, избирательно действующих на компоненты этого процесса. Одним из наиболее перспективных в аспекте применения иммунотерапии онкологических заболеваний является меланома кожи, что обусловлено высокой иммуногенностью опухоли и мутационной нагрузкой.

Согласно современным представлениям, для развития противоопухолевого иммунного ответа, приводящего к уничтожению опухолевых клеток, должна произойти серия последовательных событий, которые получили название «цикл рак — иммунитет» (cancer — immunity cycle) [1]. Он состоит из 7 этапов и включает в себя:

1. Выброс опухолевых антигенов и их захват дендритными клетками для последующего процессинга. На этом этапе для развития специфического противоопухолевого Т-клеточного иммунного ответа и во избежание формирования периферической толерантности к опухолевым антигенам необходим ряд сигналов, таких как провоспалительные цитокины, факторы, высвобождающиеся при гибели опухолевых клеток или микрофлоры кишечника.

2. Презентация опухолевых антигенов с участием молекул главного комплекса гистосовместимости I и II класса дендритными клетками Т-лимфоцитам.

3. Праймирование и активация эффекторного Т-клеточного иммунного ответа против опухолеспецифических антигенов, распознаваемых как чужеродные или к которым сформировалась неполная толерантность.

4. Перемещение активированных эффекторных Т-лимфоцитов к очагу опухолевого роста.

5. Инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами.

6. Специфическое распознавание и связывание Т-лимфоцитами опухолевых клеток, происходящие путем взаимодействия Т-клеточного рецептора и соответствующего опухолевого антигена, встроенного в молекулу главного комплекса гистосовместимости I класса.

7. Киллинг опухолевых клеток, приводящий к выбросу новых опухолеассоциированных антигенов, то есть к 1-му этапу и, как следствие, к усилению ответа в последующих циклах (рис. 1).

Для активации Т-клеток необходимо: 1) распознавание антигена (в том числе опухолевого), представляемого антигенпрезентирующими клетками (АПК), Т-клеточным рецептором; 2) связывание рецепторов костимуляции (CD28), экспрессируемых на Т-лимфоцитах, с активирующими их B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86) костимулирующими молекулами АПК.

Конкурентная активация Т-клеточного рецептора и CD28 приводит к индукции сигналов в ядре Т-клетки и ее активации.

Инактивация Т-клеток, предотвращающая развитие аутоиммунных процессов, также осуществляется 2 путями:

- экспрессией CTLA-4 (антигена цитотоксического Т-лимфоцита 4) рецепторов на поверхности Т-клеток после их активации, которые связываются с B7 на АПК, подавляя таким образом сигналы к ядру Т-клеток;
- экспрессией PD-1 (рецептора программируемой клеточной гибели 1) на поверхности Т-клетки, которые затем связываются с лигандами PD-L1 или PD-L2 в опухолевой ткани (как на иммунокомпетентных, так и опухолевых клетках) [2].

Таким образом, CTLA-4 играет важную роль в ранней фазе иммунного ответа, реализующейся в периферических иммунных органах (лимфатических узлах и селезенке), в то время как PD-1 приобретает свое значение в поздней фазе, которая развивается непосредственно в периферических тканях, включая опухоль (рис. 2).

Подавление CTLA-4, либо PD-1, либо PD-L1 приводит к стимуляции противоопухолевого иммунного ответа. Это явление получило название «блокада контрольных точек» (checkpoint blockade), а препараты, подавляющие вышеуказанные рецепторы и лиганды, — «ингибиторы контрольных точек».

Ключевые слова: меланома кожи, иммунотерапия, анти-CTLA-4, анти-PD-1, онколитическая виротерапия.

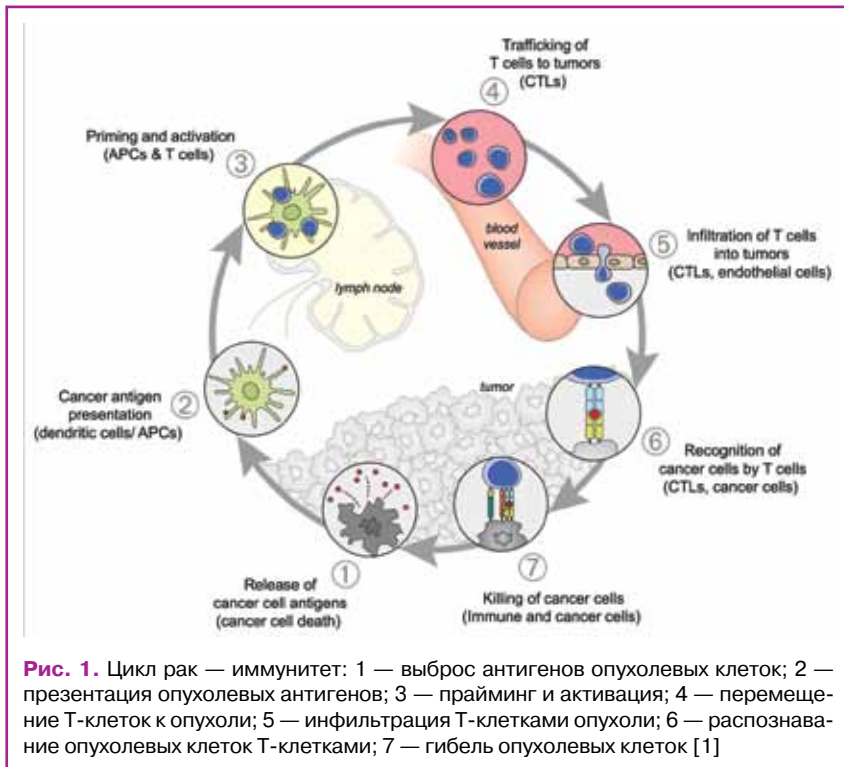


Рис. 1. Цикл рак — иммунитет: 1 — выброс антигенов опухолевых клеток; 2 — презентация опухолевых антигенов; 3 — прайминг и активация; 4 — перемещение Т-клеток к опухоли; 5 — инфильтрация Т-клетками опухоли; 6 — распознавание опухолевых клеток Т-клетками; 7 — гибель опухолевых клеток [1]

