

# Иммуноонкология

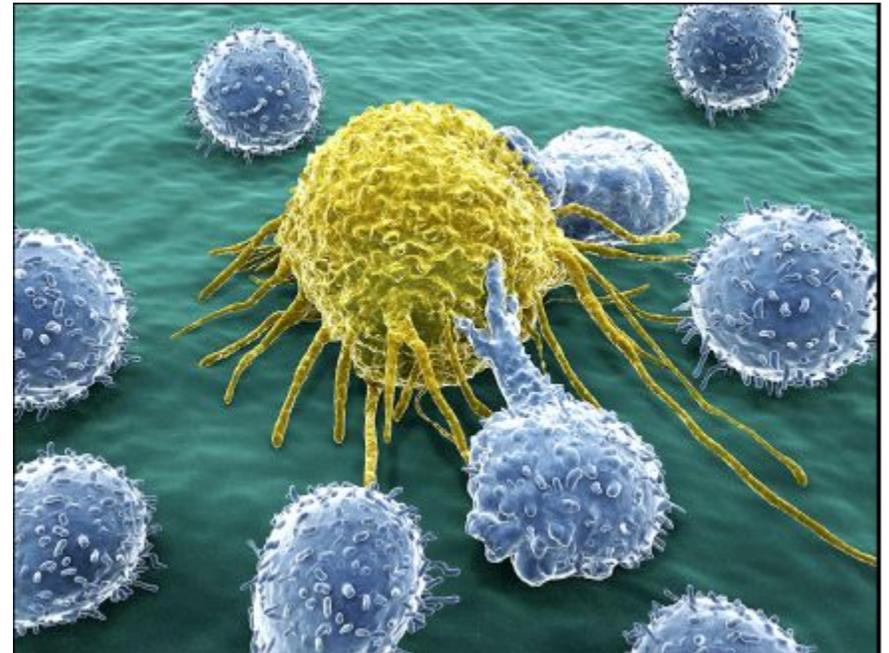
Тренды в онкологии

# В настоящее время существуют четыре стратегии иммунотерапии рака:

- неспецифическая иммуностимуляция;
- адаптивная клеточная терапия;
- вакцинация;
- терапия ингибиторами блокаторов иммунного ответа (наиболее популярное современное направление).

# Иммунотерапия

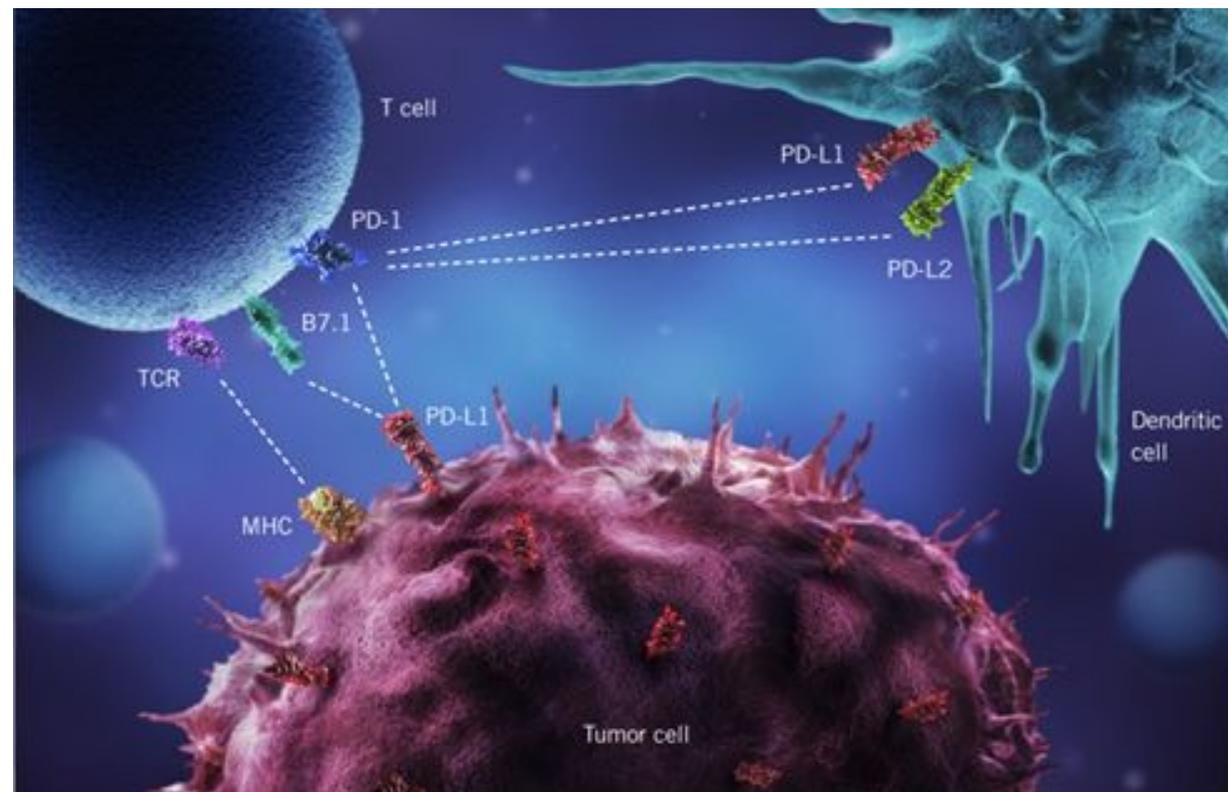
- Иммунотерапия стремительно превращается в мощное оружие против рака, а исследователи продолжают повышать ее эффективность и расширять популяцию пациентов, которым поможет этот подход. Многие ученые в настоящее время изучают целесообразность использования комбинаций нескольких иммунотерапевтических подходов, таких как блокада иммунных контрольных точек и адаптивный перенос Т-лимфоцитов или параллельное введение противоопухолевой вакцины и цитокинов
- Интерес к иммунотерапии рака связан с надеждой на излечение. Благодаря иммунотерапевтическому подходу определенная категория пациентов долгие годы живет без прогрессирования заболевания.



