

Ниволумаб в лечении рефрактерного рецидивного и метастатического плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Результаты клинического исследования III фазы CheckMate 141

А. М. Мудунов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Али Мурадович Мудунов tudunov@hnonco.ru

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) является одной из самых распространенных причин смертности среди онкологических заболеваний. Более чем в 50 % случаев у больных с местнораспространенным опухолевым процессом развиваются рецидивы. Медиана выживаемости больных с рецидивами ПРГШ, которые возникли в течение полугода после окончания лечения, не превышает 6 мес. Одним из наиболее важных биологических процессов, способствующих прогрессированию заболевания у таких больных, является феномен ускользания опухоли от иммунного ответа, связанного с экспрессией рецепторов программируемой смерти 1 (PD-1), ингибирующих противоопухолевый ответ организма. Появление в последние годы противоопухолевой терапии регуляторами иммунного ответа внесло революционные изменения в лечение рака. В статье представлены результаты рандомизированного исследования по изучению эффективности одного из регуляторов иммунного ответа (препарата ниволумаб) в лечении рецидивного и метастатического ПРГШ (CheckMate 141). Ниволумаб показал значительное улучшение выживаемости больных прогрессирующим ПРГШ, рефрактерным к стандартной терапии, за счет увеличения частоты и медианы продолжительности объективных противоопухолевых ответов, увеличения медианы общей выживаемости вне зависимости от уровня экспрессии лигандов к рецептору PD-1 и наличия ассоциации рака с вирусом папилломы человека. Кроме этого, в группе пациентов, получавших ниволумаб, в большинстве случаев не было отмечено ухудшения качества жизни, что значительно упрощает проведение длительной терапии у таких больных. Исследование CheckMate 141 продемонстрировало перспективность дальнейшего изучения эффективности препарата ниволумаб у пациентов с первичным ПРГШ, особенно в комбинации со стандартными методами лечения (химиотерапия 1-й линии, лучевая терапия) и другими регуляторами иммунного ответа.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак, рецепторы программируемой смерти 1, иммунотерапия, таргетный препарат, ниволумаб, цетуксимаб, CheckMate 141

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-74-86

Nivolumab in the treatment of refractory recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma. The results of a phase III clinical trial (CheckMate 141)

A. M. Mudunov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is one of the most common causes of cancer death. More than 50% of patients with locally advanced tumors relapse. Median survival of patients with recurrent HNSCC developed within 6 month after treatment completion does not exceed 6 months. One of the most important biological processes involved in the disease progression is tumor escape from immune response associated with the expression of programmed death receptor-1 (PD-1), which inhibits the anti-tumor immune response. The emergence of cancer immunotherapy made revolutionary changes in cancer treatment. The article presents the results of a randomized clinical trial of nivolumab for the treatment of recurrent and metastatic HNSCC (CheckMate) 141.

Nivolumab improved overall survival of patients with progressive HNSCC refractory to standard therapy. It increased the frequency and median duration of objective anti-tumor responses as well as median overall survival regardless of the PD-L1 expression levels and association of cancer with human papillomavirus. Moreover, the majority of patients receiving nivolumab reported no reduction in their quality of life, which enables long-term therapy in such patients. The results of the CheckMate-141 study appear very promising and require further investigation of nivolumab in patients with primary HNSCC, especially in combination with standard treatment methods (first-line chemotherapy, radiotherapy) or other immunotherapeutic agents.

Key words: head and neck tumors, squamous cell carcinoma, programmed death receptor-1, immunotherapy, targeted drug, nivolumab, cetuximab, CheckMate 141

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи (ПРГШ) является одной из самых распространенных причин смертности среди онкологических заболеваний. Ежегодно во всем мире регистрируется свыше 600 тыс. новых случаев рака этой локализации, в основном представленных местнораспространенным опухолевым процессом. Более чем в половине случаев у таких больных развиваются рецидивы, большинство из которых реализуется в течение 3 лет после проведенного лечения [1–3]. Медиана выживаемости больных с рецидивами, реализованными в течение полугода после химиотерапии с применением платиносодержащих препаратов в режимах 1-й или 2-й линии, не превышает 6 мес [4]. До последнего времени подобному лечению не было альтернативы в связи с отсутствием более активных препаратов, способных улучшить выживаемость пациентов этой группы. Определенные надежды были связаны с появлением 10 лет назад нового таргетного препарата цетуксимаба, но они не оправдались в полной мере.

Одним из наиболее важных биологических процессов, способствующих прогрессированию роста опухолевых клеток, является феномен ускользания опухоли от иммунного ответа организма, связанного с экспрессией рецепторов программируемой смерти 1 (Programmed cell death 1, PD-1) [5–8].

Важность здорового иммунного ответа в предотвращении развития рака впервые продемонстрирована в экспериментах на животных, когда было зарегистрировано увеличение частоты развития злокачественных опухолей у мышей с врожденным или приобретенным иммунодефицитом [9, 10]. Аналогично этому пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, имеют в 2–6 раз более высокий риск развития рака ротоглотки в сравнении со здоровой популяцией [11].

Противоопухолевая иммунная защита — постоянный процесс, сопровождающийся распознаванием и уничтожением злокачественных клеток. В настоящее время сформулировано понятие «иммунное регулирование», под которым подразумевают динамический процесс, включающий последовательные фазы элиминации (уничтожения опухолевых клеток), равновесия и ускользания опухоли от иммунного ответа [12]. В случае преодоления фазы элиминации наступает следующая фаза — равновесие, когда рост опухолевых клеток все еще сдерживается иммунной системой, но они не подвергаются полному уничтожению [10, 13]. Подобное состояние может длиться годами, в течение которых происходит негативная селекция злокачественных клеток и в конечном счете ускользание от иммунного ответа.

ПРГШ потенцирует иммуносупрессию, эксплуатируя различные механизмы. У больных ПРГШ наблюдается существенное изменение лимфоцитарного

гомеостаза (в основном за счет снижения уровней CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- и Т-клеток) в сравнении со здоровой популяцией. Подобный дисбаланс сохраняется на протяжении 2 лет после успешного излечения опухоли [14]. В противоположность этому высокий уровень инфильтрации опухоли CD4- и CD8-позитивными лимфоцитами при ПРГШ ассоциирован с увеличением общей выживаемости (ОВ) [15]. Ключевым фактором ускользания от иммунного ответа при ПРГШ является снижение изначальной иммуногенности опухоли путем угнетения (но не полной потери) выработки антигена лейкоцитов человека (Human Leukocyte Antigen, HLA) и связанного с этим прерывания механизма выработки антигенов в целом [16].

Как известно, активность Т-клеток регулируется через систему опосредованных стимулирующих или же ингибирующих сигналов, которые запускаются через взаимодействие на уровне лигандов (L) рецепторов. Т-клетки содержат бесчисленное количество рецепторов — как активирующих (OX-40, GITR, CD28), так и ингибирующих (PD-1 и ассоциированный с Т-лимфоцитами цитотоксический протеин 4-го типа CTLA-4, так называемые ингибиторы иммунного ответа). Собственно говоря, использование активации ингибирующих рецепторов и позволяет опухоли успешно избегать контроля со стороны иммунной системы [17].

Установлено, что 45–80 % опухолей при ПРГШ экспрессируют лиганды к рецептору PD-1 (PD-L1) и уровень этой экспрессии превышает аналогичный показатель в здоровых тканях [18]. Кроме этого, в ходе проведения противоопухолевого лечения (химио- и лучевая терапия) также происходит увеличение экспрессии PD-L1, которое продолжается в течение года после окончания лечения [19]. Появление в последние годы противоопухолевой терапии регуляторами иммунного ответа внесло революционные изменения в лечение рака.