исследования III фазы MDX010-20, в котором пациенты были рандомизированы в 3 группы: одна из них получала ипилимумаб по 3 мг/кг внутривенно каждые 3 нед 4 раза, вторая — пептидную вакцину gp100, третья — оба препарата. Объективный ответ отмечен в группе ипилимумаба у 10,9% больных, в группе вакцины — у 1,5% пациентов и в группе, получавшей оба препарата, — у 5,7%. Однолетняя общая выживаемость (ОВ) составила 45,6; 25,3 и 43,6%, а 2-летняя ОВ — 23,5; 13,7 и 21,6% соответственно. При этом у части больных констатирована псевдопрогрессия заболевания на фоне терапии ипилимумабом с последующей регрессией опухолевых очагов [5].

У 60% пациентов, получавших терапию ипилимумабом, отмечены иммуноопосредованные побочные явления, при этом у 10–15% больных они достигали III–IV степени. Чаще всего развивались поражения кожи, желудочно-кишечного тракта и эндокринных органов. Для их купирования требовалось применение кортикостероидов, реже — инфликсимаба (моноклональное антитело к фактору некроза опухоли α), что, однако, не препятствовало развитию противоопухолевого ответа. В процессе лечения

Одним из наиболее перспективных для иммунотерапевтического воздействия онкологических заболеваний является меланома кожи (МК), что обусловлено высокой иммуногенностью опухоли. Подтверждением тому является высокая частота спонтанных регрессий меланомы; возникновение паранеопластической депигментации, ассоциированной с продолжительным течением метастатического процесса; развитием витилиго на фоне иммунотерапии; наличием в гистологических препаратах удаленных диспластических невусов и первичной меланомы лимфоидной инфильтрации; данные иммунологических исследований свидетельствуют о существовании гуморального и клеточного иммунитета против аутологичной меланомы [3]. Кроме того, МК, наряду с немелкоклеточным раком легкого, характеризуется высокой мутационной нагрузкой, что обуславливает продукцию большего числа неоантигенов, а это, в свою очередь, усиливает иммунный ответ (рис. 3) [4].

АНТИ-CTLA-4

Первым ингибитором контрольных точек, зарегистрированным для лечения генерализованной МК, стал ипилимумаб, представляющий собой человеческое анти-CTLA-4 моноклональное антитело IgG1 изотипа, которое подавляет взаимодействие CTLA-4 с молекулами B7.1 и B7.2. Препарат одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug

Administration — FDA) для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы в 2011 г. на основании

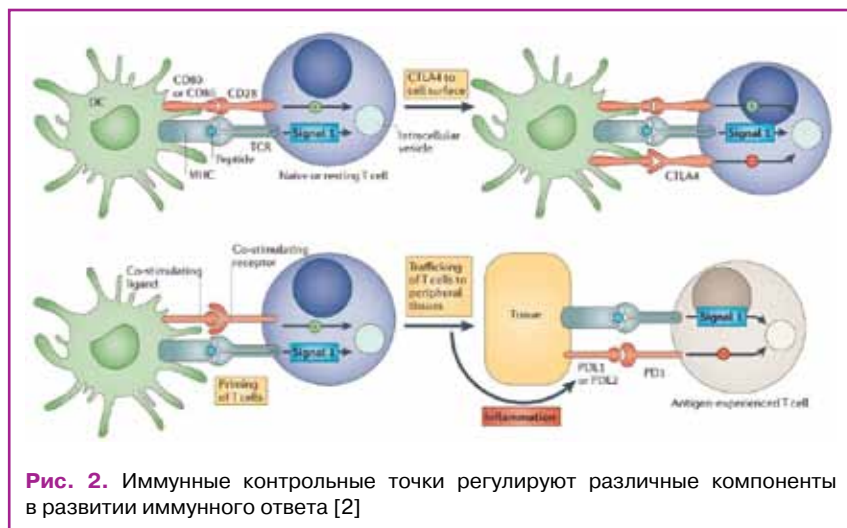


Рис. 2. Иммунные контрольные точки регулируют различные компоненты в развитии иммунного ответа [2]

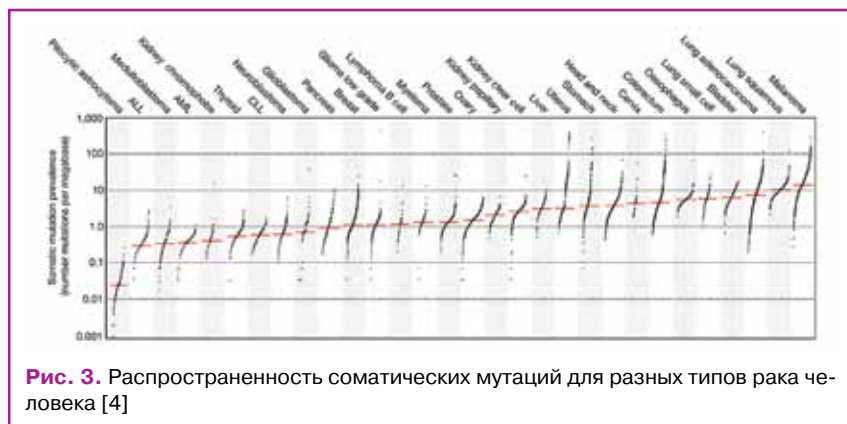


Рис. 3. Распространенность соматических мутаций для разных типов рака человека [4]

отмечена четкая корреляция между возникновением иммуноопосредованных побочных явлений и ответом опухоли на проводимую терапию.

