

Перспективы применения ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 при злокачественных новообразованиях желудка и пищеводно-желудочного перехода

Д.Д. Сакаева^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4341-6017, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

А.А. Мельникова², ORCID: 0000-0001-9137-5534, e-mail: sitnikangela@gmail.com

¹ Клинический госпиталь «Мать и Дитя»; 450071, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной проезд, д. 4

² Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

Резюме

Злокачественные новообразования желудка и пищеводно-желудочного перехода на продвинутых стадиях протекают достаточно агрессивно, а перспективы лечения данных пациентов остаются малообещающими. Применение ингибиторов контрольных точек (checkpoint-inhibitors) зарекомендовало себя в качестве передового метода лечения различных видов рака во всем мире. В Российской Федерации препарат ниволумаб успешно прошел регистрацию в качестве монотерапии распространенного или рецидивирующего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода после двух и более линий системной противоопухолевой лекарственной терапии. Этот обзор литературы посвящен применению зарегистрированных ингибиторов контрольных точек (ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба) в качестве моно- и/или комбинированной терапии при опухолях желудка и пищеводно-желудочного перехода, включая опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-high). Данный обзор включает в себя описание основных терапевтических подходов с использованием ингибиторов контрольных точек: назначение их в монорежиме, в комбинации с другими ингибиторами контрольных точек (ипилимумабом) и цитотоксическими препаратами, а также в комбинации с ингибиторами тирозинкиназ (регорафенибом). Рассмотрены вопросы эффективности и переносимости данных комбинаций у пациентов в разных терапевтических линиях. Анализируется роль возможных предикторов ответа на терапию: оценены биомаркеры, такие как экспрессия PD-L1, MSI, dMMR и TMB в опухолевых тканях, а также иммунофенотипирование в свежих образцах биопсии. Данная статья посвящена обзору и оценке сильных и слабых сторон применения ингибиторов контрольных точек и возможных вариантов их использования.

Ключевые слова: ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб, регорафениб, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, микросателлитная нестабильность

Для цитирования: Сакаева Д.Д., Мельникова А.А. Перспективы применения ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 при злокачественных новообразованиях желудка и пищеводно-желудочного перехода. *Медицинский совет*. 2020;(20):15–21. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-15-21.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects of application of inhibitors of PD-1/PD-L1 checkpoints in malignant tumors of the stomach and esophagogastric junction

Dina D. Sakaeva^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4341-6017, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Angelina A. Melnikova², ORCID: 0000-0001-9137-5534, e-mail: sitnikangela@gmail.com

¹ Clinical Hospital "Mother and Child"; 4, Lesnoy proezd, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450071, Russia

² Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

Abstract

Malignant tumors of the stomach and esophagogastric junction in advanced stages progress quite aggressively, and the prospects for treatment of these patients remain unpromising. The use of checkpoint-inhibitors has proven to be an advanced treatment method for various types of cancer around the world. In the Russian Federation, nivolumab has been successfully registered as a monotherapy for common or recurrent stomach or esophagogastric junction cancer after two or more lines of systemic antitumor drug therapy. This literature review focuses on the use of registered checkpoint inhibitors (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) as mono- and/or combined therapy in tumors of the stomach and esophagogastric junction, including tumors with high microsatellite instability (MSI-high). This review includes a description of the main therapeutic approaches using checkpoint inhibitors: prescription in mono-mode, in combination with other checkpoint inhibitors (ipilimumab) and cytotoxic drugs, and in combination with tyrosine kinase inhibitors (regorafenib). Issues of efficiency and tolerability of these combinations in patients in different therapeutic lines are considered. The role of possible predictors of therapy response is analyzed: biomarkers such as PD-L1, MSI, dMMR and TMB expression in tumor tissues as well as immunofenotyping in fresh biopsy samples are evaluated. This article reviews and evaluates the strengths and weaknesses of checkpoint inhibitors and their possible uses.

Keywords: nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, regorafenib, immunotherapy, checkpoint inhibitors, microsatellite instability

For citation: Sakaeva D.D., Melnikova A.A. Prospects of application of inhibitors of PD-1/PD-L1 checkpoints in malignant tumors of the stomach and esophagogastric junction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):15–21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-15-21.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования пищевода, пищевода-желудочного перехода и желудка составляют 2,5% всех новых случаев рака [1]. Процент заболеваемости раком желудка и пищевода-желудочного перехода постоянно увеличивается [2, 3]. В 2018 г. количество прогнозируемых новых случаев выявления рака пищевода составляло 17 290, а случаев рака желудка – 26 240, предполагаемое число смертей, связанных с раком, составляло 15 850 и 10 800 соответственно.

Опухоли желудочно-кишечного тракта на начальных стадиях болезни характеризуются латентным, чаще бессимптомным течением. Как правило, пациентам диагноз ставится случайно и на более поздних стадиях заболевания, и возможность проведения радикального хирургического лечения у этой группы больных теряется. Несмотря на достижения лекарственной терапии, показатели 5-летней выживаемости остаются на низком уровне.