Ниволумаб — это полностью человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1, относящееся к иммуноглобулинам класса G (IgG). Впервые препарат был применен у пациентов с неоперабельными и метастатическими злокачественными процессами различных локализаций (меланомы, рак простаты и почки, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак) [20], при этом были получены обнадеживающие результаты. Интересно, что максимальное количество регрессий опухоли (36 %) отмечено в группе больных с меланомой и раком почки и, что более важно, только у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках (более 5 %). Такой успех ошеломлял в виду того, что лечение проводилось в качестве монотерапии ниволумабом у пациентов с рецидивами после ранее полученного стандартного варианта лечения. Самое интересное — эффект, полученный в группе с регрессией опухоли, в последующем сохранялся более года у 65 % больных [20].

При детальном анализе оказалось, что у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в группе тяжелых курильщиков ответ на лечение ниволумабом был выше, чем в группе некурящих. Этот феномен исследователи объяснили высокой мутационной нагрузкой опухолей, вызванных курением, и связанным

с этим увеличением количества неоантигенов на поверхности опухолевых клеток, что влечет за собой повышение иммуногенности опухоли. С учетом того, что ПРГШ имеет самую высокую частоту мутаций среди всех солидных опухолей и практическую схожесть спектра этих мутаций с опухолями курильщиков,

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование CheckMate 141 (адаптировано из [23])

Table 1. Characteristics of patients included in the CheckMate 141 study (adapted from [23])

Характеристика Parameter	1-я группа (ниволумаб), <i>n</i> = 240 1 st group (nivolumab), <i>n</i> = 240	2-я группа (стандартная терапия), <i>n</i> = 121 2 nd groups (standard therapy), <i>n</i> = 121	Общее число пациентов, <i>N</i> = 361 Total number of patients, <i>N</i> = 361
Возраст <i>Age</i>			
Медиана (диапазон) Median (range)	59 (29–83)	61 (28–78)	60 (28–83)
Не менее 75 лет, <i>n</i> (%) Over 75 years, <i>n</i> (%)	12 (5,0)	6 (5,0)	18 (5,0)
Мужчины, <i>n</i> (%) Males, <i>n</i> (%)	197 (82,1)	103 (85,1)	300 (83,1)
Отношение к табакокурению, <i>n</i> (%) <i>Smoking, n (%)</i>			
Курили раньше или курят в настоящий момент Currently smoke or smoked in the past	191 (79,6)	85 (70,2)	276 (76,5)
Не курили никогда Never smoked	39 (16,2)	31 (25,6)	70 (19,4)
Неизвестно No data	10 (4,2)	5 (4,1)	15 (4,2)
Статус по ECOG*, <i>n</i> (%) <i>Performance status according to the ECOG* scale, n (%)</i>			
0 баллов 0 points	49 (20,4)	23 (19,0)	72 (19,9)
1 балл 1 point	189 (78,8)	94 (77,7)	283 (78,4)
≥2 баллов ≥2 points	1 (0,4)	3 (2,5)	4 (1,1)
Локализация первичной опухоли, <i>n</i> (%) <i>Localization of the primary tumor, n (%)</i>			
Гортань Larynx	34 (14,2)	15 (12,4)	49 (13,6)
Полость рта Oral cavity	108 (45,0)	67 (55,4)	175 (48,5)
Глотка Pharynx	92 (38,3)	36 (29,8)	128 (35,5)
Другое Other	6 (2,5)	3 (2,5)	9 (2,5)
Количество курсов предшествующей системной химиотерапии, <i>n</i> (%) <i>Number of prior chemotherapy cycles, n (%)</i>			
1	106 (44,2)	58 (47,9)	164 (45,4)
2	80 (33,3)	45 (37,2)	125 (34,6)
≥3	54 (22,5)	18 (14,9)	72 (19,9)
Предшествующее лечение цетуксимабом, <i>n</i> (%) Previous treatment with cetuximab, <i>n</i> (%)	150 (62,5)	72 (59,5)	222 (61,5)

*Четырехбалльная шкала ECOG Восточной кооперативной группы исследования рака (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, США) для оценки общего состояния больных при тяжелых хронических заболеваниях, в том числе онкологических.

*The four-point ECOG Scale (developed by the Eastern Cooperative Oncology Group, USA) for the evaluation of overall performance of patients with severe chronic diseases, including cancer.

было высказано мнение о возможности проведения подобной терапии и у больных этим видом рака [21].

В 2016 г. были впервые представлены результаты III фазы рандомизированного исследования по изучению эффективности препарата ниволумаб у пациентов с рефрактерным рецидивным или метастатическим ПРГШ (CheckMate 141) [22]. Пациенты исследуемой группы получали ниволумаб (3 мг/кг каждые 2 нед), в то время как пациенты контрольной группы — любой другой препарат по выбору исследователя (цетуксимаб, метотрексат или доксорубин). В исследование был включен 361 пациент, все с рецидивными неоперабельными опухолями или отдаленными метастазами плоскоклеточного рака (полость рта, ротоглотка, гортань) после ранее проведенного стандартного лечения с включением препаратов платины. Основным критерием участия пациентов в исследовании было прогрессирование процесса в течение 6 мес после окончания последнего курса химиотерапии.

Рандомизация больных осуществлялась в соотношении 2 : 1. Таким образом, в исследуемую группу (1-я) с лечением ниволумабом вошли 240 пациентов, в контрольную (2-я) со стандартной терапией — 121 пациент (табл. 1). В дальнейшем в силу различных причин из 1-й группы были исключены 4 пациента.

Основной контрольной точкой считалась ОВ. Кроме этого оценивались дополнительные показатели, такие как:

- время до появления ответа на лечение,
- влияние уровня экспрессии PD-L1 и вируса папилломы человека (ВПЧ) на ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП),
- частота клинического ответа,
- безопасность терапии,
- качество жизни.

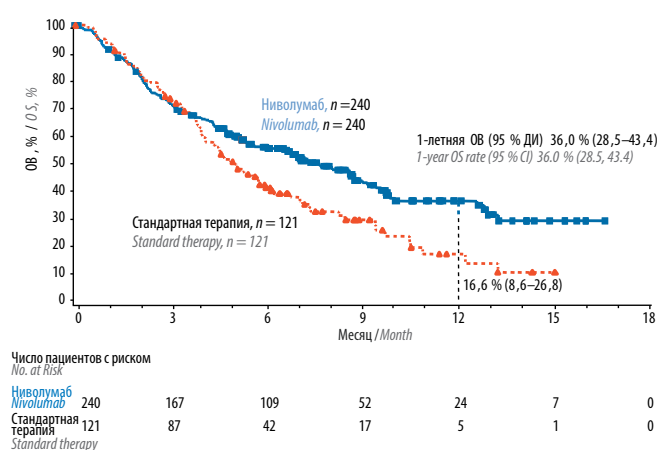
Лечение продолжалось до достижения недопустимого уровня побочных эффектов или до прогрессирования опухолевого процесса.

По результатам исследования ОВ в группе ниволумаба оказалась достоверно выше, чем в группе стандартного лечения. Медиана ОВ составила 7,5 мес для пациентов исследуемой группы и 5,1 мес для пациентов контрольной группы (рис. 1).

Уровень ОВ через год после начала лечения был в 2 раза выше в группе ниволумаба (36 %), чем в группе стандартного лечения (16,6 %). Интересно, что в обеих группах не отмечено различия в ВБП, медиана которой составила 2,0 и 2,3 мес соответственно, однако имелось расхождение кривых выживаемости на сроках, превышающих 6 мес после начала лечения (см. рис. 1).

