



# Практические аспекты иммунотерапии: оценка эффективности, продолжительность лечения, повторное назначение ингибиторов контрольных точек

Саржевский Владислав Олегович

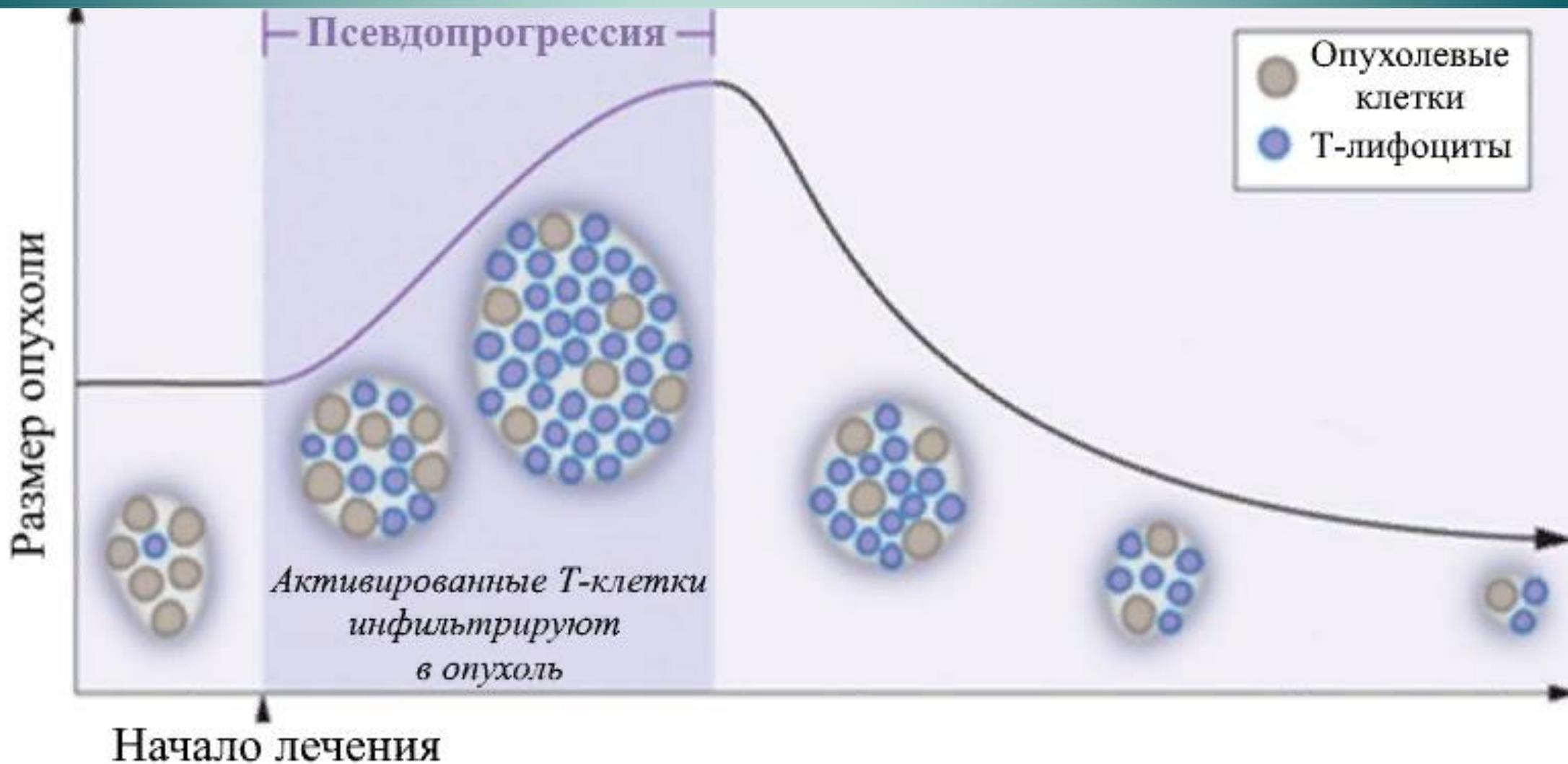
13 марта 2020 г  
Москва

# Immunotherapy

# Revolution

Ipilimumab	CTLA4 mAb	2011
Pembrolizumab	PD-1 mAb	2014
Nivolumab	PD-1 mAb	2014
Atezolizumab	PD-L1 mAb	2016
Avelumab	PD-L1 mAb	2017
Durvalumab	PD-L1 mAb	2017

