

*К.К. Лактионов, К.А. Саранцева, В.В. Бредер, Е.В. Реутова, Д.И. Юдин,  
Л.В. Лактионова*

## **Результаты применения ниволумаба у больных с немелкоклеточным раком легкого в клинической практике ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ**

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

**Создание ингибиторов контрольных точек иммунного ответа изменило подходы к лечению распространенных онкологических заболеваний, включая немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Ниволумаб, ингибитор PD-1 рецептора, одобренный для лечения НМРЛ, показал преимущество в выживаемости по сравнению со стандартной терапией в рандомизированных исследованиях III фазы. Опыт врачей в обычной клинической практике часто отличается от опыта в контролируемых клинических исследованиях. Целью этого анализа является оценка применения ниволумаба в реальной клинической практике.**

**Ключевые слова:** иммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек, ниволумаб

Внедрение в клиническую практику иммунотерапии с применением ингибиторов PD-1 позволило значительно улучшить показатели выживаемости при диссеминированном НМРЛ, после прогрессирования по сравнению со стандартной терапией [1, 7, 9].

Одним из ингибиторов PD-1, является препарат ниволумаб — человеческое моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие между рецептором программированной смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Препарат зарегистрирован для применения во второй линии терапии распространенного НМРЛ, на основании двух международных исследований III фазы [2-4].

В целом ряде международных исследований была доказана эффективность ниволумаба. В рандомизированное исследование CheckMate-017 включались пациенты с плоскоклеточным НМРЛ, прогрессирующие после платиносодержащей химиотерапии (2+ линия терапии). Сравнивалась эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 недели и доцетакселом в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 недели. Медиана общей выживаемости при применении ниволумаба была значительно выше по сравнению со стандартной терапией, и составила 9,2 месяца и 6,0 месяцев, соответственно.

При применении ниволумаба риск смерти был на 41% ниже, чем при применении доцетаксела ( $p < 0,001$ ). Показатель годовой выживаемости на терапии ниволумабом составил 42%, а при назначении доцетаксела — 24%. При применении ниволумаба показатель частоты ответов составил 20%, а доцетаксела — 9% ( $p = 0,008$ ). Экспрессия лиганда PD-1 (PD-L1) не имела прогностического значения и не являлась предиктивной в отношении положительного эффекта. Нежелательные явления (НЯ) 3 или 4 степени тяжести, связанные с проводимой терапией, наблюдались у 7% пациентов в группе ниволумаба и у 55% пациентов в группе доцетаксела [4].

В международное рандомизированное исследование CheckMate-057 включались пациенты с непластоклеточным НМРЛ, прогрессирующие после платиносодержащей химиотерапии (2+ линия терапии). Сравнивалась эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 недели и доцетакселом в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 недели. При применении ниволумаба общая выживаемость была более длительной, чем при применении доцетаксела — медиана общей выживаемости составила 12,2 месяца и 9,4 месяца, соответственно. Одногодичный показатель общей выживаемости составил 51% при применении ниволумаба и 39% при применении доцетаксела. Частота объективных ответов при применении ниволумаба составила 19%, а при применении доцетаксела 12% ( $p = 0,02$ ). Ниволумаб ассоциировался с большей эффективностью в сравнении с доцетакселом по всем конечным показателям в подгруппах, выделенных согласно заданным уровням экспрессии PD-L1 на мембранах опухолевых клеток ( $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  и  $\geq 10\%$ ). НЯ 3 или 4 степени тяжести, связанные с проводимой терапией, наблюдались у 10% пациентов в группе ниволумаба и у 54% пациентов в группе доцетаксела — показатели аналогичные данным вышеприведенного исследования CheckMate-017 [3].

В 2017 году на конгрессе AACR были представлены данные пятилетней общей выживаемости исследования I фазы по применению

препарата ниволумаб в монотерапии у предлеченных пациентов с НМРЛ. В исследование было включено 129 пациентов с НМРЛ, которые получали терапию ниволумабом в дозах 0,1-10 мг/кг внутривенно каждые 2 недели. У сильно предлеченных пациентов с НМРЛ, получавших три и более линий химиотерапии, терапия ниволумабом позволила достичь частоты ответа 17,6%, годовой общей выживаемости — 42%, и пятилетней — 16% [5, 9].