а

Группа Group	Медиана ОВ, мес (95 % ДИ) Median OS, month (95 % CI)	ОР (97,73 % ДИ) HR (97.73 % CI)	Достовер- ность, p P-value
Ниволумаб, n = 240 Nivolumab, n = 240	7,5 (5,5–9,1)	0,70 (0,51–0,96)	0,0101
Стандартная терапия, n = 121 Standard therapy, n = 121	5,1 (4,0–6,0)		



б

Группа Group	Медиана ВБП, мес (95 % ДИ) Median PFS, month (95 % CI)	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Достовер- ность, p P-value
Ниволумаб, n = 240 Nivolumab, n = 240	2,0 (1,9–2,1)	0,89 (0,70–1,1)	0,3236
Стандартная терапия, n = 121 Standard therapy, n = 121	2,3 (1,9–3,1)		

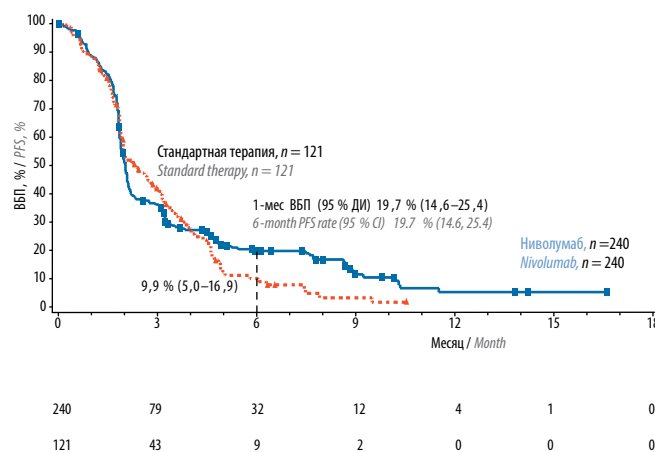


Рис. 1. Выживаемость пациентов, получавших терапию ниволумабом: а — общая (ОВ), б — без прогрессирования (ВБП) (адаптировано из [22]).

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков

Fig. 1. Survival of patients receiving nivolumab: а — overall (OS), б — progression-free survival (PFS) (adapted from [22]). CI — confidence interval, HR — hazard ratio

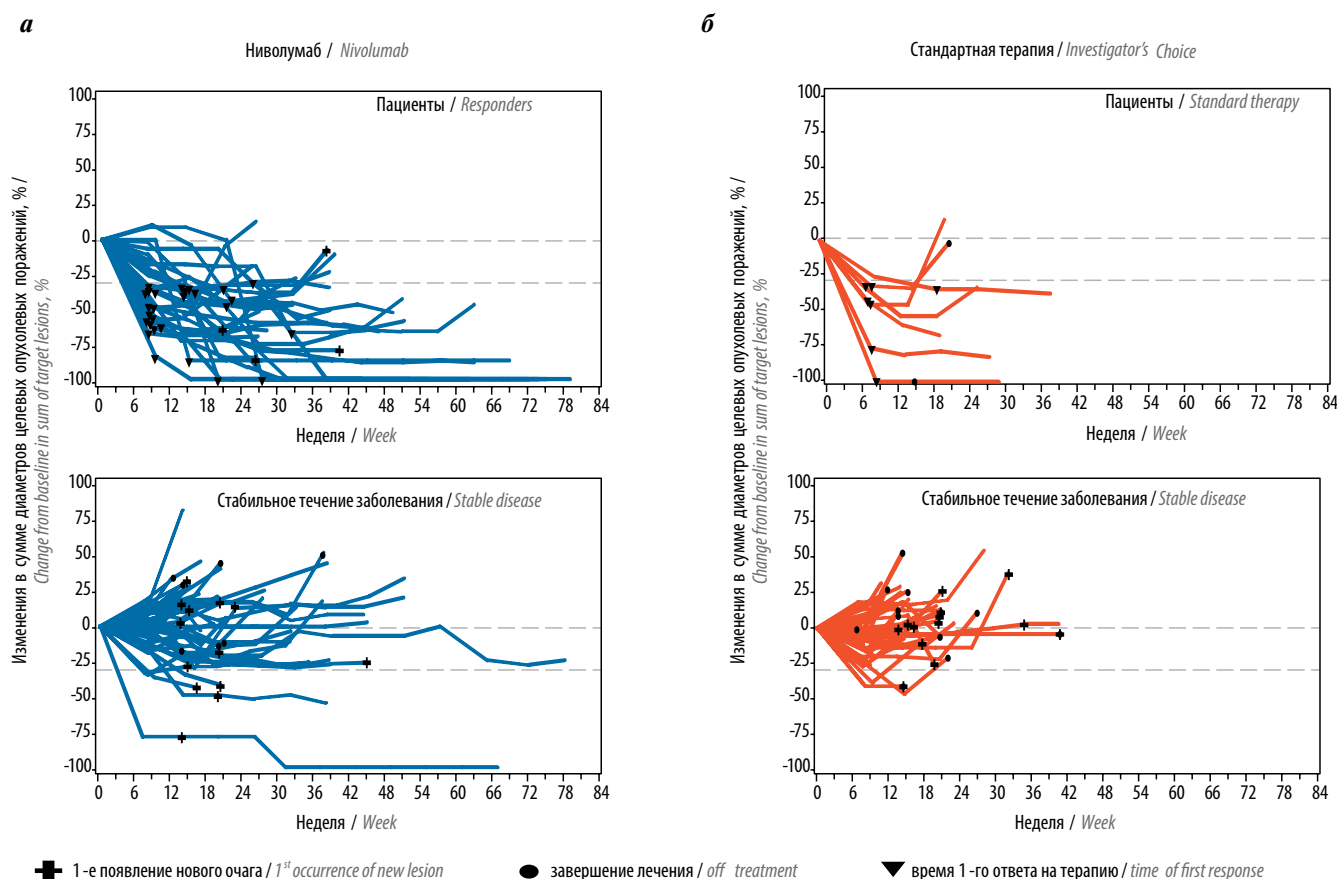


Рис. 2. Динамика опухолевого процесса на фоне терапии ниволумабом в исследуемой (а) и контрольной (б) группах (адаптировано из [22, appendix])
Fig. 2. Tumor dynamics in response to nivolumab therapy in the case (a) and control (b) groups (adapted from [22, appendix])

Частота общей регрессии опухоли в группе ниволумаба составила 13,3 %, включая 6 случаев полного ответа и 26 случаев частичного. В группе стандартной терапии частота регрессий равнялась 5,8 %, в т. ч. 1 случай полной регрессии и 6 случаев частичной. Медиана времени появления ответа на лечение в исследуемой группе незначительно превышала данный показатель в контрольной группе (2,1 мес против 2 мес). Противоопухолевый ответ в группе ниволумаба вне зависимости от выраженности ответа был более продолжительным, чем в группе стандартного лечения (рис. 2).

PD-L1-статус в опухолевой ткани оценен у 72 % больных (260 пациентов), при этом в 57,3 % случаев отмечено наличие экспрессии PD-L1 в уровнях, превышающих 1 %. При дальнейшем анализе получено определенное различие в показателях ОВ в группах с экспрессией PD-L1 более и менее 1 %. Так, медиана ОВ в группе больных с экспрессией PD-L1 более 1 % была вдвое выше в группе ниволумаба в сравнении с группой стандартного лечения — 8,7 мес против 4,6 мес соответственно (рис. 3). В то же время подобное различие отсутствовало в группе больных с экспрессией <1 %.

