

Ингибиторы PD-1 – новый класс противоопухолевых лекарственных препаратов

**Поп В.П.
Главный военный клинический госпиталь
им. акад. Н.Н. Бурденко
Москва, 2019**

«Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Уайтхауз Стейшн, Нью-Джерси, США).

MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.

Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

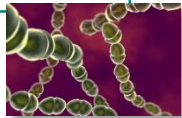
Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу».

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD. Данная презентация поддерживается компанией MSD.

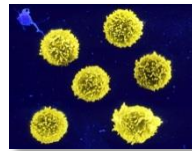
Что мы знаем о роли иммунной системы в онкологии?

Коули (Coley) сообщает о случаях регрессии опухоли после вакцинации рожистой инфекцией.¹



Бурнет (Burnet) и Томас (Thomas): Теория иммунного надзора²: Иммунная система осуществляет надзор за организмом, чтобы обнаружить и уничтожить формирующиеся опухолевые клетки.

Сообщения о регрессии опухоли у пациентов, получавших лимфокин-активированные киллеры (ЛАК) с интерлейкином-2 (ИЛ-2).⁴



Установлены регуляторы Т-клеточной активности, что стимулировало исследование роли иммунных контрольных точек в онкологии.⁶

Иммунный ответ остается активным направлением исследований в онкологии.⁹

1550 г. до н.э. 1890-е гг. 1909 г. Конец 1950-х гг. 1980-е гг. 1985 г. 1990-е 1995 г. 2000-е гг. Настоящее время

Папирус Эберса (со ссылкой на Имхотепа, 2600 г. до н.э.) – надрезание опухоли с наложением компресса – инфицирование, лихорадка и регресс опухоли

Пауль Эрлих (Paul Ehrlich) выдвинул теорию о роли иммунной системы в борьбе против рака.²

Начиная с 1980-х годов, были получены данные о том, что ВИЧ-инфицированные пациенты с ослабленным иммунитетом находятся в группе повышенного риска развития опухолевых заболеваний³



Обнаружено, что опухоль экспрессирует антигены, которые могут вызывать иммунный ответ, опосредованный Т-клетками.⁵

Увеличение частоты развития опухолевых заболеваний у иммунодефицитных мышей, лишенных Т-, В-лимфоцитов и естественных киллерных Т-клеток (НКТ).^{7,8}



ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; ЛАК = лимфокин-активированные киллеры; ИЛ-2 = интерлейкин-2;

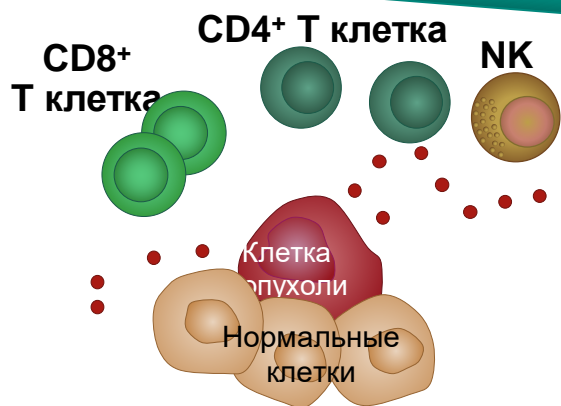
1. Coley WB. *Am J Med Sci.* 1893;105:487–511. 2. Ichim CV. *J Transl Med.* 20058;3:8. 3. Levine AM et al. *Curr Probl Cancer.* 1987;11:209–55. 4. Rosenberg SA et al. *N Engl J Med.* 1985;313:1485–1492. 5. van der Bruggen P et al. *Science.* 1991;254:1643–1647. 6. Tivol EA. et al. *Immunity.* 1995;3:541–547. 7. Vesely MD et al. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235–271. 8. Shankaran V. et al. *Nature.* 2001;410:1107–1111. 9. Drake CG et al. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014;11: 24–37.

Концепция «иммунного редактирования»: роль иммунной системы в развитии и прогрессии рака

Элиминация

Иммунный надзор над опухолью

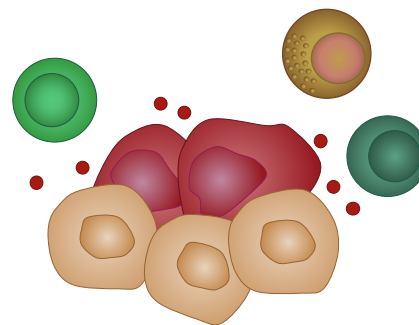
- Эффективное образование и представление антигенов
- Результативные активация и функционирование эффекторных клеток, а также и Т-лимфоцитов без ко-ингибиторных сигналов



Равновесие

«Спящий рак»

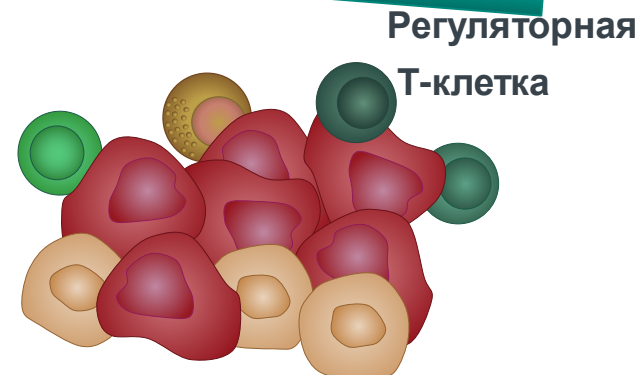
- Генетическая нестабильность
- Гетерогенность опухоли
- Иммунная селекция



Уклонение

Прогрессия опухоли

- Опухоли могут избегать разрушения иммунной системой за счет пролиферации клеток, способных подавлять, повреждать иммунную систему, или уклоняться от ее воздействия.



Иммунная система может бороться с опухолью посредством различных клеток, специализированных к выполнению определенных функций

Дендритные клетки

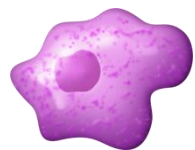
Т-лимфоциты

Клетки
миелоидного
происхождения

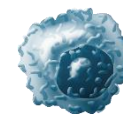
Презентация
антигенов, полученных
из патогенов и
опухолевых клеток,
иммунным клеткам,
включая Т-клетки, В-
клетки и
NK-клетки



Макрофаги



Гемопозитические
стволовые клетки



В-клетки



NK-клетки



Клетки
лимфоидного
происхождения

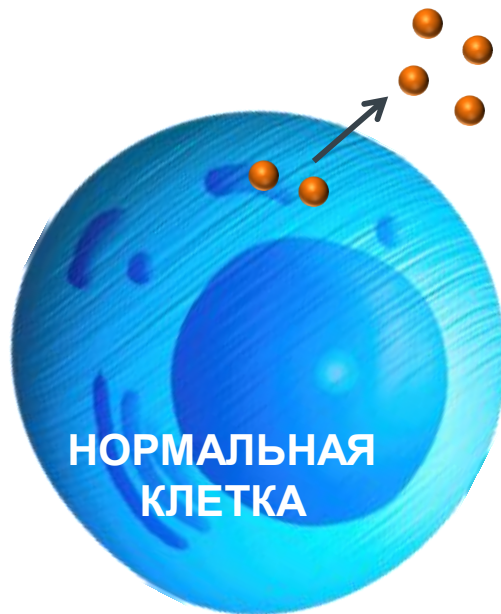
Ликвидация
опухолевых клеток в
результате
иммунного ответа на
антигены, которые не
экспрессируются в
нормальных тканях

NK = natural killer [естественная клетка-киллер].

1. Norvell A. In: Prendergast GC et al. *Cancer Immunotherapy*. 2nd ed. Elsevier; 2013:11–24.

Опухолевые клетки экспрессируют атипичные антигены, которые не экспрессируются нормальными клетками

Нормальные клетки имеют на своей поверхности молекулы, которые захватываются антиген-презентирующими клетками, т.е. аутоантигены, которые не вызывают иммунного ответа



Опухолевые клетки экспрессируют атипичные антигены, которые распознаются клетками иммунной системы как чужеродные и вызывают иммунный ответ



Т-клетки играют важную роль в обнаружении и уничтожении опухолевых клеток иммунной системой

1. Антигены экспрессируются на поверхности опухолевых клеток и захватываются дендритными клетками.



Т-клетки играют важную роль в обнаружении и уничтожении опухолевых клеток иммунной системой

1. Антигены экспрессируются на поверхности опухолевых клеток и захватываются дендритными клетками



2. Дендритные клетки представляют антигены наивным Т-клеткам и активируют их в лимфатических узлах.

Т-клетки играют важную роль в обнаружении и уничтожении опухолевых клеток иммунной системой¹

1. Антигены экспрессируются на поверхности опухолевых клеток и захватываются дендритными клетками



Дендритная клетка мигрирует в лимфоузел

Наивная Т-клетка

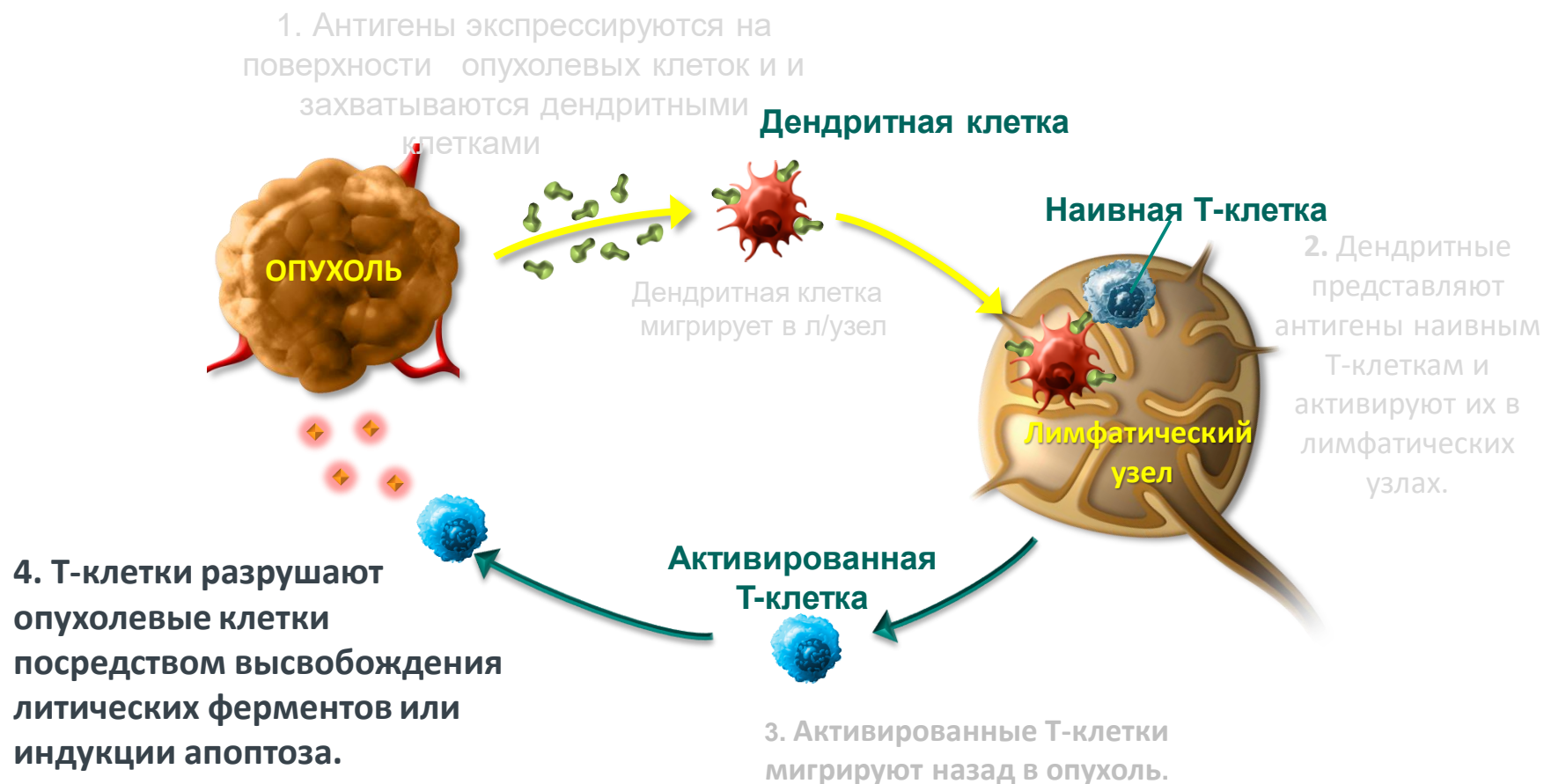


2. Дендритные клетки представляют антигены наивным Т-клеткам и активируют их в лимфатических узлах.