# Роль иммунной системы в развитии и прогрессировании рака

На сегодняшний день создана концепция иммунного редактирования, объясняющая роль иммунной системы в развитии и прогрессировании рака. Выделяют три основных этапа участия иммунной системы в защите от канцерогенеза и роста опухоли.

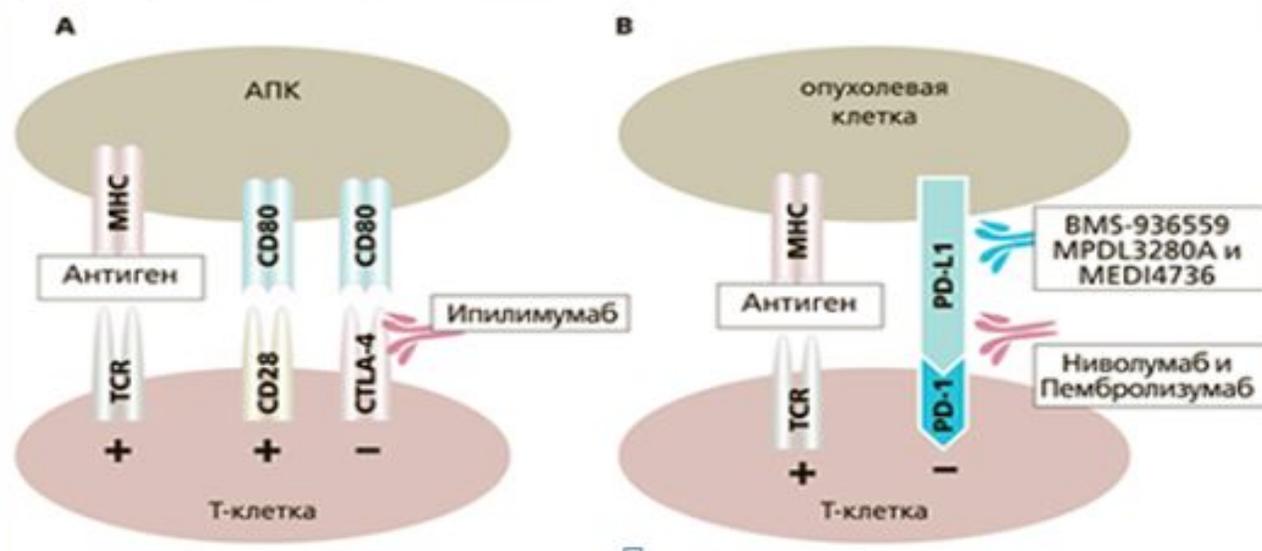
1. Первый – фаза элиминации опухоли, предусматривающая образование антигенов, активацию и функционирование эффекторных клеток, в том числе Т-лимфоцитов без ко-ингибиторных сигналов.
2. Второй этап – фаза равновесия, характеризующаяся генетической нестабильностью, гетерогенностью опухоли и иммунной селекцией.
3. Третий этап – фаза уклонения, прогрессирования опухоли. Опухоль не разрушается иммунной системой за счет пролиферации клеток, способных подавлять, повреждать иммунную систему или избегать ее влияния.