Общепринятый стандарт первой линии противоопухолевой терапии при метастатическом процессе основан на применении комбинаций фторпиримидинов и платиновых агентов. При наличии в опухоли позитивного рецептора Her2-neu назначение трастузаума значительно улучшает выживаемость. Трастузаум является первым таргетным агентом, улучшившим выживаемость при прогрессирующем раке желудка [4–6]. Недавно одобренный препарат VEGFR-2 (рамуцирумаб) также показал улучшение ОВ, и его использование во второй линии терапии оправданно улучшением клинического ответа у пациентов с аденокарциномой желудка и желудочно-пищеводного перехода [7–9]. Хотя рамуцирумаб и трастузаум являются приятным бонусом в лечении гастроэзофагеального рака, общие результаты выживаемости остаются

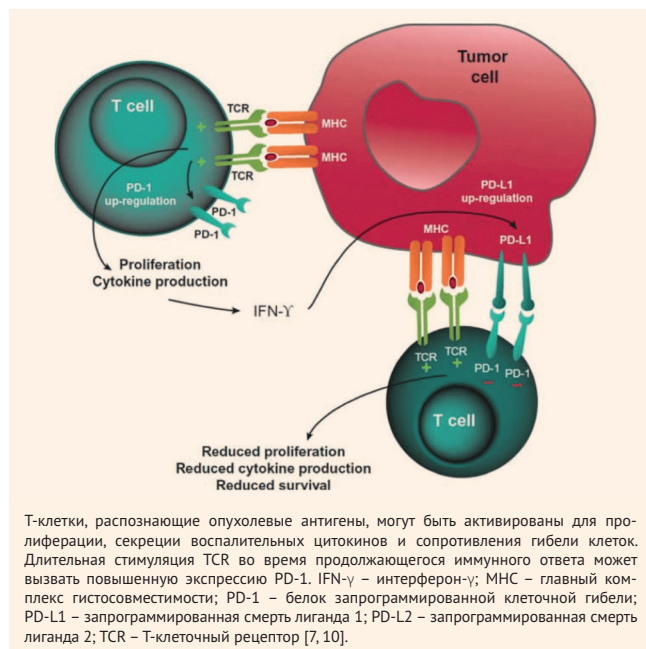
неудовлетворительными, поиск новых терапевтических подходов продолжается.

До сих пор не существует достоверных прогностических биомаркеров, позволяющих определить, какие пациенты будут лучше отвечать на противоопухолевую терапию. В последние несколько лет предприняты значительные усилия по разработке различных иммунотерапевтических подходов к лечению онкологических заболеваний. Многие исследования установили преимущество ингибиторов клеточной гибели (PD-1) и цитотоксического антигена Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4) в лечении злокачественных новообразований (рис. 1, 2).

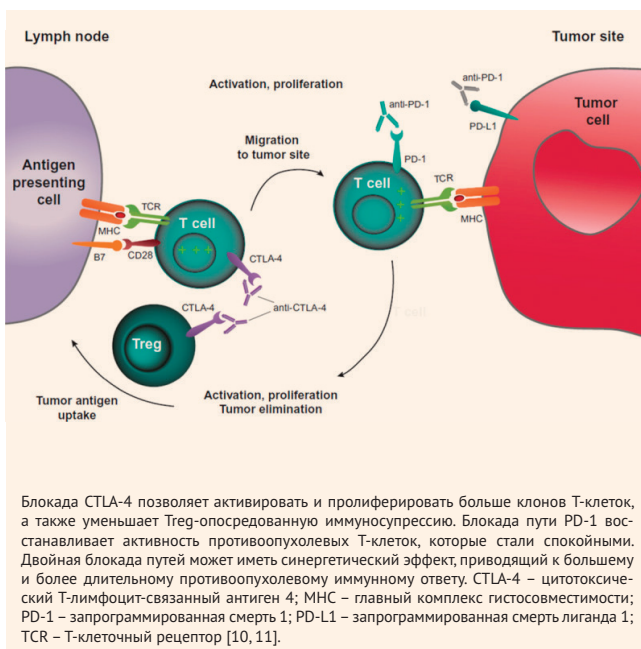
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

Использование ингибиторов контрольных точек иммунитета в терапии опухолей желудка и пищевода-желудочного перехода изучалось в большом количестве клинических исследований. Так, в исследовании II фазы ATTRACTION-4 оценивалась безопасность и эффективность ниволумаба в комбинации с S-1/капецитабином в комбинации с оксалиплатином у пациентов с нерезектабельным, прогрессирующим или рецидивирующим раком пищевода-желудочного перехода. Пациенты (40 чел.) были рандомизированы, первая группа (21 чел.) получала ниволумаб (360 мг внутривенно каждые 3 нед.) в комбинации с SOX (S-1, 40 мг/м² перорально два раза в день в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом; оксалиплатин, 130 мг/м² внутривенно в день 1 каждые 3 нед.); вторая группа (19 чел.) – ниволумаб в комбинации с CapOX (капецитабин, 1000 мг/м² перорально два раза в