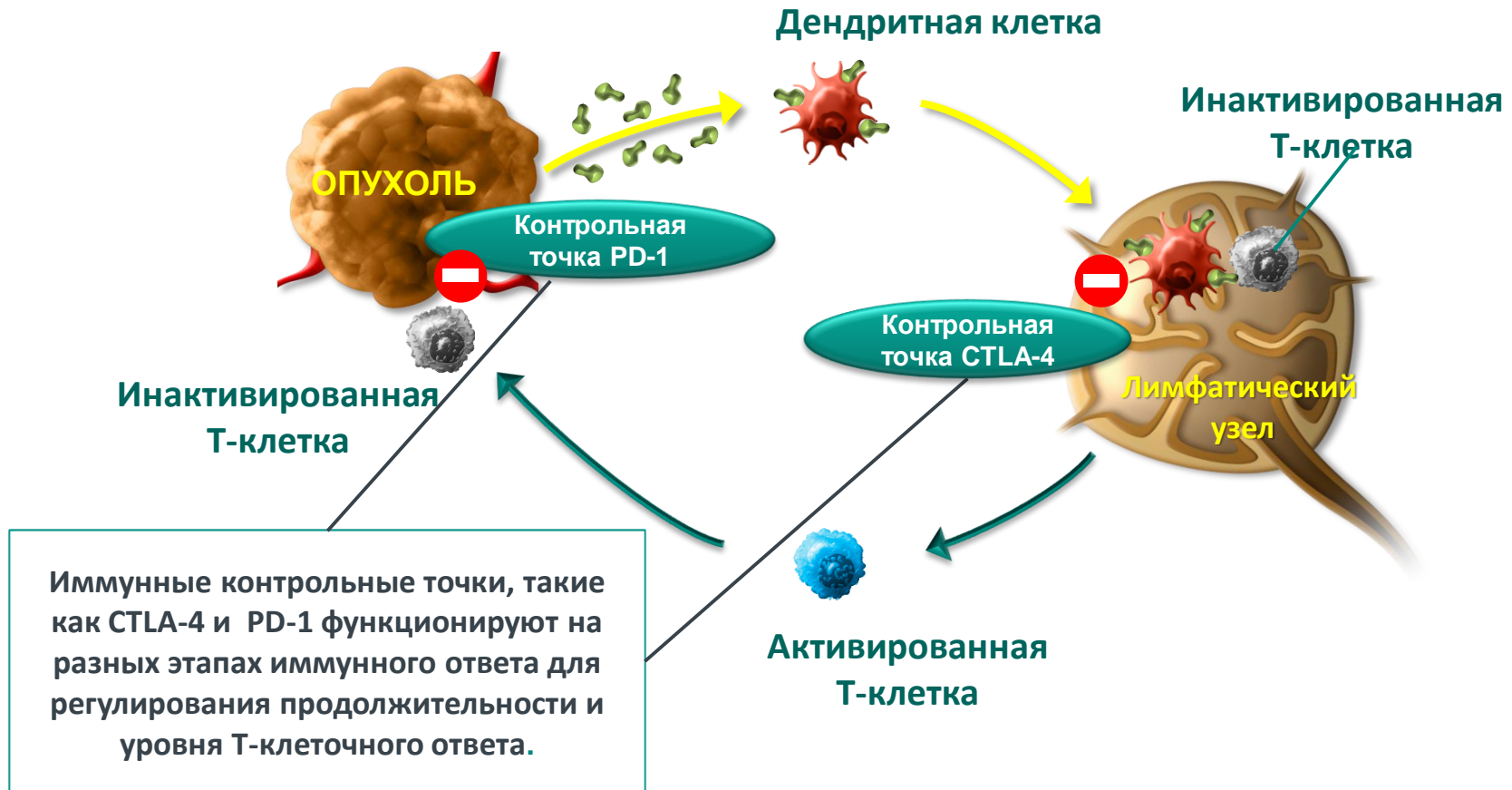


3. Активированные Т-клетки мигрируют назад в опухоль.

Т-клетки играют важную роль в обнаружении и уничтожении опухолевых клеток иммунной системой



Активность Т-клеток в нормальных тканях регулируется иммунными контрольными точками для ограничения аутоиммунных реакций

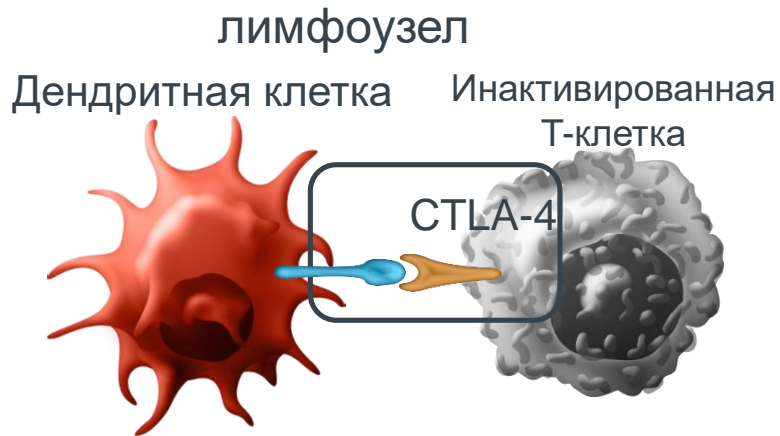


CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 [антиген 4 цитотоксических Т лимфоцитов]; PD-1 = programmed cell death protein 1 [белок 1 запрограммированной гибели клеток]

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

Контрольная точка CTLA-4 влияет на этап примирования и последующей активации Т-клеток

Фаза примирования и активации (ранняя стадия)



В здоровых тканях контрольная точка CTLA-4 функционирует в качестве главного «выключателя», блокируя Т-клеточную активацию на собственные антигены, для предотвращения аутоиммунных реакций¹⁻³

CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 [антиген 4 цитотоксических Т лимфоцитов]

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264; 2. Ribas A. *N Engl J Med*. 2012;366:2517–2519; 3. Topalian SL et al. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:207–212.

Контрольная точка PD-1 регулирует эффекторную фазу Т-клеточной иммунной реакции

Эффекторная фаза



- Механизм действия контрольной точки PD-1 реализуется во время эффекторной фазы Т-клеточного ответа в органах-мишенях¹
- В здоровых тканях PD-1 ограничивает активность антиген-специфических Т-клеток для предотвращения повреждения окружающих тканей во время инфекции¹
- Опухолевые клетки используют путь PD-1 для ускользания от цитотоксического действия Т-клеток¹

PD-1 = programmed cell death protein 1 [белок 1 запрограммированной гибели клеток].

1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

**Как опухоли уклоняются от
иммунного ответа?**

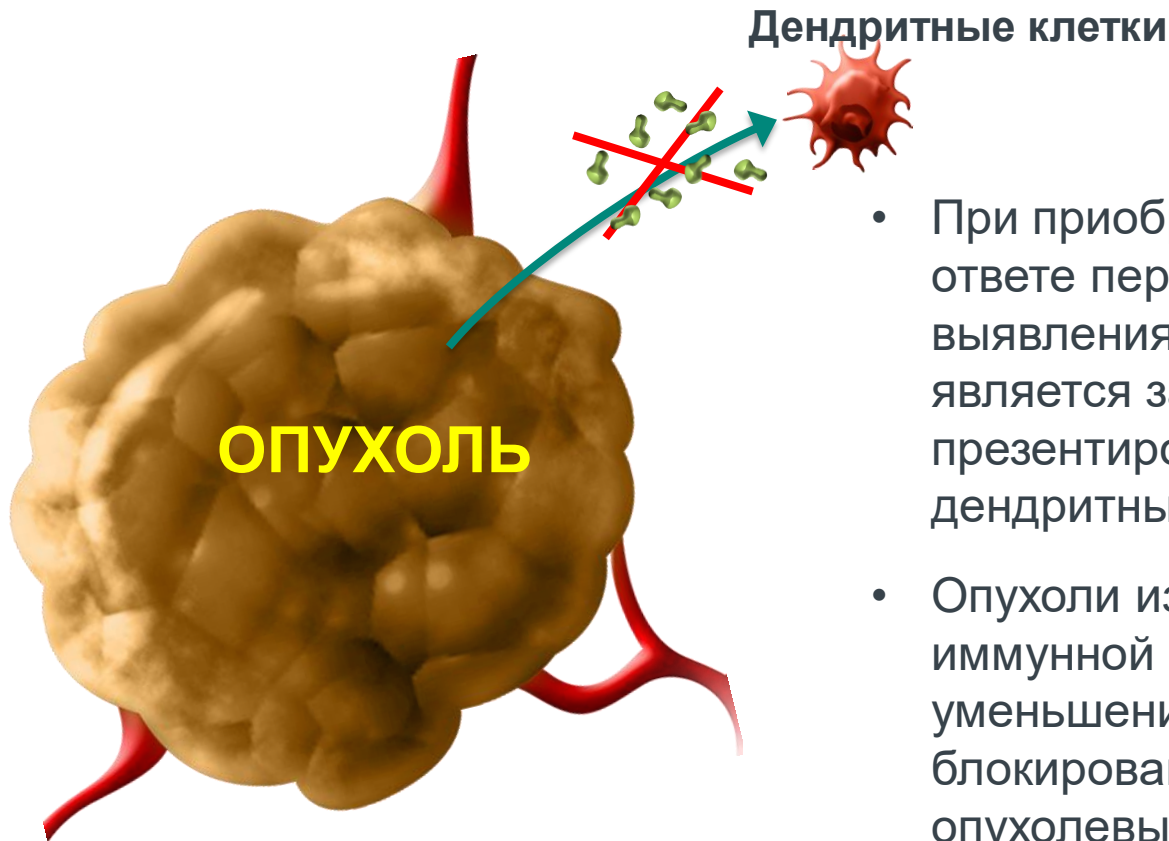
Опухолевые клетки используют различные механизмы для уклонения от иммунного ответа

1. Потеря экспрессии опухолевых антигенов на своей поверхности¹
2. Секреция иммуносупрессивных цитокинов и привлечение иммуносупрессивных клеток^{2,3}
3. Использование сигнального пути программируемой клеточной гибели PD-1 (от англ. «Programmed cell Death pathway»)⁴

PD-1 = programmed cell death protein 1 [белок 1 запрограммированной гибели клеток].