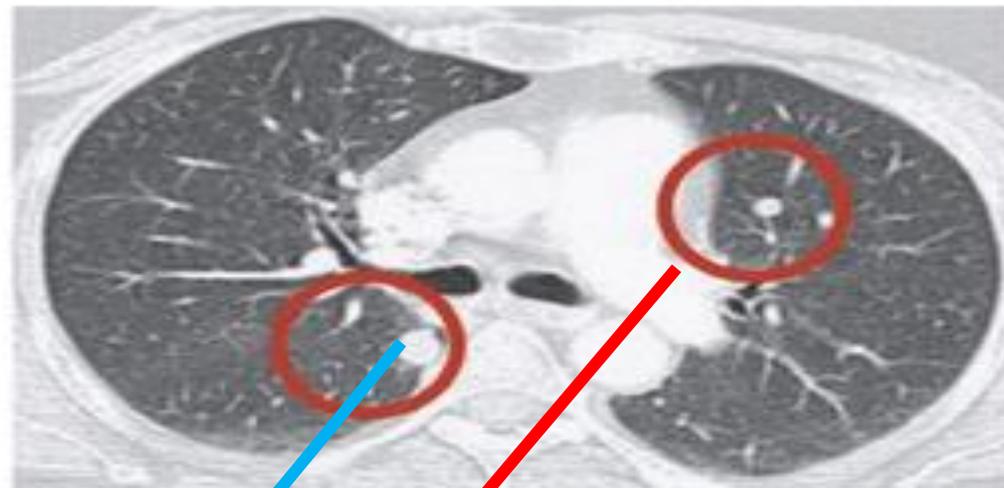
# Псевдопрогрессирование



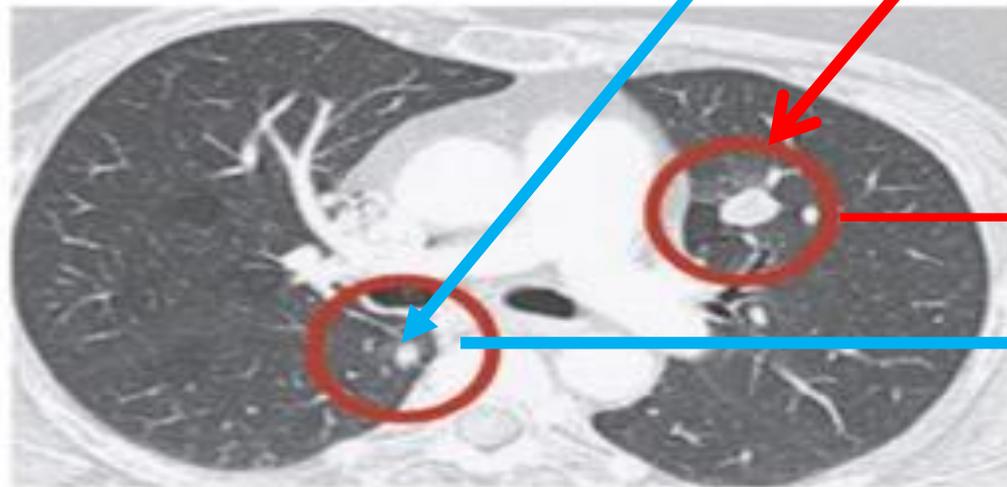
# Пример псевдопрогрессирования по КТ



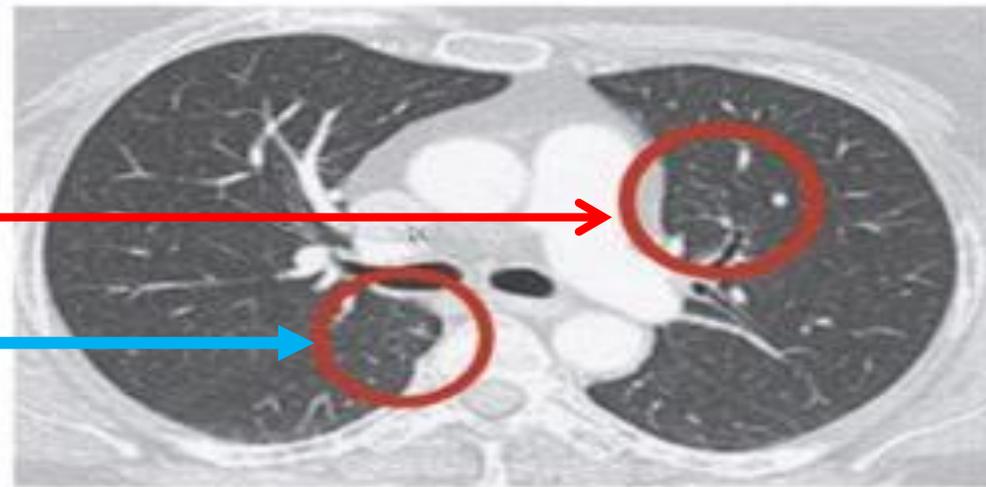
Before Treatment



3 Months



10 Months



# Пример псевдопрогрессирования по ПЭТ



До терапии

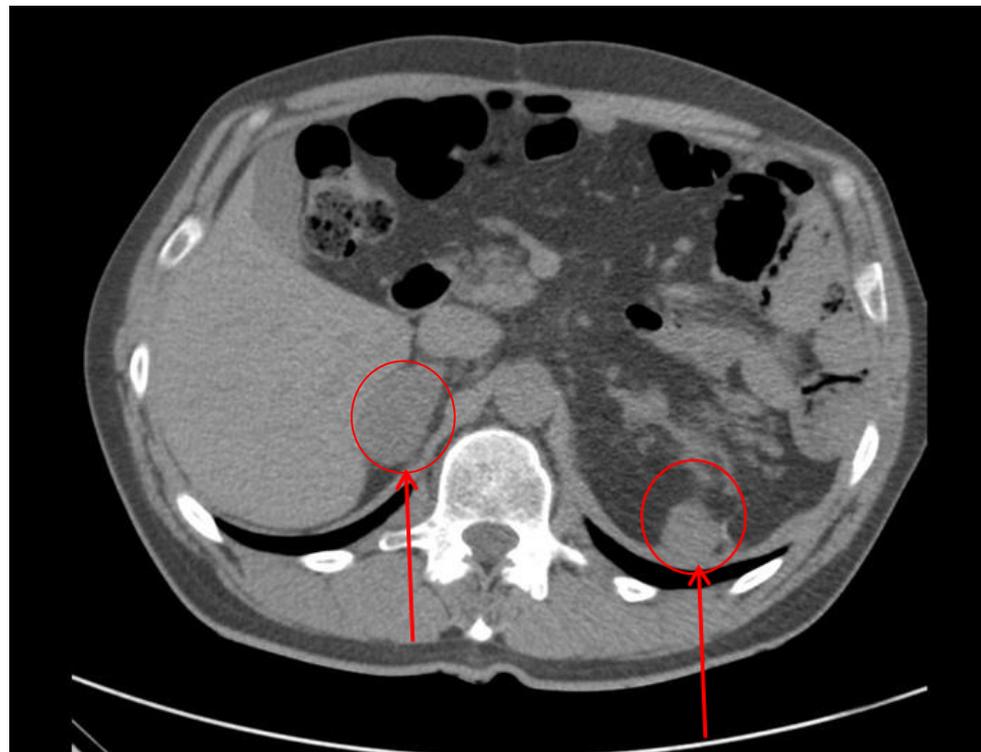
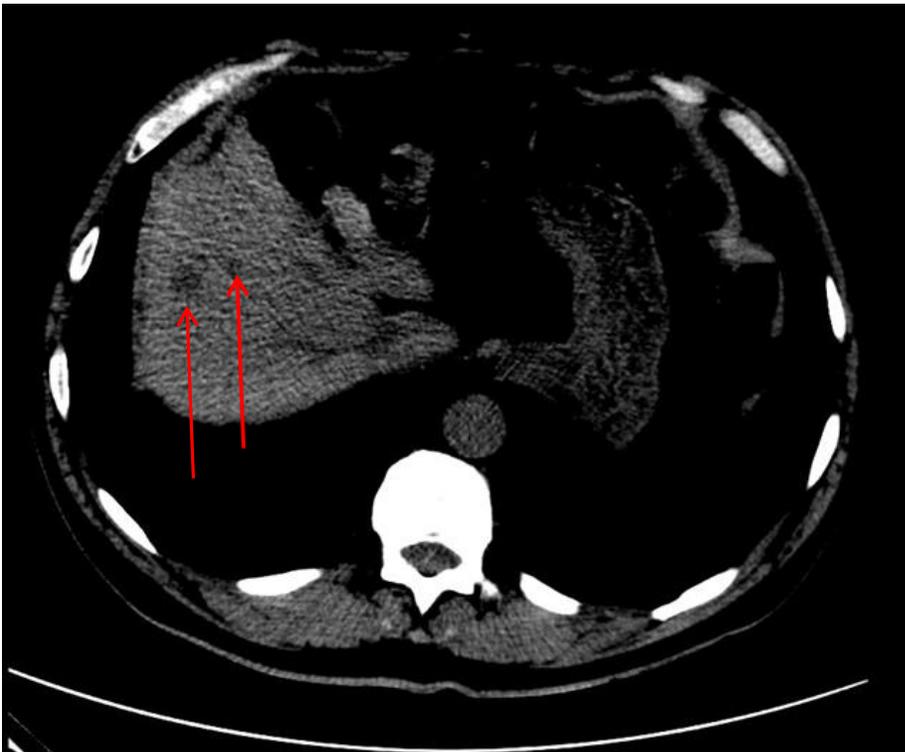


# Клинический случай (ПКР)



2017 г

- **Июнь 2017 г.** – прогрессирование (метастазы в печени, проекция зоны резекции, в проекции правого надпочечника, легкие)

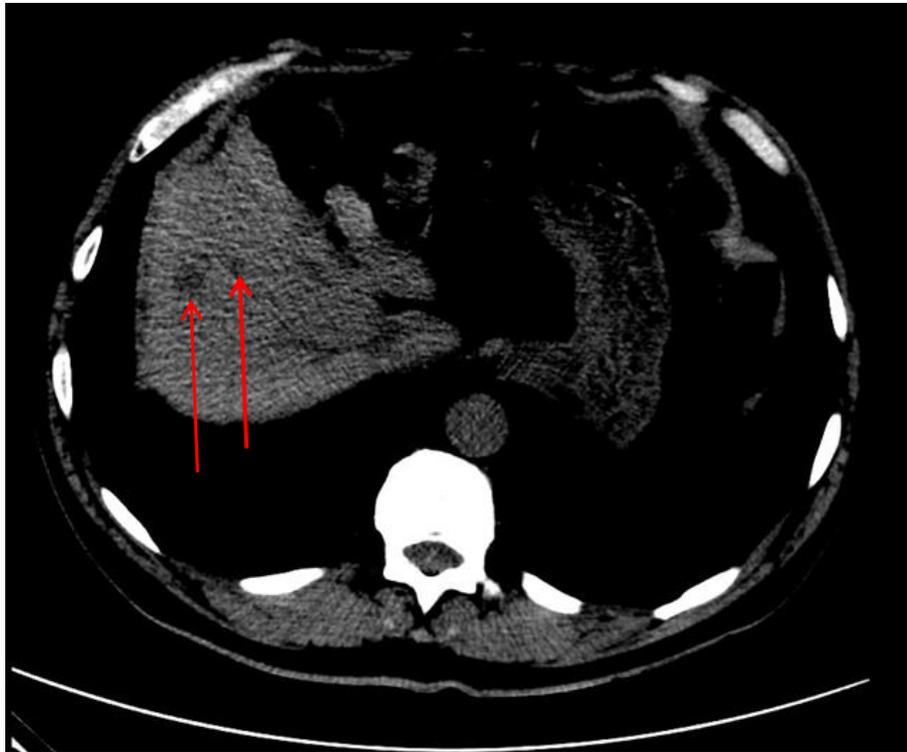


# Клинический случай (ПКР)

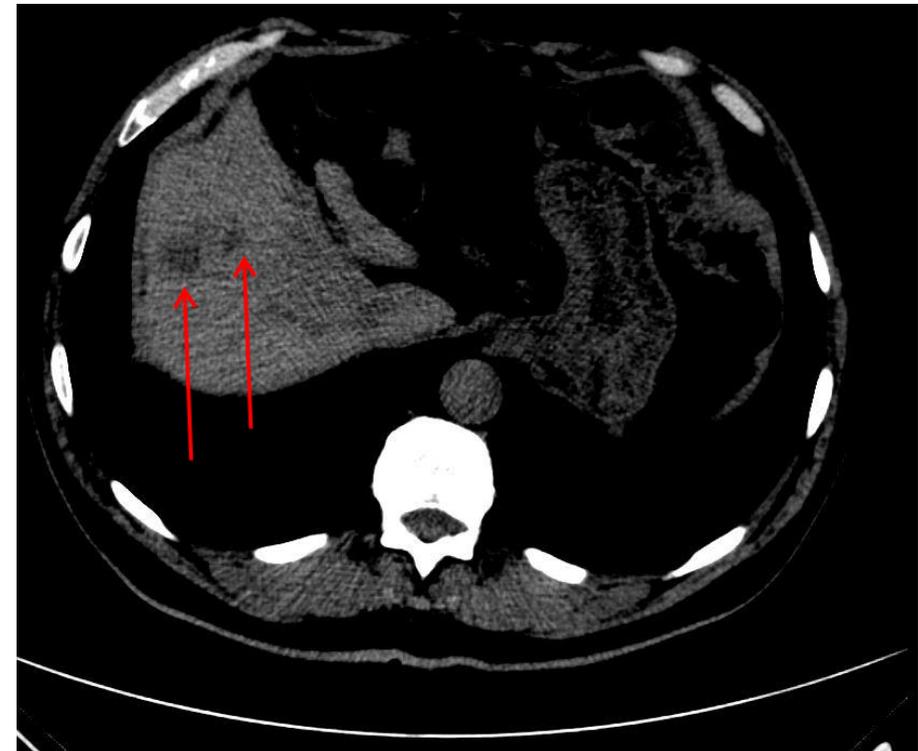


2017 г

- С июля 2017 г. – иммунотерапия PD1-ингибитором



До начала иммунотерапии



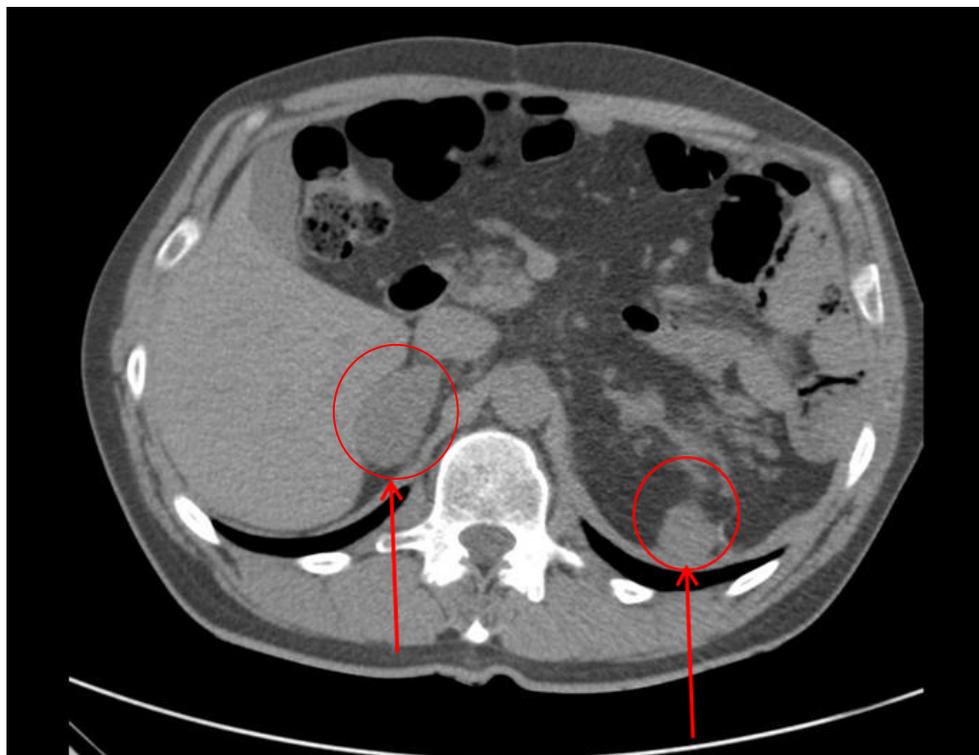
Через 2 месяца

# Клинический случай (ПКР)

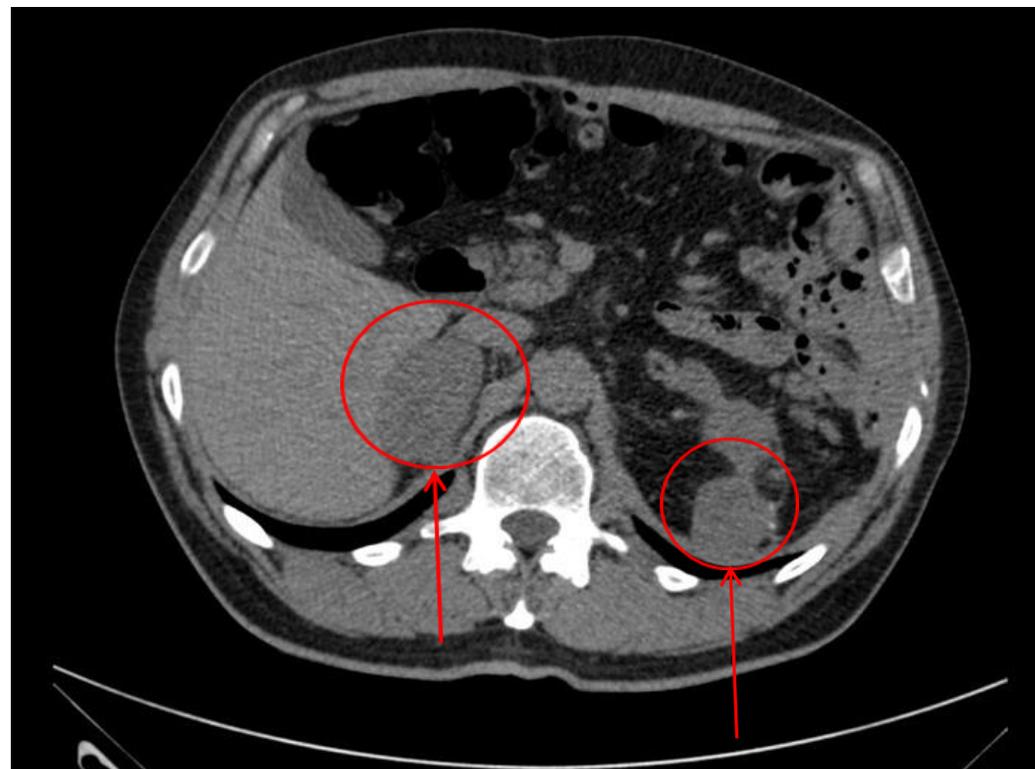


2017 г

- С июля 2017 г. – иммунотерапия PD1-ингибитором



До начала иммунотерапии



Через 2 месяца

# Клинический случай (ПКР)



2017 г

## IRC для солидных ЗНО

- Прогрессирование?
- Псевдопрогрессирование?