Объединенный анализ долгосрочных результатов выживаемости в исследованиях ипилимумаба II и III фазы, включавший 1861 больного, показал, что медиана ОВ составила 11,4 мес, а 3-летняя выживаемость — 22%. При этом после 3 лет на кривой выживаемости начинается плато, которое сохраняется в течение последующих 10 лет (рис. 4) [6].

Данный вид лечения оказался эффективным и при метастазах меланомы в головной мозг: 1- и 2-летняя выживаемость пациентов с асимптоматическими метастазами составила 31 и 26% соответственно, а с симптоматическими — 19 и 10% соответственно [7].

Представляют интерес данные о повторном применении ипилимумаба при генерализованной МК. Среди 855 пациентов, включенных в исследование EAP, у 51 (6,0%) отмечена прогрессия заболевания после предшествующей стабилизации либо регрессии. После повторной терапии ипилимумабом у 6 (12,8%) из них развилась частичная регрессия, а у 19 (40,8%) отмечена стабилизация заболевания [8].

В 2015 г. ипилимумаб был одобрен FDA в качестве адъювантной терапии МК III стадии после выполнения радикальной регионарной лимфодиссекции. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы EORTC 18071 медиана безрецидивной выживаемости больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах, получавших ипилимумаб после лимфодиссекции, составила 26,1 мес, а пациентов, применявших плацебо, — 17,1 мес [9]. Спустя год были опубликованы результаты 5-летней общей и безрецидивной выживаемости. Пятилетняя ОВ в группе ипилимумаба

составила 65,4%, а в группе плацебо — 54,4%; 5-летняя безрецидивная выживаемость — 40,8 и 30,3% соответственно [10]. Следует отметить, что на сегодня ипилимумаб является единственным ингибитором контрольных иммунных точек, разрешенным к применению в адъювантном режиме.

АНТИ-PD-1

В 2014 г. для лечения генерализованной МК зарегистрированы препараты, направленные на увеличение противоопухолевого Т-клеточного ответа на опухолеспецифическом уровне путем блокирования взаимодействия PD-1 с PD-L1 и PD-L2, а также предотвращения Т-клеточной инактивации.

Первым анти-PD-1 препаратом, получившим одобрение FDA в сентябре 2014 г., стал пембролизумаб, представляющий собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 изотипа.

В открытом мультикогортное исследование Ib фазы KEYNOTE-001 было включено 655 больных МК, как леченных ипилимумабом, так и наивных. В частности, в одной из рандомизированных когорт исследования участвовали 173 пациента с генерализованной МК с прогрессией заболевания после лечения ипилимумабом. Пациенты получали пембролизумаб в дозе 2 мг/кг либо 10 мг/кг каждые 3 нед. Первичной конечной точкой исследования был объективный ответ, который составил 26% в обеих группах, при этом у 70% больных отмечено уменьшение размеров целевых очагов поражения (рис. 5). Однолетняя выживаемость без прогрессии в обеих группах составила 57%. Наиболее распространенными проявлениями токсичности при дозе 2 мг/кг либо 10 мг/кг были: утомляемость (33 и 37% соответственно), зуд (26 и 19% соответственно) и сыпь (18% в обеих группах) [11, 12].

В 2016 г. опубликованы обновленные результаты исследования KEYNOTE-001, медиана наблюдения в котором составила 21 мес [13]. Показано, что применение пембролизумаба вызывает объективный ответ у 33% больных, 12-месячная выживаемость без прогрессии составляет 35%, а медиана ОВ — 23 мес. У ранее нелеченных пациентов эти показатели несколько лучше и составляют 45%, 52% и 31 мес соответственно. Полная и частичная регрессия опухоли у больных, не леченных ипилимумабом, составляет 39%, в то время как ответ у пациентов, получавших данную терапию, — 29%. Тем не менее, авторы не считают, что предшествующую терапию ипилимумабом можно рассматривать в качестве предиктора ответа на пембролизумаб, и полагают, что наибольшее значение имеет размер опухоли в начале лечения, что подтверждается данными аналогичных исследований [14].

Терапия пембролизумабом, как и лечение ипилимумабом, характеризуется формированием плато кривой выживаемости после 3 лет наблюдения. Многообещающим фактором являются данные, что у 59 (97%) из 61 пациента, получавших пембролизумаб в исследовании KEYNOTE-001 и достигших полной регрессии опухоли, результат сохранился и после прекращения терапии.