1. Ahmad M et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2004;53:844–854; 2. Zou W. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:295–307;
3. Finn OJ. *N Engl J Med.* 2008;358:2704–2715; 4. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252–264.

1. Потеря экспрессии антигенов



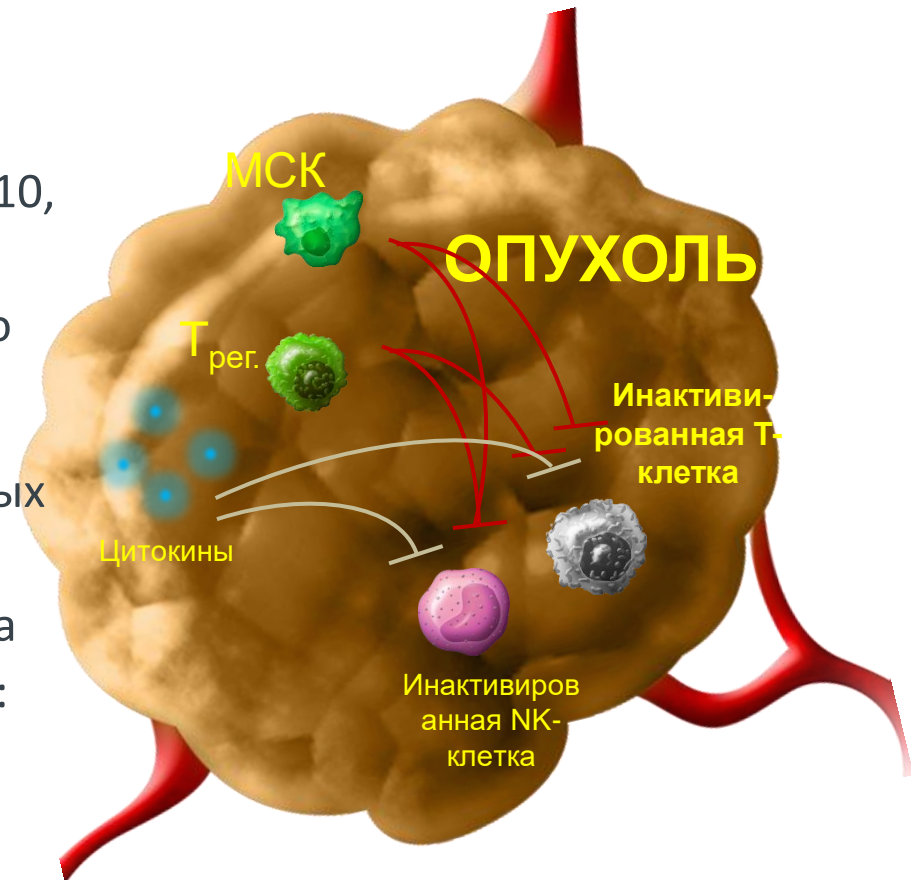
- При приобретенном иммунном ответе первым шагом для выявления опухолевых клеток, является захват антигена и презентирование его дендритными клетками¹
- Опухоли избегают обнаружения иммунной системой путем уменьшения или полного блокирования экспрессии опухолевых антигенов на своей поверхности²

1. Pinzon-Charry A et al. *Immunol Cell Biol.* 2005;83:451–461.

2. Ahmad M et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2004;53:844–854.

2. Секреция иммуносупрессивных цитокинов и привлечение иммуносупрессивных клеток

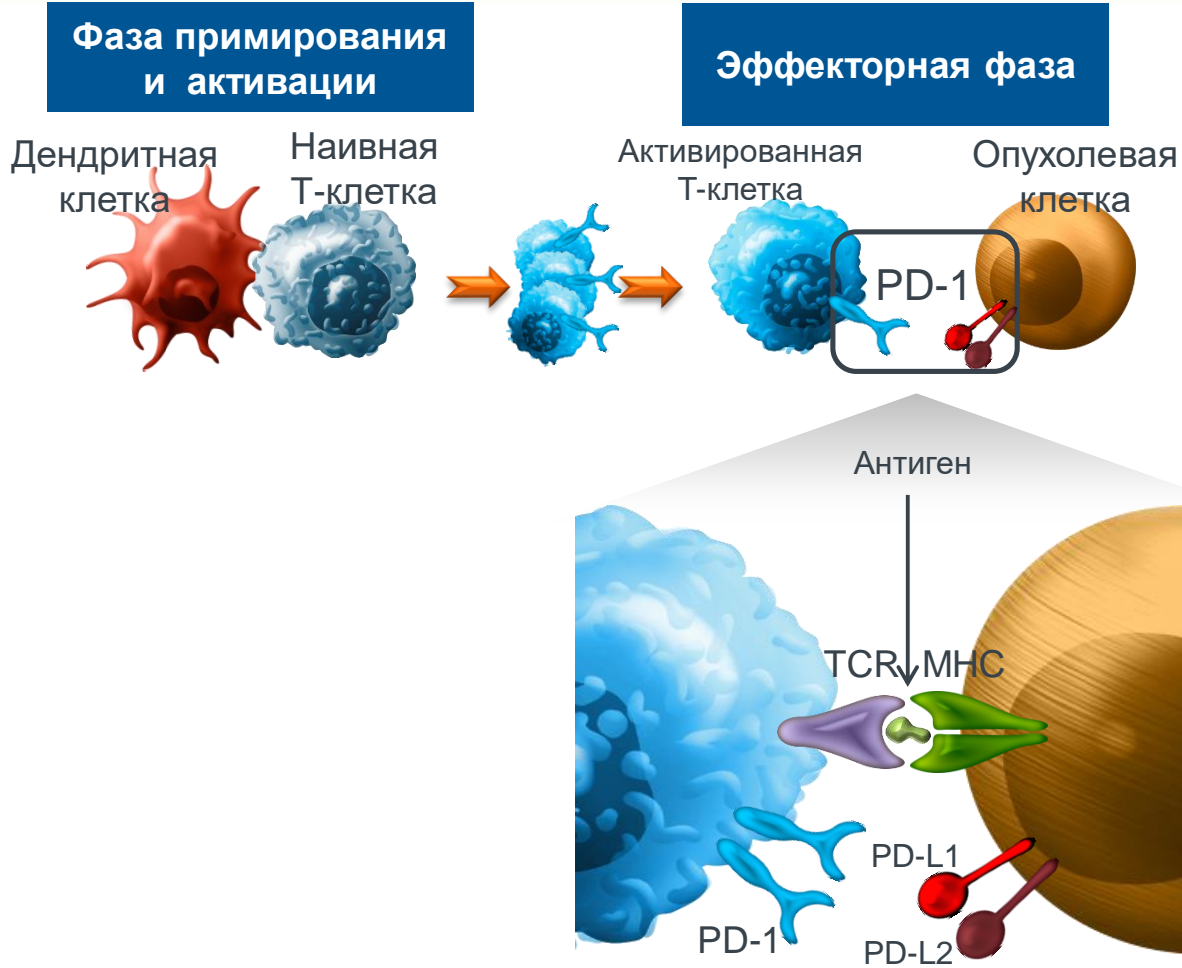
- Опухолевые клетки могут секретировать цитокины (TGF- β , ИЛ-10, VEGF), которые оказывают ингибирующее действие на функцию Т-эффекторов и NK-клеток¹
- Различные виды иммуносупрессивных клеток инфильтрируют опухоль, оказывая ингибирующее действие на цитотоксическую функцию Т-клеток²:
 - Регуляторные Т-клетки
 - МСК



TGF- β = transforming growth factor β [трансформирующий фактор роста β]; ИЛ-10 = интерлейкин10; VEGF = vascular endothelial growth factor [фактор роста эндотелия сосудов]; NK = natural killer [естественная клетка-киллер]; T_{рег.} = регуляторная Т-клетка; МСК = миелоидная супрессорная клетка.

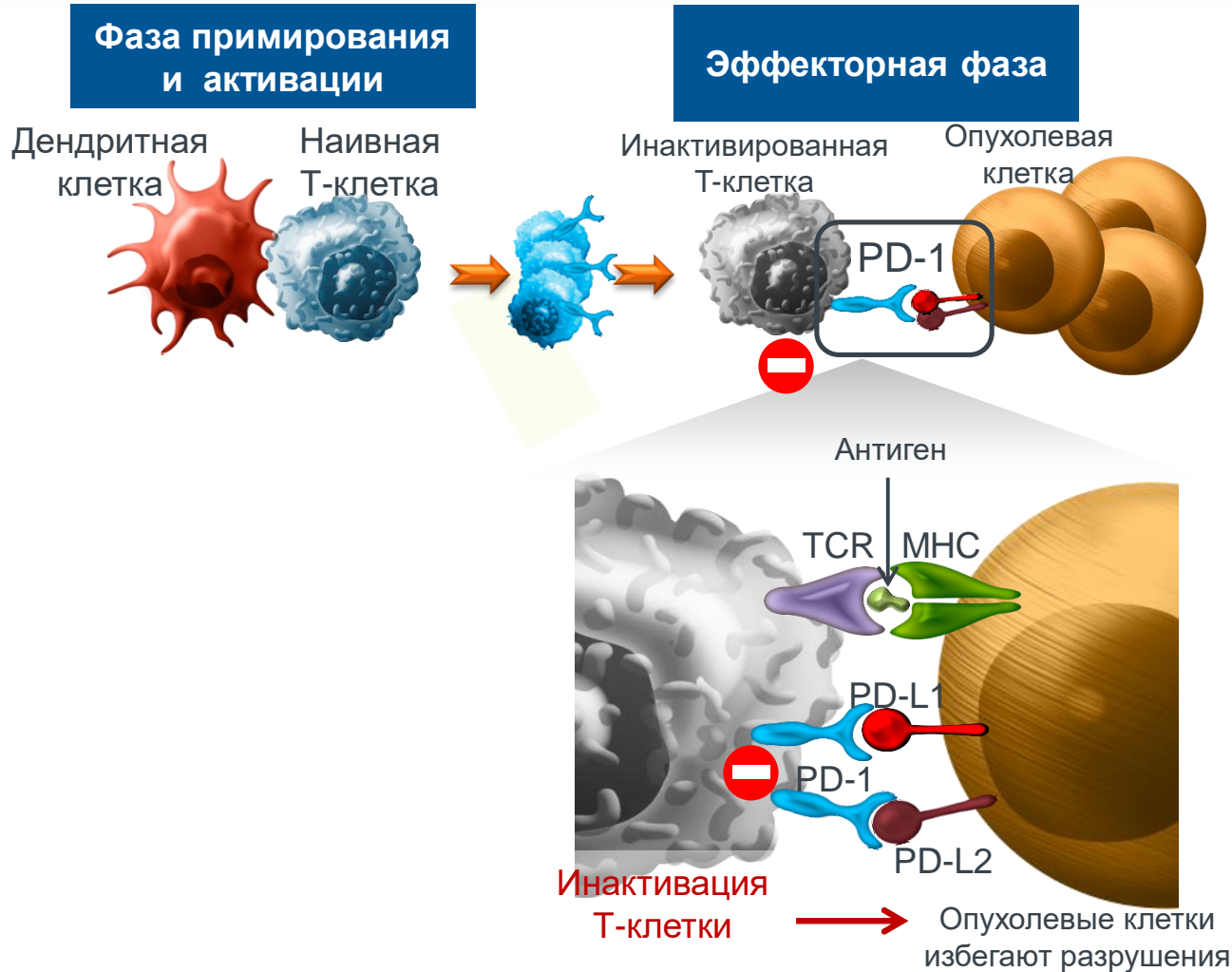
1. Zou W. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:295–307; 2. Finn OJ. *N Engl J Med.* 2008;358:2704–2715.