Response designation	Definition
ir complete remission	Complete disappearance of all lesions (whether measurable or not, and no new lesions), confirmed by a repeat, consecutive assessment no less than 4 weeks from the date first documented
ir partial remission	Decrease in tumor burden $\geq 50\%$ relative to baseline confirmed by a consecutive assessment at least 4 weeks after first documentation
ir stable disease	Not meeting criteria for irCR or irPR, in absence of irPD
<u>ir progressive disease</u>	Increase in tumor burden $\geq 25\%$ relative to nadir (minimum recorded tumor burden), confirmed by a repeat, consecutive assessment no less than 4 weeks from the date first documented

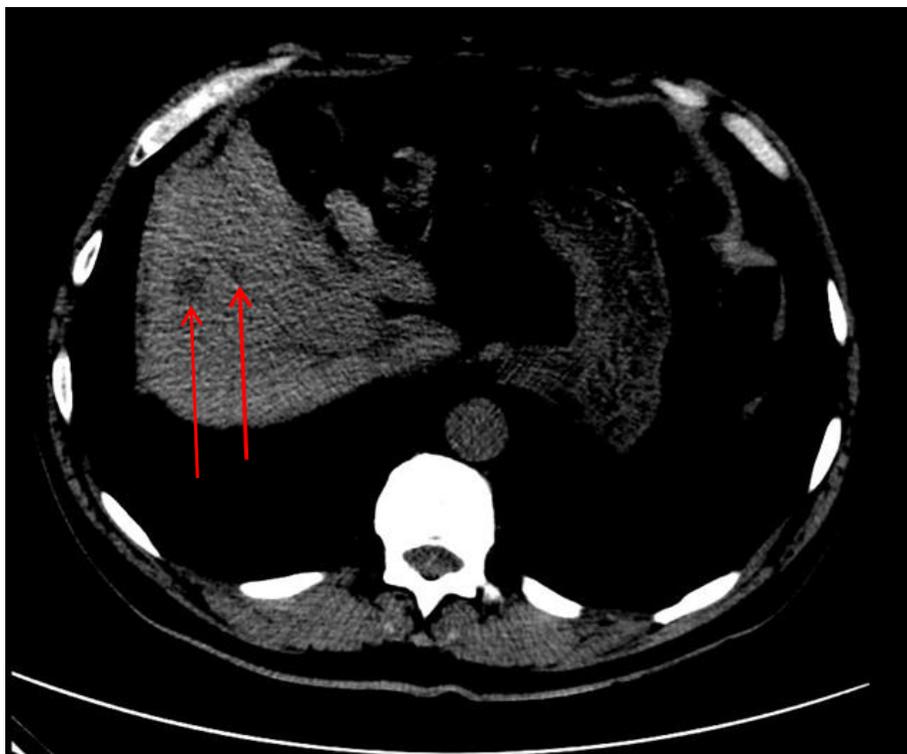
Adapted from Wolchok et al.<sup>31</sup> ir, immune response.

# Клинический случай (ПКР)

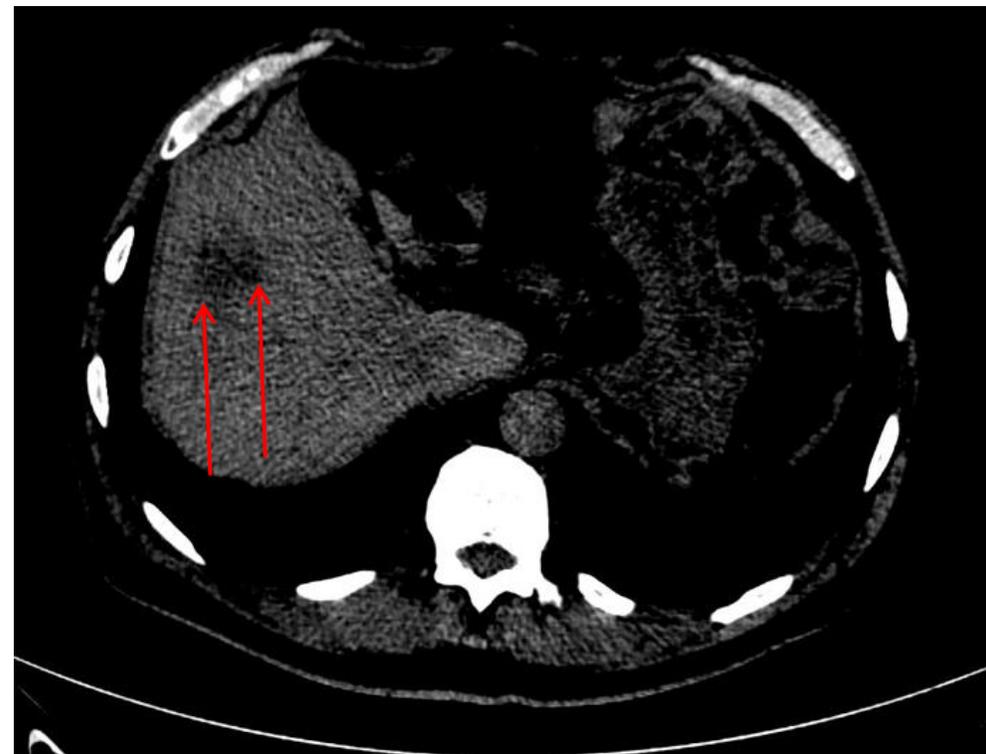


2017 г

- С июля 2017 г. – иммунотерапия PD1-ингибитором



До начала иммунотерапии



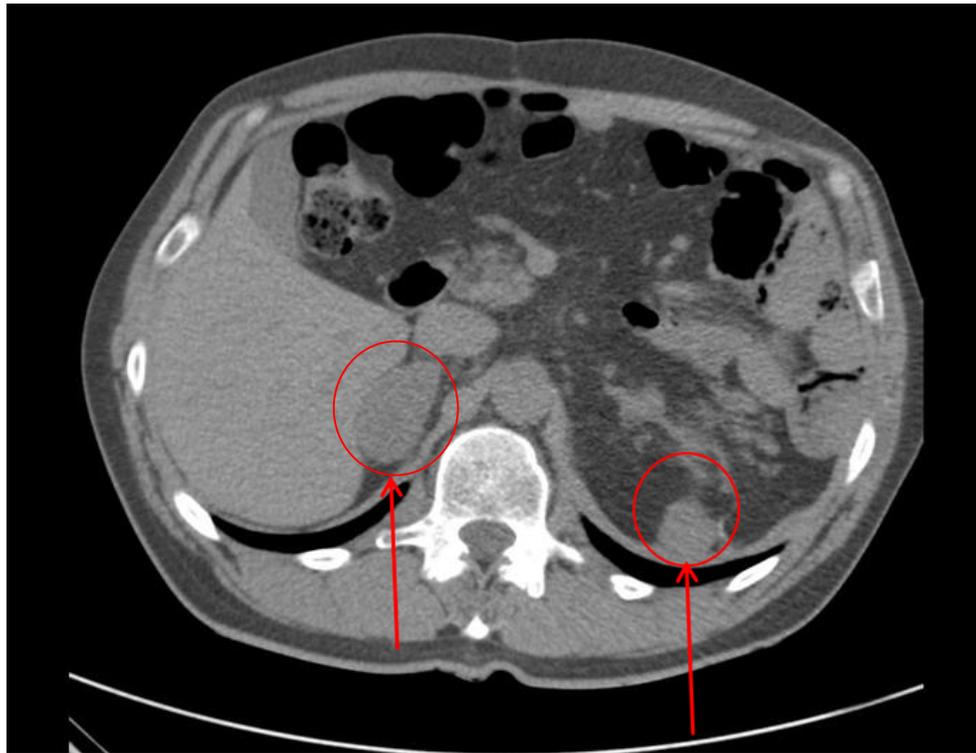
Через 4 месяца

# Клинический случай (ПКР)

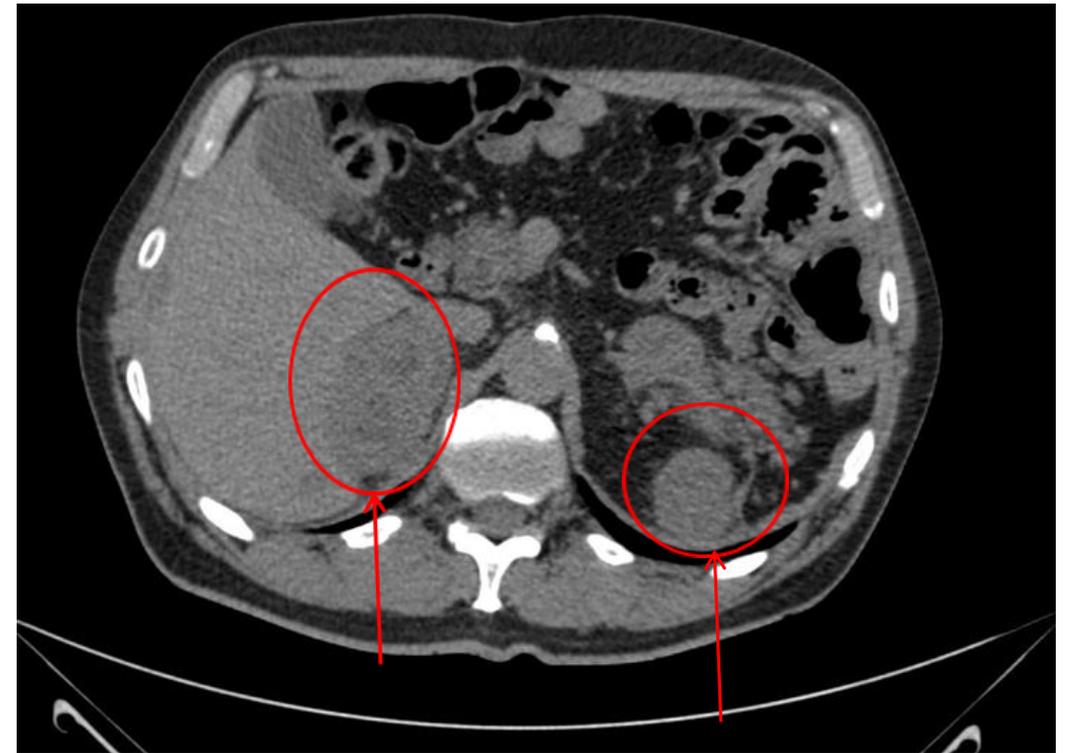


- С июля 2017 г. – иммунотерапия PD1-ингибитором

2017 г



До начала иммунотерапии



Через 4 месяца (зоны некроза)

# Клинический случай (ПКР)



2017 г

- Прогрессирование?
- Псевдопрогрессирование?
- Гиперпрогрессирование?