Похожая картина наблюдалась при оценке влияния ВПЧ-ассоциированного плоскоклеточного рака на отдаленные результаты лечения в зависимости от проводимой терапии. Медиана ОВ в группе ВПЧ-положительного рака также вдвое отличалась у пациентов групп ниволумаба и стандартной терапии (9,1 и 4,4 мес соответственно), коэффициент риска смерти (hazard ratio for death) — 0,56; 95 % ДИ 0,32–0,99. Эта тенденция значительно понижалась, но все же сохранялась в группе ВПЧ-негативного рака (рис. 4).

Частота побочных эффектов (табл. 2) была одинаковой в обеих группах, но в группе ниволумаба было зарегистрировано меньше побочных явлений III–IV степени, чем в группе стандартной терапии (13,1 % против 35,1 %). В группе ниволумаба наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, сыпь, снижение аппетита и зуд (6,8 %), а желудочно-кишечные расстройства встречались чаще у пациентов в контрольной группе (14,4 %). Но от различных кожных проявлений (прежде всего от сыпи и зуда) больше страдали пациенты 1-й группы (ниволумаб) в сравнении со 2-й (контроль): 15,7 % против 12,6 %. Во время лечения сообщалось о двух летальных исходах (от пневмонии и гиперкальциемии) в группе

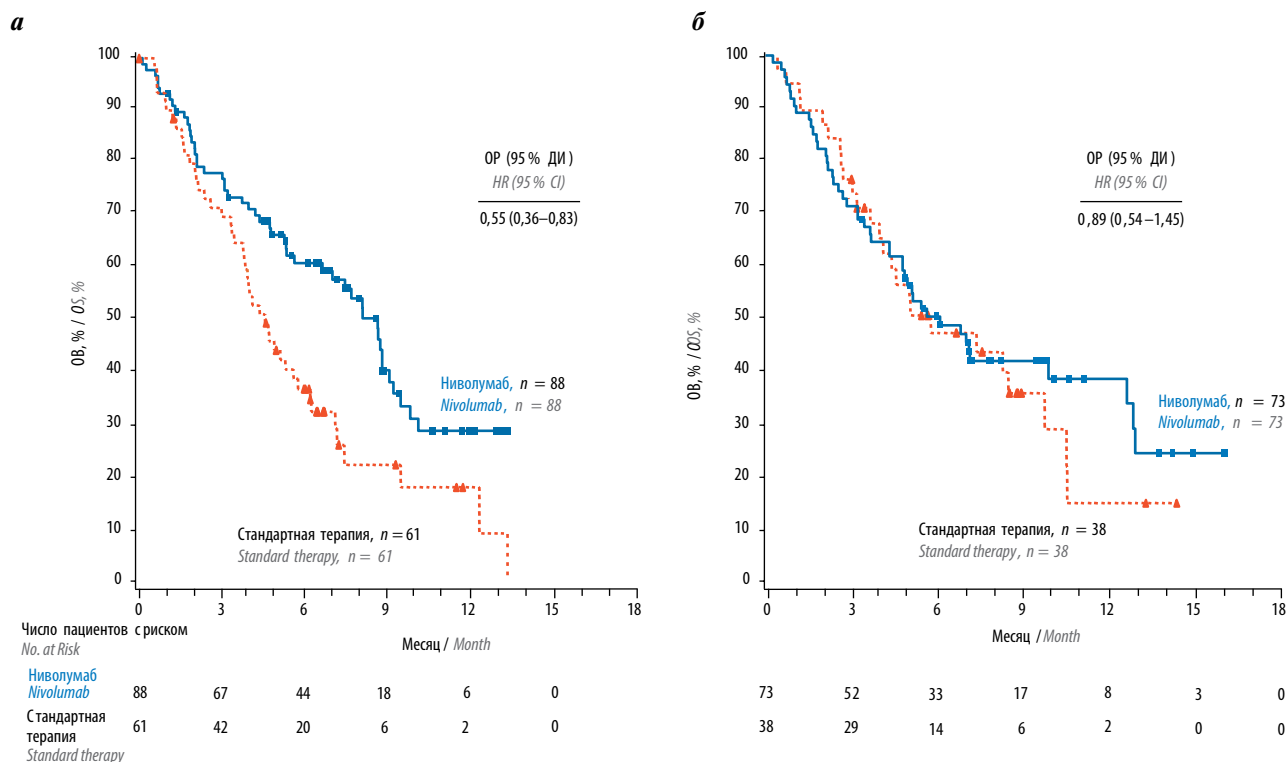


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) в группах пациентов, получавших терапию ниволумабом, с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ (а) и $< 1\%$ (б) в опухолевых клетках (адаптировано из [22]). ДИ – доверительный интервал, ОП – отношение рисков, PD-L1 – лиганд к рецептору программируемой смерти 1
Fig. 3. Overall survival (OS) of patients receiving nivolumab: with PD-L1 expression in tumor cells $\geq 1\%$ (a) and $< 1\%$ (b) (adapted from [22]). CI – confidence interval, HR – hazard ratio, PD-L1 – ligand to programmed death receptor 1

ниволумаба и об одной смерти от легочной инфекции в группе стандартной терапии.

Интересными являются данные о качестве жизни пациентов, получавших лечение в этом исследовании. При проведении первичной оценки качества жизни (на основании опросников) перед началом лечения в обеих группах не зарегистрировано отличий. В ходе лечения оценка велась на протяжении 15 нед. В группе стандартной терапии отмечено достоверное клинически значимое ухудшение таких показателей, как физическое состояние, настроение, уровень общения с окружающими, в то время как в группе ниволумаба эти показатели практически не ухудшались, а в некоторых случаях даже незначительно улучшались.

Чуть позднее R. Naddad с соавт. представили интересные данные оценки результатов лечения в группе пациентов с рентгенологическими признаками прогрессии на фоне терапии ниволумабом [23]. Феномен атипического рентгенологического противоопухолевого эффекта хорошо известен у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунного ответа. В результате инфильтрации опухолевого очага иммунными клетками происходит увеличение его размеров. Важно, что у таких пациентов происходит отложенная реализация опухолевого ответа при продолжении терапии ниволумабом, что подтвердилось в более ранних ис-

следованиях с меланомой, немелкоклеточным раком легкого и раком почки.

Из 236 пациентов, получавших лечение ниволумабом, прогрессия отмечена у 139 (59 %) пациентов, из них у 57 (41 %) в дальнейшем терапия была продолжена, несмотря на рентгенологические признаки прогрессирования заболевания (по критериям оценки ответа солидных опухолей на терапию RECIST 1.1). Прогрессированием считалось увеличение суммы диаметров всех опухолевых очагов ($\geq 20\%$ или ≥ 5 мм) или появление 1 нового очага и более. Основными критериями принятия решения по продолжению терапии ниволумабом были: общее клиническое улучшение, отсутствие выраженной прогрессии опухоли и выраженных побочных эффектов в ходе терапии ниволумабом, стабильное общее состояние пациента, отсутствие угрозы появления выраженных побочных эффектов и перерыва в лечении, вызванного ими.

