

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЗНАЧЕНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ, ПРОБЛЕМЫ



Л.А. Сивак, Н.О. Верёвкина

Адрес:

Верёвкина Наталья Олеговна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: +38 (044) 257-93-64
E-mail: 15a78natalia@gmail.com

56

Предположения о роли нарушений систем иммунной защиты в патогенезе опухолевой прогрессии стали формироваться одновременно с зарождением иммунологии. Формулирование иммунологической теории рака принято связывать с F. Burnet и L. Thomas, которые опубликовали основополагающие работы на эту тему в конце 1950-х годов. Но в течение многих десятилетий рак рассматривался как сугубо клеточно-автономный процесс. Согласно этой модели, эпигенетические и генетические дефекты аккумулируются в одной или нескольких стволовых клетках, постепенно наделяя их способностью к беспрестанной репликации и, несмотря на наличие ингибирующих сигналов микроокружения, инвазивному росту в окружающие ткани, колонизации отдаленных участков с образованием метастазов. Поэтому разработка противоопухолевых средств была нацелена на конкретные изменения злокачественных клеток. В настоящее время совершенно очевидно, что опухолевые клетки не функционируют в одиночку, а только в тесном взаимодействии с окружением опухоли. В последнее время ученые постепенно признают, что именно опухолевое микроокружение является одним из ключевых факторов как опухолевой прогрессии, так и лекарственной устойчивости. В этом десятилетии иммунотерапия стала самым перспективным направлением поиска новых путей в лечении пациентов со злокачественными опухолями. Основной целью иммунотерапии является восстановление иммунного контроля над опухолевыми клетками.

Предположения о роли нарушений систем иммунной защиты в патогенезе опухолевой прогрессии стали формироваться одновременно с зарождением иммунологии. Еще в начале 1900-х годов Поль Эрлих (Paul Ehrlich) был, пожалуй, одним из первых ученых, выдвинувших гипотезу о том, что распространенность рака у долгоживущих организмов была бы значительно выше, если бы не защитная роль иммунной системы. Тем не менее в то время так мало было известно о составе и функциях иммунной системы, что просто не представлялось возможным оценить значимость этого предположения. Пройдет более пятидесяти лет, пока идея иммунного контроля в развитии злокачественных новообразований снова вызовет интерес исследователей, возникший благодаря более глубокому пониманию функционирования иммунной системы в сочетании с доказательствами существования опухолевых антигенов.

Формирование иммунологической теории рака принято связывать с F. Burnet и L. Thomas, которые опубликовали основополагающие работы на эту тему в конце 1950-х годов [20]. Тем не менее последующие научные разработки скорее опровергали, не-

жели подтверждали концепцию о нарушении иммунологического контроля при раке. Например, в 1974–1975 гг. O. Stutman представил результаты экспериментов, в которых показано, что предрасположенность к раку у иммунокомпетентных мышей практически не отличается от таковой у так называемых «голых» мышей (животных, у которых отсутствует тимус и, следовательно, способность полноценно продуцировать Т-лимфоциты) [3, 21, 22]. На основании этих выводов иммунологическая теория была в основном забыта, также стали появляться дополнительные аргументы в пользу отказа от нее.

В течение многих десятилетий рак рассматривался как сугубо клеточно-автономный процесс. Согласно этой модели эпигенетические и генетические дефекты аккумулируются в одной или нескольких стволовых клетках, постепенно наделяя их способностью к беспрестанной репликации и, несмотря на наличие ингибирующих сигналов микроокружения, инвазивному росту в окружающие ткани, колонизации отдаленных участков с образованием метастазов [18].

Во второй половине XX века внимание исследователей в области биологии

Ключевые слова: рак грудной железы, опухолевое микроокружение, химиотерапия, иммунотерапия.

рака и терапии злокачественных опухолей было в основном сфокусировано на генетических и эпигенетических изменениях в злокачественных клетках, запускающих процесс малигнизации. Поэтому разработка противоопухолевых средств была нацелена на конкретные изменения злокачественных клеток.

В 90-х годах прошлого столетия стали доступны изогенные линии мышей, позволившие исследователям пересмотреть роль иммунитета в борьбе против рака. Интерес к иммунологической теории был реанимирован с открытием роли интерферона- γ (IFN- γ) в индукции отторжения трансплантированной опухоли и демонстрацией того факта, что изогенные линии мышей с дефицитом IFN- γ (мыши, лишённые рецептора IFN- γ или с нарушениями сигнального пути STAT1) либо с расстройством адаптивного иммунитета (нарушения функции Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, НКТ-клеток) были более восприимчивыми как к спонтанным, так и индуцированным опухолям [23, 24].

