

Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи

НОВИК А. В., КОМАРОВ Ю. И., ПРОЦЕНКО С. А., СЕМЕНОВА А. И., БАЛДУЕВА И. А., ДУБИНИНА Э. В., ПИПИА Н. П., АХАЕВА З. Ю.

Введение: Применение ипилимумаба (ИПИ) для лечения больных диссеминированной меланомой кожи, впервые продемонстрировавшее увеличение выживаемости, явилось важным событием в иммунотерапии злокачественных опухолей. Мы представляем результаты лечения больных в рамках программы расширенного доступа к препарату (CA184-EAP).

Материалы и методы: В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России в программу с сентября 2012 г. по август 2014 г. включен 71 больной диссеминированной меланомой, с признаками прогрессирования опухолевого процесса, получивших ранее от 1 до 6 линий лекарственной терапии. Средний возраст составил 51 год (21–76 лет). У 39 (60%) больных установлена IV стадия M1c, 25% пациентов имели метастатическое поражение головного мозга, 28% – метастазы в печени, 19% – метастазы в костях. Все больные получали ИПИ в дозе 3 мг/кг 1 раз в 3 недели, всего 4 введения.

Результаты: У 71 больного проведено 229 введений ИПИ (в среднем-3,2). Тридцать девять больных (59%) получили 4 введения, 21 (35%) – 1–2 введения. Большинство пациентов имело хотя бы одно нежелательное явление (НЯ), связанное с лечением. У 15 больных (21%) нежелательных явлений не наблюдалось.

Трое больных умерло от нежелательных явлений, возможно связанных с проводимой терапией: 1 – от почечной недостаточности, 1 – от тромбоэмболии легочной артерии, 1 – от отека головного мозга на фоне прогрессирования опухолевого процесса.

НЯ 3–4 ст. наблюдались у 10 (14,1%) больных: сыпь 3 ст. – у 3 (4,2%), диарея 3 ст. у 2 (2,8%), слабость 3 ст. у 2 (2,8%), одышка 3 ст. у 1 (1,4%), повышение уровня АЛТ и АСТ 4 ст. у 1 (1,4%), гипокалиемия 3 ст. у 1 (1,5%) больных. Эффективность лечения оценена у 54 больных, полный регресс выявлен у 3 (6%) больных, частичный – у 6 (11%) больных. Объективный ответ на терапию наблюдался у 28% пациентов, стабилизация процесса у 6 (11%). Средняя длительность наблюдения составила 144 дня. Медиана времени до прогрессирования – 81 (95% ДИ 73–105) дней. Медиана общей выживаемости составила 411 дней (95% ДИ – 303–519).

Заключение: Терапия ИПИ удовлетворительно переносится большинством больных и обладает значимой клинической эффективностью в качестве второй и последующих линий лекарственной терапии у пациентов диссеминированной меланомой кожи.

Ключевые слова: ипилимумаб, меланома, эффективность, нежелательные явления

Контактная информация:

Новик Алексей Викторович – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, anovik@list.ru, +7 (812) 439–95–05

Комаров Юрий Игоревич – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Проценко Светлана Анатольевна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Семенова Анна Игоревна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Балдуева Ирина Александровна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Дубинина Эльвира Вячеславовна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Пипиа Нино Петровна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Ахаева Зинаида Юсуповна – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Novik Aleksei Viktorovich, Komarov Jurii Igorevich, Protsenko Svetlana Anatolevna, Semenova Anna Igorevna, Baldueva Irina Alexandrovna, Dubinina Elvira Vyacheslavovna, Pipia Nino Petrovna, Ahaeva Zinaida Jusupovna

Введение

Ипилимумаб (ИПИ) представляет собой человеческое моноклональное антитело класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) к четвертому антигену цитотоксических лимфоцитов (CTLA4) [2]. Этот препарат является первым зарегистрированным представителем нового класса противоопухолевых средств – блокаторов негативных (тормозных) сигналов в иммунологическом синапсе. Известно, что для активации Т-лимфоцита необходима презентация специфического для него антигена в контексте молекулы главного комплекса гистосовместимости.