Идеальный Т-клеточный ответ на опухоль начинается с презентации опухолеассоциированного антигена антигенпрезентирующей клеткой. АПК процессирует и представляет опухолевые антигены для передачи информации Т-лимфоциту. Второй сигнал обеспечивается взаимодействием ко-стимулирующего рецептора CD28 на поверхности Т-лимфоцита с молекулами В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86) на поверхности антигенпрезентирующей клетки. Поверхностные молекулы CD28 и антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (Cytolytic T-lymphocyte-associated Antigen 4 – CTLA-4) обеспечивают стимулирующие (CD28) или подавляющие (CTLA-4) модулирующие сигналы на ранних стадиях иммунного ответа. CD28 запускает и поддерживает Т-клеточный ответ в значительной мере за счет индукции и усиления экспрессии активирующих цитокинов. Таким образом, активация Т-лимфоцитов модулируется стимулирующими и ингибирующими сигналами, опосредованными, в частности, различными цитокинами, координирующими ответ иммунной системы.

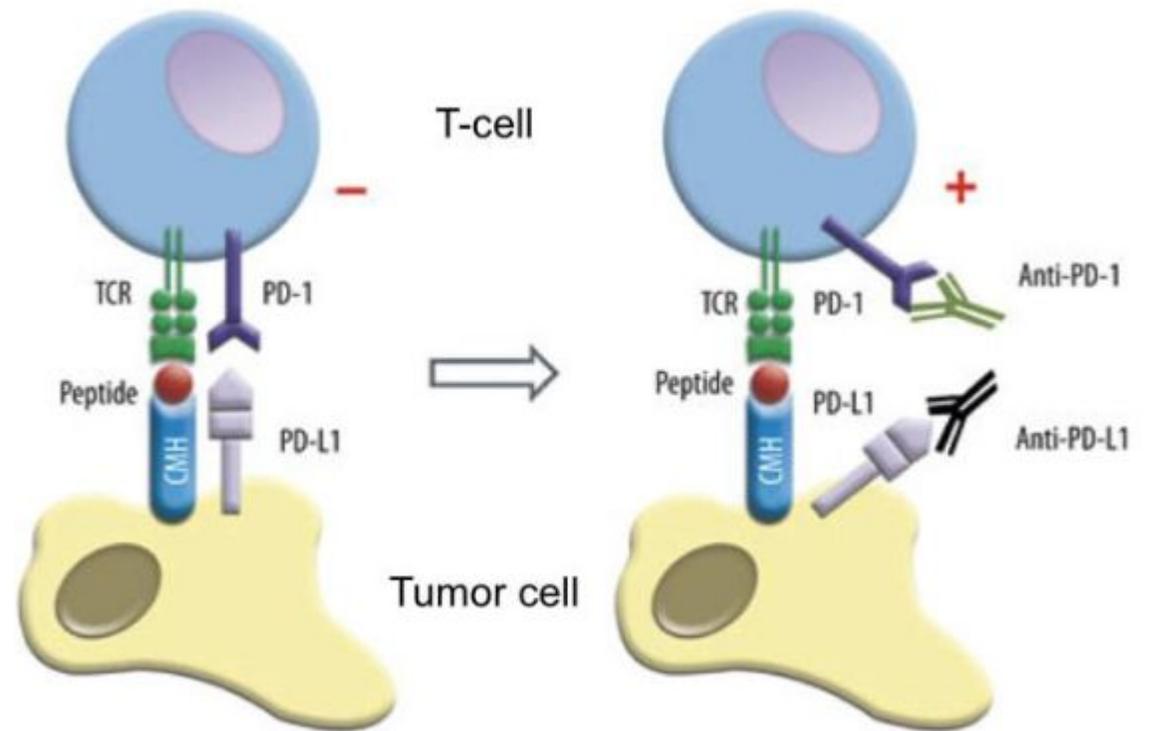
**А. Фаза инициации.** Антигенпредставляющие клетки (АПК) представляют антигены Т-лимфоцитам для их активации через стимулирующие сигналы между рецепторами МНС и Т-клетки путем связывания CD80 на АПК и CD28 на поверхности Т-клетки. Торможение Т-клеточного иммунного ответа происходит при взаимодействии CD80 на АПК и CTLA-4 на поверхности Т-клетки. Блокирование антигена CTLA-4 с помощью таких антител, как ипилимумаб, способствует активации Т-клеток, что приводит к распознаванию и уничтожению клеток опухоли.

**В. Эффекторная фаза.** Т-клетки распознают антигены на поверхности опухолевых клеток, которые, однако, подавляют способность Т-клеток разрушать опухолевые клетки путем взаимодействия PDL-1 и PD-1. Анти-PD-1-антитела, такие как ниволумаб и пембролизумаб, и анти-PDL-1-антитела блокируют это взаимодействие, что приводит к реализации противоопухолевого иммунного ответа.