Вскоре стали появляться экспериментальные данные, полученные различными исследовательскими группами, подтверждавшие роль иммунной системы в подавлении опухолевой прогрессии [25]. В настоящее время совершенно очевидно, что опухолевые клетки не функционируют в одиночку, а только в тесном взаимодействии с окружением опухоли [11]. Одни лишь опухолевые клетки не обуславливают манифестацию онкологического заболевания, они «заставляют» нормальные клетки организма, как находящиеся в органе, в котором формируется опухоль, так и клетки других органов и тканей, «работать» на себя. Таким образом, опухоль представляет собой сложную биологическую систему, тесно связанную с организмом, в котором она возникла и развивается [2]. В последнее время постепенно признается, что именно опухолевое микроокружение является одним из ключевых факторов и опухолевой прогрессии, и лекарственной устойчивости [14].

К факторам микроокружения опухоли относятся различные клетки и структуры, простые химические вещества и сложные макромолекулы, например, такие как микроциркуляция и перфузия, ангиогенез, метаболическое микроокружение (гипоксия, гликолиз, ограничение питания). К факторам стромального микроокружения принадлежат неопухолевые клетки — эндотелиальные, перициты, гладкомышечные, фибробласты, миофибробласты; внеклеточные молекулы: молекулы адгезии, факторы роста, гормоны, ферменты, метаболиты;

внеклеточный матрикс. Иммунологическое микроокружение опухоли состоит из клеток и растворимых медиаторов. К клеткам относятся макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, ЕК-клетки, наивные лимфоциты и лимфоциты памяти, В-клетки, эффекторные Т-клетки (лимфоциты-хелперы, регуляторные Т-клетки, цитотоксические Т-клетки), эозинофилы, зрелые миелоидные клетки; к медиаторам — цитокины, хемокины; воспаление и его составляющие [2, 14].

Во многих исследованиях показано, что хроническое воспаление является фактором риска развития опухоли. Действительно, хроническая избыточная экспрессия воспалительных медиаторов может приводить к прогрессированию и возникновению метастазов [14]. На современном уровне развития науки общепринятым является признание того факта, что иммунная система играет по меньшей мере тройную роль в предотвращении возникновения рака. Во-первых, она защищает хозяина от вирусной инфекции и, следовательно, подавляет вирусиндуцированные опухоли; во-вторых, своевременная элиминация патогенов и быстрое прекращение воспаления предупреждают образование хронического воспалительного очага, благоприятного для развития опухоли; и наконец, в-третьих, иммунная система может идентифицировать и устранять опухолевые клетки на основе распознавания опухолеспецифических антигенов на клетках конкретных тканей [8, 16, 19, 20].

Рассмотрение третьей роли является наиболее уместным в нашем обзоре.

Рак грудной железы (РГЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний; в развитых странах поражает каждую десятую женщину и занимает одно из первых мест по заболеваемости женского населения со злокачественными образованиями. Во всем мире частота РГЖ имеет тенденцию к повышению. Наивысшая заболеваемость отмечается в экономически развитых странах Европы, США, Канаде и Австралии (75,0–120,0 на 100 тыс. населения), самая низкая — в странах Азии. По данным Национального онкологического регистра, в Украине ежегодный прирост этой патологии превышает 2%. Так, в 2015 г. в Украине зарегистрировано 1746 новых случаев заболевания, общее количество женщин, умерших от РГЖ, — 7880 лиц. Среди причин смерти у женщин удельный вес РГЖ был наибольшим и составлял 20% [4]. Несмотря на рост заболеваемости, смертность от РГЖ в ряде стран снижается, особенно среди лиц молодого и среднего возраста. Например,

по данным статистической базы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) Национального института рака (США), 5-летняя выживаемость при локализованных формах РГЖ составляет до 98,4%, а при метастатической — 23,3% [26]. Такие результаты связаны с достижениями системной терапии РГЖ и прежде всего — с эффективностью стратегии влияния на типичные для РГЖ мишени, такие как рецепторы эстрогенов, прогестерона, протеина HER2/neu. Но, к сожалению, это не относится к трижды негативному типу РГЖ.