Результат такого взаимодействия зависит от ко-стимулирующих молекул на поверхности антиген-презентующей клетки и Т-лимфоцита. Одной из таких молекул является CTLA-4. Этот рецептор конкурирует с рецептором CD28 за связывание с антигеном CD80 на поверхности Т-лимфоцита. В результате взаимодействия CD28 и CD80 происходит активация Т-лимфоцита. CTLA-4 имеет более высокую аффинность к CD80. Из связывание приводит к остановке иммунного ответа и гибели лимфоцита. Экспериментальные исследования, которые проводились с 1987 г., показали высокую значимость данного антигена в качестве мишени для иммунотерапии [3]. В резуль-

тате этих исследований были разработаны препараты, блокирующие данный антиген. ИПИ оказался первым препаратом, успешно показавшим возможность увеличения выживаемости больных диссеминированной меланомой с помощью иммунотерапии в исследовании III фазы [2]. В этом исследовании ИПИ вводился в дозе 3 мг/кг либо в монотерапии, либо в сочетании с вакциной gp100 и сравнивался с монотерапией вакциной gp100. Исследование показало снижение риска смерти больных на 32% и увеличение медианы выживаемости с 6,4 до 10,1 мес. На основании этого исследования препарат был зарегистрирован для лечения диссеминированной меланомы. По образцу регистрационного исследования была запущена программа расширенного доступа для получения большей информации о применении препарата в клинической практике. Мы представляем результаты лечения больных в рамках данной программы в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Материалы и методы

В программу с сентября 2012 г. по август 2014 г. включено 100 больных. 22 пациента не прошли скрининг, 71 больной получил терапию ИПИ, из них 12 человек продолжали лечение на момент анализа.

Основными критериями включения в исследования были:

- морфологически верифицированный диагноз диссеминированной или местно распространенной нерезектабельной меланомы;
- проведение ранее как минимум 1 линии системной терапии;
- допускалось наличие бессимптомных или стабильных на фоне ранее проведенного лечения (преимущественно – стереотаксической лучевой терапии) метастазов в головном мозге;
- общее удовлетворительное состояние больных;
- наличие адекватной функции печени и почек;
- отсутствие аутоиммунных заболеваний.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Только у 1 больного на момент начала терапии сохранялась IIIc стадия без отдалённых метастазов. Остальные больные получали лечение по поводу IV стадий заболевания. При этом подстадия M1a наблюдалась у 14% больных, M1b – у 16%, M1c – у 66% больных. Как видно из таблицы 1, значительная доля пациентов имели метастазы в печени (28%), головном мозге (24%) и костях (17%). Такая локализация поражений считается неблагоприятной для проведения иммунотерапии.

Все больные получали ранее системную противоопухолевую терапию. Шесть больных, получавших ИПИ в качестве первой линии лекарственного лечения по поводу метастатического процесса, подвергались ранее адъювантной химио-и иммунотерапии.

В рамках программы ИПИ вводился в дозе 3 мг/кг 1 раз в 21 день. Всего каждому пациенту проводилось не более 4 введений препарата – индукционный курс лечения. Лечение продолжали до достижения 4 циклов терапии, появления несомненных признаков прогрессирования процесса (в сочетании с симптоматическим ухудшением

состояния больного) или непереносимой токсичности лечения. В случае достижения клинического эффекта (т.е. отсутствия признаков прогрессирования болезни) по окончании терапии (после 12 недель лечения) и развитии прогрессирования процесса впоследствии допускалось повторное включение больного в данную программу (реиндукция эффекта). Из 71 больного реиндукцию получили 4 больных. При наличии признаков прогрессирования процесса по системе RECIST [1] в случае отсутствия при этом клинических признаков ухудшения состояния проводилась повторная оценка эффективности через 1 мес. Новое лечение начиналось только при подтверждении дальнейшего прогрессирования процесса.

