

Иммунотерапия гепатоцеллюлярного рака:

НАЧАЛО И ПЕРСПЕКТИВЫ

М.А. КАЗАНЦЕВА, В.В. БРЕДЕР, К.К. ЛАКТИОНОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Казанцева Мария Александровна – к.м.н., младший научный сотрудник отделения химиотерапии № 1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-98-35; e-mail: Okruzhnovama@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии № 1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-34-43; e-mail: vbreder@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением химиотерапии № 1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-02-03; e-mail: lkoskos@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является значимой проблемой современной онкологии. До недавнего времени лекарственная терапия местно-распространенного и диссеминированного ГЦР была ограничена единственным препаратом – сорафенибом. Более глубокое понимание ключевых механизмов канцерогенеза и ускользания опухоли от иммунного ответа послужило основанием для изучения возможностей иммунотерапии в лечении злокачественных опухолей и ГЦР в частности. Первые клинические исследования показали, что иммунотерапия позволяет существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных местно-распространенным и метастатическим ГЦР при управляемом профиле токсичности. В настоящее время в качестве второй линии лечения после прогрессирования заболевания на терапии сорафенибом зарегистрировано уже 2 ингибитора контрольных точек иммунного ответа – анти-PD-1-препараты ниволумаб и пембролизумаб. Одновременное появление нескольких новых лекарственных препаратов определяет необходимость проведения клинических исследований по выявлению оптимальных сочетаний препаратов и последовательности их использования в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, ниволумаб, пембролизумаб

Для цитирования: Казанцева М.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Иммунотерапия гепатоцеллюлярного рака: начало и перспективы. *Медицинский совет.* 2019; 10: 15-21. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunotherapy for hepatocellular cancer:

BEGINNING AND FUTURE PERSPECTIVES

Maria A. KAZANTSEVA, Valery V. BREDER, Konstantin K. LAKTIONOV

Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Kazantseva Maria Alexandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Junior Researcher, Chemotherapy Department No. 1, Thoracoabdominal (Clinical Biotechnologies) Unit, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation. tel. +7 (499) 324 98 35, e-mail: Okruzhnovama@mail.ru

Breder Valery Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Chemotherapy Department No. 1, Thoracoabdominal (Clinical Biotechnologies) Unit, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation. tel. + 7 (499) 324-34-43; e-mail: vbreder@yandex.ru

Laktionov Konstantin Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med.), Deputy Clinical Director, Research Institute of Clinical Oncology, Chemotherapy Department No. 1, Thoracoabdominal (Clinical Biotechnologies) Unit, Federal State Budgetary Institution «Blokhin National Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation. tel. + 7 (499) 324-02-03; e-mail: lkoskos@mail.ru

ABSTRACT

Hepatocellular cancer (HCC) is a significant problem of modern Oncology. Until recently, sorafenib was the only drug in the treatment of locally advanced and metastatic HCC. Knowledge of the mechanisms of carcinogenesis and tumor escape from the immune

response is the basis for immunotherapy in the treatment of malignant tumors and HCC, in particular. Clinical trials have shown immunotherapy significantly improves the results of treatment of patients with locally advanced and metastatic HCC with controlled toxicity profile. Currently, nivolumab and pembrolizumab (checkpoint inhibitors) have been registered as the second line of treatment after progression on sorafenib. Clinical trials are needed to identify optimal combinations of drugs and sequences of their use in different clinical situations.

Keywords: hepatocellular cancer (HCC), immunotherapy, checkpoint inhibitors, nivolumab, pembrolizumab

For citing: Kazantseva M.A., Breder V.V., Laktionov K.K. Immunotherapy for hepatocellular cancer: beginning and future perspectives. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 10: 15-21. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21>.

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

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является третьей по частоте причиной онкологической смертности во всем мире и составляет около 85% случаев первичных опухолей печени [1, 2]. В течение длительного времени единственным вариантом лечения пациентов с местно-распространенным и диссеминированным ГЦР, достоверно увеличивающим выживаемость, являлся мультикиназный ингибитор – сорафениб. При этом в проведенных клинических исследованиях было продемонстрировано скромное преимущество терапии сорафенибом над плацебо. Так, медиана общей выживаемости (ОВ) в группе больных, получавших сорафениб, составила 10,7 мес. в сравнении с 7,9 мес. в группе плацебо. Разница во времени до прогрессирования в группах также составляла 2–3 мес. (5,5 мес. против с 2,8 мес. соответственно; $p < 0,01$; OR = 0,58; $p = 0,00000$) [3, 4].