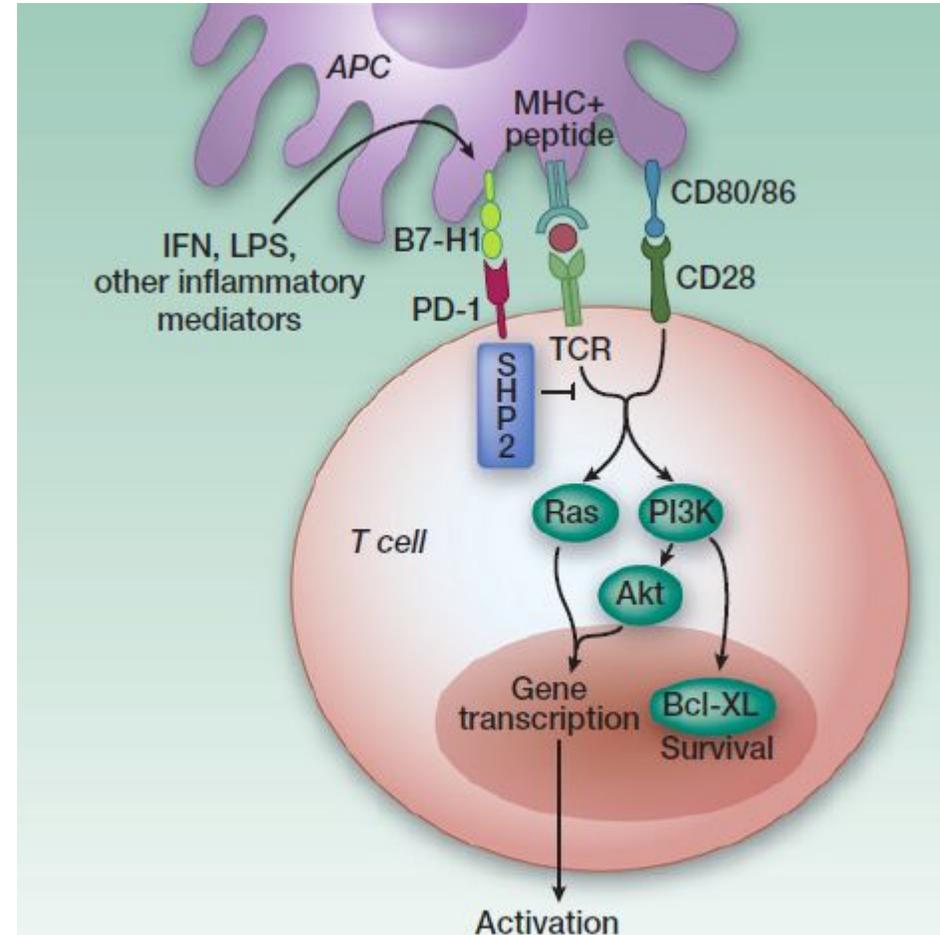
# Механизмы ускользания от иммунного надзора

- Одним из важных факторов появления и дальнейшего прогрессирования опухоли является механизм ускользания опухолевых клеток от надзора иммунной системы. С точки зрения иммунного ответа выделяют два опухолевых фенотипа – невоспалительный и воспалительный. При невоспалительном опухолевом фенотипе отсутствует миграция эффекторных клеток. Это может быть обусловлено отсутствием опухолеассоциированного антигена. Опухоль утрачивает молекулы главного комплекса гистосовместимости и активирует секрецию супрессивных цитокинов на фоне экспрессии сосудистых маркеров, макрофагов, фибробластов и низкой экспрессии хемокинов и дефицита лимфоцитов.
- Второй – воспалительный опухолевый фенотип, когда имеет место миграция Т-лимфоцитов. В этом случае, несмотря на инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами, опухоль растет, доминируют негативные регуляторы иммунитета.



# Блокирование иммунного ингибирования

Метод блокады иммунных контрольных точек («чек-пойнт блокады») действует посредством предотвращения подавления иммунного ответа. Иммунные точки – это условное обозначение механизма взаимодействия между рецептором запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) на Т-лимфоцитах и его лигандом B7-H1 (PD-L1) на антигенпрезентирующих клетках. Также как и CTLA-4, PD-L1 экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и на «истощенных» Т-лимфоцитах, находящихся в неактивном состоянии несмотря на присутствие патогена. Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 ослабляет иммунный ответ.



- На эффективность иммунотерапии влияет механизм гибели опухолевой клетки. Клетка может погибнуть, во-первых, путем некроза, и тогда сохраняются опухолеассоциированные антигены, которые распознает организм, благодаря чему возможен иммунный ответ на опухоль, во-вторых, путем апоптоза, когда опухолеассоциированные антигены деградируют, ответ на опухоль не развивается, иммунного ответа нет.
- На эффективность иммунотерапии способна воздействовать мутационная нагрузка. Доказано, что количество различных соматических мутаций зависит от типа опухоли. Очень высокая мутационная нагрузка отмечается, например, при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), ассоциированном с курением, в отличие от НМРЛ у некурящих. Действительно, частота ответа, в частности, на анти-PD-L1-моноклональные антитела выше у курильщиков, поскольку у них больше мутационная нагрузка, больше различных повреждений и соответственно количество распознаваемых антигенов.
- Естественно, иммунный ответ обусловлен генетически. Уже существует так называемая генная сигнатура, ассоциированная с высокой вероятностью иммунного ответа. Так, оценка экспрессии генов 12 хемокинов у 14 492 онкологических больных показала, что эта генная сигнатура связана с лимфоидной инфильтрацией, лучшей выживаемостью и способна помочь при отборе больных для иммунотерапии<sup>3</sup>