Response designation	Definition
ir complete remission	Complete disappearance of all lesions (whether measurable or not, and no new lesions), confirmed by a repeat, consecutive assessment no less than 4 weeks from the date first documented
ir partial remission	Decrease in tumor burden $\geq 50\%$ relative to baseline confirmed by a consecutive assessment at least 4 weeks after first documentation
ir stable disease	Not meeting criteria for irCR or irPR, in absence of irPD
<u>ir progressive disease</u>	Increase in tumor burden $\geq 25\%$ relative to nadir (minimum recorded tumor burden), confirmed by a repeat, consecutive assessment no less than 4 weeks from the date first documented

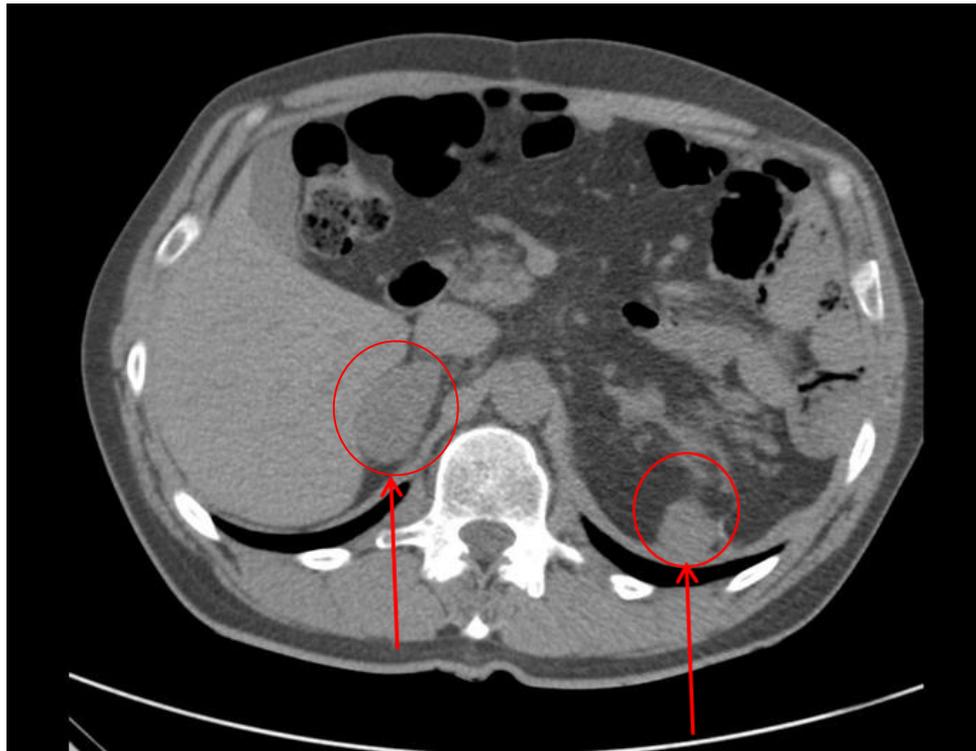
Adapted from Wolchok et al.<sup>31</sup> ir, immune response.

# Клинический случай (ПКР)

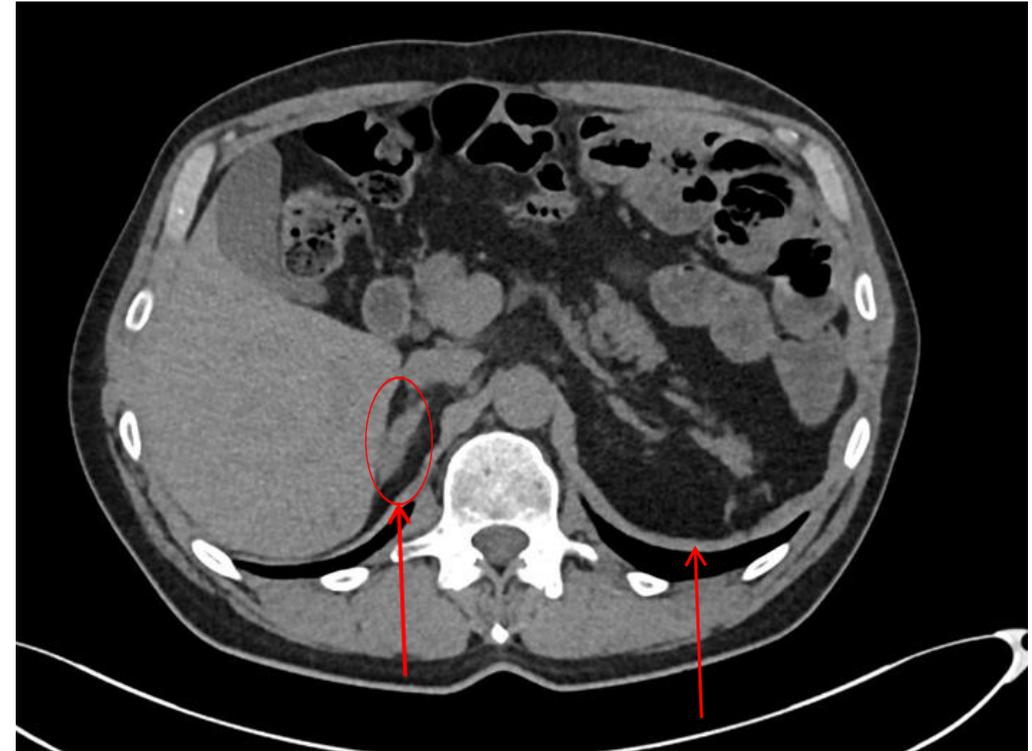


- С июля 2017 г. – иммунотерапия PD1-ингибитором

2017-18 гг



До начала иммунотерапии



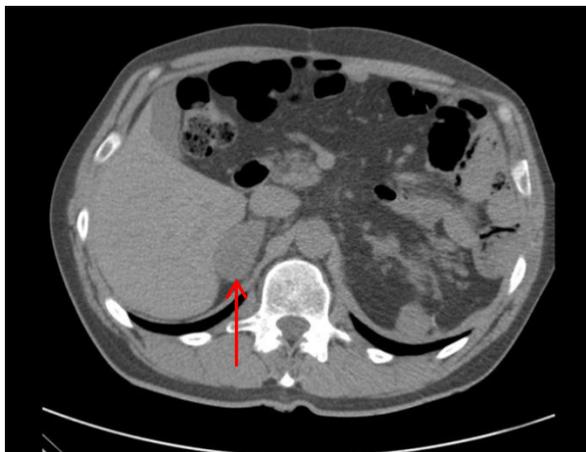
Через 6 месяцев

# Клинический случай (ПКР)

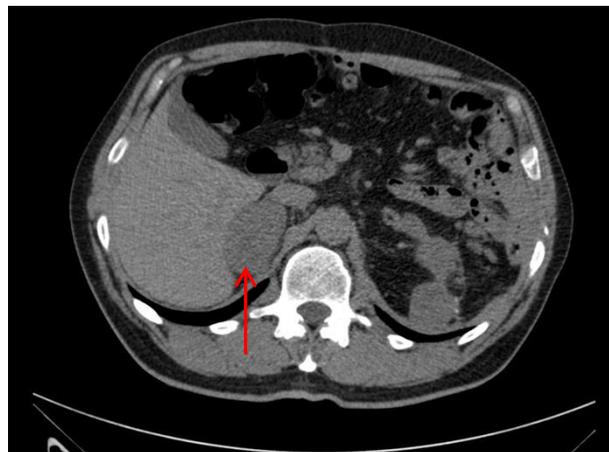


- ~~Прогрессирование?~~
- **Псевдопрогрессирование!!!**
- ~~Гиперпрогрессирование?~~

2017-18 гг



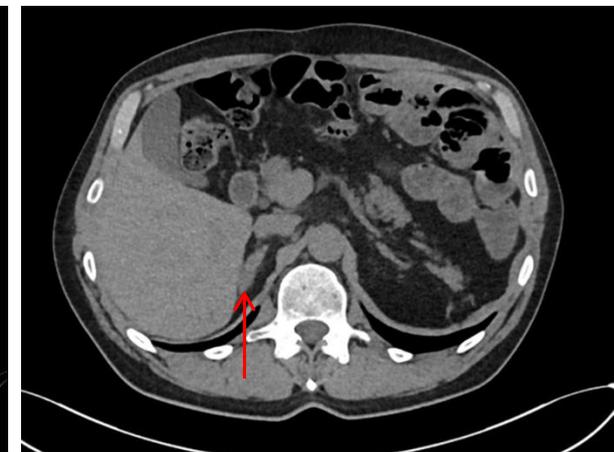
До начала иммунотерапии



Через 2 месяца



Через 4 месяца



Через 6 месяцев

# Как отличить псевдопрогрессирование от истинного прогрессирования?

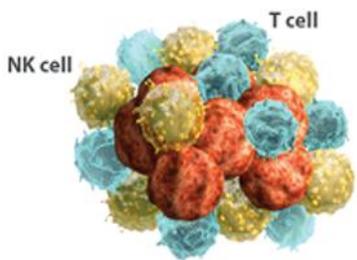


Общее состояние

Стабильное или улучшается

Ухудшение

**Псевдопрогрессия**



**Прогрессирование**



# Как отличить псевдопрогрессирование от истинного прогрессирования?

## Солидные опухоли



- iRECIST, EORTC, PERCIST
- Оценка общесоматического статуса (ECOG)
- Клинические симптомы, связанные с опухолью
- Биомаркеры

# Оценка эффекта лечения на фоне иммунотерапии при лимфомах



Annals of Oncology 28: 1436–1447, 2017  
doi:10.1093/annonc/mdx097  
Published online 3 April 2017

Perspectives



## Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy

Bruce D. Cheson,<sup>1</sup> Stephen Ansell,<sup>2</sup> Larry Schwartz,<sup>3</sup> Leo I. Gordon,<sup>4</sup> Ranjana Advani,<sup>5</sup> Heather A. Jacene,<sup>6</sup> Axel Hoos,<sup>7</sup> Sally F. Barrington,<sup>8</sup> and Philippe Armand<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University Hospital, Washington, DC;

<sup>2</sup>Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN; <sup>3</sup>Department of Radiology, New York Presbyterian Hospital, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY; <sup>4</sup>Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine and the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Chicago, IL; <sup>5</sup>Department of Medicine/Oncology, Stanford University, Stanford, CA;

<sup>6</sup>Department of Imaging, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; <sup>7</sup>Oncology R&D, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA; and <sup>8</sup>Department of Nuclear Medicine, PET Imaging Centre at St. Thomas', London, United Kingdom

REVIEW

## International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017)

A. Younes<sup>1\*</sup>, P. Hilden<sup>2</sup>, B. Coiffier<sup>3</sup>, A. Hagenbeek<sup>4</sup>, G. Salles<sup>3</sup>, W. Wilson<sup>5</sup>, J. F. Seymour<sup>6</sup>, K. Kelly<sup>7</sup>, J. Gribben<sup>8</sup>, M. Pfreundschuh<sup>9</sup>, F. Morschhauser<sup>10</sup>, H. Schoder<sup>11</sup>, A. D. Zelenetz<sup>1</sup>, J. Rademaker<sup>11</sup>.

Критерии Лугано (2014 г.)



Критерии LYRIC  
(lymphoma  
response to immunomodulatory therapy  
criteria) (2016 г.)



Критерии RECIL 2017 (response  
evaluation criteria in lymphoma) (2017 г.)