Базальноподобный вариант РГЖ выявляют с частотой около 20–27%. Это уникальный вид опухолей, отличающийся от других типов РГЖ. При молекулярном анализе генетических характеристик различных опухолей, по данным Cancer Genome Atlas, базальноподобный РГЖ демонстрирует сходные характеристики с серозным раком яичника, плоскоклеточной карциномой легкого и плоскоклеточной карциномой головы и шеи [27].

Иммуногистохимически для этого типа РГЖ характерно отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и белка HER2, также определяется экспрессия базальных цитокератинов (CK5/6), экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR) (HER1), cadherin-P, c-kit и виментина [28]. Приблизительно в 80% случаев базальноподобный и трижды негативный РГЖ совпадают. Но трижды негативный тип РГЖ включает в себя также некоторые особенные гистологические варианты, такие как тубулярная и муцинозная карциномы с низким риском развития отдаленных метастазов. Отдельные гистологические типы трижды негативного РГЖ могут быть как чувствительными к гормональной терапии, например тубулярный, муцинозный и крибриформный, так и резистентными к гормонотерапии, например апокриновый, медулярный, железисто-кистозный и метапластический [29].

Трижды негативный РГЖ — это гетерогенная группа опухолей, ассоциированная с различным, чаще всего неблагоприятным прогнозом и высоким риском рецидива и смерти пациента в течение первых 3–5 лет наблюдения. Характерным для данного заболевания является молодой возраст пациентов, кроме того, известно, что этот тип опухоли чаще возникает у молодых представительниц негроидной расы в сравнении с женщинами европеоидной. Выживаемость в этой группе самая низкая по сравнению с каким-либо другим молекулярным подтипом РГЖ [28]. Около 90%

BRCA1-ассоциированных видов рака относятся к трижды негативному РГЖ. Дисфункция репаративных систем делает такие опухоли чувствительными к препаратам платины и PARP-ингибиторам (PARP — poly (ADP-ribose) polymerase) [28].

На основании исследования экспрессионного профиля генов 587 образцов трижды негативного РГЖ B.D. Lehmann и соавторы выделили 6 подтипов [30]:

- базальноподобные 1-й и 2-й подтипы;
- мезенхимальноподобный и мезенхимальный стволоподобный;
- люминальный с экспрессией андрогеновых рецепторов;
- иммуномодуляторный.

Затем для определения чувствительности к различным лекарственным агентам сформированы клеточные линии, представляющие каждый подтип.

При базальноподобном 1-м подтипе в основном экспрессируются гены, вовлеченные в процессы пролиферации и деления клетки. Также активирован путь ответа на повреждение ДНК (ATR/BRCA). Данный подтип характеризуется наиболее высокими показателями пролиферативной активности (высокий Ki-67). В базальном 2-м подтипе активированы сигнальные пути различных факторов роста (EGF, NGF, MET, Wnt/ β -catenin и IGF1R). Клеточные линии базальноподобных подтипов оказались чувствительными к препаратам платины.

Для мезенхимальных подтипов характерна активация сигнальных путей, отвечающих за процессы дифференцировки и подвижности клетки (TGF- β , Wnt/ β -catenin, FGRF, PDGFR, Rac1/Rho), а также экспрессия генов эпителиально-мезенхимального перехода. Отличительной чертой мезенхимального стволоподобного подтипа является активация генов, вовлеченных в процессы ангиогенеза, и низкая экспрессия пролиферативных генов, а также высокая экспрессия генов, ассоциированных со стволовыми клетками. Для гистологического вида метапластического РГЖ, отличающегося устойчивостью к цитостатикам, характерны черты мезенхимальных трижды негативных РГЖ. Клеточные линии мезенхимальных подтипов отвечали на воздействие двойного PI3K/mTOR ингибитора NVP_BEZ235.

Наиболее отличающимся от других является люминальный подтип с экспрессией андрогеновых рецепторов. Несмотря на отсутствие экспрессии эстрогеновых рецепторов, при данном подтипе высока экспрессия генов, регулирующих гормональные процессы. Особенностью данного подтипа является высокая экспрессия андрогеновых рецепторов и люминальных цитокера-

тинов, характерных для гормонозависимых типов РГЖ. Клеточные линии данного подтипа были чувствительны к бикалутамиду, ингибитору андрогеновых рецепторов, применяемому для лечения рака предстательной железы. На сегодня проводятся исследования II и III фазы, изучающие активность бикалутамида у таких пациентов. Уже получены данные промежуточного анализа, свидетельствующие о некоторой его эффективности [30]. Кроме того, клетки данного подтипа отвечали на воздействие двойного PI3K/mTOR ингибитора NVP_BEZ235, что коррелировало с мутациями *PIK3CA*. Следовательно, есть основания предполагать, что при данном подтипе сочетанное ингибирование андрогеновых рецепторов и пути PI3K/mTOR может быть особенно эффективным. Иммуномодуляторный подтип характеризуется высокой экспрессией генов, вовлеченных в процессы иммунного ответа [27, 28, 30].

Отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, белка HER2 ограничивает использование таргетной терапии при этом виде опухоли, и только системная химиотерапия является единственной одобренной ныне опцией для данной категории больных. Ответ на проводимое лечение достигается в большинстве случаев, но только на короткий период, к тому же, проводимая терапия часто сопровождается выраженной токсичностью. Следует также отметить, что трижды негативные опухоли грудной железы часто диагностируют в поздних стадиях, при этом они более агрессивны по своему течению, и результаты проводимого лечения часто неудовлетворительны. Следовательно, существует острая необходимость в принципиально новых терапевтических подходах, которые улучшат эффективность лечения этой прогностически крайне неблагоприятной подгруппы больных.

В этом десятилетии иммунотерапия стала самым перспективным направлением поиска новых путей в лечении больных со злокачественными опухолями. Основной целью иммунотерапии является восстановление иммунного контроля над опухолевыми клетками. На сегодня иммунотерапевтические средства для лечения меланомы, немелкоклеточного рака легкого и других видов опухолей одобрены в США Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration — FDA) и другими регулирующими инстанциями в мире. Американское Общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO) признало иммунотерапию главным достижением в об-

ласти онкологии в 2015 г. [33]. Кроме того, накапливаются доказательства, что от способности восстанавливать иммунологический контроль организма над опухолью зависит долгосрочная эффективность многих, если не всех химиотерапевтических средств, таргетных препаратов и лучевой терапии [7, 32]. Основой для разработки препаратов данной группы послужило понимание того, что опухолевые клетки для ухода от надзора иммунной системы способны использовать механизмы, которые в норме служат для контроля выраженности и длительности иммунного ответа. Это необходимо для предотвращения развития аутоиммунной агрессии и повреждения собственных тканей. В частности, это реализуется благодаря существованию различных молекул — контрольных точек, или чекпойнтов (англ. check point), иммунного ответа, способных останавливать развитие иммунной реакции.

К наиболее изученным из подобных контрольных точек регуляции иммунного ответа относятся белок CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 — белок-4 цитотоксических Т-лимфоцитов) и сигнальный путь программируемой клеточной гибели PD-1 (Programmed cell Death pathway).

CTLA-4 (также известен как CD152) — мембранный рецептор, который экспрессируется на поверхности Т-лимфоцитов. Активация CTLA-4 приводит к подавлению активности клеток, на поверхности которых он расположен [5, 34].

Физиологическая роль сигнального пути PD-1 заключается в предотвращении развития чрезмерно сильного иммунного ответа. При активации рецептора PD-1 его специфическими лигандами (PD-L1, PD-L2) запускаются процессы апоптоза цитотоксических лимфоцитов. Показано, что гиперэкспрессия PD-L1 в опухоли является одним из ключевых механизмов избежания злокачественными клетками надзора иммунной системы [5, 31, 35]. Сигнальный путь PD-1 играет одну из основных ролей в регуляции иммунного ответа. Ингибирующий рецептор PD-1 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, NK-клетках, активированных моноцитах, дендритных клетках и субпопуляции тимоцитов, предотвращая аутоиммунную реакцию путем угнетения активации эффекторных Т-лимфоцитов в периферических тканях в ответ на воспалительные сигналы. PD-L1, PD-L2 лиганды — это ингибирующие сигналы, экспрессия которых возрастает в ответ на воспалительные сигналы, такие как, например,

IFN- γ [31, 34]. Множеством исследований показано, что PD-L1 экспрессируется различными солидными опухолями, такими как меланома, рак легкого, мочевого пузыря, колоректальный рак, карцинома головы и шеи. Определение экспрессии PD-L1 в опухоли могло бы позволить выделить пациентов, которые получают преимущество от применения препаратов, ингибирующих активность этого сигнального пути [31, 35]. Традиционно РГЖ не рассматривается как типично иммуногенная опухоль. Тем не менее клетки РГЖ также экспрессируют PD-L1, при этом более высокий его уровень отмечается при трижды негативном РГЖ [36]. Используя PD-1 сигнальный путь, опухолевые клетки избегают разрушения иммунной системы, угнетая и истощая Т-клеточное звено противоопухолевого иммунного ответа [34].