Таким образом, было показано что применение препарата ниволумаб во второй линии терапии НМРЛ значительно улучшает выживаемость, и обладает улучшенным профилем безопасности, по сравнению с современной стандартной терапией [3-5, 9].

Учитывая, что в России препарат ниволумаб был зарегистрирован в конце 2016 года, опыт его применения в российской популяции пациентов незначительный. В отделении клинических биотехнологий ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ назначение препарата ниволумаб стало возможным с лета 2015 года в рамках программы расширенного доступа к препарату по жизненным показаниям. Целью данной работы является представление результатов по эффективности и безопасности применения нового подхода к лечению НМРЛ во второй линии в российской популяции пациентов. Перед нами стояла задача на основании проведенного анализа определить критерии, влияющие на результаты иммунотерапии у пациентов с диссеминированным НМРЛ, ранее получавших химиотерапевтическое лечение.

### Материалы и методы

В период с 2015 по 2017 год в отделении клинических биотехнологий ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ терапию препаратом ниволумаб получило 76 пациентов с предлеченным НМРЛ. Перед включением в программу, врачом центра с каждым пациентом было обсуждено планируемое лечение и подписана форма информированного согласия. Основными критериями назначения терапии ниволумабом были: пациенты с гистологически или цитологически подтвержденным НМРЛ, у которых был отмечен рецидив заболевания после применения, как минимум, одного курса системного лечения по поводу IIIB/IV стадии; возраст  $\geq 18$  лет; функциональный статус  $\leq 2$  по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG); ожидаемая продолжительность жизни  $> 6$  недель; отсутствие клинических метастазов в головной мозг; отсутствие активных аутоиммунных заболеваний; отсутствие тяжелых нарушений в лабораторных анализах; отрицательные результаты анализа на ВИЧ и гепатиты В и С. Допускалось включение больных с первично-множественными злокачественными опухолями, при условии, что они достигли полной ремиссии не менее чем за год до начала исследования и не нуждались в дополнительном лечении во время исследования.

Терапия ниволумабом проводилась внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели до наступления прогрессии заболевания или развития непереносимой токсичности. Не допускалась модификация дозы ниволумаба.

Для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включающее в себя компьютерную томографию органов грудной клетки, УЗИ или компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ головного мозга, сканирование костей скелета. При необходимости выполнялось ПЭТ исследование.

Перед очередным введением препарата проводилось следующее обследование: физикальный осмотр и измерение основных показателей жизненных функций, лабораторные тесты (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи). Определение уровня гормонов щитовидной железы производилось после каждых трех введений препарата. Дополнительные методы обследования, такие как ЭКГ, ЭХО-КГ, консультация терапевта и другие, выполнялись при наличии или появлении показаний к их проведению.

Оценка НЯ проводилась на всех этапах согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0).

Ответ со стороны опухоли оценивали с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версии 1.1 на 9 неделе, затем через каждые 6 недель.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 6.0, на основе собранной базы данных. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана–Мейера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики.

### Результаты исследования

Среди включенных в анализ пациентов преобладали мужчины с диссеминированным процессом, в основном уже получившие как минимум 1 линию системной терапии (табл. 1). У подавляющего большинства больных статус экспрессии PD-L1 не определялся, так как для назначения препарата ниволумаб не требуется определения этого биомаркера.