# Критерии ответа на иммунотерапию для злокачественных лимфом

## Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria (LYRIC)



Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация заболевания	Прогрессирование заболевания	Неопределенный ответ (НО)
<p><b>ПЭТ-КТ:</b> уровень метаболической активности 1,2 или 3* балла по шкале Deauville с или без остаточной опухолевой массы.</p> <p><b>ИЛИ</b></p> <p><b>КТ:</b> размер целевых лимфоузлов не превышает 1,5 см в наибольшем диаметре. Экстранодальные очаги отсутствуют. Печень и селезенка не увеличены.</p> <p>*В зависимости от протокола</p>	<p><b>ПЭТ-КТ:</b> уровень метаболической активности 3*, 4 или 5 баллов по шкале Deauville с уменьшением SUV по сравнению с исходным значением, сохранение остаточной опухолевой массы.</p> <p><b>ИЛИ</b></p> <p><b>КТ</b> ≥ 50% снижение SPD (сумма произведений перпендикулярных диаметров) 6 целевых измеряемых узлов и/или экстранодальных очагов</p>	<p><b>ПЭТ-КТ:</b> 3*, 4 или 5 по Deauville без значимого изменения SUV по сравнению с исходным</p> <p><b>ИЛИ</b></p> <p><b>КТ:</b> снижение SPD целевых измеряемых узлов и/или экстранодальных очагов &lt; 50% от исходного. Нет соответствия критериям для прогрессирования и неопределенного ответа</p>	<p><b>ПЭТ-КТ:</b> 4 или 5 баллов по шкале Deauville с увеличением SUV по сравнению с исходным и/или новые метаболически активные очаги</p> <p><b>ИЛИ</b></p> <p><b>КТ:</b> Увеличение размеров целевого лимфоузла со следующими условиями:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наибольший диаметр более 1,5 см И</li> <li>• Увеличение PPD (произведения перпендикулярных диаметров) ≥ 50% И</li> <li>• Увеличение наибольшего или наименьшего диаметра &gt;0,5 см для очагов ≤ 2 см, ≥ 1.0 см для очагов &gt; 2 см</li> </ul> <p>Появление новых лимфоузлов &gt;1,5 см Появление новых экстранодальных очагов &gt;1,0 см</p>	<p><b>ПЭТ-КТ, КТ</b></p> <p><b>НО 1:</b> &gt;50% увеличение SPD в первые 12 недель терапии</p> <p><b>НО 2:</b> &lt;50% увеличение SPD с</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Новыми очагами, или</li> <li>&gt;50% увеличение PPD (произведение перпендикулярных диаметров) очага или нескольких очагов</li> </ol> <p><b>НО 3:</b> Увеличение метаболической активности очага без увеличения размеров, соответствующих критериям прогрессии</p>

# Оценка эффекта лечения на фоне иммунотерапии при лимфомах (Lugano vs LYRIC)



Критерии LYRIC (lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria) (2016 г.)

- Критерии ПР и ЧР соответствуют критериям Лугано
- Отличия в трактовке «прогрессирование»: добавлены категории **IR (неопределённый ответ)**
  - **IR (1) увеличение объёма опухоли на 50% и более** (при использовании параметра SPD (sum of the product of the diameters)) **в течение 12 недель** после **начала** иммунотерапии **при стабильном состоянии пациента!!!**
  - **IR (2) появление новых очагов** или **увеличение одного или нескольких уже имевшихся на 50% и более в любой период** проведения иммунотерапии **или** **увеличение объёма опухоли менее, чем на 50%** (при использовании параметра SPD ) **в любой период** проведения иммунотерапии (рекомендовано выполнение биопсии очагов)
  - **IR (3) повышение накопления FDG** в 1 или более очагах **без увеличения их размеров**

**IR ≠ прогрессирование!!!**



**Может ли псевдопрогрессирование  
сопровождаться  
появлением/ухудшением симптомов,  
связанных с опухолью?**

# Как отличить псевдопрогрессирование от истинного прогрессирования?

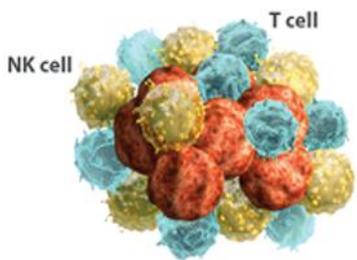


Общее состояние

Стабильное или улучшается

Ухудшение

**Псевдопрогрессия**



**Прогрессирование**





**Может ли псевдопрогрессирование  
сопровождаться  
появлением/ухудшением симптомов,  
связанных с опухолью?**

**НЕТ?**

# Клинический случай (ПКР)



**2017-18 гг**

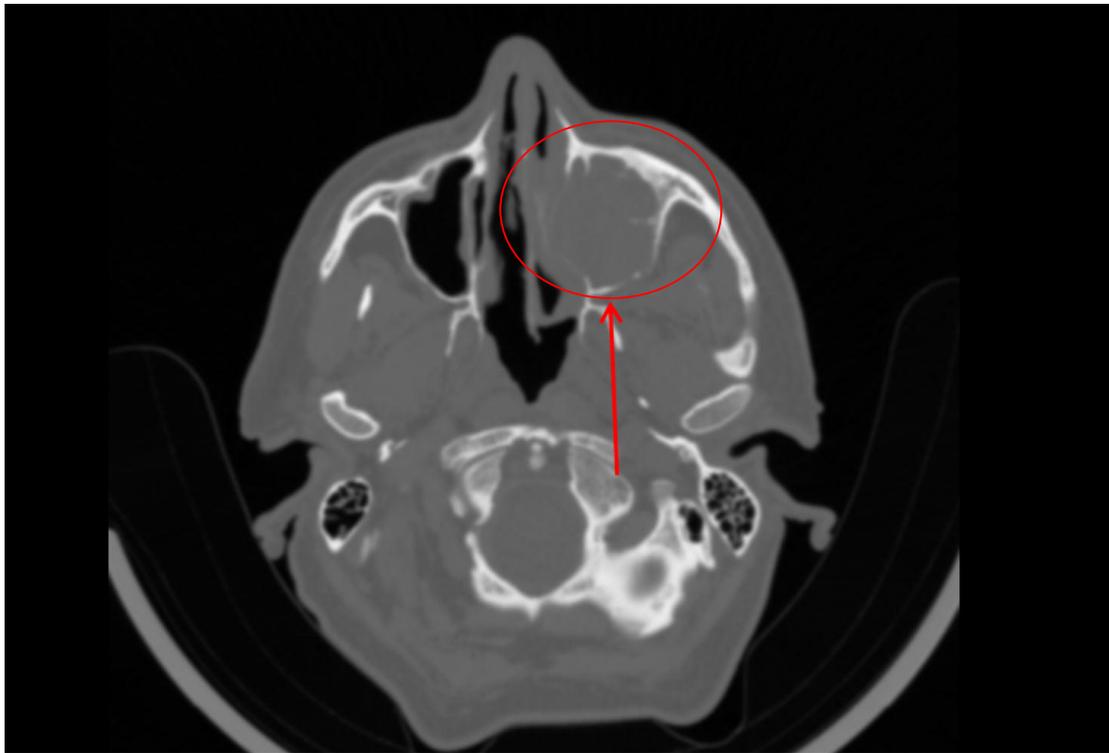
- **Ноябрь 2017 г. (4 месяц иммунотерапии)** – жалобы на заложенность носа, боль в подглазничной области слева; при обследовании выявлено объемное образование в проекции левой верхнечелюстной пазухи
- **09.11.2017 г. выполнена биопсия** образования, ангиография артерий головного мозга, эмболизация левой верхнечелюстной артерии (микросферы, микроспирали)
- По данным **гистологического исследования** операционного материала + ИГХ - Имеющаяся морфологическая картина в сочетании с иммунофенотипом опухоли соответствуют **метастазу почечно-клеточной карциномы в пазуху носа**

# Клинический случай (ПКР)

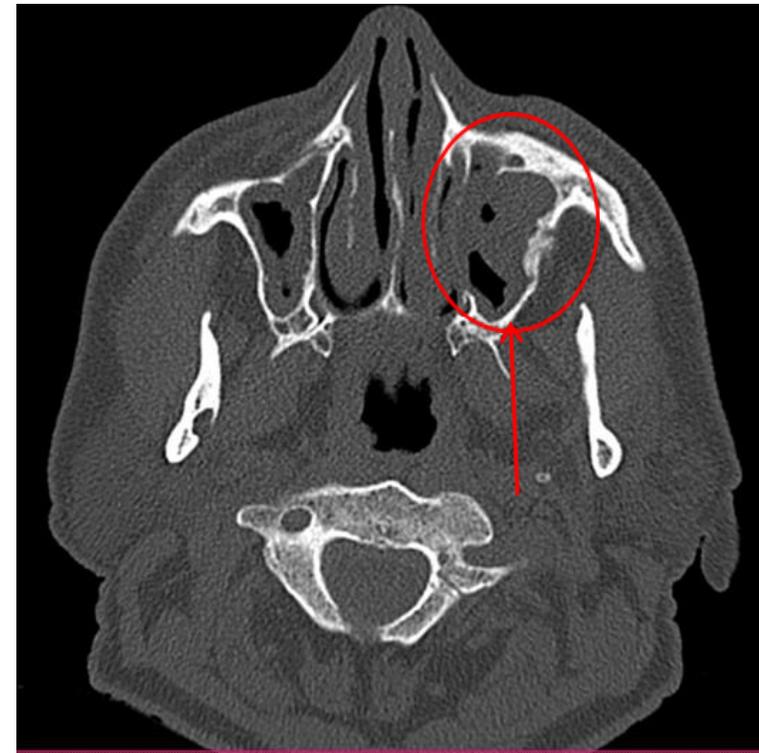


- С июля 2017 г. – иммунотерапия PD1-ингибитором

**2017-18 гг**



4 месяц иммунотерапии



Через 6 месяцев

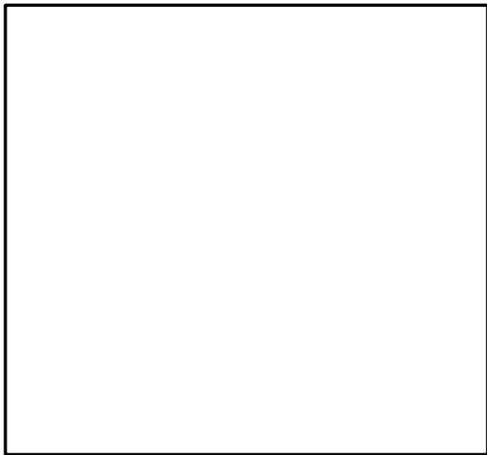
# Клинический случай (ПКР)



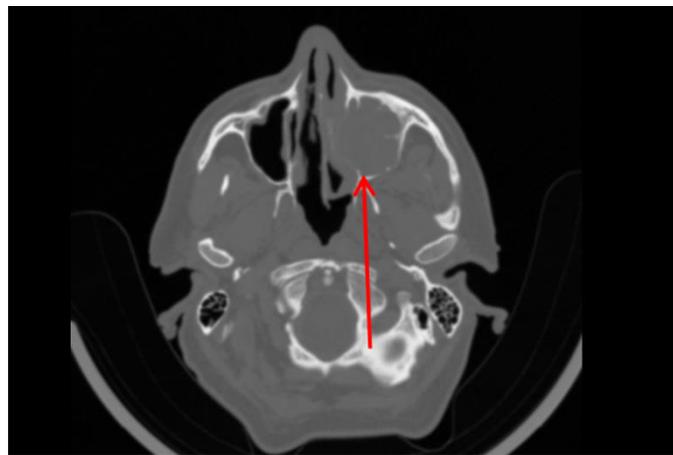
- С июля 2017 г. – иммунотерапия PD1-ингибитором