Медиана продолжения терапии ниволумабом после отмеченного прогрессирования составила 1,3 мес (0–9 мес), медиана ОВ – 12,7 мес. Дальнейшее уменьшение размеров опухолевых очагов отмечено в 23 % случаев, в большинстве (54 %) это были ВПЧ-позитивные опухоли (рис. 5). Интересно, что в 31 % случаев рентгенологическая прогрессия проявлялась увеличением опухолевых очагов более чем на 20 %. В группе пациен-

Таблица 2. Нежелательные явления терапии у пациентов, включенных в исследование CheckMate 141 (адаптировано из [23]), n (%)

Table 2. Treatment-related adverse events in patients included in the CheckMate 141 study (adapted from [23]), n (%)

Нежелательное явление Side effects	1-я группа (ниволумаб), N = 236 1 st group (nivolumab), N = 236		2-я группа (стандартная терапия), N = 111 2 nd groups (standard therapy), N = 111	
	Любая степень Any grade	III и IV степени Grade 3 and 4	Любая степень Any grade	III и IV степени Grade 3 and 4
Астения, слабость Asthenia, weakness	33 (14,0)	5 (2,1)	19 (17,1)	3 (2,7)
Тошнота Nausea	20 (8,5)	0	23 (20,7)	1 (0,9)
Сыпь Rash	18 (7,6)	0	5 (4,5)	1 (0,9)
Диарея Diarrhea	16 (6,8)	0	15 (13,5)	2 (1,8)
Анемия Anemia	12 (5,1)	3 (1,3)	18 (16,2)	5 (4,5)
Стоматиты Stomatitis	5 (2,1)	1 (0,4)	10 (9,0)	3 (2,7)
Потеря веса Weight loss	4 (1,7)	0	6 (5,4)	0
Алопеция Alopecia	0	0	14 (12,6)	3 (2,7)
Нейтропения Neutropenia	0	0	9 (8,1)	8 (7,2)
Всего Total	139 (58,9)	31 (13,1)	86 (77,5)	39 (35,1)

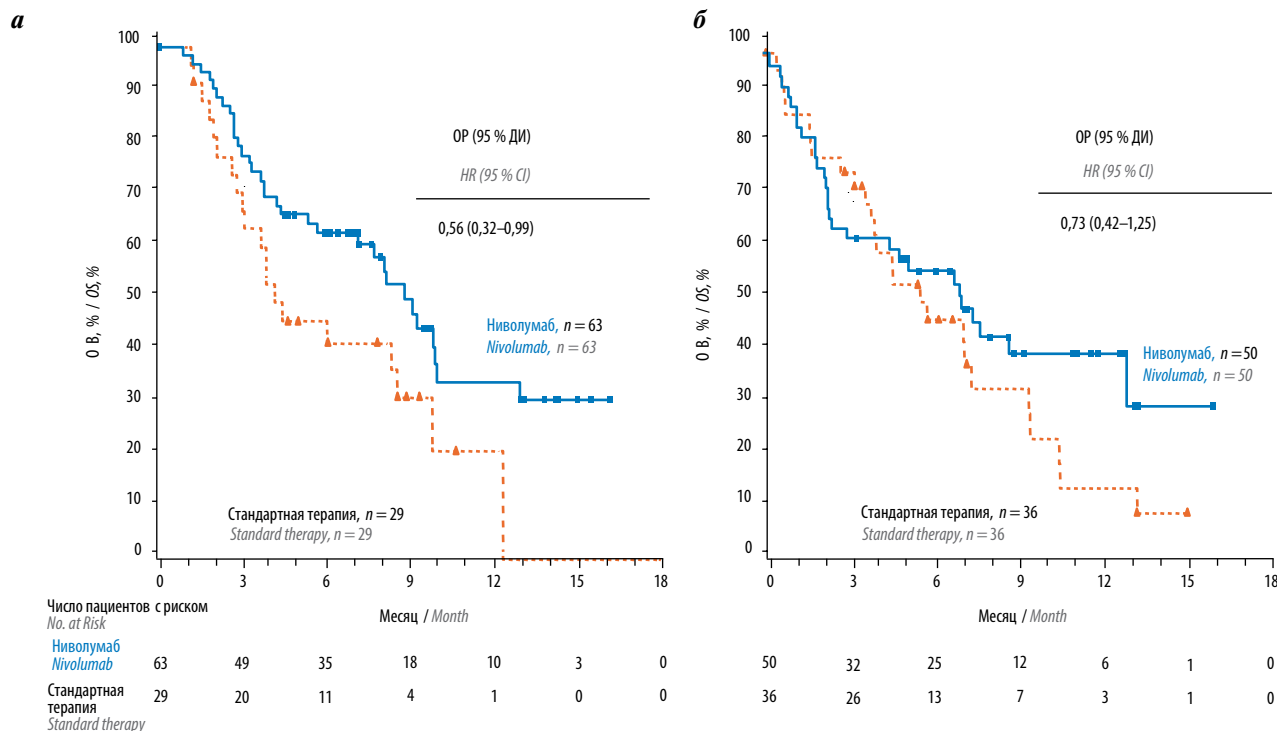


Рис. 4. Общая выживаемость (ОВ) в группах пациентов, получавших терапию ниволумабом, с ВПЧ-положительным (а) и ВПЧ-негативным (б) плоскоклеточным раком органов головы и шеи (адаптировано из [22, appendix]). ВПЧ – вирус папилломы человека, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, PD-L1 – лиганд к рецептору программируемой смерти 1

Fig. 4. Overall survival (OS) of patients with HPV-positive (a) and HPV-negative (b) head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab (adapted from [22, appendix]). HPV – the human papilloma virus, CI – confidence interval, HR – hazard ratio, PD-L1 – ligand to programmed death receptor 1

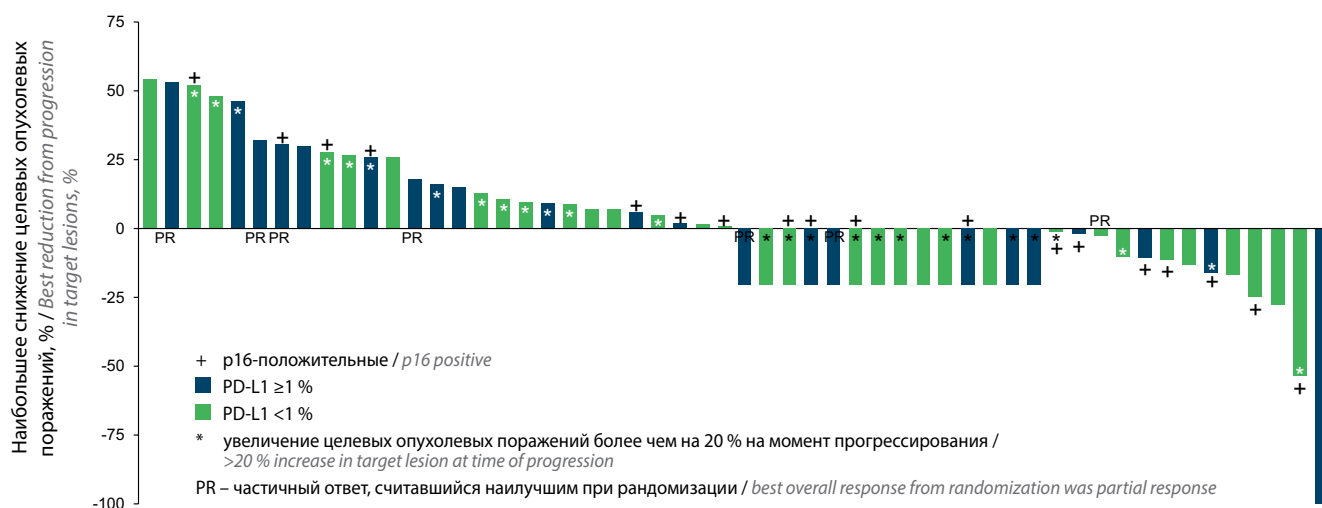


Рис. 5. Выраженность регрессии опухоли в группе с рентгенологической прогрессией после продолжения терапии ниволумабом (цитируется по [23]). PD-L1 – лиганд к рецептору программируемой смерти 1

Fig. 5. Tumor regression grade in patients with radiographic progression after continuing nivolumab therapy (adapted from [23]). PD-L1 – ligand to programmed death receptor 1

тов с продолженной терапией ниволумабом не зарегистрировано увеличения частоты побочных эффектов.

