

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-51-54>

Применение камрелизумаба в лечении назофарингеальной карциномы

Ю.В. Алымов¹, А.М. Мудунов², И.С. Романов¹, Б.Г. Пхешхова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Юрий Владимирович Алымов hnonco@yvalymov.ru

Назофарингеальная карцинома – редкая патология, развивающаяся из слизистой оболочки носоглотки и характеризующаяся агрессивным (рецидивирующим и метастатическим) течением. В связи со сложной локализацией это заболевание зачастую диагностируется на поздних стадиях и требует системной терапии. Из-за редкости рака носоглотки до настоящего времени отсутствовали исследования с высоким уровнем доказательности, касающиеся современных методов лекарственной терапии данной патологии.

Цель работы – актуализировать данные о возможностях и механизме действия камрелизумаба при назофарингеальной карциноме.

Проанализированы результаты исследований, посвященных изучению механизма действия камрелизумаба. Оценена эффективность данного препарата при прогрессировании рака носоглотки на фоне проведенной ранее химиотерапии и в комбинации с химиотерапией в 1-й линии лечения рецидивирующего и/или метастатического процесса. Согласно результатам исследования II фазы применение камрелизумаба в группе пациентов, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне стандартной химиотерапии, позволяет добиться выживаемости без прогрессирования болезни в 8,5 мес. Данные, полученные в ходе исследования III фазы, продемонстрировали клиническую пользу добавления этого препарата к стандартной химиотерапии в 1-й линии терапии рецидивирующей и/или метастатической назофарингеальной карциномы: выявлено достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования с 6,9 до 9,7 мес.

Таким образом, камрелизумаб является современным высокоэффективным иммунотерапевтическим препаратом, предназначенным для лечения пациентов с назофарингеальной карциномой.

Ключевые слова: рак носоглотки, назофарингеальная карцинома, плоскоклеточный рак, камрелизумаб, иммунотерапия

Для цитирования: Алымов Ю.В., Мудунов А.М., Романов И.С., Пхешхова Б.Г. Применение камрелизумаба в лечении назофарингеальной карциномы. Опухоли головы и шеи 2024;14(4):51–4.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-51-54>

Use of camrelizumab in treatment of nasopharyngeal carcinoma

Yu. V. Alymov¹, A. M. Mudunov², I. S. Romanov¹, B. G. Pkeshkhova²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia

Contacts: Yuri Vladimirovich Alymov hnonco@yvalymov.ru

Nasopharyngeal carcinoma is a rare pathology. It develops in the nasopharyngeal mucosa and is characterized by aggressive (recurrent and metastatic) progression. Due to complicated location, this disease is often diagnosed at late stages and requires systemic therapy. Due to the rareness of nasopharyngeal carcinoma, until recently there were no studies on modern drug therapy of this pathology with high evidence level.

Aim. To describe the capabilities and mechanism of action of camrelizumab in nasopharyngeal carcinoma.

The results of studies investigating the mechanism of action of camrelizumab were analyzed. The effectiveness of this drug in progression of nasopharyngeal cancer with previous chemotherapy and in combination with chemotherapy

as the 1st line treatment of recurrent and/or metastatic process was evaluated. Based on the phase II trial results, the use of camrelizumab in patients with disease progression during standard chemotherapy allows to achieve progression-free survival of 8.5 months. Data obtained in the phase III trial demonstrated clinical benefit of adding this drug to standard chemotherapy in the 1st line therapy of recurrent and/or metastatic nasopharyngeal carcinoma: median progression-free survival significantly increased from 6.9 to 9.7 months.

Therefore, camrelizumab is a modern highly effective immunotherapeutic drug designed to treat patients with nasopharyngeal carcinoma.

Keywords: nasopharyngeal cancer, nasopharyngeal carcinoma, squamous cell carcinoma, camrelizumab, immunotherapy

For citation: Alymov Yu.V., Mudunov A.M., Romanov I.S., Pkshekhova B.G. Use of camrelizumab in treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(4):51–4. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-4-51-54>

Введение

Назофарингеальная карцинома (НФК) — злокачественная опухоль, которая развивается в области носоглотки. Ее характерными чертами являются агрессивное течение и высокая склонность к метастазированию. В последние годы благодаря развитию иммуноонкологии разработаны новые подходы к лечению этой опухоли, в частности с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, таких как камрелизумаб.