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получавших терапию препаратом ниволумаб (n=76)**

Параметры		
Пол, n (%)	Мужской	57 (75%)
	Женский	19 (25%)
Возраст, медиана (диапазон)		61 (33-86)
Морфологический тип, n (%)	Аденокарцинома	37 (48,6%)
	Плоскоклеточный	37 (48,6%)
	Смешанный	2 (2,6%)
Статус PD-L1 экспрессии, n (%)	положительный	10 (13,1%)
	отрицательный	4 (5,3%)
	не определяли	62 (81,6%)
Линии терапии ниволумабом	2	31 (40,8%)
	3	21 (27,6%)
	4+	24 (31,6%)

У 55 пациентов (в том числе, у пациентов с плоскоклеточным гистотипом опухоли) в анамнезе проводилось молекулярно-генетическое

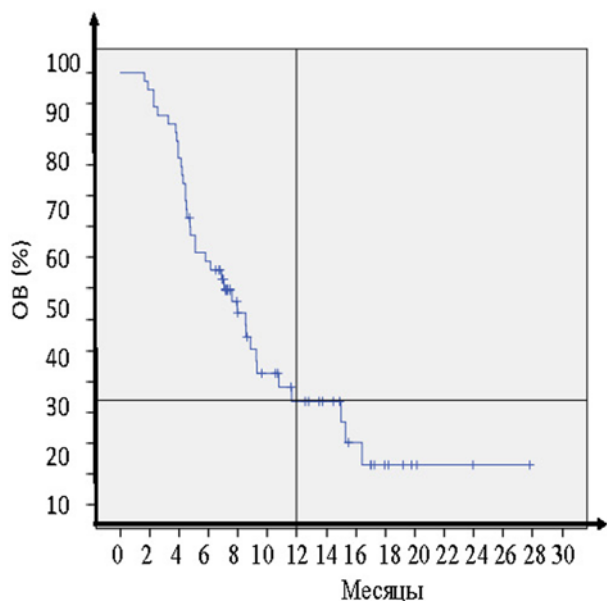


Рис. 1. Общая выживаемость в течение 1 года у больных с НМРЛ на фоне терапии ниволумабом

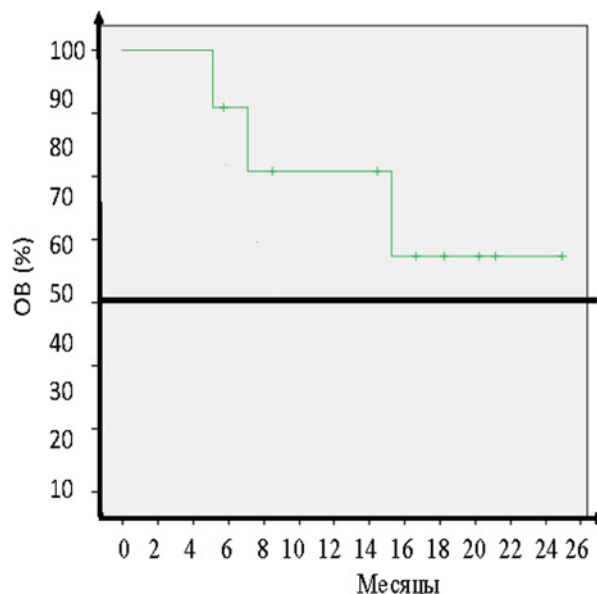


Рис. 2. Общая выживаемость в течение 1 года у больных с НМРЛ с объективным ответом на терапию ниволумабом