Пембролизумаб — это высокоселективное, высокоаффинное, гуманизированное моноклональное антитело IgG4-k к PD-1. Пембролизумаб одобрен во многих странах для лечения пациентов с распространенной меланомой. Кроме того, пембролизумаб продемонстрировал многообещающие результаты с выраженной эффективностью, длительным ответом опухоли на лечение и приемлемым профилем токсичности при лечении различных видов распространенных опухолей, включая немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному головы и шеи, уротелиальную карциному. Данные большого количества фундаментальных исследований обосновывают целесообразность изучения иммунотерапии при трижды негативном РГЖ.

Генетическое профилирование указывает на взаимосвязь между выраженной экспрессией генов, отвечающих за иммунный ответ, и улучшением прогноза при трижды негативном РГЖ [9, 17, 27]. Кроме того, результаты многих работ свидетельствуют, что инфильтрация CD8⁺ клетками благоприятно влияет на прогноз при определенных молекулярных подтипах РГЖ [6, 10, 12, 13, 15]. Также, по данным проекта «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas — TCGA), при исследовании экспрессии мРНК (mRNA) PD-L1 в образцах РГЖ наиболее высокий показатель выявляли при трижды негативном РГЖ сравнительно с другими молекулярными подтипами ($p < 0,001$) [27].

Последующие работы показали, что экспрессия PD-L1 выявляется примерно в 20–30% всех видов РГЖ, ассоциирована с наличием опухолевых инфильтрирующих лимфоцитов и имеет обратную корреляционную связь со степенью дифференцировки опухоли [36]. Необходимость в разработке принци-

пиально новых подходов к лечению пациенток с трижды негативным РГЖ и взаимосвязь трижды негативного фенотипа РГЖ с инфильтрацией иммунокомпетентными клетками послужили основанием для изучения безопасности и противоопухолевой активности пембролизумаба при трижды негативном РГЖ. В мае 2016 г. в «Journal of Clinical Oncology» опубликованы результаты исследования противоопухолевой активности и безопасности пембролизумаба у пациенток с метастатическим трижды негативным РГЖ (Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01848834).

KEYNOTE-012 — это нерандомизированное мультикогортное исследование Ib фазы, целью которого было изучение безопасности, переносимости и противоопухолевой активности пембролизумаба у пациенток с метастатическим трижды негативным РГЖ, раком желудка, метастатической уротелиальной карциномой и плоскоклеточной карциномой головы и шеи. Основными критериями включения в исследование для когорты метастатического РГЖ были возраст старше 18 лет, отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и белка HER2, наличие измеримых очагов для оценки ответа опухоли согласно критериям RECIST и наличие экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани. Экспрессию PD-L1 в опухоли определяли иммуногистохимическим методом с использованием моноклонального анти-PD-1-антитела (Merck & Co., Kenilworth, NJ) в фиксированных формалином парафиновых блоках. Опухоли, в которых была выявлена экспрессия PD-L1 в строме или в $\geq 1\%$ злокачественных клеток, считались PD-1-позитивными.

Из 111 пациенток с метастатическим трижды негативным РГЖ, прошедших скрининг, у 65 (58,6%) выявлена экспрессия PD-L1 в опухоли. В исследование были включены 32 больные, средний возраст которых составил 50,5 года (29–72 года). На момент включения в исследование у всех был диагностирован метастатический трижды негативный РГЖ. Практически все пациентки ранее получили несколько линий химиотерапии как в (нео)адьювантном режиме, так и по поводу метастатической болезни. Хотя участницы исследования получили в среднем по две линии химиотерапии по поводу метастатического РГЖ, у половины включенных больных применили минимум по три линии полихимиотерапии, а у четверти — не менее пяти. В начале исследования у 78% пациенток зафиксированы висцеральные метастазы и у 40,6% — повышение уровня

лактатдегидрогеназы (ЛДГ). На момент публикации медиана наблюдения составляла 10 мес (от 2 нед до 19,5 мес).