3. Использование сигнального пути PD-1



- Опухолевые клетки используют путь PD-1, для того избежать иммунного надзора
- Опухолевые клетки, экспрессируя на поверхности лиганды для PD-1 - PD-L1 и PD-L2, способны блокировать иммунный ответ

3. Использование сигнального пути PD-1



- На активированных Т-клетках повышается экспрессия PD-1 во время эффекторной фазы иммунного ответа
- Связывание лигандов PD-L1 и PD-L2 с рецептором PD-1 на Т-клетках приводит к подавлению Т-клеточной активности

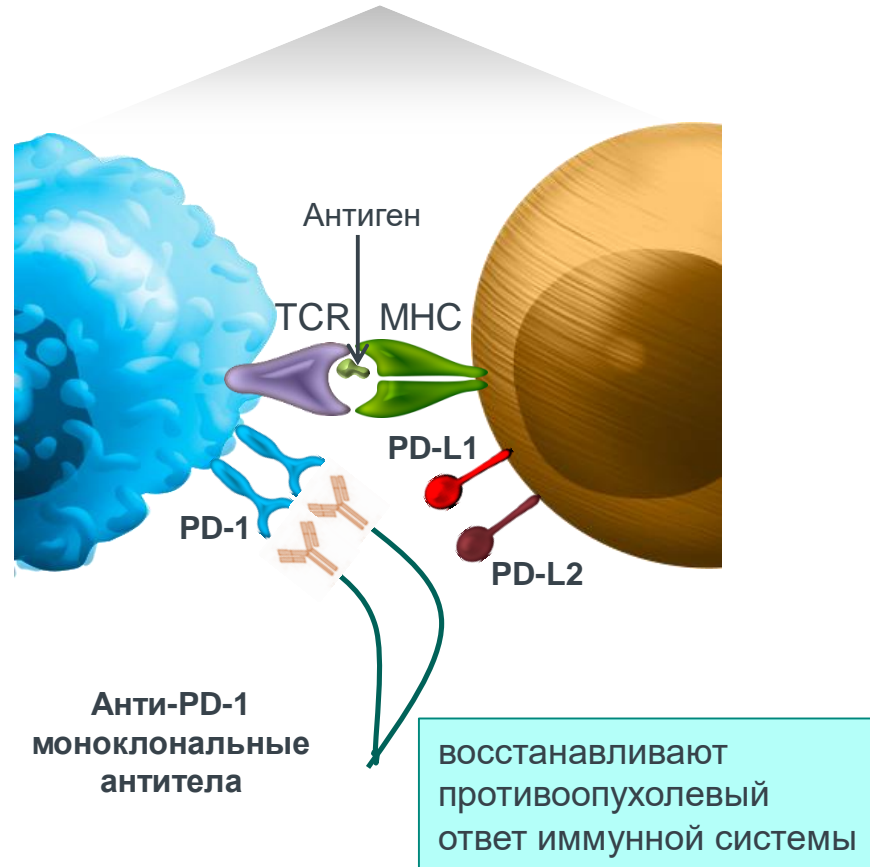
Лиганды PD-L1 и PD-L2 могут экспрессироваться в избыточном количестве на опухолевых клетках

- PD-L1 экспрессируется на опухолевых клетках и подавляет активность Т-клеток, находящихся в микроокружении опухоли, посредством связывания с рецептором PD-1, присутствующего на Т-клетках^{1,5}
 - Обнаружена корреляция между высокой экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках, определенной с помощью иммуногистохимических исследования, с плохим прогнозом заболевания^{6–8}
- PD-L2 также участвует в процессе уклонения опухолевых клеток от иммунного ответа^{8–10}
- Изучение роли рецептора PD-1 и его лигандов PD-L1 и PD-L2 экспрессированных на опухолевых клетках, является приоритетным направлением исследований в области онкологии¹¹

PD-1 = programmed cell death protein 1 [белок 1 запрограммированной гибели клеток]; PD-L2 = programmed cell death ligand 2 [лиганд 2 запрограммированной гибели клеток]; PD-L1 = programmed cell death ligand 1 [лиганд 1 запрограммированной гибели клеток].

1. Hino R et al. *Cancer*. 2010;116:1757–1766; 2. Wintterle S et al. *Cancer Res*. 2003;63:7462–7467; 3. Konishi J et al. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5094–5100; 4. Hamanishi J et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:3360–3365; 5. Inman BA et al. *Cancer*. 2007;109:1499–1505; 6. Loos M et al. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1025–1031; 7. Thompson RH et al. *Cancer Res*. 2006;66:3381–3385; 8. Nomi T et al. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2151–2157; 9. Chapon M et al. *J Invest Dermatol*. 2011;131:1300–1307; 10. Karim R et al. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6341–6347; 11. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252–264.

Механизм действия анти-PD-1 препаратов – реактивация противоопухолевого иммунного ответа



Новый подход к противоопухолевому лечению

- Цитотоксические Т-клетки способны распознавать и уничтожать опухолевые клетки¹
- Активность Т-клеток подавляется взаимодействием рецептора PD-1 и лигандов PD-L1/PD-L2 для ограничения повреждения окружающих тканей при иммунном ответе²
- Один из способов, посредством которого опухолевые уклоняются от воздействия иммунной системы, реализуется за счет использования сигнального пути PD-1²
- **Современная иммунотерапия опухолей – это применение ингибиторов контрольных точек иммунных сигнальных путей**

PD-L1 = programmed cell death ligand 1 [лиганд 1 запрограммированной гибели клеток].

1. Finn OJ. *Ann Oncol.* 2012;23 (suppl 8): viii6–viii9; 2. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252–264.

Основы механизма действия ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ)

- ИИКТ не «запускают» иммунную реакцию «с нуля»: они лишь «растормаживают» уже начавшуюся, но «споткнувшуюся» о контрольную точку реакцию
- Без более ранних этапов иммунного ответа – распознавания опухолевого антигена, активации (хотя и незаконченной) иммунных клеток – ИИКТ сработать не смогут, им просто нечего будет «растормаживать»
- Ровно так же «расторможенная» при помощи ИИКТ иммунная реакция может «заглохнуть», если не будет подпитываться другими компонентами иммунной системы, и первоначально достигнутый эффект будет утерян
- Комбинация ИИКТИ с другими препаратами, как с известными иммунопрепаратами (дорогостоящими), так и с не относящимся к традиционным противоопухолевым (перепрограммирование показаний), напр. добавление неселективных бета-блокаторов к иммунотерапии приводило к замедлению прогрессии опухоли и увеличению выживаемости лабораторных животных (к вопросу о роли стресса в развитии рака)

Заслуженная награда

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ
ПО ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ 2018

**ДЖЕЙМС ЭЛЛИСОН
ТАСУКУ ХОНДЗЁ**

**ЗА ОТКРЫТИЕ
ТЕРАПИИ РАКА
С ПОМОЩЬЮ
ИНГИБИРОВАНИЯ
НЕГАТИВНОЙ
ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ**



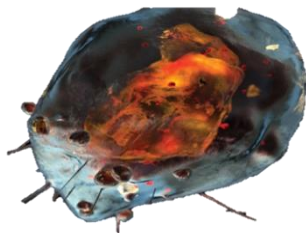
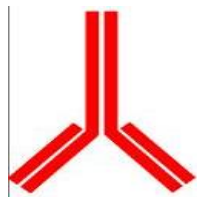
Особенности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-1)

- Не оказывают прямого цитотоксического действия на опухоль, действие направлено на цитотоксические лимфоциты
- Универсальность действия (меланома, рак легкого, рак почки, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, **лимфома Ходжкина** и другие)
- Особенности ответа на терапию:
 - необходимо время для реализации эффекта (2 мес.)
 - возможен ответ после псевдопрогрессирования (иммунная воспалительная реакция)
 - ответы выраженные и длительные, сохраняющиеся после отмены терапии
 - Необходимы новые критерии оценки ответа (Lymphoma Response to immunomodulatory therapy criteria LYRIC)

Новый механизм действия противоопухолевой терапии

**Старая парадигма:
Воздействие на опухолевую клетку**

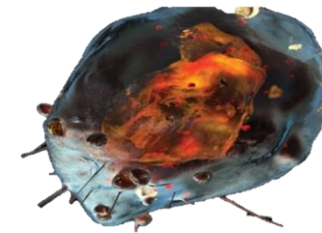
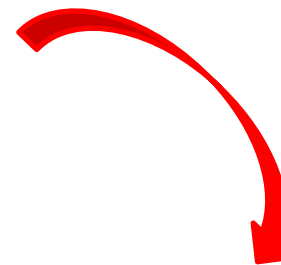
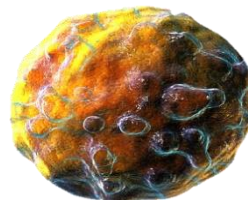
Моноклональное
антитело



Опухолевая клетка

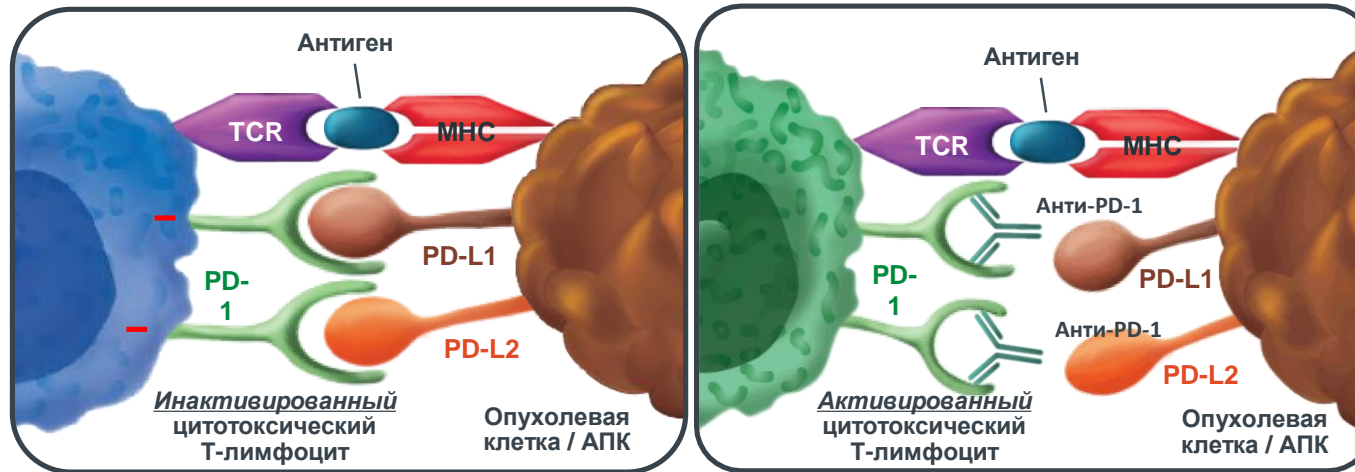
**Новая парадигма:
Воздействие на иммунную клетку**

T-лимфоцит



Анти-PD-1 моноклональные антитела восстанавливают нормальную противоопухолевую функцию Т-лимфоцитов

Предотвращая связывание рецептора PD-1 со своими лигандами (PD-L1/PD-L2), **анти-PD1 моноклональные антитела** реактивируют опухолеспецифические цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и активируют противоопухолевый иммунный ответ.¹



1. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264.