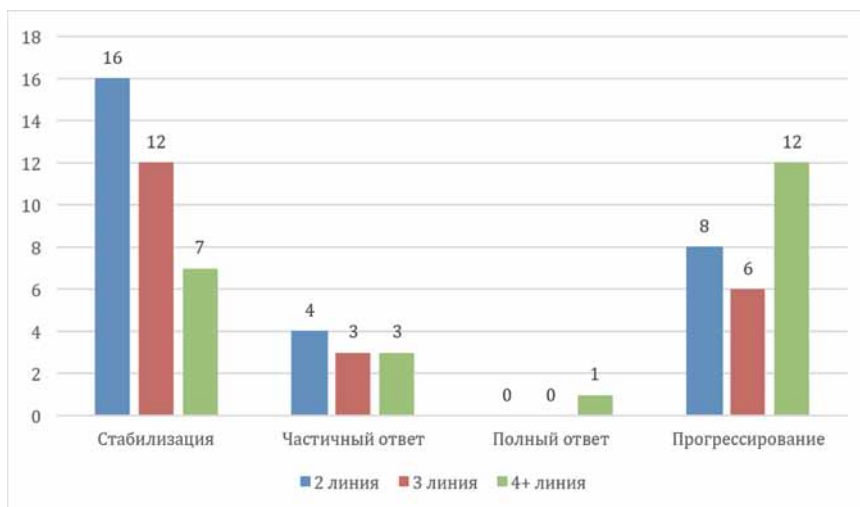


Рис. 3. Эффективность ниволумаба в зависимости от линии терапии

исследование на выявление генетических нарушений. У 11 (20%) пациентов было выявлено генетические перестройки: 4 пациента — положительный статус по мутации в гене KRAS, у 6 пациентов определялась мутация в гене EGFR и в одном случае отмечалась амплификация гена HER2/new.

Медиана продолжительности лечения ниволумабом составила 2,1 месяца. Двое больных умерли сразу после 1 введения препарата: в одном случае смерть наступила от острого трансмурального инфаркта миокарда, развившегося в 1 сутки после введения; в другом — от легочного кровотечения, развившегося через 6 дней после введения препарата. В обоих случаях смерть больного не была связана с терапией ниволумабом. Также, в одном случае у пациента был зафиксирован частичный ответ опухоли в легком, но при ПЭТ-КТ через 10,5 месяцев от

начала терапии, были выявлены 2 метастаза рака: рак сигмовидной кишки и рак щитовидной железы. Учитывая, что эффект терапии сохраняется, пациент вошел в анализ как случай частичного ответа опухоли на терапию, однако терапия ниволумабом была прекращена, в связи с потребовавшимся оперативным вмешательством на сигмовидной кишке и щитовидной железе. У четверых пациентов оценка эффекта не проводилась по причине ранней смерти. Еще в двух случаях произошла потеря контакта с пациентами до первой оценки эффекта.

Таким образом, оценка эффективности терапии проведена у 72 больных. Всего было зарегистрировано 1 полная (1,4%) и 10 частичных ремиссий (13,9%). Стабилизация опухолевого процесса отмечена у 35 больных (48,6%). Объективный ответ составил 15,3%, контроль над опухолью — 63,9%. У 26 (36,2%) больных за-

фиксировано прогрессирование заболевания на фоне проводимого лечения.

Медиана общей выживаемости составила 10,8 месяцев (4,26-17,33. ДИ 95%), а однолетняя выживаемость — 47% (рис. 1). У пациентов с объективным ответом медиана общей выживаемости не была достигнута, а однолетняя выживаемость составила 81% (рис. 2).

Был проведен анализ зависимости эффективности лечения от морфологического варианта опухоли, анамнеза курения, наличия молекулярно-генетических нарушений и количества предшествующих линий терапии.

Как было уже ранее показано в табл. 1, распределение по гистологическим типам оказалось однородным, но при этом в двух случаях имелись признаки обоих гистотипов, что не позволило нам включить эти случаи в дальнейший анализ (n=70). При этом подгруппы оказались неоднородны по полу и статусу курения. В группе плоскоклеточного рака 71,4% были мужчины и 71% пациентов со статусом курильщика. В группе аденокарциномы соотношение мужчин и женщин составило 1:1, 57,1% курильщиков. Объективный ответ чаще наблюдался у пациентов с плоскоклеточным типом опухоли 20% против 11,4% у пациентов с аденокарциномой. Контроль над опухолью также чаще отмечался при плоскоклеточном варианте: 68,6% против 57,1%.

При анализе подгрупп в зависимости от статуса курения, в группе курильщиков частота объективного ответа оказалась выше (18,2%), чем в группе никогда ранее не куривших больных (5,6%). Однако контроль роста опухоли существенно не отличался, 65,3% и 55,6%, соответственно.