- **Рисунок 1.** PD-1-опосредованное ингибирование Т-клеток
- **Figure 1.** PD-1-mediated T-cell inhibition



- **Рисунок 2.** Блокада путей CTLA-4 и PD-1
- **Figure 2.** CTLA-4 and PD-1 pathway blockade



день в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом; оксалиплатин, 130 мг/м² внутривенно в день каждые 3 нед.). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отмены согласия. Наиболее частыми (>10%) связанными с лечением нежелательными явлениями 3-й и 4-й степени тяжести были нейтропения (14,3%) в группе получавших комбинацию ниволумаба с SOX и нейтропения (16,7%), анемия, периферическая сенсорная нейропатия, снижение аппетита, сахарный диабет 1-го типа и тошнота (по 11,1%) в группе ниволумаба с CapOX. Случаев летального исхода не зафиксировано. Частота объективного ответа составила 57,1% при применении ниволумаба в комбинации с SOX и 76,5% (50,1–93,2) при применении ниволумаба с режимом CapOx. Медиана общей выживаемости не была достигнута в обеих группах. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,7 мес. в группе ниволумаба с режимом SOX и 10,6 мес. в комбинации с режимом CapOx соответственно. Поданализ показал, что ниволумаб в сочетании с SOX или CapOx имеет удовлетворительную переносимость и продемонстрировал обнадеживающую эффективность при нерезектабельном прогрессирующем или рецидивирующем HER2-негативном раке желудка и пищеводно-желудочного перехода. В настоящее время ATTRACTION-4 преступило ко второй части III фазы исследования, чтобы продемонстрировать сравнительные результаты применения комбинации ниволумаба с SOX/CapOx и плацебо с SOX/CapOx [12–14].

В японском многоцентровом исследовании III фазы ATTRACTION-2 анализировалось применение ниволумаба у пациентов с неоперабельным, рецидивирующим или метастатическим раком желудка, у которых отсутствовала терапия первой линии. Общая выживаемость и безопасность были основными точками в исследовании. Вторичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования, объективный ответ, контроль над заболеванием и продолжительность ответа, время до ответа и наилучший общий ответ [15, 16].

Первая когорта пациентов получала ниволумаб в дозе 3 мг/кг в/в каждые 2 нед., в то время как другая когорта получала плацебо каждые 2 нед. В исследовании приняли участие 493 пациента, из них 330 пациентов получали ниволумаб, а 163 – плацебо. Пациенты в группе ниволумаба имели более длительную ОВ по сравнению с группой плацебо – 8,59 мес. против 4,14 мес. соответственно. Общая выживаемость через 12 мес. также была выше в группе ниволумаба (26,2%) по сравнению с группой плацебо (10,9%). Выживаемость без прогрессирования составила 1,61 мес. и 1,45 мес. в группе плацебо. Продолжительность ответа и время до ответа составили 9,53 мес. и 1,61 мес. соответственно. Также был отмечен низкий риск прогрессирования заболевания в группе ниволумаба по сравнению с группой плацебо. Общая выживаемость и безопасность были основными первичными конечными точками. Вторичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования, объективный ответ, контроль заболевания и продолжитель-

ность ответа, время до ответа и наилучший общий ответ. У 78 пациентов в группе ниволумаба отмечалась стабилизация процесса, а в группе плацебо – у 33.

Безопасность была оценена у пациентов, получивших по крайней мере один курс лечения, у 330 – в группе ниволумаба и 161 – в группе плацебо. Побочные эффекты наблюдались у 300 из 330 пациентов в группе ниволумаба и у 135 из 161 пациента в группе плацебо. Нежелательные явления любой степени тяжести, связанные с лечением, наблюдались у 141 из 330 пациентов в группе ниволумаба и у 43 из 161 пациента в группе плацебо. Токсичность 3-й и 4-й степени наблюдалась у 34 пациентов в группе ниволумаба и у семи пациентов в группе плацебо. В группе ниволумаба было зарегистрировано пять случаев смерти, связанных с лечением (включая пневмонию, острый гепатит, смерть от неизвестной причины, остановку сердца, одышку при физической нагрузке), и две смерти в группе плацебо, связанные с лечением (внезапная смерть и перфорация желудочно-кишечного тракта). Девять пациентов прекратили лечение из-за нежелательных явлений в группе ниволумаба и четыре пациента в группе плацебо.