В исследовании KEYNOTE-002 изучали эффективность терапии пембролизумабом в дозах 2 мг/кг или 10 мг/кг по сравнению с химиотерапией у больных генерализованной МК с прогрессией опухолевого процесса после лечения ипилимумабом и ингибиторами *BRAF*-мутации (у больных с положительной *BRAF*-мутацией). Объективный ответ составил 21 и 25% в группах, получавших пембролизумаб в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг соот-

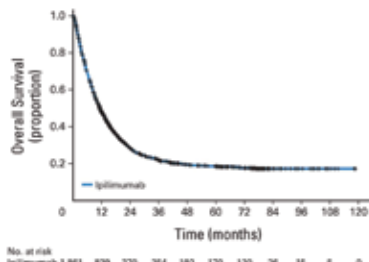


Рис. 4. Первичный анализ объединенных данных ОВ больных из 10 проспективных и 2 ретроспективных наблюдательных исследований по ипилимумабу при метастатической меланоме (n=1,861). Медиана ОВ составила 11,4 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 10,7–12,1 мес) с 3-летней выживаемостью 22% (95% ДИ 20–24%) [6]

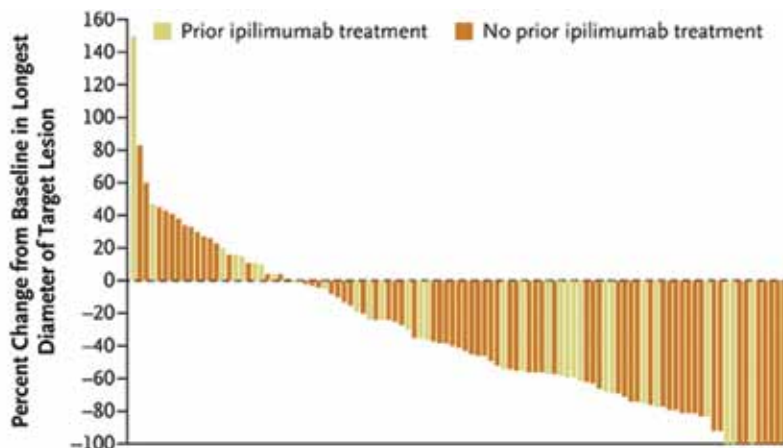


Рис. 5. Лучший объективный ответ, достигнутый у пациентов, получавших пембролизумаб в исследовании KEYNOTE-001 [12]

ответственно, в то время как в группе химиотерапии — 4%. Шестимесячная выживаемость без прогрессии составила 34; 38 и 16% соответственно. Таким образом, доказано преимущество применения пембролизумаба перед химиотерапией после неудачного лечения ипилимумабом.

Как и в предыдущем исследовании, наиболее распространенными проявлениями токсичности в группе пембролизумаба были утомляемость, зуд и сыпь в отличие от группы химиотерапии, где преобладали утомляемость, тошнота, рвота, анемия и алопеция. Токсичность III–IV степени отмечена у 26% пациентов, получавших химиотерапию, и у 11 и 14% больных, применявших пембролизумаб в дозах 2 и 10 мг/кг соответственно [15].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования III фазы KEYNOTE-006, в котором больных рандомизировали в три группы в соотношении 1:1:1. Две из них получали пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 или 3 нед, а третья — ипилимумаб в дозе 3 мг/кг каждые 3 нед, 4 введения. Первичными конечными точками исследования были выживаемость без прогрессии и ОВ. Шестимесячная выживаемость без прогрессии в группах пембролизумаба была практически одинаковой и составила 47,3 и 46,4%, а в группе ипилимумаба — 25,6%. При этом преимущество пембролизумаба над ипилимумабом отмечено независимо от экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. Однолетняя ОВ составила 74,1% при приеме пембролизумаба каждые 2 нед, 68,4% — при применении пембролизумаба каждые 3 нед и 58,2% — при приеме ипилимумаба (рис. 6). Объективный ответ отмечен в 33,7; 32,9 и 11,9% случаев соответственно, продолжаясь у подавляющего большинства пациентов (89,4; 96,7 и 87,9% соответственно) при медиане наблюдения 7,9 мес. Нежелательные явления III–V степени чаще регистрировали в группе ипилимумаба (19,9%), чем в группах пембролизумаба (13,3 и 10,1%) [16].

Другим анти-PD-1 моноклональным антителом является ниволумаб. В исследовании препарата I фазы принимали участие 107 больных генерализованной МК, из которых 25% получили 3 и более линии предшествующей системной терапии. Лечение назначали в дозах 0,1–10 мг/кг в виде инфузий каждые 2 нед в 8-недельном цикле. Частота объективного ответа в целом составила 31%, а у больных, получавших 3 мг/кг, — 41%. Примерно в 5% случаев развилась псевдопрогрессия заболевания, обусловленная инфильтрацией опухолевых очагов Т-лимфоцитами и натуральными киллерами. Примечательно, что у ряда больных (12 из 17),

у которых лечение было прекращено по причинам, отличным от прогрессии заболевания, продолжалась регрессия опухоли даже после прекращения терапии. Медиана выживаемости без прогрессии составила 3,7 мес (9,7 мес при дозе 3 мг/кг), медиана продолжительности ответа — 24 мес (17,3 мес при дозе 3 мг/кг), а медиана ОВ — 16,8 мес (20,3 мес при дозе 3 мг/кг) [17].

Токсические явления отмечены у 82% больных и включали в себя усталость, сыпь, зуд и диарею. У 21% пациентов развилась токсичность III–IV степени в виде лимфопении, усталости, тошноты, диареи и анемии. Не выявлено четкой зависимости между дозой препарата и его токсичностью, однако доза 3 мг/кг была выбрана как наиболее эффективная для исследования III фазы по сравнению ниволумаба и дакарбазина в качестве первой линии терапии [18].