Недостаточная эффективность стандартной терапии местно-распространенного и метастатического ГЦР, а также отсутствие лечебных опций при непереносимости сорафениба определяют необходимость поиска новых методов лечения, маркеров предсказания эффекта.

ИММУННЫЙ НАДЗОР И ГЦР

Гепатоцеллюлярная карцинома – злокачественная опухоль, как правило, возникающая на фоне хронического воспаления – гепатита различной этиологии (вирусной, алиментарно-метаболической, токсической), часто осложненного циррозом печени.

В последнее время активно обсуждаются иммунологические аспекты ТАХЭ и аблации. Один из возможных механизмов противоопухолевого эффекта интервенционного воздействия – иммунокомпетентная гибель опухолевой клетки [5]. Локальный некроз и гибель опухолевых клеток приводят к неспецифической (высвобождение большого количества «сигналов опасности» или т. н. damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs)) и специфической (выброс в кровь частей разрушенных опухолевых клеток как антигенов, что ведет к стимуляции

дендритных клеток и аутоиммунизации *in vivo* или вакцинации *in situ*) стимуляции локального и общего иммунного ответа [2, 6].

ГЦР, как и другие подтипы опухолей, характеризуется возможностью развития спонтанной регрессии, впервые описанной J.I. Huz et al. в 1972 г. Спонтанный регресс ГЦР чаще всего ассоциируется с опухолевой гипоксией или системной воспалительной реакцией, приводящей к активации иммунного ответа, направленного на опухолевые антигены. Опухолевая гипоксия является основой противоопухолевого ответа при эмболизации печеночной артерии, антиангиогенным механизмом действия сорафениба и эффективной антиген-презентацией. Определение этиологии спонтанной регрессии опухоли может позволить выявить новые эффективные методы лечения ГЦР [7].

Эффективность противоопухолевой терапии, прогноз онкологического заболевания в значительной степени определяются состоянием иммунной системы пациента. Постоянное взаимодействие между иммунной системой организма и развивающейся опухолью приводит к установлению динамического равновесия. Данное равновесие определяется балансом между популяцией эффекторных и регуляторных клеток.

Выраженность иммунного ответа зависит от баланса между стимулирующими и блокирующими сигналами, известными как контрольные точки иммунитета. Именно они активируются под воздействием опухоли, особенно в условиях хронического воспаления, и способствуют ускользанию опухоли от эффективного контроля иммунной системой. Рецепторы к антигену цитотоксичности Т-лимфоцитов (CTLA-4) и программируемой клеточной смерти (PD-1) – две наиболее изученные контрольные точки иммунитета.

Существование различных механизмов опухолевой иммуносупрессии приводит к развитию толерантности к опухолевым антигенам и способствует дальнейшему росту опухоли. Ключевая роль в обеспечении негативного контроля над иммунным противоопухолевым ответом принадлежит регуляторным Т-клеткам (Трег). В проведенных клинических исследованиях был зарегистрирован повышенный уровень Трег как в опухолевой ткани, так и

в периферической крови пациентов, что коррелировало с прогрессированием и неблагоприятным прогнозом ГЦР. Следует отметить, что Трег встречаются при многих вариантах злокачественных опухолей, однако при ГЦР Трег в большей степени представлены CD4⁺ CD69⁺ Т-клетками, нежели обычными CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Трег. Данный подтип Трег не экспрессируют на своей мембране CD25 или Foxp3, однако отмечен повышенный уровень экспрессии mTGF-β1, PD-1, CTLA-4 [8–10].

Существенным фактором как для терапии, так и для течения ГЦР является наличие фоновой патологии. Проведенные исследования продемонстрировали, что вирусный гепатит, так же как и опухолевые клетки, индуцирует формирование иммуносупрессивной микросреды, подавляющей активность эффекторных клеток. Так, при наличии хронического вирусного гепатита С наблюдается истощение CD4⁺ Т-лимфоцитов, в то время как хронический вирусный гепатит В ассоциируется с развитием специфической дисфункции CD8⁺ Т-клеток [11, 12].

Все вышеперечисленное послужило основанием для изучения иммунотерапии в качестве возможной опции лечения распространенного и метастатического ГЦР.