# Основные пути уклонения от иммунного ответа

- В супрессию противоопухолевого иммунного ответа вовлечено огромное количество иммунных клеток. Они рекрутируются опухолью, и на пути клональной экспансии опухоль активирует натуральные Т-регуляторные клетки (T reg), регуляторные супрессорные клетки, миелоидные супрессорные клетки, адаптивные Treg, инвариантные естественные киллеры и др. Активному лимфоциту добраться до опухоли сложно. Ключевую роль играют две популяции супрессорных клеток – Treg и миелоидные супрессорные клетки. Основная задача иммунотерапии – защитить иммунокомпетентную клетку от супрессорного влияния. Определены панели супрессорных и активирующих молекул и на стороне дендритной клетки, и на Т-лимфоците. Но максимальное практическое значение имеют два пути: путь CTLA-4 – на первом этапе передачи информации Т-лимфоциту и путь PD-1, PD-L1. Можно попытаться заблокировать антиген CTLA-4 с помощью моноклонального антитела против антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов – препарата ипилимумаб. Блокада рецептора CTLA-4 позволяет увеличивать противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Однако на Т-лимфоците существует рецептор программированной смерти PD, и опухоль экспрессирует лиганд для этого рецептора.
- На сегодняшний день известны лиганды двух типов – PD-L1 и PD-L2. Если рецептор на Т-лимфоците встречается с лигандом, наступает анергия Т-лимфоцита. Он не способен выполнить эффекторную функцию и разрушить опухоль. Можно заблокировать либо рецептор на Т-лимфоците с помощью моноклонального антитела к CTLA-4 (ипилимумаба), либо лиганд на опухоли с помощью моноклонального антитела к PD-1 – PD-L1 – препарата ниволумаб, который блокирует рецептор PD-1.
- Реализация второго механизма зависит от экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Экспрессия PD-L1 служит предиктором ответа на анти-PD-1-, анти-PD-L1-терапию и коррелирует с типом опухоли. Лидеры по экспрессии PD-L1 на опухоли – меланома, множественная миелома, рак легкого и ряд других опухолей. Максимальная экспрессия PD-L1 определяется при меланоме, раке почки и НМРЛ. Лиганд PD-L1 широко экспрессирован не только на опухолевых, но и на иммунокомпетентных клетках, в частности на клетках опухолевого микроокружения.
- Таким образом, существуют два важнейших иммунорегуляторных пути, ингибирующих активность Т-лимфоцитов: CTLA-4 – на первом этапе и PD-PD-L1 – на втором. Путь CTLA-4 можно заблокировать с помощью ипилимумаба, путь PD-1-PD-L1 – с помощью моноклональных антител либо к PD-1 на лимфоците, либо к PD-L1 как на иммунокомпетентных, так и на опухолевых клетках. Это самое многообещающее направление в онкологии

# PD-1 и PD-L1 – не одно и то же, так как подавляют разные пути

## Блокирование PD-1

- Антитела против PD-1 предотвращают связывание ингибирующими лигандами PD-L1 или PD-L2

## Блокирование PD-L1

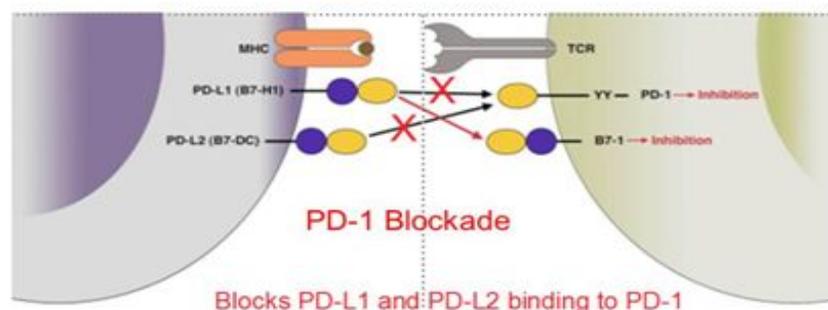
- Антитела против PD-L1 предотвращают связывание лиганда с PD-1 или B7-1

Это два разных подхода из-за различной локализации таргетов:

- PD-1 локализуется на Т лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль
- PD-L1 или PD-L2 локализуется на опухолевой клетке