Пациенты как с PD-L1-положительными опухолями, так и с PD-L1-отрицательными опухолями имели более высокую общую выживаемость при лечении ниволумабом по сравнению с плацебо (PD-L1 + (5,22 мес. и 3,83 мес. соответственно); PD-L1-отрицательная (6,05 и 4,19 мес. соответственно). Поданализ показал, что общая выживаемость была лучше у пациентов, получавших ниволумаб, даже если они ранее лечились рамучирумабом [9, 17].

Ниволумаб был зарегистрирован в Японии для лечения рака желудка у пациентов с неоперабельным, рецидивирующим или метастатическим раком желудка [18–20]. В Российской Федерации препарат ниволумаб зарегистрирован в качестве монотерапии распространенного или рецидивирующего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода после двух и более линий системной противоопухолевой лекарственной терапии.

В исследовании 1b-фазы KEYNOTE-012 участвовало несколько когорт, включая пациентов с прогрессирующим раком желудка. У пациентов с рецидивирующей или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода, PDL1-положительной (≥1% клеток) пембролизумаб вводили в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. внутривенно в течение 24 мес. или до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или смерти. Пациенты, которые прогрессировали, но были стабильны клинически, могли продолжать получать пембролизумаб до тех пор, пока прогрессирование не было подтверждено через 1 мес. после оценки динамики [21–23]. Переносимость и безопасность были основными конечными точками. Вторичными конечными точками оценки исследователя были выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и общая частота ответов. В исследовании приняли участие 39 пациентов, в основном из Восточной Азии (n = 19). 24 пациента были обследованы на наличие микросателлитной нестабильности (MSI), и у 4 была выявлена высокая степень микросателлитной неста-

бильности. Пембролизумаб был отменен у 33 пациентов. 32 пациента прекратили прием пембролизумаба в связи с прогрессированием заболевания, а 1 – в связи с развитием интерстициального заболевания легких в качестве побочного эффекта. Побочные явления, связанные с лечением, наблюдались у 26 пациентов. Наиболее частыми побочными явлениями были усталость, артралгия, гипотиреоз, снижение аппетита и зуд. Пять пациентов имели токсичность 3-й или 4-й степени, включая пемфигоид, периферическую нейропатию, усталость, гипотиреоз и пневмонит. Инфузионных реакций не наблюдалось, и пембролизумаб не был отменен из-за нежелательных явлений. Иммуноопосредованные побочные эффекты включали пневмонит ($n = 1$), пемфигоид ($n = 1$), интерстициальную болезнь легких ($n = 1$) и гипотиреоз ($n = 1$). Выживаемость без прогрессирования составила 1,9 мес., а общая выживаемость – 11,4 мес. По центральной оценке ответ был у 36 пациентов, а объективный ответ наблюдался у 8 пациентов. По результатам исследования получены общие ответы у 13 пациентов ($OR = 8$). У 2 пациентов с высокой микросателлитной нестабильностью наблюдался частичный ответ, а у 2 пациентов – прогрессирование заболевания. Токсичность была управляема, и наблюдался длительный противоопухолевый эффект пембролизумаба у PD-L1-позитивных пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком желудка [24, 25].

KEYNOTE-061 было открытым многоцентровым исследованием III фазы, сравнивающим пембролизумаб с паклитакселем в качестве терапии второй линии для ранее предлеченных пациентов с прогрессирующей или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода, которая прогрессировала на терапии первой линии. Пациенты, включенные в это исследование, имели гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному желудка или пищеводно-желудочного перехода и PD-L1-положительную экспрессию ≥ 1 . В этом исследовании приняли участие 395 пациентов. Они получали 200 мг пембролизумаба путем внутривенной инфузии каждые 3 нед. в течение 2 лет или паклитаксел 80 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были основными конечными точками. Медиана ОВ составила 9,1 мес. для пембролизумаба и 8,3 мес. для паклитаксела. Доля пациентов, выживших через 12 мес., составила 40% и 27% соответственно. Выживаемость без прогрессирования составила 1,5 мес. при применении пембролизумаба и 4,1 мес. при применении паклитаксела. Побочные и нежелательные явления в процессе терапии 3–5-й степени имели место у 138 пациентов с наиболее распространенной формой заболевания, включая усталость у 7 пациентов в группе пембролизумаба, нейтропению у 20 пациентов в группе паклитаксела. Случаев смерти, связанных с лечением, не было. Хотя пембролизумаб имел лучший профиль безопасности, он не обеспечил статистического улучшения общей выживаемости по сравнению с паклитакселем во второй линии у пациентов с прогрессирующей или метастатической аденокарциномой желудка [26–28].