Цель работы — актуализировать данные о возможностях и механизме действия камрелизумаба при назофарингеальной карциноме.

Механизм действия камрелизумаба

Камрелизумаб (camrelizumab) — препарат поливалентного действия, относящийся к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. Он воздействует на рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), который экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов и регулирует их функцию, предотвращая чрезмерную иммунную активность. Когда PD-1 связывается с его лигандом, PD-L1, экспрессируемым опухолевыми клетками, происходит подавление иммунного ответа, что позволяет этим клеткам избежать ответного действия иммунной системы организма [1].

Камрелизумаб блокирует взаимодействие PD-1 и PD-L1, восстанавливая активность Т-лимфоцитов и усиливая их противоопухолевую активность, что позволяет организму распознавать и уничтожать опухолевые клетки. Это делает данный препарат перспективным средством для лечения различных видов рака, включая НФК [2].

Еще один белок, на который воздействует камрелизумаб, — ULBP2 (UL16-binding protein 2). Это один из лигандов рецепторов NKG2D (natural killer group 2, member D), который экспрессируется на NK- (NK — естественные киллеры) и некоторых Т-клетках. ULBP2 играет большую роль в иммунном ответе, особенно при распознавании клеток, подвергшихся стрессу, инфицированных вирусами, или опухолевых клеток [3].

Принципы действия камрелизумаба

1. Активация Т-клеток: камрелизумаб восстанавливает функцию Т-лимфоцитов, ингибируя взаимодействие PD-1/PD-L1. Это приводит к активации Т-клеточного иммунного ответа против опухоли.
2. Улучшение распознавания опухоли: ингибирование PD-1 способствует более эффективному распознаванию и уничтожению опухолевых клеток иммунной системой.
3. Повышение иммунного ответа: устранение тормозящих сигналов PD-1 приводит к усилению иммунного ответа и разрушению опухолевых клеток, что особенно важно при лечении опухолей, устойчивых к стандартной химиотерапии (ХТ) [4].

ULBP2 взаимодействует с NKG2D — активирующим рецептором, который экспрессируется на клетках NK-, $\gamma\delta$ T- и некоторых CD8⁺-Т-клетках [5]. Это связывание запускает сигнализацию через адаптерный белок DAP10, что приводит к активации цитотоксических механизмов [6].

Активация NK- или Т-клеток приводит к высвобождению перфоринов и гранзимов, которые вызывают апоптоз в клетке-мишени. Также может происходить секреция цитокинов, таких как интерферон γ , которые усиливают противоопухолевый или противовирусный иммунный ответ [7].

Результаты клинических исследований показали, что ингибиторы PD-1, включая камрелизумаб, демонстрируют значительное улучшение показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости прогрессирования (ВБП) у пациентов с различными видами рака. Эти препараты становятся важной частью современного иммуноонкологического подхода [8].

Мировой опыт и международные исследования применения камрелизумаба

Камрелизумаб исследовался в ряде стран, включая Китай, Сингапур, Малайзию и некоторые европейские государства, где НФК встречается редко, но отмечаются сложности в лечении пациентов с данной патологией. В ходе международных многоцентровых исследований получены следующие результаты.

- Исследование CAPTAIN (Camrelizumab Plus Chemotherapy in Advanced Nasopharyngeal Cancer) II фазы. В него вошли пациенты из Китая, Сингапура и Малайзии. Цель исследования – показать эффективность применения камрелизумаба в монорежиме у больных с назофарингеальной карциномой, не получавших ранее лечение. Медиана ВВП составила 3,7 мес, 1-летняя ВВП – 22 %, медиана ОВ – 17,1 мес, 1-летняя ОВ – 67,4 %.
- CAPTAIN-1st. Это рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, целью которого была оценка эффективности добавления ингибитора PD-1 камрелизумаба к стандартной ХТ (гемцитабин + цисплатин) в 1-й линии лечения рецидивирующей или метастатической НФК. Выявлено улучшение показателей ВВП: в группе камрелизумаба медиана ВВП составила 9,7 мес, в группе плацебо – 6,9 мес (отношение рисков (ОР) 0,54; $p = 0,0002$). При обновленном анализе медиана ВВП увеличилась до 10,8 мес в группе камрелизумаба, в группе плацебо этот показатель был равен 6,9 мес (ОР 0,51). На момент анализа данные по ОВ были недостаточно зрелыми. Однако наблюдалась тенденция к улучшению этого показателя в группе камрелизумаба. Общий ответ в группе камрелизумаба составил 87 % (включая 5 % полных ответов), в группе плацебо – 81 % (включая 3 % полных ответов).
- Исследования в Европе. В странах Европы, где НФК встречается реже по сравнению с другими странами, проводятся небольшие клинические исследования для оценки эффективности камрелизумаба в комбинации с лучевой терапией. Их результаты продемонстрировали, что у пациентов, получающих этот препарат в сочетании с лучевой терапией, наблюдаются более высокие показатели полного ответа опухоли.