Все пациентки, включенные в исследование, получали пембролизумаб в дозе 10 мг/кг путем внутривенной инфузии каждые 2 нед либо до развития неприемлемой токсичности или прогрессирования патологического процесса. Побочные явления, связанные с введением пембролизумаба, зарегистрированы у 56% пациентов и характеризовались незначительной и средней степенью тяжести, нежелательные эффекты III степени тяжести отмечены только у 15% пациенток. Наиболее часто выявляли артралгию (18,8%), миалгию (18,8%), общую слабость (18,8%) и тошноту (15,0%) легкой степени выраженности. Побочные явления III–IV степени тяжести отмечали у 15% пациенток.

Анализируя данные, полученные по результатам исследования KEYNOTE-012, особенности пациенток, включенных в это исследование, а именно агрессивный характер опухоли, распространенность процесса, цитотоксическую терапию, полученную больными ранее, можно резюмировать, что пембролизумаб продемонстрировал приемлемый профиль токсичности и переносимости. Стоит отметить, что при трижды негативном метастатическом РГЖ пембролизумаб выявил противоопухолевую активность, сопоставимую с активностью PD-1 ингибиторов при других видах солидных опухолей. Так, общий ответ опухоли при метастатическом РГЖ составил 18,5%, при плоскоклеточной карциномой головы и шеи — 21,4%, раке желудка — 22,2% и несколько ниже при уротелиальной карциноме — 27,6%.

Все пациентки, принимавшие участие в исследовании, ранее получали химиотерапию с использованием таксанов, большинство больных проходили терапию антрациклинами, препаратами платины и капецитабином. У большей части пациенток, ответивших на монотерапию пембролизумабом, отмечена значительная распространенность заболевания с преимущественным поражением внутренних органов (метастазы в легких, печени). Но следует подчеркнуть, что у пациенток с бурным прогрессированием заболевания, повышением уровня ЛДГ в ≥ 2 раза не зарегистрировано ответа опухоли на монотерапию пембролизумабом. Следовательно, логично предположить, что при необходимости быстрого ответа опухоли целесообразным является комбинация иммунотерапии с цитотоксической химиотерапией для того, чтобы, добившись быстрой реакции опухоли на химиотерапию,

выиграть время и для развития более медленного противоопухолевого ответа, вызванного пембролизумабом.

Многообещающими оказались данные касательно длительности противоопухолевой активности при монотерапии пембролизумабом у этой сложной категории пациенток, предварительно получивших значительное количество курсов химиотерапии. Так, продолжительность ответа опухоли в этом исследовании составила 15–48 нед (медиана не была достигнута на момент публикации результатов работы), включительно с пациентками, получающими терапию больше года. Этот аспект очень важен с учетом того факта, что средняя продолжительность ответа опухоли при использовании стандартных режимов химиотерапии у такой категории больных колеблется от 4 до 12 нед [37].

Основным ограничением, осложняющим интерпретацию полученных данных, является небольшое количество пациенток, принявших участие в этом исследовании. Так, например, общий процент ответа опухоли, скорее всего, является заниженным. Практически все пациентки, получавшие монотерапию пембролизумабом, ранее применяли две и более линий полихимиотерапии. На данные относительно противоопухолевой активности пембролизумаба также повлияло включение в исследование больных с высоким уровнем ЛДГ. Это категория пациенток с агрессивными, быстро растущими опухолями, у которых зарегистрировано прогрессирование заболевания в течение 60 дней от момента включения в исследование.

Тем не менее следует отметить, что полученный в данной работе показатель общей противоопухолевой активности монотерапии пембролизумабом (18,5%) вдвое превышает таковой при использовании капецитабина (9,0%) во второй и последующих линиях паллиативной химиотерапии при лечении пациенток с метастатическим трижды негативным РГЖ [38].

В целом, полученные результаты подтверждают перспективность дальнейшего изучения безопасности и противоопухолевой активности пембролизумаба у пациенток с распространенным трижды негативным РГЖ. На сегодня проводятся многоцентровые клинические испытания пембролизумаба в качестве первой линии терапии при метастатическом трижды негативном РГЖ [39, 40] и в комбинации с химиотерапией в неоадьювантном режиме [41].

Подводя итог, следует подчеркнуть, что внедрение в клиническую практику современных иммунотерапевтических препаратов позволило

изменить прогноз для многих больных со злокачественными опухолями. И что наиболее значимо, применение иммунотерапевтических препаратов дало возможность добиться длительной и стойкой ремиссии у части пациентов с распространенной меланомой и различными видами солидных опухолей. Клинический ответ может длиться в течение многих лет, чего, как правило, не удается добиться при использовании традиционных цитостатических средств.