2017-18 гг

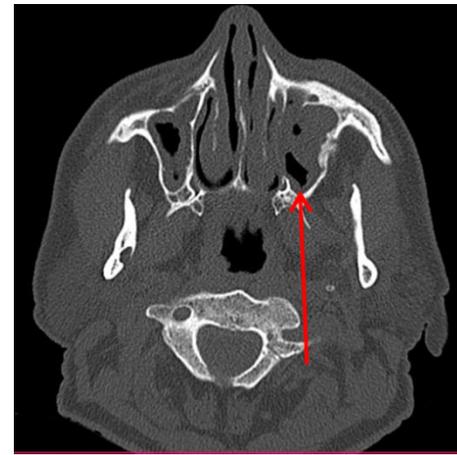
Появление клинической симптоматики на фоне псевдопрогрессирования



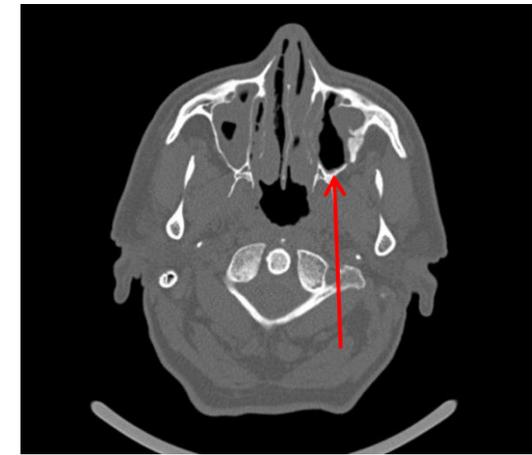
До начала иммунотерапии



4 месяц иммунотерапии



Через 6 месяцев



Через 12 месяцев

# Клинический случай (кЛХ)

Пациент: Б., 50 лет



- Дебют кЛХ в 2006 г.
- 6 курсов **ABVD**, ДЛТ, полная ремиссия в 2007 г. Первый поздний рецидив в 2012 г. 4 курса **IGEV**. С июля 2013 г. 3 курса **GCD**. Частичная ремиссия от 2013 года. **ВДХТ, ауто ТКСК** от 23.10.13. С 29.01.14 ДЛТ на лимфоузлы средостения (СОД 30 Гр). Частичная ремиссия. Второй поздний рецидив в 2016 г. 4 курса МХТ **бендамустин**ом. 6 курсов **ChVPP**. Прогрессирование в 2018 г. (легкие, лимфоузлы средостения, кости скелета)
- С января 2019 г. – терапия PD-1 ингибитором
- После 8 курса иммунотерапии стал отмечать слабость, уменьшение объема движений правой ноги, тяжесть в правой половине живота. Консультирован неврологом, установлен диагноз «Нижний центральный парез правой ноги. Дистальная сенсорная полиневропатия». Рекомендовано дообследование: МРТ грудного отдела позвоночника, ЭНМГ.

# Клинический случай (кЛХ)

Пациент: Б., 50 лет



- МРТ грудного отдела позвоночника: В **передней и паравертебральной** области справа определяется **мягкотканый компонент**, толщиной до 12 мм в передних, до 25 мм в боковых областях, до 7мм по задней в позвоночном канале на уровне Th5 протяжённостью с Th4 до Th6 позвонков (6,5см). Мякотканый компонент **тотально заполняет межпозвоночные отверстия справа**. Дуральный мешок компремирован на уровне Th4-Th5-Th6, **спинной мозг не структурирован на уровне Th5-Th6 за счет неравномерно повышенного мр-сигнала, деформирован за счет сужения позвоночного канала на уровне Th4-Th6.**
- Учитывая положительную динамику **в виде исчезновения В-симптомов**, ситуация трактована как **псевдопрогрессирование**. Продолжена иммунотерапия (9 курс)
- В межкурсовом промежутке пациент отмечал регрессирование неврологической симптоматики, увеличение объема движений и силы правой ноги, восстановление пассажа стула.

# СТОП-терапия: можно ли остановиться?



- .....клиническая целесообразность
- .....токсические эффекты

# СТОП-терапия: можно ли остановиться? Клиническая целесообразность



- Отсутствие в настоящее время доказательной базы при кЛХ
- Потенциальная возможность излечения при использовании PD1-ингибиторов
- Не во всех случаях повторное назначение PD1-ингибиторов может быть эффективно
- Использование опыта терапии PD1-ингибиторами при солидных ЗНО (меланома, немелкоклеточный рак лёгкого)?

# СТОП-терапия: можно ли остановиться? Потенциальная возможность излечения при использовании PD1-ингибиторов



Собственный опыт

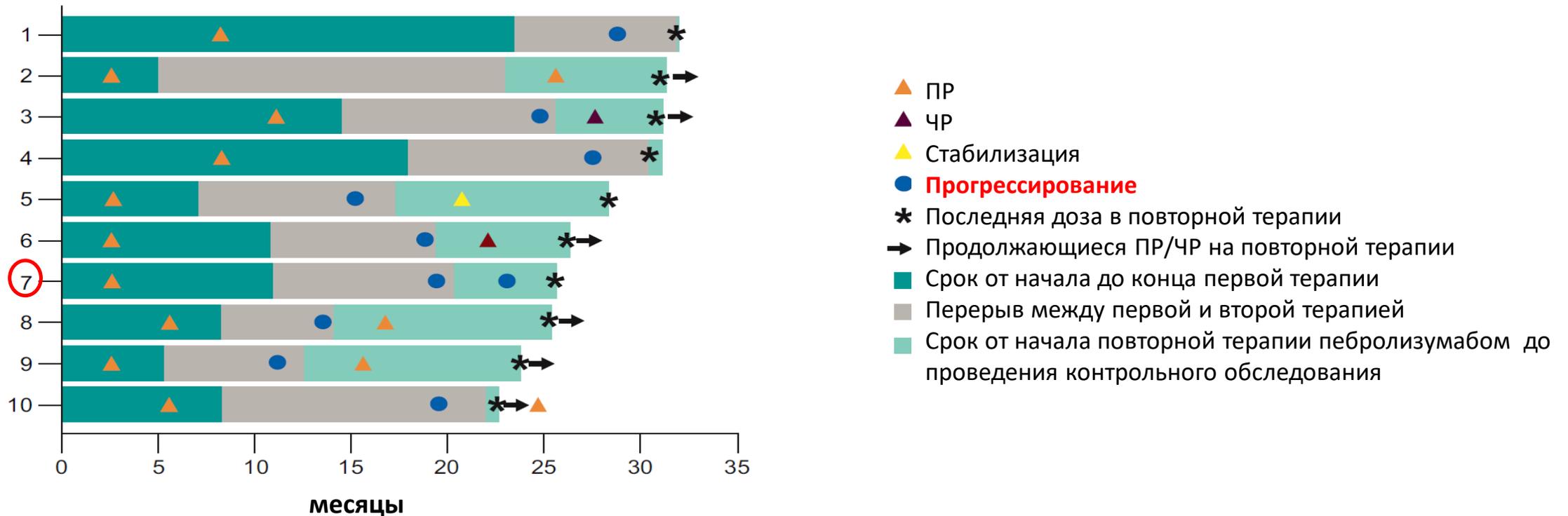
- Пациентка Ц., 1988 г.р.
- Дебют кЛХ в 2007
- отсутствие полной ремиссии на протяжении 8 лет до начала терапии анти-PD-1 (в т.ч от высокодозной ХТ с аутоТКСК, бендамустина и брентуксимаб ведотина)
- «Ранний» ответ на терапию анти-PD-1 (4 курса - Deauville 1) с **10.2015**
- 35 курсов иммунотерапии пембролизумабом (закончены **10.2017**)
- Ремиссия - более **4** лет
- Более **2** лет после завершения иммунотерапии

# СТОП-терапия: можно ли остановиться?

## Не во всех случаях повторное назначение PD1-ингибиторов может быть эффективно



Длительность ответа у пациентов, получавших повторную терапию пембролизумабом



Пембролизумаб эффективен при повторном назначении после прогрессирования:  
ЧОО - 60% (4, ПР; 2, частичная ремиссия)

# Использование опыта терапии PD1-ингибиторами при солидных ЗНО



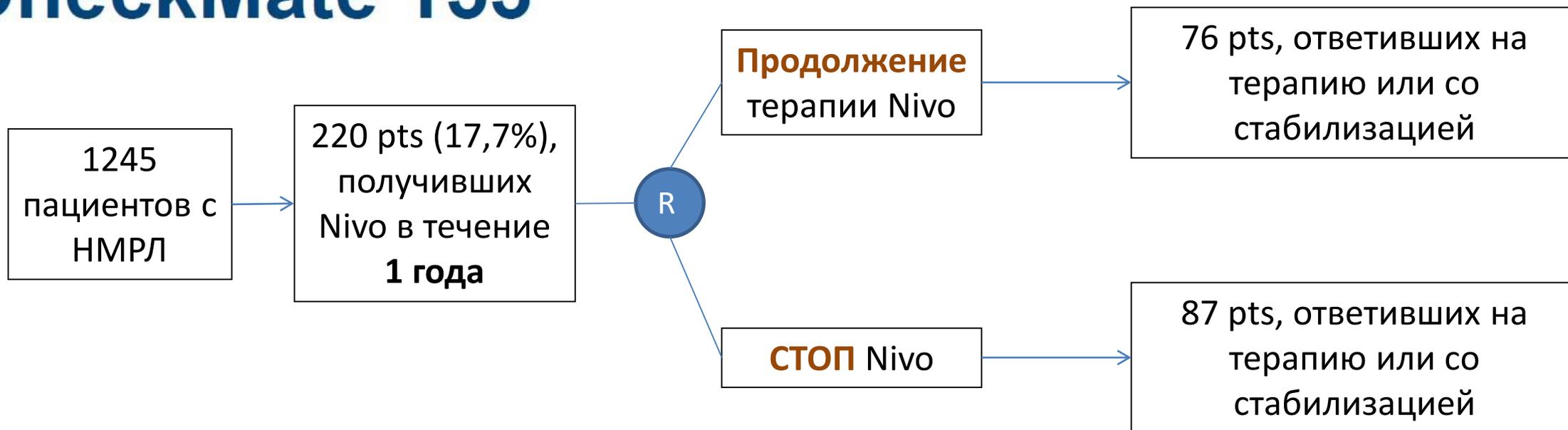
## CheckMate 153: Randomized Results of Continuous vs 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

David R. Spigel,<sup>1\*</sup> Mihael McCleod,<sup>2\*</sup> Maen A. Hussein,<sup>3\*</sup> David M. Waterhouse,<sup>4\*</sup>  
Lawrence Einhorn,<sup>5</sup> Leora Horn,<sup>6</sup> Ben Creelan,<sup>7</sup> Sunil Babu,<sup>8\*</sup> Natasha B. Leigh,<sup>9</sup>  
Felix Couture,<sup>10</sup> Jason Chandler,<sup>11\*</sup> Glenwood Goss,<sup>12</sup> George Keogh,<sup>13\*</sup> Edward B. Garon,<sup>14\*</sup>  
Kenneth B. Blankstein,<sup>15\*</sup> Davey B. Daniel,<sup>16\*</sup> Mohamed Mohamed,<sup>17\*</sup>  
Ang Li,<sup>18</sup> Nivedita Aanur,<sup>18</sup> Robert Jotte<sup>19\*</sup>

СТОП-терапия: можно ли остановиться?  
Использование опыта терапии PD1-ингибиторами  
при солидных ЗНО