Результат: разрушение опухоли Т-лимфоцитами



Особенности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-1)

- Не оказывают прямого цитотоксического действия на опухоль, действие направлено на цитотоксические лимфоциты
- Универсальность действия (меланома, рак легкого, рак почки, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, **лимфома Ходжкина** и другие)
- Особенности ответа на терапию:
 - необходимо время для реализации эффекта (2 мес.)
 - возможен ответ после псевдопрогрессирования (иммунная воспалительная реакция)
 - ответы выраженные и длительные, сохраняющиеся после отмены терапии
 - Необходимы новые критерии оценки ответа (Lymphoma Response to immunomodulatory therapy criteria LYRIC)

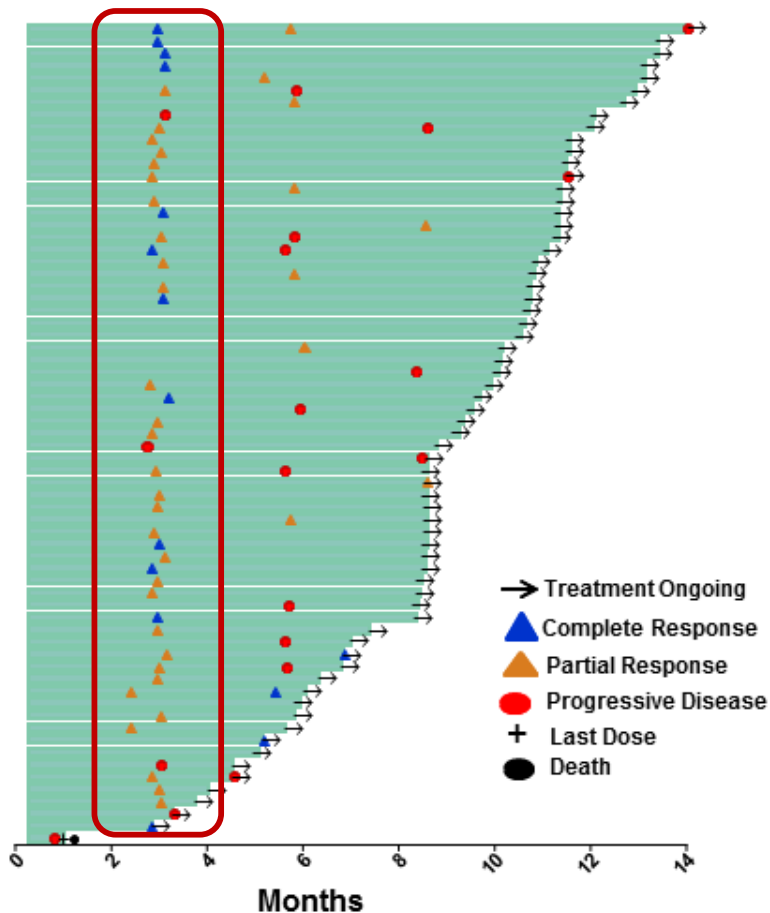
Ингибиторы иммунных контрольных точек в клинической практике в России

Пембролизумаб	Ниволумаб	Атезолизумаб
Лимфома Ходжкина	Лимфома Ходжкина	
Меланома	Меланома	
Рак легкого	Рак легкого	Рак легкого
Уротелиальный рак	Уротелиальный рак	Уротелиальный рак
Опухоли головы и шеи		
Рак желудка		

Особенности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-1)

- Не оказывают прямого цитотоксического действия на опухоль, действие направлено на цитотоксические лимфоциты
- Универсальность действия (меланома, рак легкого, рак почки, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, **лимфома Ходжкина** и другие)
- Особенности ответа на терапию: необходимо время для реализации эффекта (от 2 мес.)
 - ответы выраженные и длительные, сохраняющиеся после отмены терапии
 - возможен ответ после псевдопрогрессирования (иммунная воспалительная реакция)
 - Необходимы новые критерии оценки ответа (Lymphoma Response to immunomodulatory therapy criteria LYRIC)

KEYNOTE-087: Непосредственная эффективность терапии пембролизумабом после рецидива на брентуксимабе и ауто-ТГСК



- Медиана времени до ответа на терапию : 2,7 (2,1-8,3) мес.
- Продолжительность ответа ≥ 6 мес.: 82,2%

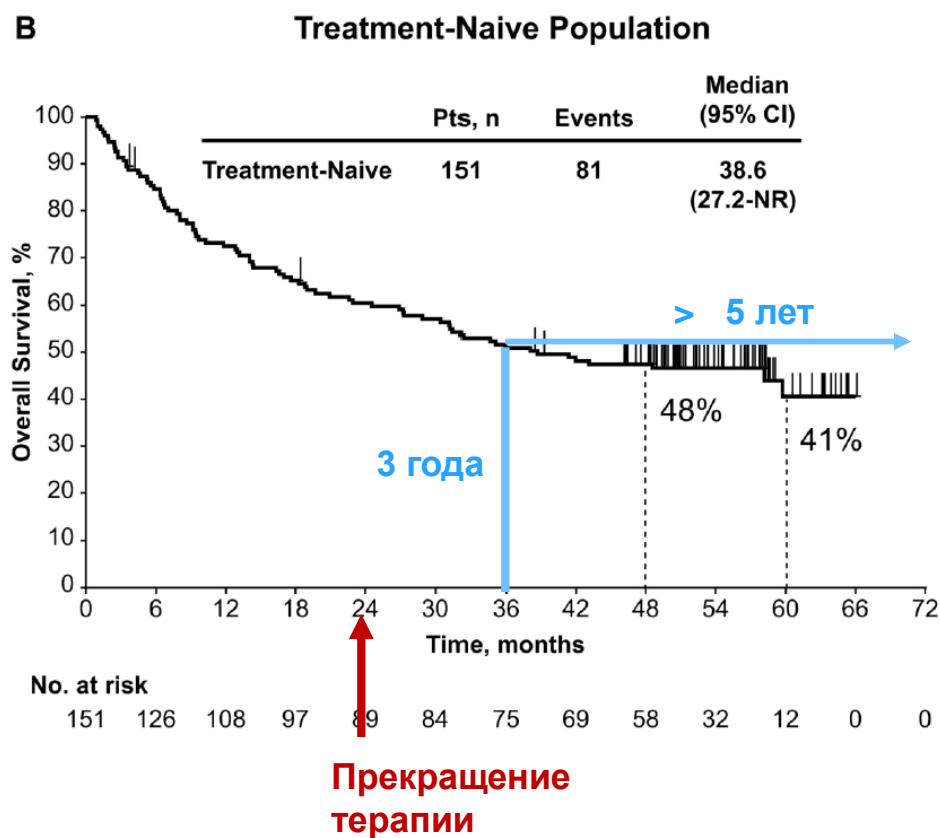
Особенности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-1)

- Не оказывают прямого цитотоксического действия на опухоль, действие направлено на цитотоксические лимфоциты
- Универсальность действия (меланома, рак легкого, рак почки, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, **лимфома Ходжкина** и другие)
- Особенности ответа на терапию: необходимо время для реализации эффекта (2 мес.)

– ответы выраженные и длительные, сохраняющиеся после отмены терапии

- возможен ответ после псевдопрогрессирования (иммунная воспалительная реакция)
- Необходимы новые критерии оценки ответа (Lymphoma Response to immunomodulatory therapy criteria LYRIC)

Формирование плато даже у пациентов со стабилизацией (5-летняя выживаемость больных с меланомой кожи исследование KN-001)

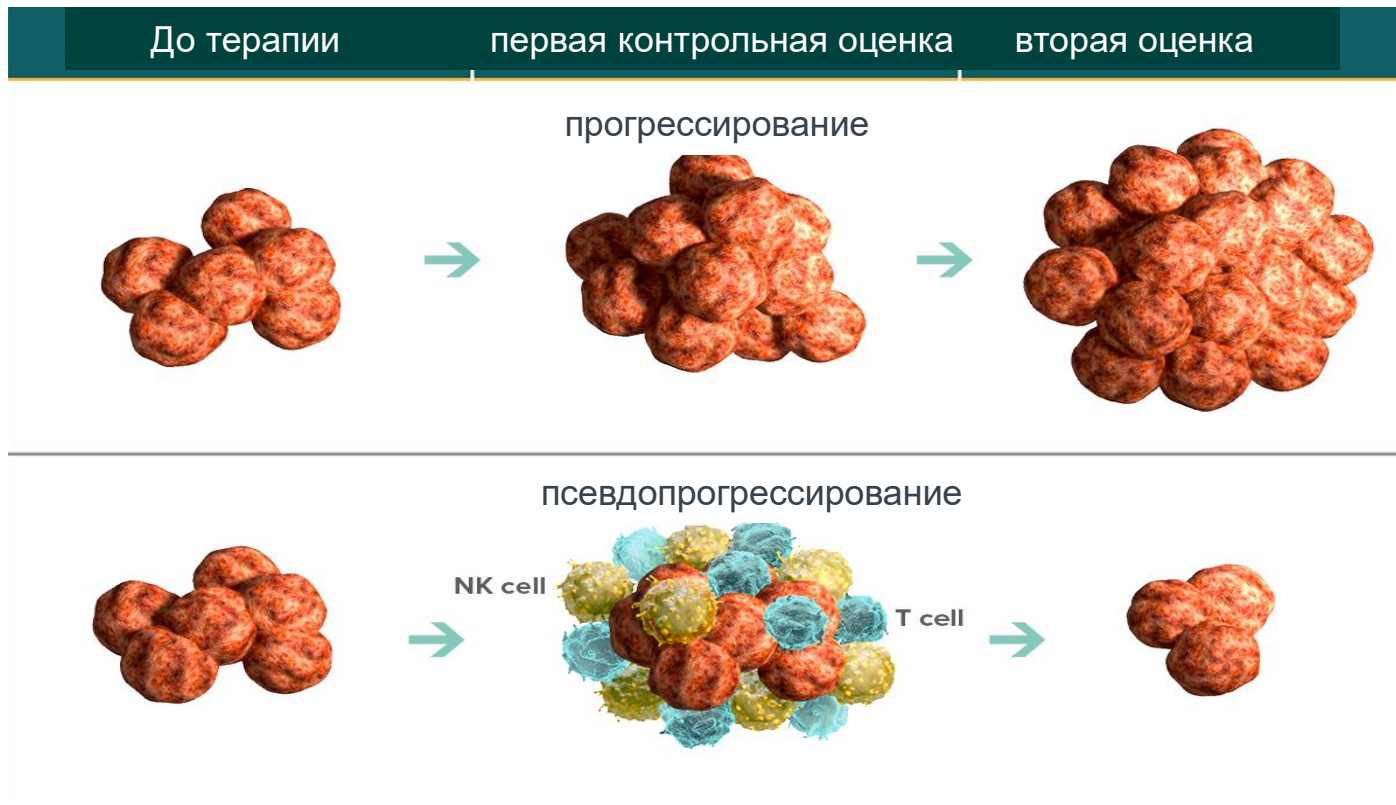


- Формирование плато к трем годам наблюдения
- Длительные ответы наблюдаются у пациентов при достижении полной и частичной ремиссии, но могут длиться долго и у пациентов со стабилизацией