Оценка эффективности лечения ИПИ проводилась по системе RECIST 1.1 [1] и irRC [5]. Оценка времени до прогрессирования заболевания (ВДП) проводилась от начала терапии до первых признаков прогрессирования или до смерти больного от основного заболевания. Оценка общей выживаемости (ОВ) проводилась от начала терапии до смерти больного от любой причины. Медиана наблюдения за больными составила 144 дня. При анализе ВДП и ОВ цензурировано 28% и 57% наблюдений, соответственно.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование по программе расширенного доступа 184-ЕАР в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова

Характеристика	Абс. число	%
Всего больных	71	100
Пол:		
Мужской	44	61
Женский	27	39
Средний возраст	52 года	
диапазон	28–76 лет	
Линия лечения:		
1	6	9
2	41	59
3	11	15
4	7	10
5	2	3
6	3	4
Локализация метастазов:		
Лимфатические узлы	40	57
Кожа и мягкие ткани	37	52
Легкие	38	53
Печень	20	28
Кости	12	17
Головной мозг	17	24
Селезенка	6	9
Надпочечники	7	10
Прочие	4	5

Результаты

У 71 больного проведено 229 введений препарата (в среднем-3,2). Тридцать девять больных (59%) получили 4 введения препарата, 12 (6%) – 3 введения, 21 (35%) – 1–2 введения. Среди последних пациентов 12 продолжают терапию в настоящий момент.

Большинство пациентов имело хотя бы одно нежелательное явление (НЯ), связанное с лечением. У 15 больных (21,1%) нежелательных явлений не наблюдалось. 107 введений препарата (46,7%) прошли без нежелательных явлений.

НЯ на фоне терапии ИПИ, связь которых с лечением была возможна, представлены в таблице 2.

Трое больных умерло от НЯ, возможно связанных с проводимой терапией: 1 – от почечной недостаточности, 1 – от тромбоэмболии легочной артерии, 1 – от отека головного мозга на фоне прогрессирования процесса. Влияние терапии ИПИ на танатогенез у этих больных не может быть полностью исключено.

НЯ 3–4 ст. наблюдались у 10 (14%) больных. Развитие у 1 пациентки повышения уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ) 4 ст. потребовало прекращения терапии после 2 циклов лечения. Причиной преждевременного прекращения лечения ИПИ стала также аллергическая реакция 2 ст. у 1 больной после 2 цикла лечения. Все вышеуказанные осложнения успешно контролировались введением высоких доз глюкокортикоидов в соответствии с рекомендациями по лечению иммуноопосредованных нежелательных явлений [4]. При развитии одышки, слабости, сыпи и диареи 3 ст., очередное введение ИПИ откладывалось до снижения уровня НЯ до 1 ст. с последующим продолжением лечения в прежней дозе.

Объективный ответ на проведенное лечение оценен у 54 больных. У 3 больных зарегистрирован полный регресс заболевания (ПР), у 6 – частичный регресс (ЧР), у 6 – стабилизация процесса (СЗ), у 39 – прогрессирование заболевания (ПЗ). По системе RECIST частота объективного ответа составила 17% (6% – ПР, 11% – ЧР), у 11% наблюдалась СЗ. При оценке эффективности по системе irRC отмечено увеличение количества больных со стабилизацией процесса до 16%.

При оценке выживаемости ВДП по системе RECIST составило 81 день (около 2,9 мес.), 95% достоверный

Таблица 2. Нежелательные явления при терапии ИПИ

Тип осложнений	Степень	Количество циклов		Количество больных	
		абс.	%	абс.	%
Тромбоэмболия легочной артерии	5	1	0,4	1 (1,4%)	1,4
Почечная недостаточность	5	1	0,4	1	1,4
Отек головного мозга	5	1	0,4	1	1,4
Повышение трансаминаз	4	1	0,4	1	1,4
Слабость	3	2	0,8	2	2,8
Сыпь	3	4	1,6	3	4,2
Одышка	3	1	0,4	1	1,4
Диарея	3	2	0,8	2	2,8
Общие симптомы	1	9	3,9%	6	8,5%
	2	10	4,4%	5	7,0%
Кожные реакции	1	16	7,0%	12	16,9%
	2	6	2,6%	3	4,2%
Желудочно-кишечные осложнения	1	12	5,2%	10	14,1%
	2	9	3,9%	8	11,3%
Болевой синдром	1	2	0,9%	2	2,8%
	2	1	0,4%	1	1,4%
Аллергическая реакция	1	0	0,0%	0	0,0%
	2	2	0,9%	1	1,4%
Прочие	1	45	19,7%	21	29,6%
	2	7	3,1%	6	8,5%
Без осложнений		107	46,7%	15	21,1%