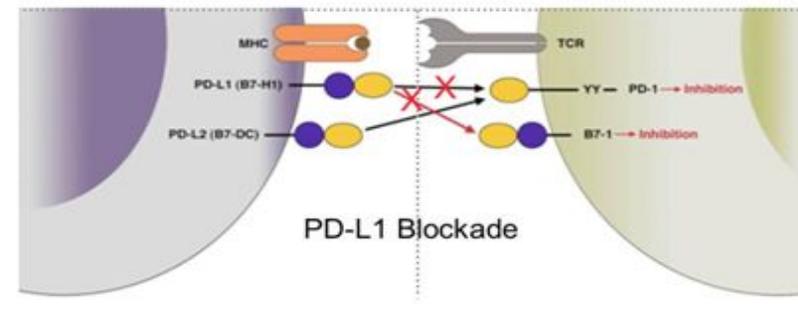
MEDI4736 – моноклональное антитело к PD-L1, исследуемое в I фазе у пациентов с солидными опухолями<sup>1</sup>

Опухолевая клетка



Presented By Arlene Sharpe, MD, PhD at 2013 ASCO Annual Meeting

Опухолевая клетка



Presented By Arlene Sharpe, MD, PhD at 2013 ASCO Annual Meeting

## Клинические исследования - Антитела к PD-L1

Название исследования	Препараты	Фаза исследования
NCT02013219	MPDL3280A+ эрлотиниб	1b
NCT01846416	MPDL3280A	2
NCT02031458	MPDL3280A	2
NCT01903993	MPDL3280A в сравнении с доцетакселом	2
NCT02008227	MPDL3280A в сравнении с доцетакселом	3
NCT02000947	MEDI4736 + тремелимумаб	1b

# Ипилимумаб способен управлять противоопухолевым иммунитетом (анти - CTLA-4)

Это первый препарат, который в рандомизированных исследованиях продемонстрировал способность увеличивать продолжительность жизни пациентов с метастатической меланомой.

Ответ на иммунотерапию может проявляться неоднозначно. Возможно прямое воздействие, когда опухоль страдает и лимфоциты, которые ее инфильтрировали, уменьшают ее. Может наблюдаться увеличение опухоли. Однако иногда имеет место мнимое прогрессирование, когда опухоль увеличивается вследствие значительной инфильтрации стромы опухоли клетками иммунного ответа. Но это вовсе не означает, что благоприятный эффект от проводимой терапии отсутствует.

В клинических исследованиях ипилимумаба описано четыре основных ответа на иммунотерапию:

- уменьшение размеров исходных очагов без появления новых;
- стабилизация болезни: медленное постепенное уменьшение объема опухоли;
- наступление ответа после увеличения общего объема опухоли;
- ответ на фоне появления новых очагов (новые очаги впоследствии исчезают).

- Согласно стандартным рекомендациям, первой конечной точкой ответа на иммунотерапию считается время окончания четырехкратного введения препарата (12 недель). Как показывает реальная клиническая практика, этого времени недостаточно для объективной оценки эффективности терапии. Вторичной конечной точкой признано время окончания 20-й недели. Но, по мнению докладчика, и к концу 20-й недели не все пациенты понимают, как назвать происходящие изменения – стабилизацией процесса либо смешанным эффектом.
- С позиции иммуноонкологической значимости оценки эффективности иммунотерапии критерии первого полного ответа совпадают с критериями оценки Всемирной организации здравоохранения и критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (исчезновение всех очагов). Тем не менее критерии оценки частичного ответа и стабилизации процесса несколько отличаются и предусматривают не только уменьшение старых очагов, но и возможность появления новых, которые впоследствии могут исчезнуть, что подтверждается клинической практикой.

# Особенности профиля безопасности иммуноонкологических препаратов, их связь с механизмом действия

- Иммуносвязанные нежелательных явления, которые обусловлены двумя важными составляющими – инфильтрацией активированных лимфоцитов (CD4+, CD8+) и повышением уровня воспалительных цитокинов.
- Основные принципы ведения больных с иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ) включают постоянный мониторинг пациентов и мультидисциплинарный подход.