Особенности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-1)

- Не оказывают прямого цитотоксического действия на опухоль, действие направлено на цитотоксические лимфоциты
- Универсальность действия (меланома, рак легкого, рак почки, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, **лимфома Ходжкина** и другие)
- Особенности ответа на терапию: необходимо время для реализации эффекта (2 мес.)
 - ответы выраженные и длительные, сохраняющиеся после отмены терапии
- **возможен ответ после псевдопрогрессирования**
(иммунная воспалительная реакция)
 - Необходимы новые критерии оценки ответа (Lymphoma Response to immunomodulatory therapy criteria LYRIC)

Псевдопрогрессирование: рост контрольных очагов, появление новых очагов



West, H. J. (2015). Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Oncology*

Псевдопрогрессирование должно рассматриваться до подтверждения прогрессирования

- Псевдопрогрессирование учитывается при оценке ответа на иммунотерапию. Гистологическое подтверждение не всегда возможно, но тщательное мониторингирование следующих факторов позволяет идентифицировать псевдопрогрессирование:

	Прогрессирование	Псевдопрогрессирование
Соматический статус	Ухудшение	Остается стабильным или улучшается
Системные симптомы	Ухудшаются	Не обязательно
Симптомы опухолевого увеличения	Имеются	Не обязательно
Опухолевая масса		
По сравнению с дебютом	Увеличивается	Начальное увеличение с последующим ответом
Новые поражения	Появляются и увеличиваются в размерах	Появляются, затем стабилизируются и/или впоследствии уходят
Находки при биопсии	Подтверждение опухолевого роста	Подтверждение инфильтрации иммунными клетками

Особенности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-1)

- Не оказывают прямого цитотоксического действия на опухоль, действие направлено на цитотоксические лимфоциты
- Универсальность действия (меланома, рак легкого, рак почки, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, лимфома Ходжкина и другие)
- Особенности ответа на терапию:
 - необходимо время для реализации эффекта (2 мес.)
 - возможен ответ после псевдопрогрессирования (иммунная воспалительная реакция)
 - ответы выраженные и длительные, сохраняющиеся после отмены терапии
- **Необходимы новые критерии оценки ответа (Lymphoma Response to immunomodulatory therapy criteria LYRIC/RECIL)**
 - Наличие предикторов ответа на терапию (в клинической практике -экспрессия PD-L1)
 - Другая – иммуноопосредованная токсичность (частота не превышает 10%, основные виды – кожная токсичность, пневмонит, колит)
 - Хорошая переносимость, возможность амбулаторного проведения

Критерии LYRIC (Lymphoma response to immunomodulatory therapy): на основе классификации лимфом Lugano в эру иммуномодулирующей терапии (2016)

Полный ответ	Частичный ответ	Прогрессирование
Соответствуют классификации Лугано	Соответствуют классификации Лугано	Как и в классификации Лугано, за исключением: Неопределенный ответ (НО) НО-1: увеличение поражений на $\geq 50\%$ в первые 12 недель НО-2: увеличение поражений на $<50\%$ с а. новыми очагами или б. увеличением поражений на $\geq 50\%$ в любое время НО-3: увеличение накопления радиофармпрепарата при ПЭТ-КТ в одном или нескольких очагах без сопутствующего увеличения количества или размера очага

Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L. et al. 2016. Blood, 128(21): 2489–2496.

Сравнение классификаций RECIST 1.1, Lugano lymphoma classification и RECIL 2017

	RECIST 1.1	Lugano	RECIL 2017
Количество таргетных поражений	До 5	До 6	До 3
Метод измерения	Одномерный: длинный диаметр ненодального поражения, короткий диаметр лимф. узла	Двухмерный: перпендикулярные диаметры	Одномерный: длинный диаметр любого таргетного поражения
Использование результатов ПЭТ для ПО	Для подтверждения ПО и/или декларации ПЗ на основе выявления новых поражений	Да	Да
Минимальный ответ	Нет	Нет	Да, уменьшение поражений $\geq 10\%$ и $< 30\%$
Стабилизация заболевания	От -29% до $+20\%$	От -50% до $+50\%$	От уменьшения $< 10\%$ до увеличения $\leq 20\%$
Прогрессирование заболевания	Увеличение поражений на 20%	Увеличение поражений на $> 50\%$, или любого единичного поражения на $> 50\%$	Увеличение поражений на 20% . Для рецидива из ПО, как минимум 1 поражение должно быть 2 см по длинной оси с или без ПЭТ-активности

Особенности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-1)

- Не оказывают прямого цитотоксического действия на опухоль, действие направлено на цитотоксические лимфоциты
- Универсальность действия (меланома, рак легкого, рак почки, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, лимфома Ходжкина и другие)
- Особенности ответа на терапию:
 - необходимо время для реализации эффекта (2 мес.)
 - возможен ответ после псевдопрогрессирования (иммунная воспалительная реакция)
 - ответы выраженные и длительные, сохраняющиеся после отмены терапии
 - Необходимы новые критерии оценки ответа (Lymphoma Response to immunomodulatory therapy criteria LYRIC/RECIL)
- **Наличие предикторов ответа на терапию (в клинической практике – экспрессия PD-L1)**
 - Другая – иммуноопосредованная токсичность (частота не превышает 10%, основные виды – кожная токсичность, пневмонит, колит)
 - Хорошая переносимость, возможность амбулаторного проведения

Наиболее значимые предикторы ответа на анти-PD-1/PD-L1 терапию:

- **Экспрессия PD-L1**
- Мутационная нагрузка
- Интенсивность инфильтрации опухоли интратуморальными CD8+ Т-лимфоцитами

Suzanne L. Topalian et/ al/ *Nature Reviews Cancer* 16, 275–287 (2016)

Особенности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD-1)

- Не оказывают прямого цитотоксического действия на опухоль, действие направлено на цитотоксические лимфоциты
- Универсальность действия (меланома, рак легкого, рак почки, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, лимфома Ходжкина и другие)
- Особенности ответа на терапию:
 - необходимо время для реализации эффекта (2 мес.)
 - возможен ответ после псевдопрогрессирования (иммунная воспалительная реакция)
 - ответы выраженные и длительные, сохраняющиеся после отмены терапии
- Необходимы новые критерии оценки ответа (Lymphoma Response to immunomodulatory therapy criteria LYRIC/RECIL)
- Наличие предикторов ответа на терапию (в клинической практике -экспрессия PD-L1)
- Другая – иммуноопосредованная – токсичность (частота не превышает 10%, основные виды – кожная токсичность, пневмонит, колит)
- Хорошая переносимость, возможность амбулаторного проведения

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УПРАВЛЕНИЮ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ

Коллектив авторов: Проценко С. А., Антимоник Н. Ю., Берштейн Л. М., Новик А. В., Носов Д. А., Петенко Н. Н., Семенова А. И., Чубенко В. А., Юдин Д. И.,

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-636-665

Ингибиторы анти PD-1 широко изучаются в клинических исследованиях

В 2018 г. проводилось > 1000 клинических исследований при различных онкологических заболеваниях

Для пембролизумаба и ниволумаба:

- Лимфома Ходжкина – 68
- Неходжкинские лимфомы – более 70
- Множественная миелома – 35

<https://clinicaltrials.gov>

PD-1 и PD-L1/2 ингибиторы: разрешенные агенты

Мишень	Агент	Класс	Опухоль
PD-1	Пембролизумаб (МК-3475, lambrolizumab)	Гуманизированный IgG4	Меланома Рак груди Немелкоклеточный рак легких
	Ниволумаб (MDX1106, Opdivo)	Человеческий IgG4	Меланома Немелкоклеточный рак легких Опухоли головы и шеи Почечно-клеточный рак
	Пидилизумаб (CT-011)	Гуманизированный IgG1k	Меланома
	AMP-514 (MEDI0680)	Слитный протеин PD-L2	Меланома, Почечно- клеточный рак

PD-1 и PD-L1/2 ингибиторы: разрешенные агенты-2

Мишень	Агент	Класс	Опухоль
PD-L1	BMS-936559 (MDX-1105) Атезолизумаб (MPDL-3280A) Дурвалумаб (MEDI4736) Авелумаб (MSB0010718C)	Гуманизированный IgG4 Гуманизированный IgG1k Человеческий IgG1k Человеческий IgG1k	Меланома Немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, почечно-клеточный рак, рак яичников Уротелиальная карцинома Уротелиальная карцинома Немелкоклеточный рак легких Рак яичников, рак груди, немелкоклеточный рак легких
PD-L2	AMP-224	Слитный протеин PD-L2 IgG2a	Колоректальный рак Меланома

Некоторые исследования в гематологии

Нозологическая форма	PD-1 или PD-L1 ингибитор	Фаза исследования	Автор	Клинические исходы
Множественная миелома	Пембролизумаб + Len/+ низкие дозы Dex	I	Mateos et al.	ОО=76% ОХЧО= 24% ЧО=53%
	Пембролизумаб + Помалидомид+ низкие дозы Dex	II	Bardos A. et al.	ОО=60% сПО=6% ПО=2% ВБП = 17,4 мес.
ХЛЛ	Пембролизумаб при трансформации ХЛЛ в синдром Рихтера и рецидиве ХЛЛ	II	Ding W. et al.	ОО при синдроме Рихтера =44% ОО при рецидиве =0% ОВ при синдроме Рихтера = 10,7 мес.
ОМЛ	Ниволумаб + Азацитидин	Ib/II	Daver N. et al.	ОО=69% ПО=18% Медиана ОВ= 9,3 мес.
МДС	Пембролизумаб	II	Garcia-Manero G. et al.	ОО=4% ЧО=4% Костномозговой ПО= 11% ОВ после 24 нед. =49%