Несмотря на впечатляющие результаты, у большинства пациентов в конечном итоге отмечается прогрессирование процесса на фоне проводимого лечения. В связи с этим особенно важным направлением развития иммунотерапии больных с опухолями является поиск прогностических и предиктивных маркеров эффективности этого вида лечения, которые помогут выделить группу пациентов, наиболее чувствительных к иммунотерапии. Также целесообразным является сочетание иммунотерапии и таргетной терапии с классическими методами лечения (лучевая терапия, химиотерапия и др.).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заридзе Д.Г. (2004) Канцерогенез. Медицина, Москва: 474–479.
2. Осинский С.П. (2012) Микроокружение опухолевых клеток и опухолевая прогрессия. *Здоров'я України*: 34–35.
3. Имянитов Е.Н. (2014) Спорные аспекты фундаментальной онкологии. *Практическая онкология*, 15(2): 49.
4. Федоренко З.П., Михайлович Ю.И., Гулак Л.О. та ін. (2014) Рак в Україні, 2012–2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*, 15: 44–45.
5. Румянцев А.А., Тюляндин С.А. (2016) Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология*, 17(2): 75.
6. Ali H.R., Provenzano E., Dawson S.-J. et al. (2014) Association between CD8⁺ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients. *Ann. Oncol.*, 25(8): 1536–1543.
7. Andre F., Dieci M., Dubsy P. et al. (2012) Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 19(1): 28–33.
8. Coulie P., van den Eynde B., van der Bruggen P., Boon T. (2014) Tumor antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Oncol.*, 14(2): 135–146.
9. Criscitiello C. (2012) Tumor-associated antigens in breast cancer. *Breast Care*, 7: 262–266.
10. De Nardo D., Brennan D., Rexhepaj E. et al. (2011) Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. *Cancer Discovery*; 1(1): 54–67.
11. Fang H., DeClerck Y.A. (2013) Targeting the tumor microenvironment: from understanding pathways to effective clinical trials. *Cancer Res.*, 73(16): 4965–4977.
12. Loi Sh., Sirtaine N., Piette F. et al. (2013) Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin With Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98. *J. Clin. Oncol.*, 31(7): 860–867.
13. Loi S., Michiels S., Salgado R. et al. (2014) Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann. Oncol.*, 25(8): 1544–1550.
14. Tsai M.-J., Chang W.-A., Huang M.-S., Kuo P.-L. (2014) Tumor microenvironment: a new treatment target for cancer. *ISRN Biochemistry: Article ID 351959*.

15. Ruffell B., Au A., Rugo H.S. et al. (2012) Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109: 2796–801.
16. Shiao S., Ganesan A., Rugo H., Coussens L. (2011) Immune microenvironments in solid tumors: new targets for therapy. *Genes & Development*, 25: 2559–2572.
17. Stagg J., Allard B. (2013) Immunotherapeutic approaches in triple negative breast cancer: latest research and clinical prospects. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 5(3): 169–181.
18. Hanahan D., Weinberg R.A. (2000) The hallmarks of cancer. *Cell*, 100: 57–70.
19. Zitvogel L., Tesniere A., Kroemer G. (2006) Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat. Rev. Immunol.*, 6: 715–727.
20. Schreiber R.D., Old L.J. (2011) Cancer immunoeediting: intergrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331: 1565–1570.
21. Stutman O. (1974) Tumor development after 3-methylcholanthrene in immunologically deficient athymic-nude mice. *Science*, 183: 534–536.
22. Stutman O. (1975) Immunodepression and malignancy. *Adv. Cancer Res.*, 22: 261.
23. Kaplan D.H., Shankaran V., Dighe A.S. et al. (1998) Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95(13): 7556–7561.
24. Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T. et al. (2001) IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*, 410: 1107–1111.
25. Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D. et al. (2011) Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu. Rev. Immunol.*, 29: 235–271.
26. Howlander N., Noone F., Krapcho M. et al. (2013) SEER cancer statistics review, 1975–2010//SEER data submission, posted to the SEER web site Cancer Genome Atlas Network. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010.
27. Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490: 61–70.
28. Penault-Llorca F., Viale G. (2012) Pathological and molecular diagnosis of triple-negative breast cancer: a clinical perspective. *Ann. Oncol.*, 23(6): vi19–vi22.
29. Goldhirsch A., Winer E., Coates A.S. et al. (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.*, 24: 2206–2223.
30. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. (2011) Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin. Invest.*, 121(7): 2750–2767.
31. Nanda R., Laura Q.M., Chow E. et al. (2016) Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. (<http://jco.ascpubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.64.8931>).
32. Kroemer G., Senovilla L., Galluzzi L. et al. (2015) Natural and therapy-induced immunosurveillance in breast cancer. *Nat. Med.*, 21(10): 1128–1135.
33. Dizon D.S., Krilov L., Cohen E. et al. (2016) Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.*, 34(9): 987–1011.
34. Pardoll D.M. (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer*, 12(4): 252–264.
35. Patel S.P., Kurzrock R. (2015) PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol. Cancer Ther.*, 14(4): 847–856.
36. Mittendorf E.A., Philips A.V., Meric-Bernstam F. et al. (2014) PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol. Res.*, 2: 361–370.
37. Senkus E., Cardoso F., Pagani O. (2014) Time for more optimism in metastatic breast cancer? *Cancer treat. Rev.*, 40: 22–228.
38. Pivot X., Li R.K., Thomas E. et al. (2009) Activity of ixabepilone in oestrogen receptor-negative and oestrogen receptor-progesterone receptor human epidermal growth factor receptor 2 negative metastatic breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 45: 2940–2946.
39. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). [ClinicalTrials.gov Identifier NCT02447003](http://ClinicalTrials.gov/Identifier/NCT02447003).
40. Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). [ClinicalTrials.gov Identifier NCT02555657](http://ClinicalTrials.gov/Identifier/NCT02555657).
41. Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Participants With Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-173/KEYNOTE-173). [ClinicalTrials.gov Identifier NCT02622074](http://ClinicalTrials.gov/Identifier/NCT02622074).