# **Общие Критерии Терминологии для Нежелательных Явлений (СТСАЕ) Национального Института Рака (NCI), версия 4.0**

- **Степень 1 Слабая выраженность; бессимптомные или слабовыраженные проявления; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано**
- **Степень 2 Умеренная выраженность; показаны минимальные, локальные или неинвазивные вмешательства; имеется ограничение инструментальных компонентов повседневной деятельности, соответствующих возрасту пациента / пациентки\***
- **Степень 3 Тяжелая выраженность либо значимые с медицинской точки зрения явления, не создающие непосредственной угрозы для жизни; показана госпитализация или увеличение длительности госпитализации; инвалидизация; ограничение повседневной деятельности, в том числе и на уровне самообслуживания\*\***
- **Степень 4 Последствия, угрожающие жизни; показано безотлагательное вмешательство**
- **Степень 5 Смерть в связи с нежелательным явлением**

# Нежелательные явления иммунотерапии

Специфические нежелательные явления (n = 1498)	Любая степень, абс. (%)	3–4-я степень, абс. (%)	5-я степень, абс. (%)
Диарея	554 (37,0)	104 (6,9)	0 (0)
Колит	120 (8,0)	74 (4,9)	1 (< 0,1)
Энтероколит	18 (1,2)	9 (0,6)	0 (0)
Перфорация толстой кишки	4 (0,3)	3 (0,2)	1 (< 0,1)
Сыпь	498 (33,2)	37 (2,5)	0 (0)
Зуд	413 (27,6)	6 (0,4)	0 (0)
Нарушение функции печени	74 (4,9)	17 (1,1)	1 (< 0,1)
Гепатит	10 (0,7)	10 (0,7)	0 (0)
Печеночная недостаточность	7 (0,5)	1 (< 0,1)	5 (0,3)
Периферическая сенсорная нейропатия	67 (4,5)	6 (0,4)	0 (0)
Периферическая моторная нейропатия	9 (0,6)	6 (0,4)	0 (0)
Гипофизит	40 (2,7)	31 (2,1)	0 (0)
Гипотиреоз	27 (1,8)	2 (0,1)	0 (0)
Надпочечниковая недостаточность	11 (0,7)	5 (0,3)	0 (0)

Исследования	Виды опухолей	Все степени токсичности, %	3–4-я степень токсичности, %
Ниволумаб	Различные опухоли	3	1
Ниволумаб + ипилимумаб: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ одновременный режим</li> <li>■ последовательный режим</li> </ul>	Меланома кожи	6	2
		3	0
Ниволумаб + химиотерапия	НМРЛ	14	7
Проведенные исследования с ниволумабом	Различные опухоли	4	2

# Спектр иммуноопосредованных нежелательных реакций

- Эндокринологические, гастроинтестинальные, неврологические, кожные, гепатотоксические и другие проявления, которые встречаются в клинической практике. Основные принципы ведения больных с иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ) включают постоянный мониторинг пациентов и мультидисциплинарный подход.
- Общие рекомендации по купированию иоНЯ прежде всего предусматривают исключение возможного неиммунного механизма развития. При низкой степени тяжести иоНЯ (1–2-я степень) следует усилить наблюдение за пациентом, назначить симптоматическую терапию, а при иоНЯ 2-й степени рассмотреть возможность назначения пероральной терапии глюкокортикостероидами (ГКС). При иоНЯ высокой степени тяжести (3–4-я степень) целесообразно решить вопрос о назначении внутривенной терапии ГКС, проконсультироваться со смежными специалистами. В отсутствие ответа на ГКС-терапию возможно применение терапии иммуносупрессантами.

# Частота нежелательных явлений ипилимумаба

- Если говорить о последовательности возникновения иоНЯ, она характерна для ипилимумаба. Обычно в первые недели терапии у пациентов появляется кожная сыпь, затем возможны желудочно-кишечные осложнения, эндокринная и печеночная токсичность.
- Как показал анализ исследований фаз I и III (1498 пациентов с меланомой), наиболее часто среди всех нежелательных явлений на фоне терапии ипилимумабом наблюдались осложнения, связанные с препаратом, – 84,8%. Из них 64,2% связаны с аутоиммунным воспалением.
- Серьезные жизнеугрожающие НЯ, в частности перфорация толстой кишки или печеночная недостаточность, были слабо выражены и составляли менее 1%. В большинстве случаев иоНЯ имели низкую степень тяжести, а иоНЯ высокой степени тяжести встречались в 18,4% случаев.
- В некоторых ситуациях рекомендуется выполнение колоноскопии. Биопсия обычно демонстрирует признаки колита с наличием инфильтрации CD4 > CD8. Перфорация встречается крайне редко.
- В целом иоНЯ на фоне терапии ипилимумабом возникают в течение первых 12 дней от начала лечения (индукционная фаза). Как правило, ГКС используются для купирования практически всех иоНЯ, причем терапия стероидами носит длительный характер с постепенным снижением дозы. Согласно данным литературы, многие иммуноопосредованные НЯ, например энтероколит, могут иметь волнообразное течение. Описаны даже случаи позднего возникновения иоНЯ (на 47-м месяце лечения).