В 2017 г. в рамках ежегодной конференции Американского общества клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO) были представлены результаты подгруппового анализа в исследовании CheckMate 141. Так, были опубликованы данные по обследованным пациентам при наступлении прогрессирования сразу после проведения цисплатинсодержащей химиотерапии в качестве первичного лечения или в адъювантном режиме, т. е. без последующих дополнительных попыток химиотерапии по поводу состоявшегося рецидива (1-я линия терапии рецидива). Таким образом, авторы попытались проанализировать эффективность ниволумаба у пациентов с меньшей биологической резистентностью, вызванной мутационной нагрузкой в ходе предварительной химиоселекции. Важно, что пациентов наблюдали длительное время (более года). Всего получили лечение в качестве 1-й линии терапии рецидива 78 (21,6 %) пациентов. Оказалось, что однолетняя ОВ была значительно выше в группе ниволумаба в сравнении с группой стандартной химиотерапии – 39,2 % против 15,4 % (рис. 6). Частота объективных ответов составила 19,2 % (9,6; 32,5) в группе ниволумаба и 11,5 % (2,4; 30,2) в группе стандартной терапии [24]. При дальнейшем увеличении периода наблюдения за всеми рандомизированными больными ОВ свыше 18 мес в группе ниволумаба составила 21,5 % в сравнении с 8,3 % в группе стандартной терапии (рис. 7). Медиана ОВ в группах практически не зависела от уровня экспрессии PD-L1 ≥ 1 и < 1 % и ВПЧ-статуса позитивного и негативного ПРГШ, так же как и медиана выживаемости без прогрессирования в исследуемой и конт-

Группа Group	Медиана ОВ, мес (95 % ДИ) Median OS, month (95 % CI)	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)
Ниволумаб, n = 52 Nivolumab, n = 52	7,7 (3,1–13,8)	0,56 (0,33–0,95)
Стандартная терапия, n = 26 Standard therapy, n = 26	3,3 (2,1–6,4)	

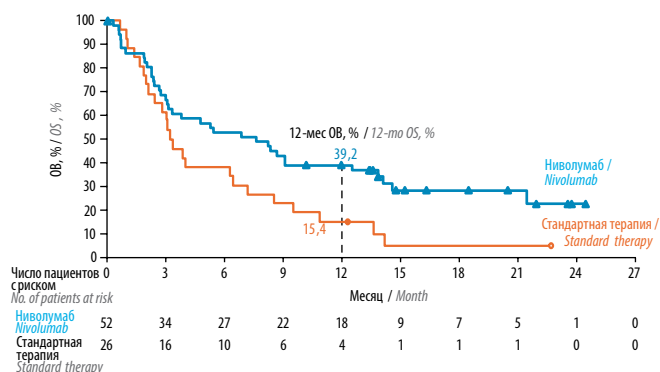


Рис. 6. Общая однолетняя выживаемость в группах пациентов, получавших ниволумаб и стандартную химиотерапию в качестве 1-й линии лечения рецидива (адаптировано из [24]). ОВ – общая выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков

Fig. 6. One-year overall survival of patients receiving nivolumab or standard chemotherapy (adapted from [24]). OS – overall survival, CI – confidence interval, HR – hazard ratio

рольной группах, которая составила 2,0 (1,9; 2,1) и 2,3 мес (2,0; 3,1) соответственно. Кроме этого, при анализе результатов лечения за период более года отмечено увеличение в 2 раза медианы продолжительности противоопухолевого ответа в группе пациентов с терапией ниволумабом в сравнении с группой стандартного лечения – 9,7 мес (2,8–20,3⁺) и 4,0 мес (1,5⁺ – 8,5⁺) соответственно. За период наблюдения не было отмечено увеличения частоты и выраженности побочных эффек-

Группа Group	Медиана ОВ, мес (95 % ДИ) Median OS, month (95 % CI)	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	Достовер- ность, p P-value
Ниволумаб, n = 240 Nivolumab, n = 240	7,7 (5,7–8,8)	0,71 (0,55–0,90)	0,0048
Стандартная терапия, n = 121 Standard therapy, n = 121	5,1 (4,0–6,2)		

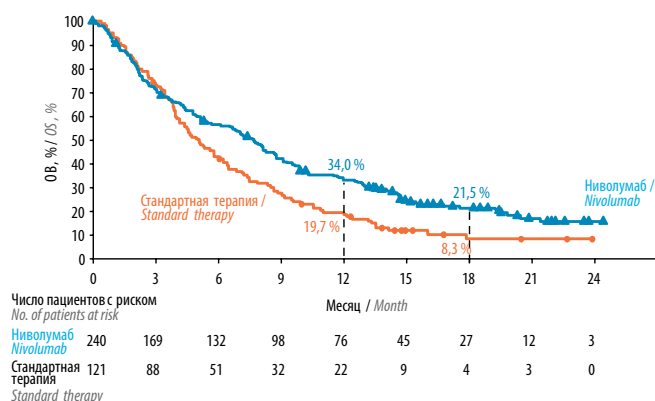


Рис. 7. Общая выживаемость (ОВ) свыше 1 года для всех рандомизированных больных, получавших ниволумаб и стандартную химиотерапию (адаптировано из [24]). ОВ — общая выживаемость, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков

Fig. 7. Overall survival (OS) over 1 year in patients receiving nivolumab or standard chemotherapy for all randomized patients (adapted from [24]). OS — overall survival, CI — confidence interval, HR — hazard ratio

тов, так же как и дополнительных летальных исходов, связанных с проводимым лечением.

В настоящее время известно, что цетуксимаб может индуцировать иммунный противоопухолевый ответ, а ассоциированная с ним блокада рецепторов эпидермального фактора роста приводит к снижению в опухолевых клетках экспрессии PD-L1, связанной с предшествующей гиперсекрецией интерферона γ при ПРГШ [25, 26]. Таким образом, терапия цетуксимабом может влиять на результаты лечения пациентов с рецидивами ПРГШ.

Были представлены данные по анализу результатов лечения в зависимости от наличия или отсутствия проведенной ранее терапии цетуксимабом. Всего 61 % пациентов в каждой группе получал цетуксимаб до включения в исследование, и в целом не было отмечено влияния фактора предшествующей терапии цетуксимабом на отдаленные результаты лечения. Улучшение ОВ и ВБП происходило, как и ранее, в группе терапии ниволумабом в сравнении с группой стандартной химиотерапии вне зависимости от этого фактора. ОВ за 12 мес в группе ниволумаба составила 31,3 % у ранее получавших цетуксимаб и 38,5 % у ранее не получавших цетуксимаб пациентов [27].

Интересно, что влияние предшествующего лечения цетуксимабом проявлялось в сторону улучшения отдаленных показателей только в группе стандартной химиотерапии. Так, ОВ за 12 мес в этой группе составила 25,4 % у пациентов, получавших ранее цетуксимаб, и 11,0 % у не получавших подобной терапии. Однако самое большое различие в медиане ОВ и частоте объективного ответа между группами ниволумаба и стандартной химиотерапии отмечено у пациентов, не получавших ранее цетуксимаб, особенно в популяции ВПЧ-положительного рака: различие медиан ОВ в этих группах достигало 5-кратного уровня — 15,6 и 3,1 мес соответственно. Следует отметить, что этот разрыв был обусловлен в большей степени увеличением противоопухолевого эффекта ниволумаба у больных, которым ранее не проводили лечение цетуксимабом (табл. 3, см. рис. 8). То есть при приеме цетуксимаба, по-видимому, происходила селекция опухолевых клеток в сторону снижения иммунозависимости в основном в группе ВПЧ-положительного рака с низкой (<1 %) экспрессией PD-L1, что приводило к снижению эффективности ниволумаба после терапии цетуксимабом.