# CheckMate 153



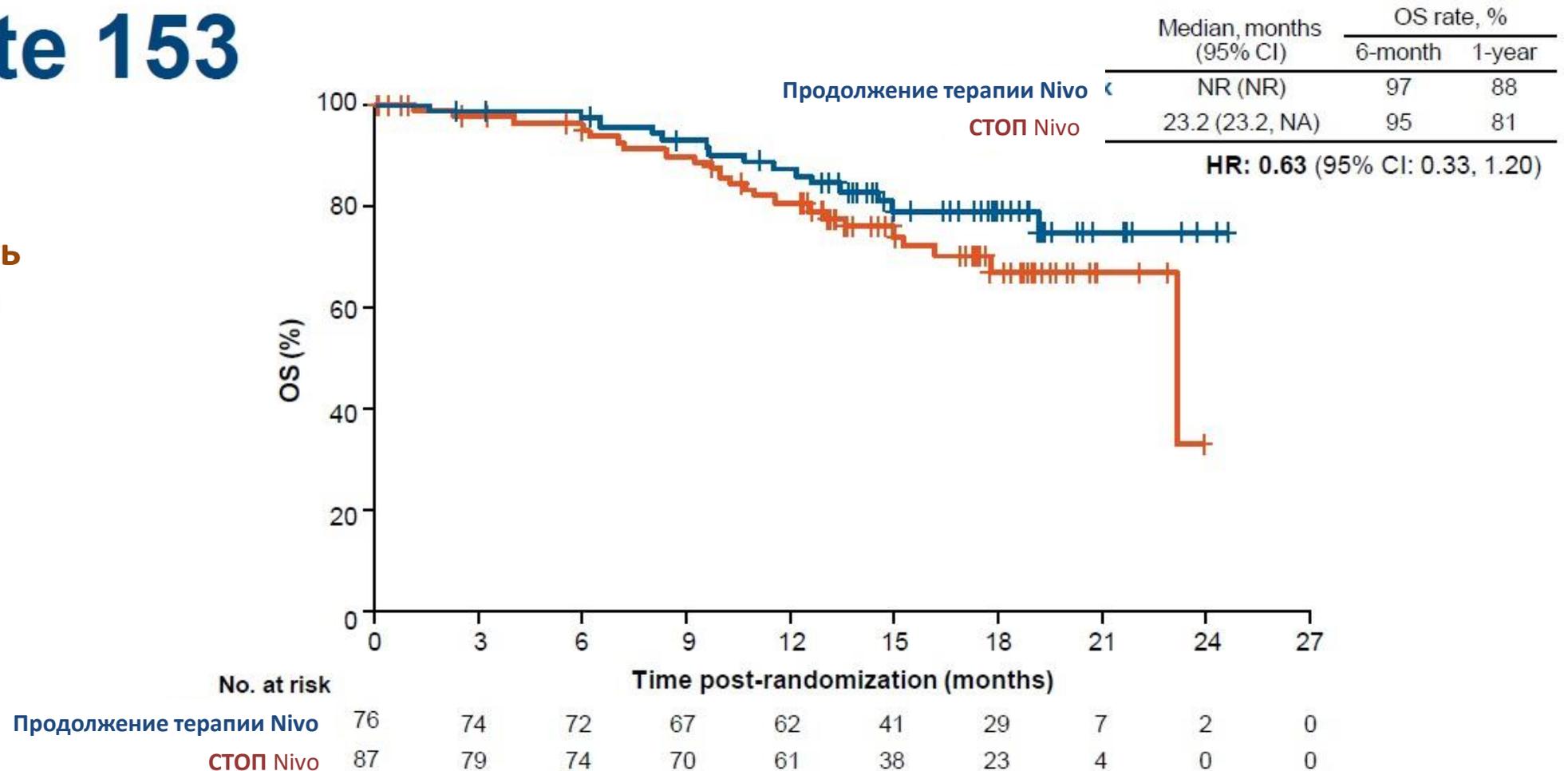
# СТОП-терапия: можно ли остановиться?

## Использование опыта терапии PD1-ингибиторами при солидных ЗНО



# CheckMate 153

Общая выживаемость  
после рандомизации



# СТОП-терапия: можно ли остановиться?



- .....клиническая целесообразность
- .....**токсические эффекты (вынужденная «стоп-терапия»)**

# СТОП-терапия: можно ли остановиться?

## Использование опыта терапии PD1-ингибиторами при солидных ЗНО



### CheckMate 069 и 067



\*35% продолжавших лечение, 42% прекратили лечение из-за прогрессирования, 8% прекратили лечение по другим причинам, 6% пожелали прекратить лечение

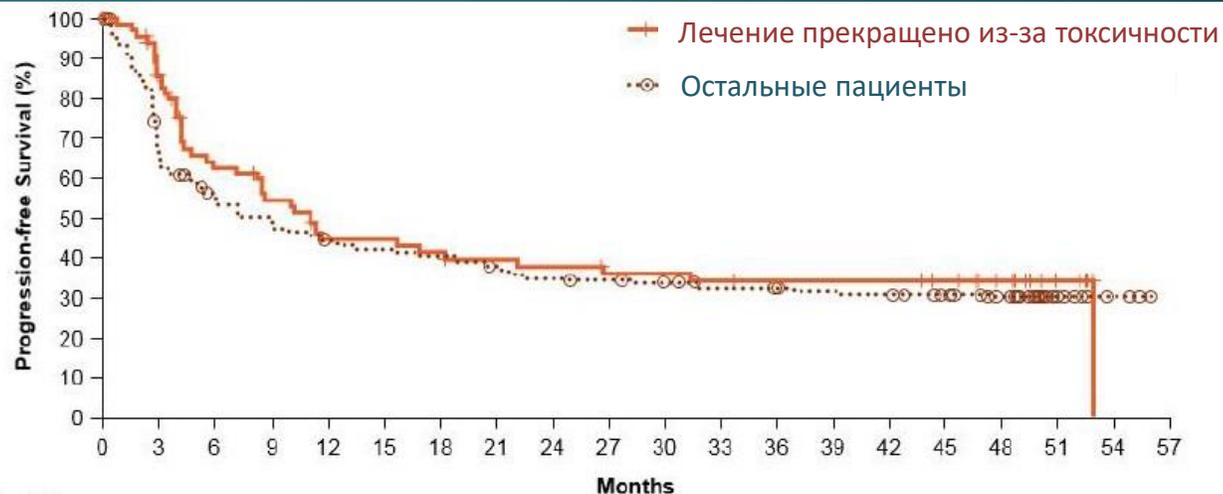


# СТОП-терапия: можно ли остановиться?

## Использование опыта терапии PD1-ингибиторами при солидных ЗНО

### CheckMate 069 и 067

Пациенты, у которых лечение было прекращено из-за токсичности получали предшествующее лечение **10 недель** (медиана)



Patients at risk:

Discontinued treatment due to an adverse event

74	57	40	34	27	27	25	23	22	20	20	19	18	18	18	16	11	5	0	0
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

Did not discontinue treatment due to an adverse event

187	111	91	82	74	71	67	62	57	55	52	48	47	45	44	40	31	11	3	0
-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	---



# СТОП-терапия: можно ли остановиться?

## Выводы:



- Имеющиеся данные пока не позволяют рекомендовать «раннюю отмену» (до 1 года) терапии PD1-ингибиторами у пациентов с кЛХ **при отсутствии прогрессирования и неприемлемой токсичности**
- Пациенты, у которых PD1-ингибитор был отменён вследствие неприемлемой токсичности, могут иметь благоприятный прогноз
- «Ранняя отмена» (до 1 года) терапии PD1-ингибиторами может лишить пациента шанса на выздоровление ???

# Эффективно ли повторное назначение PD1-ингибиторов?

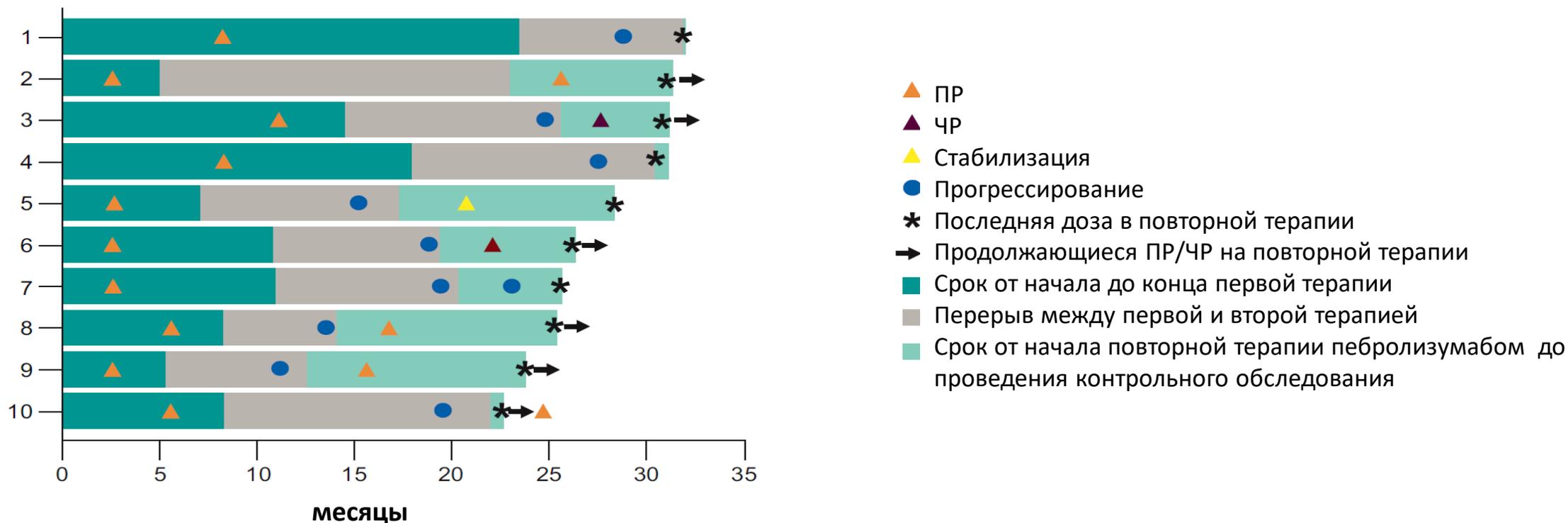


**Повторное назначение PD1-ингибиторов  
эффективно!!!**

# Эффективно ли повторное назначение PD1-ингибиторов ?



Длительность ответа у пациентов, получавших повторную терапию пембролизумабом



Пембролизумаб эффективен при повторном назначении после прогрессирования:

**ЧОО - 60% (4, ПР; 2, частичная ремиссия)**

# CheckMate 039: Nivolumab Re-treatment in cHL<sup>1</sup>



## Исследование I фазы Критерии включения

### Начало терапии Nivo:

- Рефр./рецидив. кЛХ
- Отсутствие аутоиммунных заболеваний
- Не было алло-ТСКК
- Не было предшествующей иммунотерапии

### Повторное назначение Nivo:

- Пациенты с ПР, ЧР или СЗ и последующим **доказанным ПЗ** в период до 1 года после завершения Nivo

**Nivolumab 3 мг/кг в/в  
(n = 23)<sup>2,a</sup>**

Пациенты получали Nivo до подтвержденной ПР или < 2 лет, в случае ЧР или СЗ

**Повторное назначение  
nivolumab 3 мг/кг в/в Q2W  
(n = 3)<sup>b</sup>**

**Основная цель исследования:** Безопасность и переносимость

**Второстепенные задачи:** Наилучший противоопухолевый ответ, ЧОО, PFS, исследование биомаркеров

кЛХ, классическая лимфома Ходжкина; ПР, полная ремиссия; в/в, внутривенно; ЧОО, частота объективных ответов; ПЗ, прогрессирование заболевания; PFS, выживаемость без прогрессирования; ЧР, частичная ремиссия; Q2W, каждые 2 недели; СЗ, стабилизация заболевания.