Во всех 6 случаях с наличием мутации в гене EGFR было зарегистрировано прогрессирование заболевания уже после первой оценки эффективности через 9 недель от начала лечения. При наличии мутации в гене KRAS в двух случаях был зарегистрирован частичный ответ опухоли на лечение, а еще в двух достигнута длительная стабилизация процесса.

При подгрупповом анализе назначения ниволумаба в качестве различных линий терапии, препарат показал почти равную эффективность в отношении ОО (рис. 3). Частота объективных ответов составила 14,2% при назначении во 2 линии, 14,3% — в 3 линии и 17,4% в 4 и последующих линиях терапии. Контроль над опухолью достигался в 71,4% случаев при назначении во 2 и 3 линии, но при назначении в качестве 4+ линии терапии этот показатель составил 47,8%.

В группе плоскоклеточного рака пациентам иммунотерапия чаще всего назначалась во 2 линию лечения (62,2%), в то время как в группе аденокарциномы иммунотерапия чаще назначалась в качестве 4 и последующих линий лечения (54,1%).

Иммуно-опосредованные НЯ развились у 42% пациентов, но лишь у 6,6% отмечено развитие НЯ 3–4 степени. Наиболее часто выявлялись отклонения лабораторных показателей периферической крови, пневмониты (10,6%), кожная токсичность (6,6%) и тиреоидиты (10,5%) (табл. 1). К редким НЯ можно отнести нейротоксичность. Стоит отметить, что почти во всех случаях развития пневмонитов, одновременно было зафиксировано и прогрессирование заболевания. Развитие НЯ наблюдалось как после 1 введения препарата, так и после 13 месяцев терапии. Прекращение лечения в связи с НЯ потребовалось в 7,9% случаев.

**Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся иммуно-опосредованные НЯ**

Нежелательное явление	1–2 степень	3–4 степень	Потребовало прекращения терапии
Пневмонит	5 ( 6,6%)	3 ( 4%)	5 ( 6,6%)
Кожная токсичность	4 (5,3%)	1 ( 1,3%)	0
Диарея	2 ( 2,65)	0	0
Тромбоцитопения	8 ( 10,5%)	0	0
Гипертиреоз	5 ( 6,6%)	0	0
Гипотиреоз	3 (3,9%)	0	0
Нейротоксичность	0	1 ( 1,3%)	1 ( 1,3%)

### Обсуждение

Открытие ингибиторов контрольных точек иммунного ответа признано одним из прорывов в лечении злокачественных опухолей. Данные международных клинических исследований показали существенные результаты в улучшении эффективности терапии НМРЛ и других злокачественных опухолей [1, 6, 8, 10]. Несмотря на наличие результатов международных исследований, всегда интересны данные применения препарата в реальной клинической практике. Наш опыт применения препарата ниволумаб у предлеченных пациентов с НМРЛ в рутинной практике свидетельствует о появлении нового эффективного и безопасного препарата в арсенале практикующего онколога. Очень важно отметить, что при применении иммунотерапии изменились подходы к оценке эффективности, ключевыми точками оценки стали ОВ и контроль над опухолевым процессом [10].

Полученные нами результаты выживаемости не отличаются от данных клинических исследований. Так в исследованиях III фазы препарата ниволумаб однолетняя ОВ составила 42 и 51% у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ, соответственно [3, 4]. В нашем анализе годовая ОВ составила 47%. Схожие с данными клинических исследований результаты ОВ были достигнуты при отсутствии строгих критериев подбора пациентов на лечение в реальной клинической практике, с назначением иммунотерапии пациентам со статусом ECOG 2 и после 4 и

более линий терапии. Необходимо отметить, что при достижении объективного ответа медиана ОВ достигнута не была, а однолетняя выживаемость достигла 81%. Несмотря на то что частота ОО составила — 15,3%, контроль над заболеванием удалость достигнуть у большего процента ранее тяжело предлеченных пациентов с НМРЛ — 63,9%. При подгрупповом анализе наибольшая эффективность была достигнута у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, со статусом курения в анамнезе и не более с 1-2 предыдущими линиями терапии. Наши данные показали, что наличие мутации в гене EGFR является неблагоприятным фактором ответа на иммунотерапию. Так, все пациенты с этой мутацией прогрессировали в течении трех месяцев от начала терапии. В исследованиях III фазы препарата ниволумаб было показано более лучшая эффективность доцетаксела по сравнению с ниволумабом у этой группы пациентов [3, 4]. При этом наличие мутации гена KRAS наоборот оказалось потенциальным предиктором ответа на иммунотерапию.