Одним из перспективных направлений иммунотерапии является использование комбинации анти-PD1 и анти-CTLA-4, что подтверждено данными исследования CheckMate 067, в котором пациентов рандомизировали на 3 группы: одна из них получала комбинацию ниволумаба и ипилимумаба, другая — ниволумаб и третья — ипилимумаб. Наиболее эффективным оказалось применение комбинации ниволумаба и ипилимумаба: при их одновременном использовании регрессия опухоли ≥80% зафиксирована у 40% больных, при этом в 17% случаев отмечена полная регрессия; медиана выживаемости без прогрессии составила 11,5 мес в группе ниволумаба и ипилимумаба, 6,9 мес — в группе ниволумаба и 2,9 мес — в группе ипилимумаба (рис. 7).

В то же время нежелательные явления при одновременном назначении препаратов развивались раньше и про-

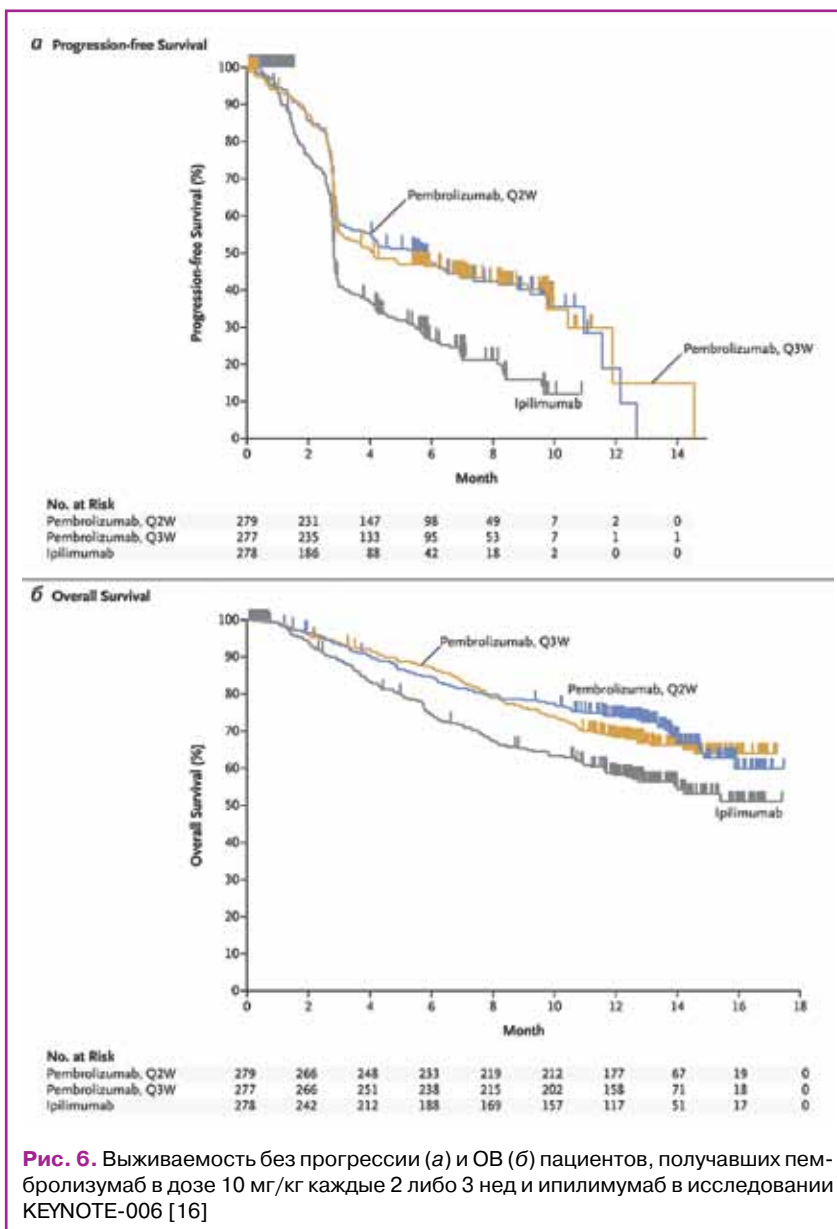


Рис. 6. Выживаемость без прогрессии (а) и ОВ (б) пациентов, получавших пембролизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 либо 3 нед и ипилимумаб в исследовании KEYNOTE-006 [16]

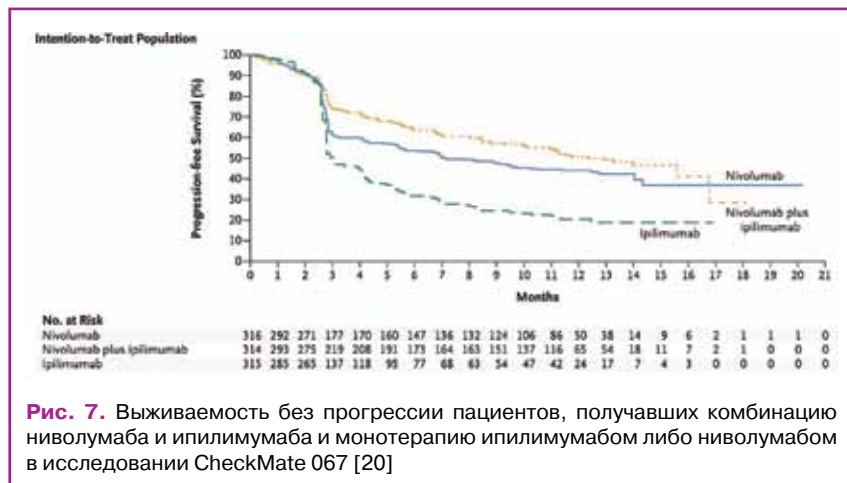


Рис. 7. Выживаемость без прогрессии пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба и монотерапию ипилимумабом либо ниволумабом в исследовании CheckMate 067 [20]

Несмотря на то что новые иммунотерапевтические препараты продемонстрировали свое преимущество перед химиотерапией, результаты лечения больных генерализованной МК далеки от удовлетворительных. В связи с этим вполне естественно являются попытки комбинации иммунотерапевтических препаратов, МАРК-ингибиторов (ингибиторы митоген-активированного протеинкиназного пути) и химиотерапевтических препаратов.