Также была сделана попытка определить прогностические биологические маркеры эффекта лечения ниволумабом. В основном оценивали рецепторный статус лимфоцитов периферической крови (PD-1, экспрессирующие CD8⁺-эффекторные клетки в комбинации с рецепторами CTLA-4 и TIM-3, а также CD4⁺-регуляторные клетки). Получены данные о некой корреляции этих показателей с выраженностью противоопухолевой активности ниволумаба, однако все результаты были недостоверными. Исследователи сделали вывод о том, что лучше проводить оценку подобных показателей в лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль [28].

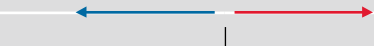

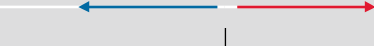

Заключение

Использование ингибиторов иммунного ответа в терапии ПРГШ является перспективным направлением, способным улучшить результаты лечения пациентов с этим тяжелым заболеванием. Ниволумаб достоверно продлевает выживаемость пациентов с прогрессирующим рецидивным и метастатическим ПРГШ, рефрактерным к стандартной терапии, вне зависимости от экспрессии PD-L1 и ВПЧ-статуса. В то же время при применении ниволумаба у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках более 1 % и при наличии ВПЧ-ассоциированного рака наблюдается большая выраженность противоопухолевого эффекта.

Серьезной проблемой, ограничивающей возможности стандартной химиотерапии, являются узкий терапевтический интервал и неминуемое снижение качества жизни, приводящие нередко к отказу пациента от продолжения лечения, даже эффективного. Ингибиторы иммунного ответа выгодно отличаются от стандартной химиотерапии своим лучшим токсическим профилем, что чрезвычайно важно с учетом необходимости

Таблица 3. Общая выживаемость в группах, получавших ниволумаб и стандартную химиотерапию, в зависимости от ВПЧ, PD-L-статуса и наличия предшествующей терапии цетуксимабом (адаптировано из [27])

Table 3. Overall survival of patients receiving nivolumab or standard chemotherapy depending on their HPV and PD-L status and previous therapy with cetuximab (adapted from [27])

Параметр Parameter	Ниволумаб Nivolumab		Химиотерапия Chemotherapy		Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95% CI)	В пользу Better approach	
	<i>n</i>	Медиана ОВ, мес Median OS, months	<i>n</i>	Медиана ОВ, мес Median OS, months		ниволумаба Nivolumab better	химиотерапии chemotherapy better
Пациенты, получавшие ранее цетуксимаб Patients that have previously received cetuximab							
Статус форм вируса папилломы человека Human papilloma virus status							
положительный positive	36	8,2	18	6,0	1,16 (0,61–2,19)		
отрицательный negative	33	7,5	20	4,8	0,63 (0,34–1,18)		
неизвестен no data	78	6,1	36	5,1	0,89 (0,57–1,37)		
PD–L1 экспрессия PD–L1 expression							
≥1 %	52	8,0	40	4,7	0,66 (0,41–1,05)		
<1 %	50	4,9	20	5,1	1,14 (0,64–1,63)		
Не оценена Not evaluated	45	8,7	14	5,9	0,84 (0,44–1,63)		
Только 1 предшествующая линия терапии One previous therapy cycle only	44	8,0	23	6,2	0,88 (0,51–1,54)		
Пациенты, ранее не получавшие цетуксимаб Patients that have never received cetuximab							
Статус форм вируса папилломы человека Human papilloma virus status							
положительный positive	27	15,6	11	3,1	0,30 (0,13–0,69)		
отрицательный negative	22	8,3	17	7,4	0,66 (0,34–1,38)		
неизвестен no data	44	5,4	19	4,1	0,57 (0,32–1,01)		
PD–L1 экспрессия PD–L1 expression							
≥1 %	36	8,3	21	4,0	0,33 (0,18–0,61)		
<1 %	23	12,9	18	7,0	0,41 (0,20–0,86)		
не оценена not evaluated	34	4,4	8	5,4	1,00 (0,41–2,44)		
Только 1 предшествующая линия терапии One previous therapy cycle only	62	7,8	35	4,9	0,60 (0,38–0,96)		

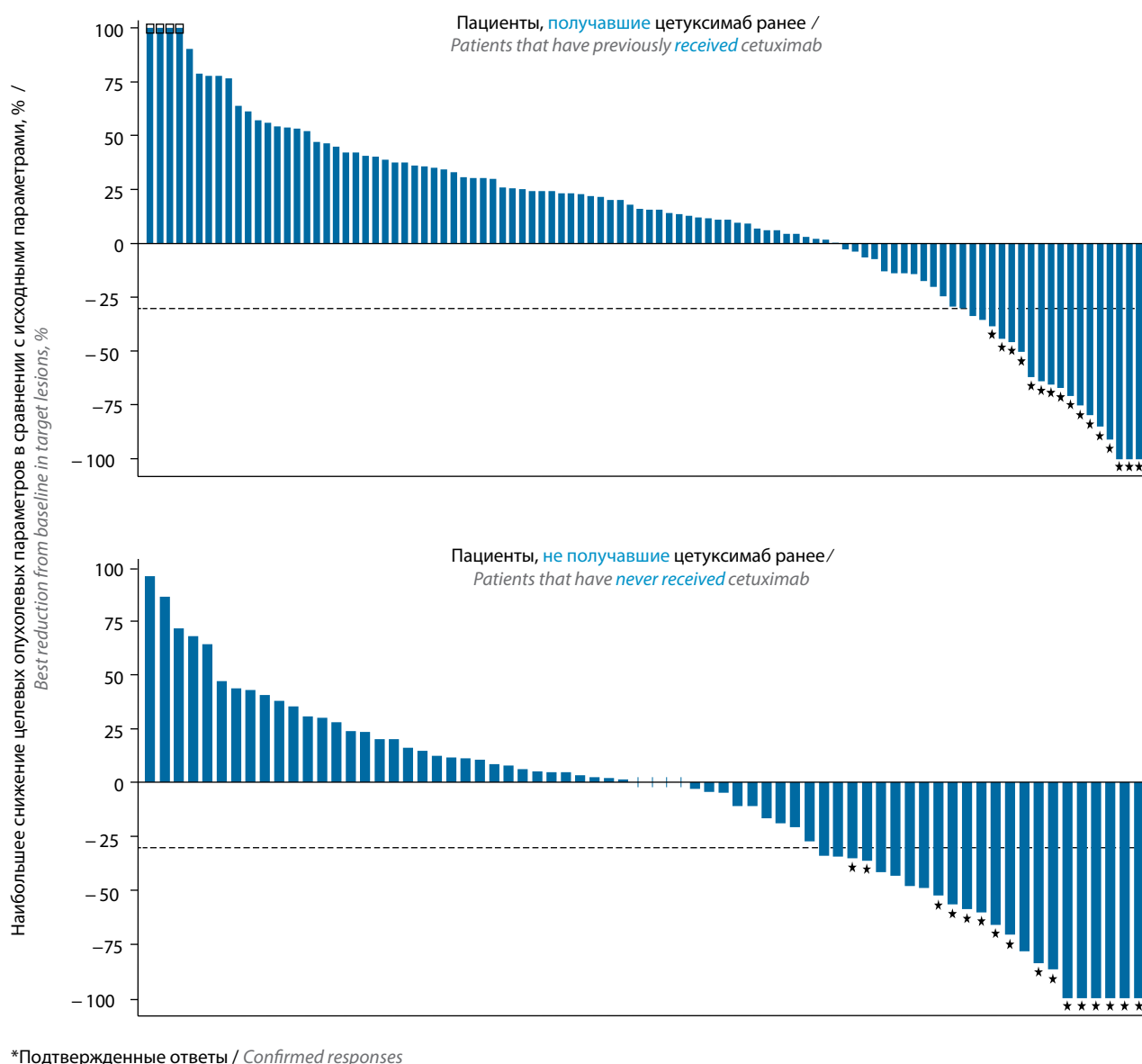


Рис. 8. Выраженность противоопухолевого ответа в группе получавших ниволумаб пациентов в зависимости от наличия или отсутствия проведенной ранее терапии цетуксимабом (адаптировано из [27])

Fig. 8. Intensity of anti-tumor response in patients receiving nivolumab depending on the previous therapy with cetuximab (adapted from [27])

длительной терапии у таких пациентов. При этом качество жизни больных, получающих подобную терапию, в большинстве случаев не ухудшается.