Імунотерапія при раку грудної залози: значення, перспективи, проблеми

Л.А. Сивак, Н.О. Веровкіна

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Припущення про роль порушень систем імунного захисту в патогенезі пухлинної прогресії стали формуватися одночасно із зародженням імунології. Формулювання імунологічної теорії раку прийнято пов'язувати з F. Burnet і L. Thomas, які опублікували основні роботи на цю тему в кінці 1950-х років. Але протягом багатьох десятиліть рак розглядався як суто клітинно-автономний процес. Відповідно до цієї моделі епігенетичні й генетичні дефекти акумулюються в одній або декількох стовбурових клітинах, поступово наділяючи їх здатністю до постійної реплікації та, незважаючи на наявність інгібуючих сигналів мікрооточення, інвазивного росту в навколишні тканини, колонізації віддалених ділянок з утворенням метастазів. Тому розробка протипухлинних засобів була націлена на конкретні зміни злоякісних клітин. Наразі цілком очевидно, що пухлинні клітини не функціонують поодиночці, а тільки в тісній взаємодії з оточенням пухлини. Останнім часом вчені поступово визнають, що саме пухлинне мікрооточення є одним з ключових факторів як пухлинної прогресії, так і лікарської стійкості. У цьому десятилітті імунотерапія стала найперспективнішим напрямком пошуку нових шляхів у лікуванні пацієнтів зі злоякісними пухлинами. Основною метою імунотерапії є відновлення імунного контролю над пухлинними клітинами.

Ключові слова: рак грудної залози, пухлинне мікрооточення, хіміотерапія, імунотерапія.

Breast cancer immunotherapy: importance, prospects, problems

L.A. Syvak, N.O. Verovkina

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The idea that the immune system can control cancer began to form simultaneously with the birth of the immunology. The subsequent development of immunology provided the foundation upon which F. Burnet and L. Thomas built their cancer immunosurveillance hypothesis, a concept that formally envisaged that adaptive immunity was responsible for preventing cancer development in immunocompetent hosts. But, for decades, cancer has been seen as a purely cell-autonomous process. According to this model, epigenetic and genetic defects accumulate in one or more stem cells, gradually giving them the ability to continuously replicate and, despite the presence of inhibitory signals of the microenvironment — to invade extensively in the surrounding tissue, colonize distant sites with the formation of metastases. Therefore, the development of antitumor agents was aimed at the specific changes in malignant cells. It is now quite obvious that tumor cells do not act alone, but only in close interaction with the tumor microenvironment. Recently, it has been gradually recognized that the tumor microenvironment is one of the key factors for both tumor progression and drug resistance. In this decade, immunotherapy has become the most promising direction in the search for new ways in the treatment of malignant tumors. The main goal of immunotherapy is the restoration of immune control over tumor cells.

Key words: breast cancer, tumor microenvironment, chemotherapy, immunotherapy.