Первое исследование по изучению комбинации BRAF-ингибитора вемурафениба и ипилимумаба было досрочно прекращено из-за гепатотоксичности, характерной для обоих препаратов при использовании в монорежиме, однако продолжается исследование комбинации дабрафениба с/без траметиниба и ипилимумаба [25].

Ряд исследований направлено на изучение комбинации ипилимумаба с различными химиопрепаратами. В исследовании CA184024 больных генерализованной МК рандомизировали в 2 группы: одна из них получала ипилимумаб и дакарбазин, другая — дакарбазин и плацебо. Показатель общей 3-летней выживаемости в первой группе составил 20,8%, во второй — 12,2% [26].

ОНКОЛИТИЧЕСКАЯ ВИРОТЕРАПИЯ

В 2015 г. зарегистрирован первый онколитический виропрепа-

текали тяжелее. Различные проявления токсичности зафиксированы у 98% пациентов, III–IV степени — у 53%, в 20% случаев требовали прекращения лечения [19, 20].

Примечательно, что при низкой экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани, определяемой как <5%, выявлено явное преимущество комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом над монотерапией как ниволумабом, так и ипилимумабом (медиана выживаемости без прогрессии — 11,2 и 5,3 мес), в то время как при высокой экспрессии (>=5%) эффективность комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом не отличалась от монотерапии ниволумабом (медиана выживаемости без прогрессии — 14 мес) (рис. 8) [20].

На вопрос о последовательности применения анти-PD1 и анти-CTLA-4 ответил исследование CheckMate 064, в котором продемонстрировано, что назначение ниволумаба с последующей терапией ипилимумабом повышает 12-месячную выживаемость пациентов до 76%, в то время как применение ипилимумаба с дальнейшим лечением ниволумабом — до 54% [21].

В исследовании, посвященном эффективности ниволумаба при солидных опухолях, показано, что отсутствие экспрессии PD-L1 ассоциируется с отсутствием объективного ответа на проводимое лечение. В частности, ни у одного из 17 больных с отрицательной экспрессией PD-L1 не отмечено признаков регрессии заболевания, в то время как у 9 из 25 пациентов, имевших положительную экспрессию, развилась регрессия [22]. В последующих работах показано, что пациенты с генерализованной МК могут отвечать на лечение анти-PD1 и анти-PD-L1, несмотря на отсутствие экспрессии PD-L1, однако объективный ответ в подобных случаях развивается реже [23].

Еще одной точкой приложения для иммунотерапевтического воз-

действия может быть блокирование лигандов PD-L1. В исследовании BMS-936559 I фазы 55 больных с генерализованной МК получали человеческое IgG4 PD-L1 антитело 1 раз в 2 нед в дозе 0,3–10 мг/кг. Регрессия опухоли отмечена в 17% случаев, с наибольшей частотой при дозе 3 мг/кг. Среди 9 больных, ответивших на лечение, у 5 ответ продолжался более года. Среди всей когорты пациентов с солидными опухолями, включенных в исследование, у 39% больных возникли иммуноопосредованные нежелательные явления в виде сыпи, гипотиреозидизма, гепатита, саркоидоза, эндофтальмита, диабета, миастении, редко — пневмонита; токсичность III степени развилась в 9% случаев [24].

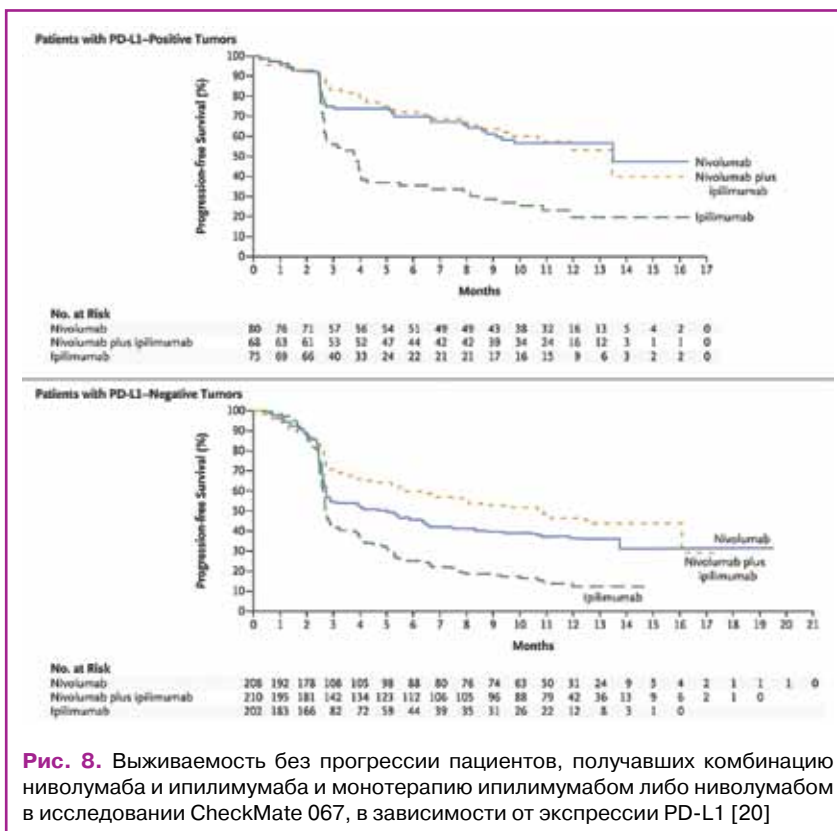


Рис. 8. Выживаемость без прогрессии пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба и монотерапию ипилимумабом либо ниволумабом в исследовании CheckMate 067, в зависимости от экспрессии PD-L1 [20]