Побочные эффекты и безопасность камрелизумаба

Как и любой иммуномодулирующий препарат, камрелизумаб может вызывать нежелательные явления, связанные с активацией иммунной системы. Среди них наиболее часто встречаются кожные реакции, диарея, гепатотоксичность и эндокринные нарушения. Однако, как показали результаты клинических исследований, большинство побочных эффектов имеют умеренную степень тяжести и хорошо поддаются коррекции при своевременном вмешательстве.

Перспективы использования камрелизумаба в лечении назофарингеальной карциномы

На данный момент камрелизумаб демонстрирует обнадеживающие результаты у пациентов с НФК, особенно у тех, у кого ранее не был получен ответ на стандартную ХТ. В будущем возможны дополнительные исследования, направленные на изучение его эффективности в качестве монотерапии или в комбинации с другими иммунотерапевтическими средствами. Кроме того, проводятся исследования действия камрелизумаба на более ранних стадиях заболевания с целью улучшения показателей долгосрочной выживаемости.

Заключение

Применение камрелизумаба при НФК открывает новые возможности в лечении пациентов с этой агрессивной формой рака. Несмотря на наличие побочных эффектов, эффективность данного препарата, используемого в сочетании с ХТ, довольно высока: отмечается улучшение показателей выживаемости и качества жизни больных. Для оптимизации схем лечения и повышения их безопасности необходимы дальнейшие исследования и клинические наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Han Y., Liu D., Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer Am J Cancer Res 2020;10(3):727.
2. Wong K.C., Hui E.P. The role of PD-1 inhibitors in the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Treat Rev 2018;67:88–98. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104640
3. Eagle R.A., Trowsdale J. Promiscuity and the single receptor: NKG2D. Nat Rev Immunol 2007;7(9):737–44. DOI: 10.1038/nri2144
4. Xu Y., Liu Y, Ge Y. et al. Drug resistance mechanism and reversal strategy in lung cancer immunotherapy. Front Pharmacol 2023;14:1230824. DOI: 10.3389/fphar.2023.1230824
5. Raulet D.H., Guerra N. Oncogenic stress sensed by the immune system: role of natural killer cell receptors. Nat Rev Immunol 2009;9(8):568–80. DOI: 10.1038/nri2604
6. Lanier L.L. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition. Nat Immunol 2008;9(5):495–502. DOI: 10.1038/ni1581
7. Groh V., Wu J., Yee C., Spies T. Tumor-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. Nature 2002;419(6908):734–8. DOI: 10.1038/nature01112
8. Lee A.W., Ma B.B., Ng W.T., Chan A.T. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective. J Clin Oncol 2015;33(29):3356–64. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.9347

Вклад авторов

Ю.В. Алымов: анализ научной литературы, написание текста статьи;
А.М. Мудунов, И.С. Романов: написание текста статьи, научное редактирование;
Б.Г. Пхешхова: поиск источников литературы, написание текста статьи.

Authors' contributions

Yu.V. Alymov: analysis of scientific literature, article writing;
A.M. Mudunov, I.S. Romanov: article writing, scientific editing;
B.G. Pkshekhova: search for literary sources, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Алымов / Yu.V. Alymov: <https://orcid.org/0000-0002-6851-9867>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
И.С. Романов / I.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkshekhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена при спонсорской поддержке НПО «Петровакс Фарм».

Funding. The article was prepared with the sponsorship of the Petrovax Pharm.

Статья поступила: 02.12.2024. **Принята к публикации:** 19.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.
Article submitted: 02.12.2024. **Accepted for publication:** 19.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.