Не менее значимым является определение показаний к продолжению терапии ингибиторами иммунного ответа у пациентов с позитивной клинической динамикой и увеличением размеров таргетных очагов (по данным лучевых методов диагностики). Предварительные результаты указывают на перспективность применения ниволумаба и в этой группе больных.

Препарат продемонстрировал увеличение эффективности лечения при раннем его включении в лечебный план. Медиана ОВ выросла более чем в 2 раза

при включении ниволумаба уже в 1-ю линию терапии рецидива после проведения стандартного лечения первичных больных.

Многие исследователи высказывают мнение о возможном синергизме активности цетуксимаба и ингибиторов иммунного ответа. Данные, полученные в исследовании CheckMate 141, продемонстрировали необходимость дальнейшего изучения эффективности этой комбинации. Скорее всего, эта схема покажет свою эффективность в группе пациентов с ПРГШ, не ассоциированным с ВПЧ-инфекцией, т.е. при наличии опухолей, обладающих высоким уровнем мутационной нагрузки и связанной с ней иммуногенностью.

Очевидно, что необходим поиск нового направления в прогнозе реакции организма на лечение ингибиторами иммунного ответа на основе биологических маркеров в опухолевой ткани и ее микроокружении. Крайне интересным является определение эффективности терапии ингибиторами иммунного ответа в качестве 1-й линии терапии ПРГШ, особенно комбинацией препаратов, ингибирующих разные точки иммунного ответа (PD-1 и CTLA-4).

В ближайшее время планируется проведение двух клинических исследований с включением ниволумаба:

1) CheckMate 651 (NCT02741570): рандомизированное открытое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в сравнении с режимом EXTREME в качестве терапии 1-й линии для рецидивного/метастатического ПРГШ;

2) CheckMate 714 (NCT02823574): двойное слепое сравнительное исследование II фазы по изучению эффективности комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в сравнении с лечением только ниволумабом в качестве терапии 1-й линии рецидивного/метастатического ПРГШ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Pignon J.P., le Maître A., Maillard E., Bourhis J.; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014. PMID: 19446902.
2. Bernier J., Dommene C., Ozsahin M. et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945–52. DOI: 10.1056/NEJMoa032641. PMID: 15128894.
3. Cooper J.S., Pajak T.F., Forastiere A.A. et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350(19):1937–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646. PMID: 15128893.
4. Saloura V., Cohen E.E., Licitra L. et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:1227–39. DOI: 10.1007/s00280-014-2459-z. PMID: 24714973.
5. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450–61. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001. PMID: 25858804.
6. Li J., Jie H.B., Lei Y. et al. PD-1/SHP-2 inhibits Tc1/Th1 phenotypic responses and the activation of T cells in the tumor microenvironment. *Cancer Res* 2015;75:508–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1215. PMID: 25480946.
7. Badoual C., Hans S., Merillon N. et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res* 2013;73:128–38. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2606. PMID: 23135914.
8. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the cell-intrinsic and -extrinsic pathways downstream of EGFR and IFN γ that induce PD-L1 expression in head and neck cancer. *Cancer Res* 2016;76:1031–43. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2001. PMID: 26676749.
9. Mapara M.Y., Sykes M. Tolerance and cancer: mechanisms of tumor evasion and strategies for breaking tolerance. *J Clin Oncol* 2004;22:1136–51. DOI: 10.1200/jco.2004.10.041.
10. Muenst S., Läubli H., Soysal S.D. et al. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med* 2016; 279(6):541–62. DOI: 10.1111/joim.12470. PMID: 26748421.
11. Gillison M.L. Oropharyngeal cancer: a potential consequence of concomitant HPV and HIV infection. *Curr Opin Oncol* 2009;21:439–44. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32832f3e1b.
12. Fuehrer T. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *memo* (2016) 9:66–69. DOI: 10.1007/s12254-016-0270-8.
13. Ferris R.L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3293–304. DOI: 10.1200/jco.2015.61.1509.
14. Kuss I., Hathaway B., Ferris R.L., Gooding W., Whiteside T.L. Decreased absolute counts of T lymphocyte subsets and their relation to disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2004;10:3755–62. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0054.
15. Nguyen N., Bellile E., Thomas D. et al. Tumor infiltrating lymphocytes and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *HeadNeck* 2016;38(7):1074–84. DOI: 10.1002/hed.24406. PMID: 26879675.
16. Lalami Y., Awada A. Innovative perspectives of immunotherapy in head and neck cancer. From relevant scientific rationale to effective clinical practice. *Cancer Treat Rev* 2016;43:113–23. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.01.001.
17. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480:480–9. DOI: 10.1038/nature10673. PMID: 26827699.
18. Zandberg D.P., Strome S.E. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2014;50:627–32. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.04.003. PMID: 24819861.
19. Parikh F., Duluc D., Imai N. et al. Chemoradiotherapy-induced upregulation of PD-1 antagonizes immunity to HPV-related oropharyngeal cancer. *Cancer Res* 2014; 74(24):7205–16. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-1913.
20. Swanson M.S., Sinha UK. Rationale for combined blockade of PD-1 and CTLA-4 in advanced head and neck squamous cell cancer – Review of current data. *Oral Oncology* 2015; 51:12–15. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.010. PMID: 25459157.

21. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415–21. DOI: 10.1038/nature12477. PMID: 23945592.
22. Ferris R.L., Blumenschein G.Jr, Fayette J. et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856–67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252. PMID: 27718784.
23. Haddad R. et al. Treatment beyond progression with nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Phase 3 Checkmate 141 Study. Poster presented at the American Association for Cancer Research Annual Meeting; April 1–5, 2017; Washington, DC, USA.
24. Gillison M.L. et al. Presented at ASCO 2017, abstract 6019.
25. Srivastava R.M., Lee S.C., Andrade Filho P.A. et al. Cetuximab-activated natural killer and dendabstracritic cells collaborate to trigger tumor antigen-specific T-cell immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2013;19:1858–72.
26. Concha-Benavente F., Srivastava R.M., Trivedi S. et al. Identification of the Cell-Intrinsic and -Extrinsic Pathways Downstream of EGFR and IFN γ That Induce PD-L1 Expression in Head and Neck Cancer. *Cancer Res* 2016;76(5):1031–43.
27. Ferris R.L. et al. Presented at ASCO 2017, abstract 6020.
28. Concha-Benavente F. et al. Presented at ASCO 2017, abstract 6050.

Статья поступила: 29.09.2017. **Принята в печать:** 23.10.2017.

Article received: 29.09.2017. **Accepted for publication:** 23.10.2017.