Крайне интересны исследования с анти-CTLA4-препаратом ипилимумаб. Yung-Jue et al. описали исследование II фазы, в котором анализировались эффективность и безопасность ипилимумаба по сравнению с лучшей поддерживающей терапией у пациентов с HER2-негативной прогрессирующей нерезектабельной или метастатической аденокарциномой желудка. Эти пациенты получали химиотерапию первой линии, состоящую из комбинаций фторпиримидинов и платины, и имели либо полный, либо частичный ответ, либо стабильное заболевание. Каждые 3 нед. пациенты получали 4 курса ипилимумаба в дозе 10 мг/кг. После завершения первых 4 циклов ипилимумаба в дозе 10 мг/кг вводили каждые 12 нед. до прогрессирования заболевания или тяжелой токсичности в течение в общей сложности 3 лет. Другая когорта получала наилучшую поддерживающую терапию, которая не включала системного лечения или поддерживающей терапии фторпиримидинами. Выживаемость без прогрессирования, связанная с иммунитетом, была основной конечной точкой. Выживаемость без прогрессирования, ОВ и частота ответов были вторичной конечной точкой. Все пациенты, получавшие лечение, были проанализированы на предмет безопасности [15, 29]. В исследование было рандомизировано 114 пациентов, 57 пациентов в группе ипилимумаба и 57 пациентов в группе наилучшей поддерживающей терапии. Рак желудка был диагностирован у 83% пациентов, а аденокарцинома желудочно-пищеводного перехода – у 17%. Большинство пациентов имели метастатическое заболевание (88%). В группе ипилимумаба 58% пациентов получали не менее четырех курсов терапии. Поддерживающее лечение фторпиримидинами проводилось у 79% пациентов, находившихся в когорте поддерживающей терапии. В группе ипилимумаба медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,92 мес. по сравнению с 4,9 мес. в группе наилучшей поддерживающей терапии ($P = 0,097$). В течение первых 6 нед. лечения пациенты в группе ипилимумаба прогрессировали чаще, чем пациенты в группе лучшей поддерживающей терапии, но скорость прогрессирования через 6 нед. была аналогичной. Общая выживаемость составила 12,7 мес. в группе ипилимумаба и 12,1 мес. в группе поддерживающей терапии. В группе ипилимумаба наилучшая общая частота иммунного ответа составила 1,8%, а в когорте лучшей поддерживающей терапии – 7,0%. 18 из 57 пациентов в группе ипилимумаба имели стабильное заболевание по сравнению с 23 из 57 пациентов в группе лучшей поддерживающей терапии. Побочные явления, связанные с лечением, имели место в 71,9% случаев ($n = 41$) у пациентов в группе ипилимумаба. Токсичность 3-й или 4-й степени наблюдалась у 13 из 41 пациента. Зуд, диарея, усталость и сыпь были наиболее распространенными побочными явлениями, связанными с лечением, в группе ипилимумаба и возникали у 31,6, 24,6, 22,8 и 17,5% пациентов соответственно, в то время как ладонно-подошвенный синдром и астения были наиболее распространенными в группе поддерживающей терапии. В группе ипилимумаба дерматозное поражение рук и кожная сыпь были наиболее распространенными

токсичностями 3-й и 4-й степени, в то время как ладонно-подошвенный синдром был наиболее распространенным в группе поддерживающей терапии. Десять пациентов прекратили прием ипилимумаба: 6 из-за побочных эффектов ЖКТ, 2 – из-за астении, 1 – из-за усталости и 1 – из-за острого гепатита, 4 пациента прекратили поддерживающую терапию на основе фторпиримидина. Ни в одной из этих групп не было случаев смерти, связанной с лечением [29].

В настоящее время проводится исследование Ib/II фазы MORPHEUS-GC (atezo (1200 mg IV q3w) + PEGPH20 (3 µg/kg IV on D1, 8, 15), анализирующее различные комбинации иммунотерапии по сравнению с контрольной группой для пациентов с нерезектабельным прогрессирующим или метастатическим раком желудка или желудочно-пищеводного перехода в первой линии или прогрессирующих на фоне химиотерапии первой линии (фторпиримидины + платина). Основными конечными точками будут безопасность и объективный ответ. Вторичными конечными точками будут общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, продолжительность ответа и скорость контроля заболевания [30].

Еще один интересный терапевтический подход – это комбинация ИТК с checkpoint-ингибиторами.

REGONIVO, EPOC1603. Открытое исследование Ib-фазы применения регорафениба с ниволумабом у пациентов с прогрессирующим раком желудка или толстой кишки. 50 пациентов (с раком желудка (n = 25) и колоректальным раком (n = 25)) были включены в исследование в период с января по октябрь 2018 г. Исследование позволяло включить в него пациентов и с другими типами рака, однако были включены в исследование только те, у кого был рак желудка или колоректальный рак из-за эффективности лечения этих типов опухолей. ECOG PS был равен 0 у 98% пациентов. Все пациенты ранее получали ≥ 2 линий химиотерапии, включая антиангиогенетические ингибиторы (96% пациентов). 7 пациентов (28%) с раком желудка ранее получали ингибиторы анти-PD-L/PD-L1, до начала исследования у всех было зарегистрировано прогрессирование заболевания. У 1 пациента с колоректальным раком была опухоль с высоким уровнем MSI, а остальные 49 пациентов были проверены на MSS или MMR. Среди пациентов с раком желудка (РЖ) 1 (4%) имел ВЭБ-позитивную опухоль, тогда как среди пациентов с колоректальным раком (КРР) 19 (76%) имели RAS «дикий» тип и 6 (24%) имели мутации RAS [31–33].