На основании нашего опыта можно сделать заключение, что препарат ниволумаб обладает благоприятным профилем безопасности, который не отличался существенно от данных регистрационных исследований. В большинстве случаев развивались НЯ легкой степени тяжести. Таким образом, низкий уровень токсичности позволяет назначать иммунотерапию ослабленным пациентам, с накопленными побочными эффектами от предыдущих линий терапии.

Необходимо отметить, что в исследованиях была показана эффективность препарата ниволумаб у всех пациентов не зависимо от уровня PD-L1 экспрессии. До сих пор существует много вопросов в отношении прогностического значения этого биомаркера: экспрессия PD-L1 может динамически изменяться, даже в пределах одной опухоли, степень экспрессии PD-L1 может быть гетерогенной, а интерпретация полученных значений уровня экспрессии PD-L1 затруднена из-за наличия нескольких систем анализа с использованием различных моноклональных антител (различные методы, точки отсчета и использование архивных образцов ткани против «свежих» биопсий) [7]. Возможность назначения препарата ниволумаб без определения уровня экспрессии PD-1 позволяет избежать ребиопсий и проведения дополнительных исследований и, следовательно, задержки назначения эффективного лечения.

Таким образом можно утверждать, что при НМРЛ появился новый эффективный препарат. Дальнейшими направлениями исследований иммунотерапевтических препаратов являются: поиск предикторных биомаркеров и комбинация с другими методами терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружная М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 3. — С. 17-24.
2. Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Реутова Е.В., Черненко П.А., Бредер В.В. Иммунология: иммунный ответ как ведущий защитный фактор против рака // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 2. — С. 5-14.
3. Borghaei H1, Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 373 (17). — P. 1627-1639.
4. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer // N. Engl. J. Med. — 2015. — Vol. 373(2). — P. 123-135.
5. Brahmer J.R., Horn L., Jackman D. et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer: clinical characteristics of long-term survivors. Presented at: 2017 AACR Annual Meeting; April 1-5. — Washington, DC, 2017. — Abstract CT077.
6. Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B. et al. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J. Clin. Oncol. — 2017. — Vol. 35(12). — P. 1341-1367.
7. Chae Y.K., Pan A., Davis A.A., Raparia K. et al. Biomarkers for PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a Good Marker for Patient Selection? // Clin. Lung Cancer. — 2016. — Vol. 17 (5). — P. 350-361.
8. Davies M. New modalities of cancer treatment for NSCLC: Focus on immunotherapy // Cancer Manag. Res. — 2014. — № 6. — P. 63-75.
9. Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L. et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Oncol. — 2015. — Vol. 33(18). — P. 2004-2012.
10. Pardoll DM: The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat. Rev. Cancer. — 2012. — Vol. 12. — P. 252-264.

Поступила в редакцию 07.09.2017 г.

*K.K. Laktionov, K.A. Sarantseva, V.V. Breder,  
E.V. Reutova, D.I. Yudin, L.V. Laktionova*

#### **Results of nivolumab use in patients with non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Cancer Research Center**

N.N. Blokhin Cancer Research Center  
Moscow

The development of immune checkpoint inhibitors has altered the landscape of treatment of advanced cancers including non-small cell lung cancer (NSCLC). Nivolumab is the PD-1 inhibitor approved for the treatment of NSCLC to show a survival benefit in a randomised phase III trials. The experience of physicians in routine clinical practice is often different from those in a controlled clinical trial setting. The purpose of this analysis is to evaluate nivolumab use in real world setting.

Key words: immunotherapy, non-small cell lung cancer, checkpoint inhibitors, nivolumab