# Алгоритм ведения пациентов с иоНЯ

Со стороны ЖКТ предусматривает:

- при диарее 1-й степени тяжести – назначение симптоматической терапии (Имодиум, атропин, будесонид); 2-й степени – симптоматическую терапию (преднизолон перорально в дозе 0,5–1,0 мг/кг/день); 3–4-й степени – отмену иммунотерапии и назначение метилпреднизолона в дозе 1–2 мг/кг/день. В отсутствие ответа для купирования диареи можно использовать иммунодепрессанты.
- Гепатотоксичность также относится к иоНЯ, развивающимся на фоне применения ипилимумаба. Если, по данным исследований, увеличение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) колеблется в пределах 10%, то результаты исследования фазы III показали, что применение ипилимумаба в дозе 3 мг/кг у пациентов с меланомой стадий III и IV приводит к увеличению показателей АСТ/АЛТ только на 1–2%. Рентгенологические данные не коррелируют с печеночными тестами. Но данные компьютерной томографии позволяют увидеть гепатомегалию или перипортальный отек.
- Тактика ведения пациентов включает: при гепатите 1-й степени – назначение иммунотерапии; гепатите 2-й степени – приостановку иммунотерапии, проведение мониторинга и назначение ГКС; гепатите 3–4-й степени – отмену иммунотерапии, увеличение частоты мониторинга, внутривенное введение ГКС (метилпреднизолон 1–2 мг/кг/день). При неэффективности добавляют микофенолата мофетил в дозе 500 мг или 1 г два раза в день. В отсутствие ответа в течение трех – пяти дней следует рассмотреть вопрос о применении других иммуносупрессантов исходя из локальных стандартов терапии.

- Палитра проявлений кожной токсичности на фоне приема ипилимумаба достаточно насыщенная. Это может быть кожный зуд, витилиго, мукозиты ротовой полости. Алгоритм ведения пациентов с нежелательными явлениями со стороны кожных покровов предполагает назначение симптоматического лечения (ГКС местно, антигистамины) с иммунотерапией (1–2-я степень), приостановку иммунотерапии или отмену иммунотерапии и использование ГКС (3–4-я степень тяжести).
- Гипофизит также относится к осложнениям терапии ипилимумабом. Симптомы гипофизита – усталость, головная боль, выпадение полей зрения на красный цвет, двоение, изменение психического поведения, боли в животе, гипотензия. Необходимо также проводить дифференциальную диагностику между этими клиническими проявлениями, надпочечниковой недостаточностью и гипотиреозом, а также выполнять магнитно-резонансную томографию гипофиза.
- Алгоритм ведения пациентов с иоНЯ со стороны эндокринной системы следующий. При бессимптомном повышении уровня тиреотропного гормона необходимо продолжать иммунотерапию. Следует определить уровень свободного Т4, рассмотреть возможность консультации эндокринолога. При симптомной эндокринопатии нужно оценить эндокринную функцию, рассмотреть возможность сканирования гипофиза, приостановить иммунотерапию и назначить ГКС в высоких дозах внутривенно. При подозрении на надпочечниковый криз приостановить иммунотерапию, ввести стрессовую дозу ГКС с минералокортикоидной активностью внутривенно, назначить внутривенную инфузионную терапию и консультацию эндокринолога.

# Нежелательные явления, ассоциированные с применением ингибиторов PD-1

К резкому повышению токсичности 3–4-й степени тяжести приводит скорее использование комбинации «ниволумаб + ипилимумаб», чем монотерапия ниволумабом (62 против 22%), что, впрочем, вполне ожидаемо. Но прекращение лечения ввиду токсичности составляет вполне приемлемые цифры – 23% при комбинации препаратов и 5% при монотерапии ниволумабом. Наиболее частыми осложнениями терапии ингибиторами PD-1 являются слабость (31,8%), кожная сыпь (23,4%), диарея/колит (17,8%), зуд (13,1%).

- К распространенным осложнениям терапии ингибиторами PD-1 также относятся пневмониты. Согласно результатам исследования ниволумаба, количество пневмонитов при терапии различных опухолей составляет 4% и возрастает на фоне применения комбинации ниволумаба с химиотерапией до 14% у пациентов с НМРЛ.
- Алгоритм ведения пациентов с пневмонитами предполагает применение метилпреднизолона 2 мг/кг, при 2-й степени токсичности – приостановку терапии ингибитором PD-1, при 3–4-й степени – отмену ингибитора PD-1 и введение высоких доз ГКС внутривенно.

# Заключение

- Терапия ингибиторами блокаторов иммунного ответа – ипилимумабом и ниволумабом – считается наиболее перспективным направлением иммуноонкологии на современном этапе. Препараты действуют в разных звеньях формирования иммунного ответа: действие ипилимумаба направлено против белка CTLA-4, действие ниволумаба – против белка PD-1, экспрессированных на Т-лимфоцитах.
- Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что при лечении метастазирующей меланомы ипилимумаб и ниволумаб превосходят по эффективности стандартную химиотерапию дакарбазином. Согласно обобщенным данным, ипилимумаб позволяет добиться десятилетней выживаемости почти у 20% пациентов.