Объективный ответ наблюдался у 11 пациентов с РЖ и у 9 с КРР, в т. ч. у одного пациента с высоким показателем MSI-h при колоректальном раке. ЧОО составила 40% (во всей популяции пациентов, 44% – у пациентов с раком желудка и 36% – у пациентов с колоректальным раком).

После исключения одного пациента с заболеванием КРР и высоким уровнем MSI ЧОО составила 33,3% у пациентов с КРР MSS [33], 1 пациент с ВЭБ-положительным РЖ достиг ЧО. Кроме того, 3 из 7 пациентов с РЖ, получавших ранее анти PD-L-терапию, достигли объективного ответа. Объективный ответ был выше у пациентов с колоректаль-

ным раком, имевших метастазы в легкие, чем у тех, кто имел метастазы в печень. ЧОО составил 45,5% при приеме регорафениба 80 мг и 36% при приеме 120 мг. Среди 20 пациентов с объективным ответом лечение все еще продолжают 13 (РЖ (n = 6), КРР (n = 7)). ВБП во всей популяции составила 86%, и у большинства пациентов при стабилизации наблюдалась некоторая степень уменьшения опухоли. Медиана PFS составила 5,6 мес. при РЖ и 7,9 мес. при КРР. Одногодичная выживаемость без прогрессии составила 22,4% в когорте пациентов с РЖ и 41,8% в группе с КРР. Медиана ОВ составила 12,3 мес. при РЖ и КРР. Процентное соотношение одногодичной ОВ составило 55,3% РЖ и 68,0% КРР.

Объективный ответ 50,0% наблюдался при высокой мутационной нагрузке и 44,4% при низкой среди пациентов с раком желудка и 50,0% с высокой ТМБ и 35,3% с низкой ТМБ у пациентов с КРР. Медиана PFS составила 10,9 мес. при CPS > 1 и 2,9 мес. при CPS < 1 у пациентов с РЖ. Медиана PFS составила 3,6 мес. при высоком ТМБ и 7,8 мес. при низком ТМБ у пациентов с РЖ. Среди пациентов с КРР медиана PFC составила 6,0 мес. при CPS > 1. Медиана PFS составила 12,5 мес. при высоком ТМБ и 7,9 мес. при низком ТМБ у пациентов с КРР.

В этом исследовании анализ показал тенденцию к более длительному PFS в популяции PD-L1 CPS > 1, чем в популяции PD-L1-негативной, у пациентов с РЖ, что было аналогично результатам предыдущих исследований с пембролизумабом у пациентов с РЖ. Предыдущие исследования показали, что иммуносупрессивные клеточные маркеры, такие как FOXP3 или CSF1R, более высоко экспрессируются в положительной популяции PD-L1, чем в отрицательной популяции PD-L1; таким образом, эта комбинация с регорафенибом может быть более подходящей для PD-L1-положительной популяции на основе концепции таргетирования иммуносупрессивных клеток регорафенибом, хотя PDL-1-отрицательные популяции все еще демонстрировали объективные ответы. Следует отметить, что частота CPS > 10 существенно не отличалась от предыдущих испытаний РЖ [34, 35]. Между тем у ограниченного числа пациентов с КРР не было выявлено четкой связи между PD-L1 или ТМБ и исходами эффективности, и поэтому необходим дополнительный анализ для уточнения оптимальной популяции пациентов для этой комбинации. Ранее было высказано предположение, что более высокая доза регорафениба не превосходит более низкую дозу для модуляции иммунного микроокружения, поскольку высокая доза также снижает количество CD8-эффекторных клеток. Наши результаты также предполагают, что более низкая доза регорафениба (т. е. 80 мг) достаточна для сенсibilизации опухолей к ингибиторам иммунных контрольных точек, хотя дополнительный анализ биомаркеров с использованием биопсийных образцов до и после лечения для выяснения иммунологического эффекта этой комбинации все еще продолжается.