рат для лечения пациентов с МК — Talimogene laherparepvec (T-VEC), который представляет собой ген-модифицированный онколитический вирус простого герпеса I типа (HSV-1), способный к избирательной репликации в опухолевых клетках и экспрессии собственного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Внутриочаговое введение T-VEC вызывает как локальный эффект в виде вирус-индуцированного лизиса опухолевых клеток, что приводит к высвобождению опухолевых антигенов, так и системный эффект в виде повышения противоопухолевого иммунного ответа, который осуществляется путем активации АПК ГМ-КСФ. Таким образом, происходит воздействие на первый (высвобождение опухолевых антигенов) и третий (прайминг и активация Т-клеток) цикл опухоли — иммунитет.

T-VEC получил одобрение для лечения нерезектабельной метастатической МК IIIВ–IV стадии в виде внутриочагового введения, то есть при наличии метастазов в кожу, подкожную клетчатку и лимфатические узлы. В исследовании ORTiM III фазы внутриочаговое введение T-VEC сравнивали с терапией ГМ-КСФ. Объективный ответ при введении T-VEC составил 26,4%, при ГМ-КСФ — 5,7%, а 4-летняя выживаемость достигла 33 и 21% соответственно. При этом отмечено уменьшение как инъецируемых, так и неинъецируемых очагов, в том числе висцеральных, что доказывает системный эффект препарата в виде повышения противоопухолевого иммунного ответа [27].

В исследовании комбинации T-VEC с ипилимумабом Ib фазы получено увеличение объективного ответа до 50%, а в исследовании комбинации T-VEC

с анти-PD1 пембролизумабом Ib фазы — 57,1% [28].

ИММУНОПОСРЕДОВАННЫЙ ОТВЕТ НА ЛЕЧЕНИЕ

При использовании ингибиторов иммунных контрольных точек требуется время для развития ответа на лечение и у части пациентов наблюдается псевдопрогрессия, то есть развитие полного или частичного ответа после увеличения размеров или появления новых опухолевых очагов, что замечено еще при первых исследованиях ипилимумаба примерно у 14% больных.

В связи с этим в 2009 г. для оценки ответа на лечение ингибиторами иммунных контрольных точек предложено использовать иммуноопосредованные критерии оценки (immune-related response criteria — irRC), главной отличительной особенностью которых является включение новых очагов в общую опухолевую нагрузку и необходимость повторного подтверждения ответа опухоли на лечение [29]. В исследовании KEYNOTE-001 псевдопрогрессия возникла у 7% пациентов. Отмечено, что среди 592 больных, проживших >12 нед после начала лечения, у 14% развилась прогрессия по критериям RECIST v.1.1, что, однако, не соответствовало критериям прогрессии согласно irRC (таблица). Двухлетняя ОВ составила 77,6% у больных без прогрессии согласно обоим критериям оценки, 37,5% — с прогрессией согласно RECIST v.1.1, но без прогрессии согласно irRC, 17,3% — у пациентов с прогрессией по обоим критериям [30].

Таким образом, на сегодня доказано преимущество иммунотерапии ингибиторами контрольных иммунных точек анти-CTLA-4 и анти-

PD1 перед химиотерапией генерализованной МК. При этом терапия анти-PD1 более эффективна по сравнению с анти-CTLA-4, а комбинация анти-CTLA-4 и анти-PD1 превышает по эффективности монотерапию анти-PD1. 97% пациентов, ответивших на лечение анти-PD1, продолжают находиться в ремиссии, прекратив терапию. Особенностями применения анти-CTLA-4 и анти-PD1 является развитие псевдопрогрессии, что требует применения иммуноопосредованных критериев оценки лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen D.S., Mellman I. (2013) Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1): 1–10.
- Pardoll D.M. (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*, 12(4): 252–264.
- Вита Д. (2002) Биологические методы лечения онкологических заболеваний. Медицина, Москва.
- Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. (2013) Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*, 500(7463): 415–421.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 2010(363): 711–723.
- Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. (2015) Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 33(17): 1889–1894.
- Margolin K. (2012) Ipilimumab in a Phase II trial of melanoma patients with brain metastases. *Oncimmunology*, 1(7): 1197–1199.
- Ascierto P.A., Simeone E., Sileni V.C. et al. (2014) Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J. Transl. Med.*, 12(1): 116.
- Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. (2015) Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncol.*, 16(5): 522–530.
- Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. (2016) Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *New Engl. J. Med.*, 375(19): 1845–1855.
- Robert C., Ribas A., Wolchok J.D., Daud A. (2014) Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet*, 384(9948): 1109–1117.
- Hamid O., Robert C., Daud A. et al. (2013) Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *New Engl. J. Med.*, 369(2): 134–144.
- Ribas A., Hamid O., Daud A. et al. (2016) Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *Jama*, 315(15): 1600–1609.
- Joseph R.W., Ellassaiss-Schaap J., Wolchok J.D. et al. (2014) Baseline tumor size as an independent prognostic factor for overall survival in patients with metastatic melanoma treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. *J. Clin. Oncol.*, 32: 5.
- Ribas A., Puzanov I., Dummer R. et al. (2015) Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncol.*, 16(8): 908–918.
- Robert C., Schachter J., Long G.V. et al. (2015) Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl. J. Med.*, 372(26): 2521–2532.
- Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. (2014) Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J. Clin. Oncol.*, 32(10): 1020–1030.
- Sznol M., Kluger H.M., Hodi F.S. et al. (2013) Survival and long-term follow-up of safety and response in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) in a phase I trial of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *J. Clin. Oncol.*, 31.
- Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K. et al. (2013) Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *New Engl. J. Med.*, 369(2): 122–133.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. (2015) Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 373(13): 23–34.