1. Ansell SM, et al. Poster presentation at the 10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL); October 22–25, 2016; Cologne, Germany. Abstract 583/P090.

2. Ansell SM, et al. Abstract presentation at the 10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL); October 22–25, 2016; Cologne, Germany. Abstract 583.

# CheckMate 039: Nivolumab Re-treatment in cHL (Cont.)



	Patient 1	Patient 2	Patient 3
<b>Начало терапии Nivo</b>			
Наилучший противоопухолевый ответ	ПР	ПР	ЧР
Длительность терапии, недели	37	85	102
Временной интервал после окончания Nivo до <b>прогрессирования</b> , недели	44	37	12
<b>Повторное назначение</b>			
Наилучший противоопухолевый ответ	<b>ПР</b>	<b>ЧР</b>	<b>ЧР</b>
Время до получения лучшего противоопухолевого ответа, недели	18	16	9
Продолжительность повторной терапии, недели	52	24	30
Остаётся на повторной терапии <sup>а</sup>	Нет <sup>б</sup>	Да	Да
<b>Время от начала терапии nivo до последней дозы, введённой при повторном назначении, недели</b>	135	149	148

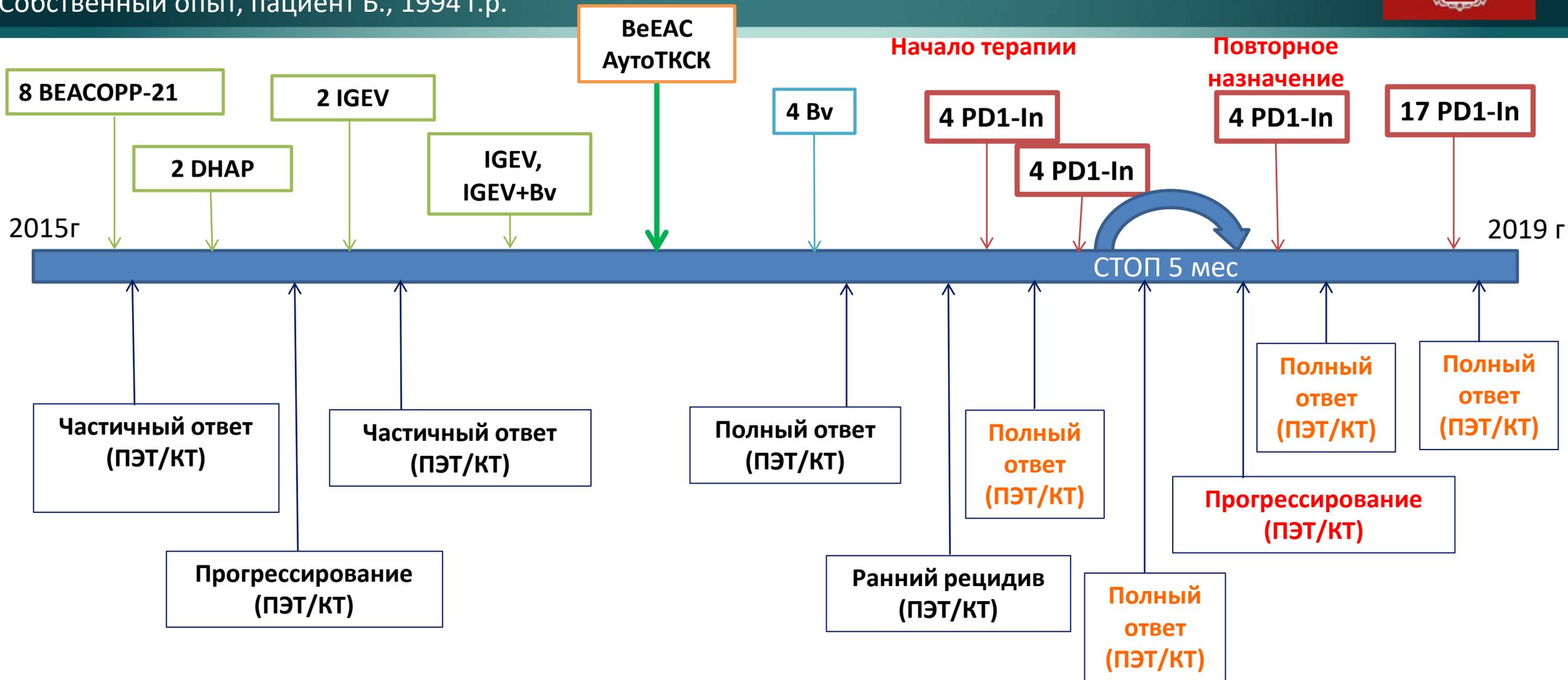
<sup>а</sup>На период 14 июня 2016. <sup>б</sup>Окончание терапии ввиду доказанной ПР  
ПР, полная ремиссия; ЧР, частичная ремиссия.

Ansell SM, et al. Poster presentation at the 10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL); October 22–25, 2016; Cologne, Germany. Abstract 583/P090.

# Эффективно ли повторное назначение ?



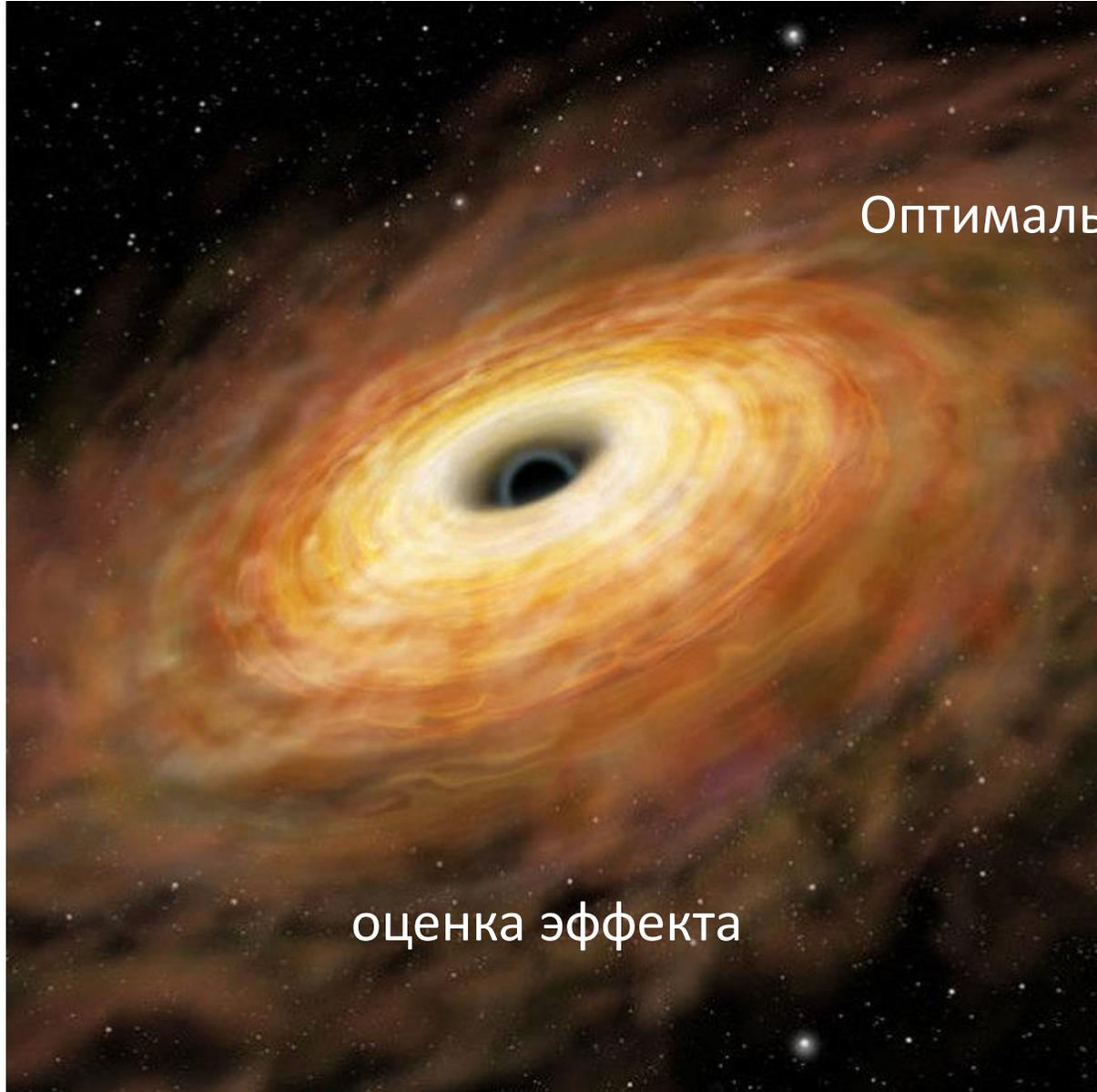
Собственный опыт, пациент Б., 1994 г.р.



# Эффективно ли повторное назначение PD1-ингибиторов ?

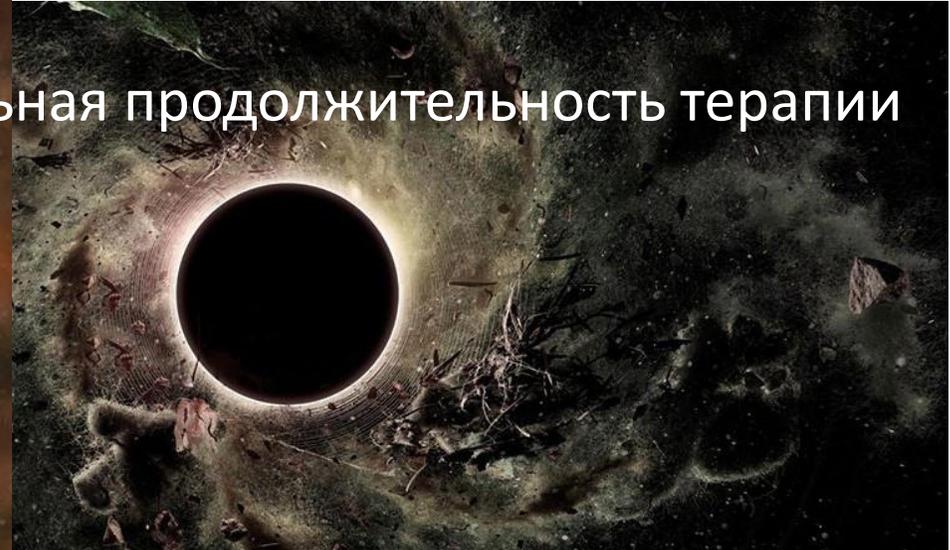


- Повторное назначение PD1-ингибиторов эффективно, **НО!!!**
- В настоящее время отсутствуют данные рандомизированных контролируемых исследований, которые бы оценивали эффективность повторного назначения PD1-ингибиторов
- Имеющиеся данные получены из ретроспективного анализа выборочных данных уже прошедших клинических исследований или из ретроспективного анализа клинического опыта (пациенты, не включавшиеся в исследования)



оценка эффекта

Оптимальная продолжительность терапии



Целесообразность повторного назначения



Immunotherapy.....



Спасибо за внимание!