интервал (ДИ) для ВДП был 73–105 дней. При оценке прогрессирования по системе irRC показатель составил 91 день (95% ДИ 66–116 дней). Статистически значимых различий между показателями не выявлено ($p=0,342$). Медиана общей выживаемости равнялась 411 дням или 13,5 мес. (95% ДИ 303–519 дня). Кривые выживаемости больных представлены на рис. 1

Таблица 3. Сравнительная оценка нежелательных явлений на фоне терапии ИПИ

Нежелательное явление	Hodi F.S et al, 2011 [2]				Tarhini A. [4]				НИИ онкологии им. Н. Н. Перова			
	N=131				N=1498				N=71			
	1–2 ст.,		3–4 ст.,		1–2 ст.,		3–4 ст.,		1–2 ст.,		3–4 ст.,	
Слабость	46	35,1%	9	6,9%	не сообщено				19	26,8%	2	2,8%
Диарея	24	18,3%	6	4,6%	450	30,0%	104	6,9%	21	29,6%	2	2,8%
Колит	3	2,3%	7	5,3%	46	3,1%	74	4,9%	0	0,0%	0	0,0%
Сыпь	24	18,3%	1	0,8%	461	30,8%	37	2,5%	32	45,1%	3	4,2%
Эндокринные нарушения	7	5,3%	3	2,3%	34	2,3%	34	2,3%	1	1,4%	0	0,0%

При сравнении выживаемости больных в зависимости от эффекта терапии выявлено, что больные с ПР и ЧР жили существенно дольше, чем больные с ПЗ ($p=0,045$).

Обсуждение

Анализ НЯ в ходе проведения терапии ИПИ проводился как в регистрационном исследовании и в исследовании F.S. Hodi с соавторами [2], где монотерапию ИПИ получали 131 больной, так и в исследовании A. Tarhini [4], в котором проведен объединенный анализ данных о нежелательных явлениях у 1498 больных, принимавших участие в различных исследованиях II–III фазы. Сравнительные результаты выявления иммуноопосредованных НЯ в этих исследованиях и у больных, получавших ИПИ в нашем центре, представлены в таблице 3.

Как видно из представленных данных спектр нежелательных явлений в нашем исследовании был идентичен таковому в проведенных крупных исследованиях II–III фазы.

При оценке частоты объективных ответов в нашем исследовании отмечалось статистически незначимое увеличение количества полных и частичных регрессов и более низкий уровень стабилизации заболевания по сравнению с регистрационным исследованием F.S. Hodi [2]. Интересно отметить, что существенно большее число больных в нашем исследовании имели метастатическое поражение головного мозга, что не отразилось на результатах применения препарата.

Таким образом, терапия ИПИ удовлетворительно переносится большинством больных и обладает значимой клинической эффективностью в качестве второй и последующих линий лекарственной терапии у пациентов диссеминированной меланомой кожи. Результаты применения препарата в рамках программы расширенного доступа соответствуют таковым регистрационного исследования. Необходим поиск маркеров эффективности терапии ИПИ для лучшего отбора больных и повышения эффективности применения данного лечебного подхода.