Таблица. Сравнение RECIST v.1.1 и иммуноопосредованных критериев оценки ответа на лечение [30]

Категория	RECIST v.1.1	irRC
Таргетные очаги	Максимум 5	Максимум 15
Новые очаги	Оцениваются как прогрессия заболевания при первом появлении	До 10 новых висцеральных и 5 кожных очагов могут быть добавлены к сумме произведений двух наибольших перпендикулярных диаметров всех очагов поражений в любое время
Полный ответ	Исчезновение всех целевых и нецелевых очагов Лимфатические узлы должны регрессировать к менее чем 10 мм по короткой оси Нет новых поражений Требуется подтверждение	
Частичный ответ	Снижение опухолевой нагрузки на ≥30% по сравнению с исходным уровнем Требуется подтверждение	Снижение опухолевой нагрузки на ≥50% по сравнению с исходным уровнем Требуется подтверждение
Прогрессия заболевания	≥20% + 5 мм абсолютного увеличения опухолевой нагрузки по сравнению с наименьшим значением Появление новых очагов или прогрессирование нетаргетных очагов	≥25% увеличения опухолевой нагрузки по сравнению с исходным уровнем, наименьшим значением или сбросом исходного уровня Новые очаги добавляются к опухолевой нагрузке Требуется подтверждение
Стабилизация заболевания	Не частичный ответ и не прогрессия заболевания	

21. Weber J.S., Gibney G., Sullivan R.J. et al. (2016) Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncol.*, 17(7): 943–955.

22. Grosso J., Horak C.E., Inzunza D. et al. (2013) Association of tumor PD-L1 expression and immune biomarkers with clinical activity in patients (pts) with advanced solid tumors treated with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *J. Clin. Oncol.*, 31.

23. Sunshine J., Taube J.M. (2015) Pd-1/Pd-L1 Inhibitors. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 23: 32–38.

24. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q.M. et al. (2012) Safety and activity of anti-PD-L1 antibody

in patients with advanced cancer. *New Engl. J. Med.*, 366(26): 2455–2465.

25. Ribas A., Hodi F.S., Callahan M. et al. (2013) Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *New Engl. J. Med.*, 368(14): 1365–1366.

26. Wolchok J.D., Thomas L., Bondarenko I.N. et al. (2011) Phase III randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) versus DTIC alone as first-line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 29(18 suppl.): LBA5–LBA5.

27. Andtbacka R.H.I., Kaufman H.L., Collichio F. et al. (2015) Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 33(25): 2780–2788.

28. Long G.V., Dummer R., Ribas A. et al. (2016) Efficacy analysis of MASTERKEY-265 phase 1b study of talimogene laherparepvec (T-VEC) and pembrolizumab (pembro) for unresectable stage IIIB–IV melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 34.

29. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S. et al. (2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.*, 15(23): 7412–7420.

30. Hodi F.S., Hwu W.-J., Kefford R. et al. (2016) Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J. Clin. Oncol.*, 34(13): 1510–1517.

Імунотерапія генералізованої меланоми шкіри

М.М. Кукушкіна, С.І. Коровін, С.М. Кукушкіна, А.Ю. Палівець, В.В. Остафійчук, А.Г. Дедков

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Прорив в імунотерапії злоякісних пухлин, що стався в останні роки, пов'язаний із розумінням механізмів взаємодії між пухлиною та імунною системою, особливостей Т-клітинної регуляції і зі створенням препаратів, що вибірково діють на компоненти цього процесу. Одним з найбільш перспективних в аспекті застосування імунотерапії онкологічних захворювань є меланома шкіри, що зумовлено високою імуногенністю пухлини та мутаційним навантаженням.

Ключові слова: меланома шкіри, імунотерапія, анти-CTLA-4, анти-PD-1, онколітична віротерапія.

Immunotherapy of advanced melanoma

M.M. Kukushkina, S.I. Korovin, S.M. Kukushkina, A.Yu. Palivets, V.V. Ostafiychuk, A.G. Diedkov

National Cancer Institute, Kiev

Summary. A breakthrough in cancer immunotherapy that has occurred in recent years is associated with understanding of interaction mechanisms between tumor and immune system, features of T-cell regulation and the creation of drugs selectively acting on components of this process. Skin melanoma is one of the most perspective malignancies for immunotherapy due to the high tumor immunogenicity and mutational load.

Key words: skin melanoma, immunotherapy, anti-CTLA-4, PD-1 antibody, oncolytic virotherapy.

Настоящая информация предоставлена компанией MSD в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(-ам), может не совпадать с инструкцией по применению препарата.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации, до назначения.

ONCO-1214609-0000