Нозологическая форма	PD-1 или PD-L1 ингибитор	Фаза исследования	Автор	Клинические исходы
ЛХ	Ниволумаб	I	Ansell S. et al.	ОО=87% ПО=17% ВБП к 24 нед.=86%
	Ниволумаб	II	Timmerman J.M et al.	ОО=68% ПО= 8% ВБП после 6 мес.=77% ВБП после 12 мес. =54,6%
	Ниволумаб у японских пациентов	II	Maruyama D. et al.	ОО=81,3% ПО=23% ЧО=53% ОВ после 6 мес. =100%
	Пембролизумаб после неудачи с брентуксимабом ведотином	I	Armand P. et al.	ОО=65% ПО=16% ВБП после 24 нед. = 69% ВБП после 52 нед. =46%
	Пембролизумаб	II	Chen R. et al.	ОО=69% ПО=22,4%
ДБККЛ	Пидилизумаб после ауто-ТГСК	II	Armand P. et al.	ОО=51% ВБП после 16 мес. = 70% ПО=34%
	Пембролизумаб при первичной медиастинальной крупноклеточной лимфоме	Ib	Zinzani PL. Et al.	ОО=41% ПО=12%
НХЛ (ФЛ+ДБККЛ)	Атезолизумаб + Обинутузумаб	Ib	Palomba M.L. et al.	ОО для ФЛ=57% ОО для ДБККЛ =16%
ФЛ	Пидилизумаб + Ритуксимаб	II	Westin J.R. et al.	ОО=66% ПО=52%
Грибовидный микоз и синдром Сезари	Пембролизумаб	II	Khodadoust M. et al.	ОО=38% ПО=4% ВБП после 1 года=69%

Утвержденные показания для Ниволумаба

- **РФ:**

- Лимфома Ходжкина

- В качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто-ТГСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина
- Лимфома Ходжкина после аутоТСК у пациентов, ранее не получавших брентуксимаба ведотин

- **Европа:**

- Лимфома Ходжкина

- монотерапия показана для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина после аутоТСК и лечения брентуксимабом ведотином

- **США:**

- Лимфома Ходжкина

- Классическая лимфома Ходжкина после рецидива / прогрессирования после ауто-ТГСК и брентуксимаба ведотина или трех или более линий системной терапии, которая включает ауто-ТГСК

Утвержденные показания для Пембролизумаба

- **РФ:**

- Рефрактерная или рецидивирующая классическая лимфома Ходжкина
 - Для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомы Ходжкина или пациентов с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии

- **Европа:**

- Рефрактерная или рецидивирующая классическая лимфома Ходжкина
 - в качестве монотерапии показана для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомой Ходжкина после ауто-ТГСК и терапии брентуксимаба ведотином или которым не показана ауто-ТГСК и имеется прогрессирование после терапии брентуксимабом ведотина

- **США:**

- Рефрактерная или рецидивирующая классическая лимфома Ходжкина
 - для лечения взрослых и детей с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина или рецидивами после 3 или более предыдущих линий терапии
- Рефрактерная или рецидивирующая ПМКБКЛ
 - для лечения взрослых и детей с рефрактерной первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомой или рецидивами после 2 или более предыдущих линий терапии

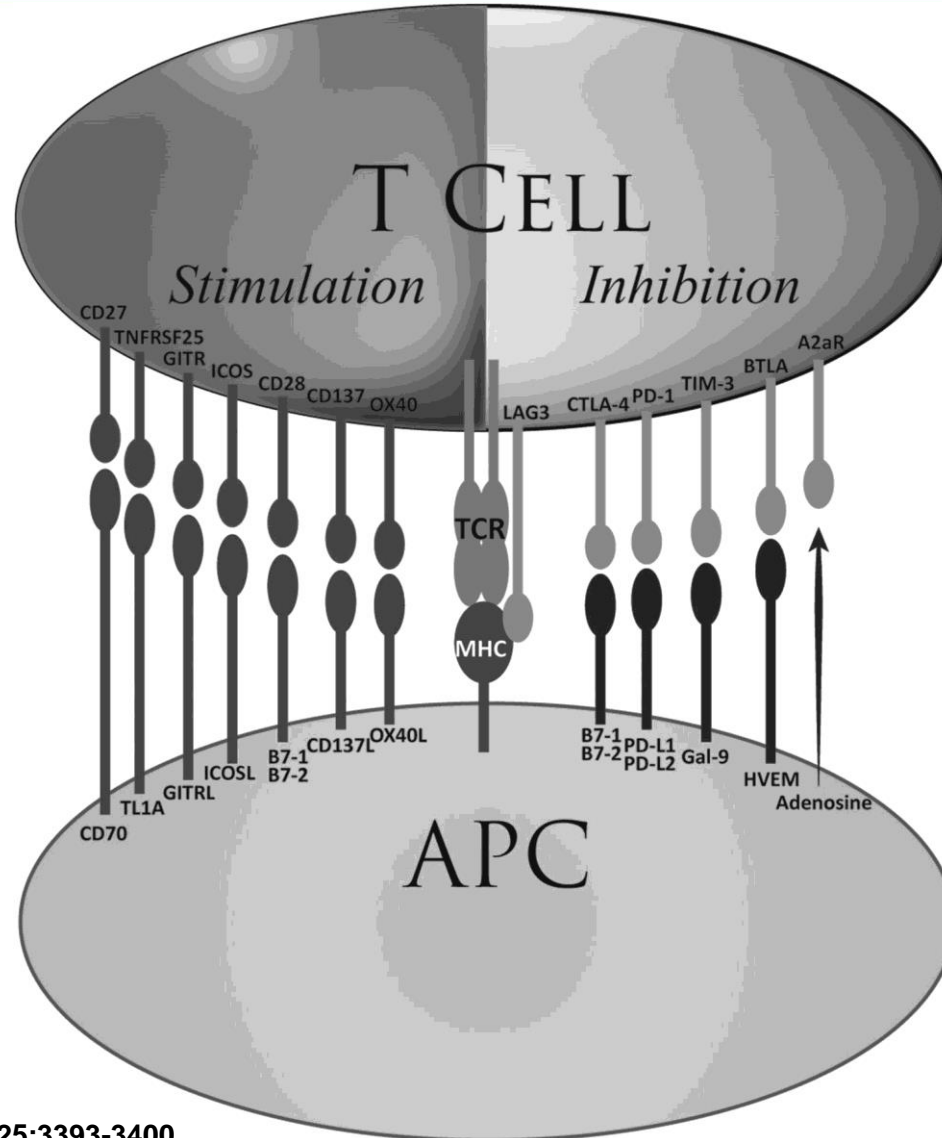
Механизмы резистентности к ингибиторам контрольных точек

Факторы пациента	Факторы опухоли
Кишечная микробиота	Биология опухоли (анеуплоидия, гистология и т.д.)
Соматический статус	Опухолевое микроокружение (экспрессия PD-L1, нагрузка неоантигенами, иммуносупрессивные цитокины, опухоль-ассоциированные макрофаги, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и т.д.)
Иммунный статус (повышение ЛДГ, воспалительные биомаркеры, регуляторные Т-клетки и т.д.)	Генные мутации сигнальных путей (γ -интерферон, JAK1, JAK2, PTEN, B2M и т.д.)
Коморбидность	Мутационная нагрузка (дефицит репарационных белков ДНК, мутация POLE и т.д.)
Использование антибиотиков, стероидов	