Хотя ингибирование VEGF и блокада PD-L1 были исследованы в нескольких клинических испытаниях, рандомизированные исследования в КРР не показали значитель-

ного улучшения ВБП или ОВ. Кроме того, регорафениб нацелен на путь VEGF, а также на другие молекулы, такие как CSF1R. Дополнительные анализы биомаркеров необходимы для идентификации молекул, играющих ключевую роль в модуляции иммунного микроокружения опухоли, чтобы повысить эффективность блокады PD-L1. Основным ограничением текущего исследования был небольшой размер выборки, которая включала отобранную популяцию в качестве исследования фазы I; таким образом, любой анализ эффективности носит предварительный характер. Следует отметить, что большинство пациентов имели очень хороший ECOG, несмотря на то, что они прошли несколько линий предыдущей химиотерапии, а это говорит о включении в исследование только избранной популяции. Хотя противоопухолевый ответ наблюдался у пациентов с KPP независимо от мутаций RAS, относительно небольшое число пациентов с мутациями RAS было еще одним ограничением. Комбинация регорафениба 80 мг плюс ниволумаб продемонстрировала управляемые профили безопасности и хорошую противоопухолевую активность у пациентов с РЖ и KPP.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы контрольных точек – это перспективная терапевтическая опция. Препараты, которые исследуются или одобрены при прогрессирующих злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта, включают антитела PD-1 ниволумаб и пембролизумаб, антитела PD-L1 авелумаб и ингибиторы CTLA-4 ипилимумаб и тремелиумаб.

Применение ниволумаба у пациентов с прогрессирующим раком желудка или пищеводно-желудочного перехода продемонстрировало выживаемость 27,3% и 11,6% через 12 мес., а затем 10,6% и 3,2% через 24 мес. соответственно.

Исследование KEYNOTE-061, сосредоточенное на применении пембролизумаба и паклитаксела у пациентов с прогрессирующим раком желудка, у которых развивалась резистентность после лечения платиной и фторпиримидином, показало, что пембролизумаб незначительно улучшал ОВ по сравнению с паклитакселом: 9,1 мес. против 8,3 мес. (в 3-й и последующих линиях) [36].

Неудовлетворительные результаты применения моноиммунотерапии при раке желудка делают комбинированную терапию особенно привлекательной. Большинство комбинированных стратегий, исследуемых при раке желудка, находятся на доклинической или ранней стадии клинических исследований, и лишь немногие из них вступили в III стадию. Понимание механизмов, лежащих в основе каждой терапевтической комбинации, а также тонкостей индивидуальных реакций необходимо для того, чтобы избежать комбинаций, которые могут нанести вред.

Таким образом, в терапии рака желудка и пищеводно-желудочного перехода наметились интересные подходы с использованием checkpoint-ингибиторов и их комбинаций с химиотерапией и ингибиторами тирозинкиназ. Комбинированные иммунотерапевтические модели ставят те же вопросы, что и традиционное лечение: какова идеальная популяция пациентов для каждой комбинации? Является ли требуемая комбинированная терапия последовательной или параллельной? Какие временные рамки и другие критерии могут быть использованы для непрерывного и комбинированного лечения? Какова связанная с этим безопасность и токсичность каждой комбинации? Ответы на все эти вопросы требуют сложной доказательной базы, основанной на зрелых теоретических разработках и фундаментальных медицинских исследованиях.



Поступила / Received 20.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2020
Принята в печать / Accepted 10.10.2020

Список литературы / References

- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(19):12293–12297. doi: 10.1073/pnas.192461099.
- Sanmamed M.F., Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell*. 2018;175(2):313–326. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.035.
- Strome S.E., Dong H., Tamura H., Voss S.G., Flies D.B., Tamada K. et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(19):6501–6505. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/63/19/6501>.
- Wagner A.D., Grothe W., Haerting J., Kleber C., Grothey A., Fleig W.E. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2903–2909. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0245.
- Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyerislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- Essadil I., Sair K., Lalya I., Abderrahim E., Khouchani M., Belbaraka R. Targeted Therapies in Metastatic Gastric Cancer: Challenges and Perspectives. *Chemotherapy: Open Access*. 2018;7(2). Available at: <https://www.longdom.org/open-access/targeted-therapies-in-metastatic-gastric-cancer-challenges-and-perspectives-2167-7700-1000260.pdf>.
- Buchbinder E.I., Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98–106. doi: 10.1097/COC.0000000000000239.
- Nagatsuma A.K., Aizawa M., Kuwata T., Doi T., Ohtsu A., Fujii H., Ochiai A. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2015;18(2):227–238. doi: 10.1007/s10120-014-0360-4.
- Fuchs C., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
- Bilgin B., Sendur M.A., Bülent Akinci M.B., Şener Dede D., Yalçın B. Targeting the PD-1 pathway: a new hope for gastrointestinal cancers. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):749–759. doi: 10.1080/03007995.2017.1279132.
- Wang D., Lin J., Yang X., Long J., Ba Y., Yang X. et al. Combination regimens with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors for gastrointestinal malignancies. *J Hemtol Oncol*. 2019;12(1):42. doi: 10.1186/s13045-019-0730-9.
- Ray K. Therapy: The ATTRACTION of nivolumab for gastric and gastro-oesophageal junction cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):690. doi: 10.1038/nrgastro.2017.157.
- Boku N., Ryu M.H., Kato K., Chung H.C., Minashi K., Lee K.-W. et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim