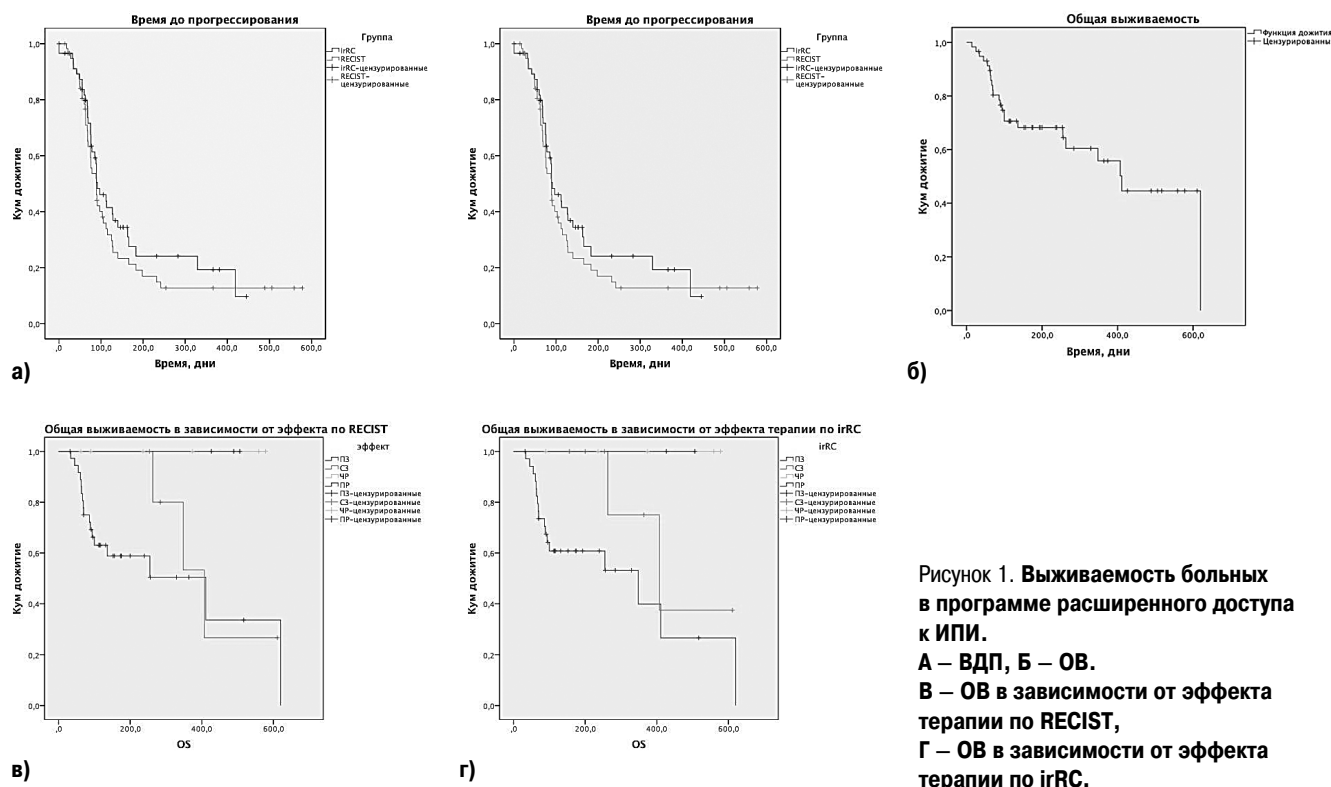


Рисунок 1. Выживаемость больных в программе расширенного доступа к ИПИ.
А – ВДП, Б – ОВ.
В – ОВ в зависимости от эффекта терапии по RECIST,
Г – ОВ в зависимости от эффекта терапии по irRC.

Литература:

1. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised recist guideline (version 1.1) //Eur J Cancer.—2009.—V.45-I.2-P.228–247
2. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma//N Engl J Med.—2010.—V.363-I.8-P.711–723
3. Postow M. A., Harding J. Wolchok J. D. Targeting immune checkpoints: Releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma//Cancer J.—2012.—V.18-I.2-P.153–159
4. Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab ctla-4 blockade therapy: The underlying mechanisms and clinical management//Scientifica (Cairo).—2013.—V.2013-I.857519
5. Wolchok J. D., Hoos A., O'Day S., et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria//Clin Cancer Res.—2009.—V.15-I.23-P.7412–7420