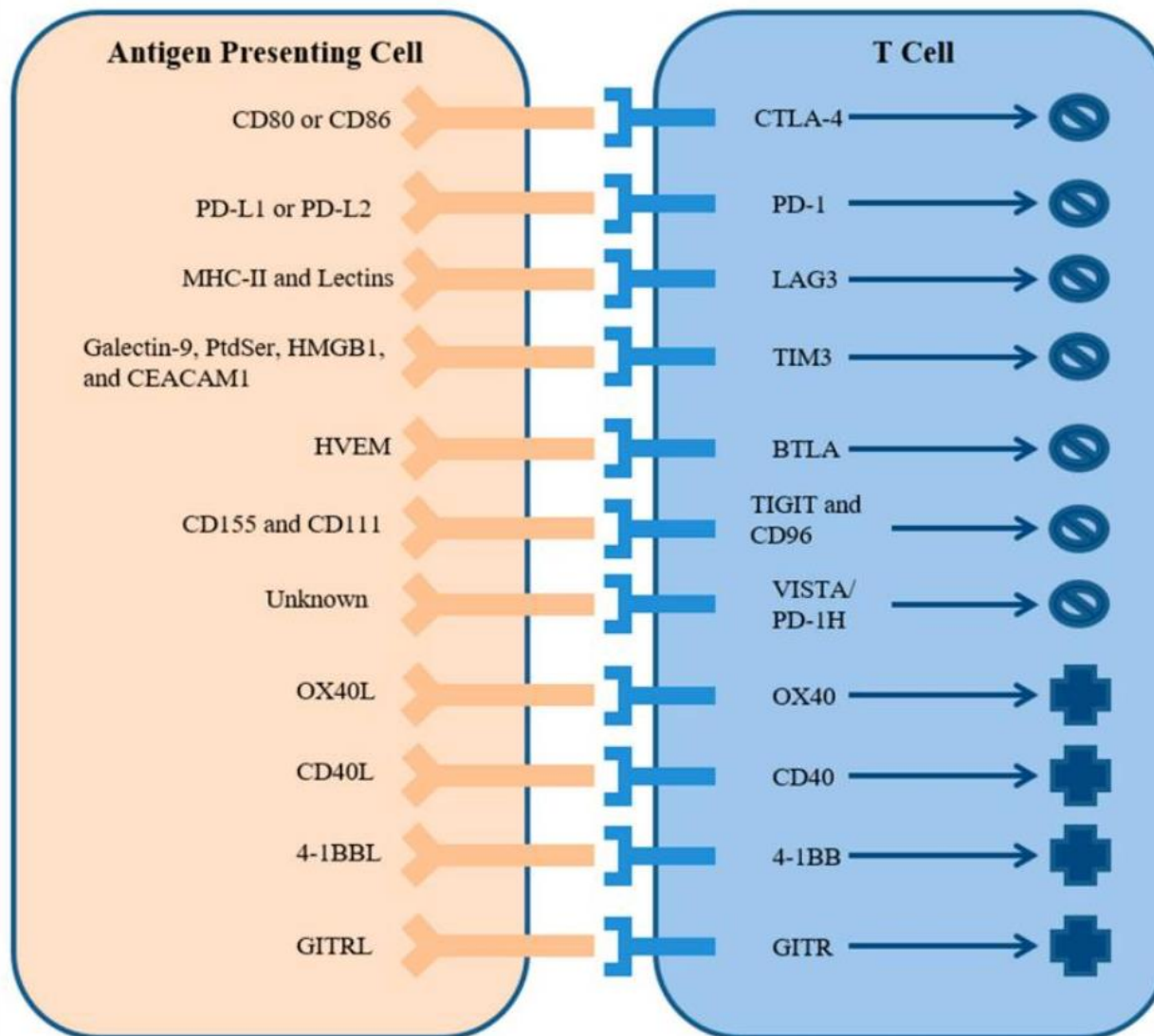
PD1 – это только начало



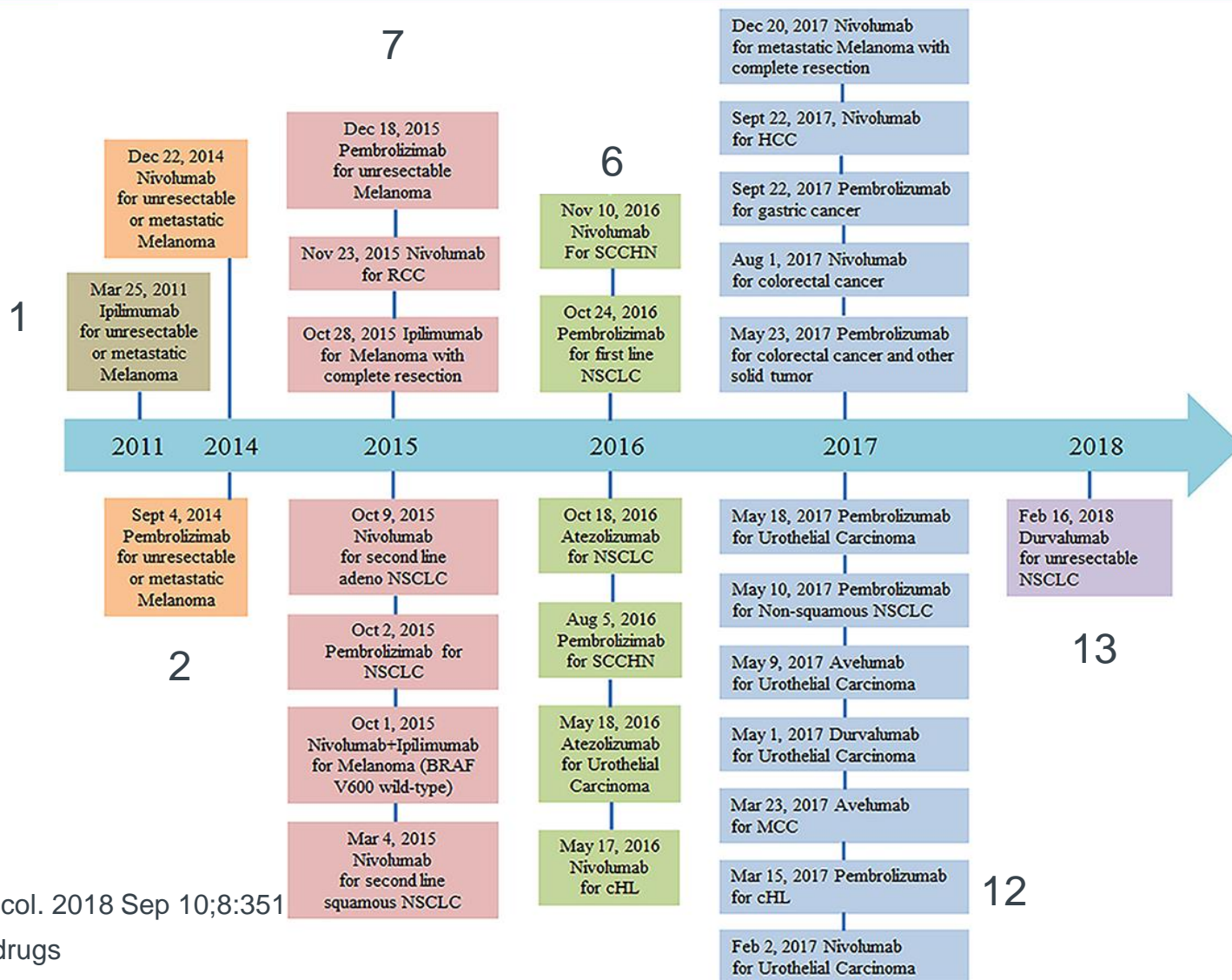
Ингибирование и стимуляция Т-клетки и соответствующие лиганды на антигенпрезентирующей клетке



Ингибиторные и стимулирующие рецепторы иммунных чекпойнтов на Т-клетке и их лиганды на антигенпрезентирующей клетке



Сроки одобрения FDA ингибиторов иммунных контрольных точек для лечения злокачественных новообразований



J. Zhang et al. Front Oncol. 2018 Sep 10;8:351

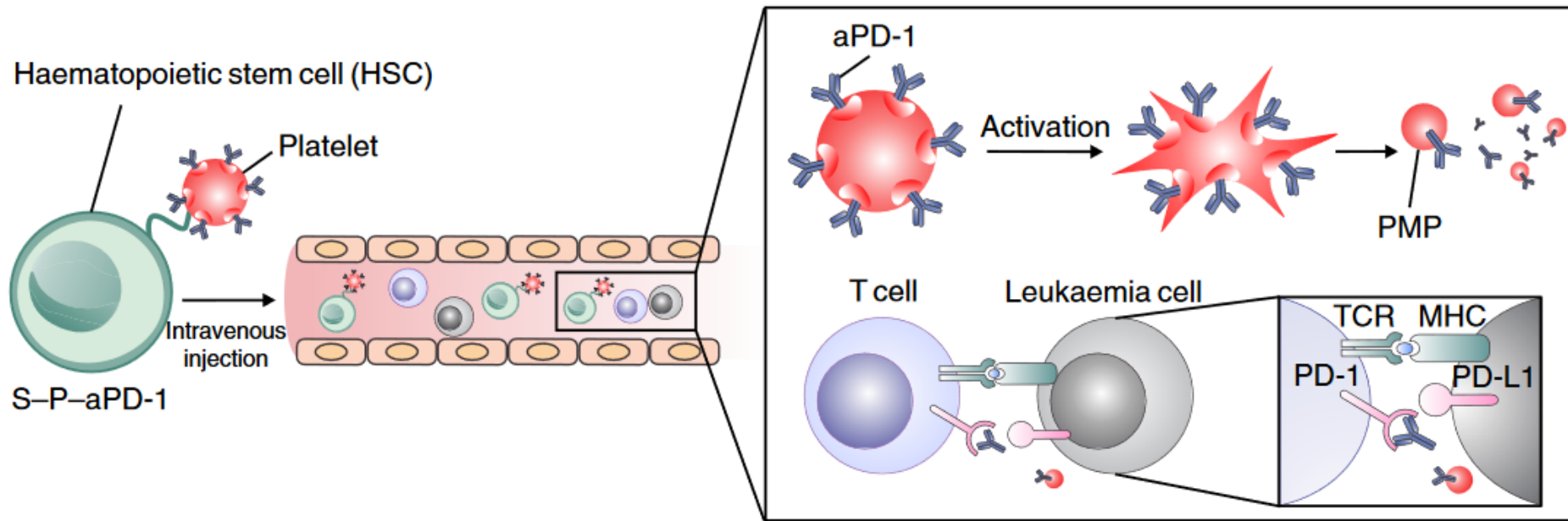
<https://www.fda.gov/drugs>

Одобрены FDA ИИКТ и показания к ним с 2018 г.

<https://www.fda.gov/drugs>

- April 16, 2018 **Ниволумаб + ипилимуаб** – для лечения ранее не леченного прогрессирующего почечно-клеточного рака промежуточного или низкого риска
- June 12, 2018 **Пембролизумаб** – для пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с прогрессированием заболевания на или после химиотерапии, у которых опухоли экспрессируют PD-L1
- June 13, 2018 **Пембролизумаб** – для лечения взрослых и детей с рефрактерной первичной медиастинальной Б-крупноклеточной лимфомой или рецидивами после двух или более предшествующих линий терапии
- July 10, 2018 **Ниволумаб + ипилимуаб** – для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с метастатическим колоректальным раком с высокой микросателлитной нестабильностью или с несовершенным восстановлением, прогрессирующим после лечения фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом
- August 16, 2018 **Ниволумаб** – для пациентов с метастатическим мелкоклеточным раком легкого с прогрессированием после химиотерапии на основе платины и, по крайней мере, еще одной линии терапии
- August 20, 2018 **Пембролизумаб** в сочетании с пеметрекседом и платиной в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого без EGFR или ALK aberrаций
- October 30, 2018 **Пембролизумаб** в сочетании с карбоплатином и паклитакселом или наб-паклитакселом в качестве первой линии лечения метастатического плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого
- November 9, 2018 **Пембролизумаб** для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, которые ранее лечились сорафенибом
- December 6, 2018 **Атезолизумаб** в сочетании с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином для лечения первой линии у пациентов с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого без EGFR или ALK aberrаций
- December 19, 2018 **Пембролизумаб** для взрослых и детей с рецидивом локальной или метастатической карциномы Меркеля
- **February 15, 2019** **Пембролизумаб** для адъювантного лечения пациентов с меланомой с вовлечением лимфатического узла (ов) после полной резекции
- March 8, 2019 **Атезолизумаб** для PD-L1-положительного неоперабельного локально прогрессирующего или метастатического тройного негативного рака молочной железы

Клеточная система таргетной доставки анти-PD-1 антител в комплексе «тромбоцит + гемопоэтическая стволовая клетка»



Q. Hu et al. Nature Biomedical Engineering. V 2, 831–840 (2018)

Дополнительные подходы к увеличению эффективности ИИКТ

- Комбинация Т-клеток с ХАР (CAR-T) с блокадой PD-1
- Разрушение PD-1 с помощью механизма генного редактирования CRISPR/Cas9 усиливает функцию Т-клеток с ХАР

Вызовы при лечении ингибиторами иммунных контрольных точек

- Ответ на лечение не зависит от наличия или отсутствия драйверных мутаций, гистологического строения опухоли, пролиферативной активности и других классических предсказательных факторов эффективности химиотерапии или таргетной терапии
- Эффект может сохраняться (или даже нарастать) после отмены препаратов без всякой поддерживающей терапии (отсутствие потребности в «пожизненной» терапии)
- У некоторых больных ответ на терапию может сохраняться неограниченно длительное время, значительно превышающее продолжительность жизни больных на фоне ранее доступного лечения (потенциальная возможность излечения)
- Нет надежной корреляции между экспрессией PD-L1/2 и эффективностью: при высокой экспрессии (не менее 50%) на лечение отвечали далеко не все, в то время как при очень низкой экспрессии (<1%) часто отмечалась эффективность терапии

Заключение

- Ингибиторы иммунных контрольных точек – новая перспективная группа препаратов в онкологии, раскрывающая мощные противоопухолевые возможности иммунной системы
- С той или иной частотой противоопухолевый эффект наблюдается практически при всех типах злокачественных новообразований (опухоль-неспецифичный механизм действия)
- Обладают высокой эффективностью (общий ответ в 3-4 линиях терапии лимфомы Ходжкина составляет 60-70%) при умеренной токсичности
- Ингибиторы иммунных контрольных точек изучаются при различных гематологических заболеваниях в моно- и комбинированные режимах
- К ИИКТ также развивается резистентность, что требует дальнейшего изучения

Спасибо за внимание!