- results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol*. 2019;30(2):250–258. doi: 10.1093/annonc/mdy540.
14. Imazeki H., Kato K., Boku N. Nivolumab Treatment for the Patients with Gastric Cancer—Present and Future. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2019;46(10):1513–1523. (In Japan.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631132>.
 15. Kato K., Satoh T., Muro K., Yoshikawa T., Tamura T., Hamamoto Y. et al. A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2). *Gastric Cancer*. 2019;22(2):344–354. doi: 10.1007/s10120-018-0899-6.
 16. Chen L.T., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K., Chung H.C. et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer*. 2020;23(3):510–519. doi: 10.1007/s10120-019-01034-7.
 17. Smyth E.C., Moehler M. Late-line treatment in metastatic gastric cancer: today and tomorrow. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919867522. doi: 10.1177/1758835919867522.
 18. Zhao P., Li L., Jiang X., Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):54. doi: 10.1186/s13045-019-0738-1.
 19. Figueroa-Protiti L., Soto-Molinari R., Calderón-Osorno M., Mora J., Alpizar-Alpizar W. Gastric Cancer in the Era of Immune Checkpoint Blockade. *J Oncol*. 2019;2019:1079710. doi: 10.1155/2019/1079710.
 20. Ilson D.H. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):473–476. doi: 10.1097/MOG.0000000000000395.
 21. Muro K., Chung H.C., Shankaran V., Geva R., Catenacci D., Gupta S. et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncology*. 2016;17(6):717–726. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
 22. Eso Y., Shimizu T., Takeda H., Takai A., Marusawa H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol*. 2020;55(1):15–26. doi: 10.1007/s00535-019-01620-7.
 23. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
 24. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., Muro K., Satoh T., Machado M. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
 25. Kato K., Shah M.A., Enzinger P., Bannouna J., Shen L., Adenis A. et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol*. 2019;15(10):1057–1066. doi: 10.2217/fon-2018-0609.
 26. Herbst R.S., Arkenau H.T., Santana-Davila R., Calvo E., Paz-Ares L., Cassier P.A. et al. Ramucicrumab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVD): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(8):1109–1123. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30458-9.
 27. Bang Y.J., Kang Y.K., Catenacci D.V., Muro K., Fuchs C.S., Geva R. et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer*. 2019;22(4):828–837. doi: 10.1007/s10120-018-00909-5.
 28. Eso Y., Shimizu T., Takeda H., Takai A., Marusawa H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol*. 2020;55(1):15–26. doi: 10.1007/s00535-019-01620-7.
 29. Bang Y.J., Cho J.Y., Kim Y.H., Kim J.W., Di Bartolomeo M., Ajani J.A. et al. Efficacy of Sequential Ipilimumab Monotherapy versus Best Supportive Care for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5671–5678. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0025.
 30. Oh D.Y., Al-Batran S.E., Chung H.C., Hollebecque A., Iqbal S., Kim K.-P. et al. MORPHEUS: A phase Ib/II trial platform evaluating the safety and efficacy of multiple cancer immunotherapy (CIT) combinations in patients (pts) with gastric or pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(15S):4134. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4134.
 31. De Rosa S., Sahnane N., Tibiletti M.G., Magnoli F., Sessa F., Chiaravalli A.M. et al. EBV* and MSI Gastric Cancers Harbor High PD-L1/PD-1 Expression and High CD8* Intratumoral Lymphocytes. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):102. doi: 10.3390/cancers10040102.
 32. Fukuoka S., Hara H., Takahashi N., Kojima T., Kawazoe A., Asayama M. et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol*. 2020;38(18):2053–2061. doi: 10.1200/JCO.19.03296.
 33. Bouchez C., Kempf E., Tournigand C. MSI Metastatic solid tumors treatment and immunotherapies. *Bull Cancer*. 2019;106(2):143–150. (In French) doi: 10.1016/j.bulcan.2019.01.008.
 34. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P. et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2836–2844. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6212.
 35. Zayac A., Almhanna K. Esophageal, gastric cancer and immunotherapy: small steps in the right direction? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:9. doi: 10.211037/tgh.2019.09.05.
 36. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.J., Di Bartolomeo M., Mandalà M., Ryu M.H. et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123–133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.

Информация об авторах:

Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, клинический госпиталь «Мать и Дитя»; 450071, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной проезд, д. 4; e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Мельникова Ангелина Александровна, врач-онколог, амбулаторное отделение противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; e-mail: sitnikangela@gmail.com

Information about the authors:

Dina D. Sakaeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Medical Officer for Oncology, Clinical Hospital “Mother and Child”; 4, Lesnoy proezd, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450071, Russia; e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Angelina A. Melnikova, Oncologist, Ambulatory Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Avenue, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; e-mail: sitnikangela@gmail.com