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОТЕРАПИИ ГЦР

Тремелиумаб (CP-675,206) – полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), блокирующее цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4). Ингибирование CTLA-4 приводит к повышению активации и пролиферации Т-клеток [13].

Эффективность и переносимость тремелиумаба у пациентов с ГЦР впервые были оценены в пилотном исследовании II фазы В. Sangro et al. Все больные, включенные в исследование (N = 21 пациент, BCLC С стадию имели 57,1%), ранее получали стандартную терапию по поводу ГЦР и характеризовались наличием хронического вирусного гепатита С. Функциональное состояние печени оценивалось по шкале Child-Pughscore и соответствовало CP А в 57,1%, В – в 42,9% случаев. Терапия тремелиумабом проводилась в режиме 15 мг/кг в/в каждые 90 дней до прогрессирования заболевания / развития непереносимой токсичности, 4 цикла максимально. Токсичность и противовирусная активность препарата были оценены у 20 пациентов, противоопухолевая эффективность – у 17. Контроль над болезнью был достигнут у 76,4%, при этом частичный эффект лечения составил 17,6%. В исследовании был также продемонстрирован и противовирусный эффект тремелиумаба: у значимого числа пациентов отмечалось снижение вирусной нагрузки гепатита С, кратковременный полный вирусный ответ – в 17,6% случаев. При оценке отдаленных результатов лечения медиана ОВ составила 8,2 мес. (95% CI: 4,64–21,34), выживаемости до прогрессирования (ВБП) – 6,5 мес. (95% CI: 3,95–9,14). Основными видами токсичности были гепатотоксичность (повышение АЛТ 3–4-й ст. у 25,0%, АСТ 3–4-й ст. у 45 % пациентов), диарея 3–4-й ст. (у 5%), кожная сыпь 3–4-й ст. (у 5%), нейтропения 3–4-й ст. (у 5%). Развитие билирубинемии

3–4-й ст. отмечалось у 10% больных, тромбоцитопении 3–4-й ст. – у 5%, энцефалопатии 3–4-й ст. – у 15%, острой почечной недостаточности 3–4-й ст. – у 10%, что, вероятно, было обусловлено циррозом печени. Досрочное прекращение лечения потребовалось 35,0% больных [14].

В проведенном исследовании была продемонстрирована противоопухолевая и противовирусная эффективность тремелиумаба в популяции пациентов с ГЦР, ранее получавших стандартную терапию, при приемлемом профиле токсичности.

На ASCO в 2016 г. были представлены результаты клинического исследования I/II фазы CheckMate 040 по изучению другого ингибитора контрольных точек иммунного ответа – анти-PD-1 – моноклонального антитела в терапии ГЦР. В общей сложности в исследование было включено 262 пациента: 48 – в группу с эскалацией дозы ниволумаба с 0,1 мг/кг до 10 мг/кг и 214 – в группу с экспансией дозы ниволумаба 3 мг / кг каждые 2 нед.

В I фазе исследования частота развития связанных с исследуемым препаратом нежелательных явлений (НЯ) любой степени составила 79%, при этом 3–4-й ст. – 25%. Основными проявлениями токсичности являлись кожный зуд, сыпь и повышение уровня АСТ, АЛТ, липазы и амилазы. Досрочное прекращение лечения, связанное с НЯ, потребовалось 50% пациентов. Связанных с лечением смертей зарегистрировано не было. Максимальная переносимая доза ниволумаба не достигнута. При оценке профиля токсичности ниволумаба было выявлено, что частота развития таких НЯ, как повышение уровня АСТ, АЛТ, липазы или амилазы, была выше именно в группе больных с ГЦР по сравнению с другими вариантами злокачественных опухолей. Одним из возможных объяснений данного явления может быть то, что в исследование были включены пациенты с хроническими вирусными гепатитами: 10 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, 15 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В.

Контроль над болезнью был получен у 58% (95% CI: 43–72) пациентов: полная клиническая регрессия опухоли – у 6,25%, частичная – у 8,33%. Медиана длительности ответа составила 17 мес. (95% CI: 6–24). Медиана ОВ больных распространенным ГЦР достигла 15 мес. (95% CI: 9,6–20,2), при этом ОВ в группах больных, получавших и не получавших ранее сорафениб, была сопоставима: 15,0 (95% CI: 5,0–18,9) и 14,1 (95% CI: 3,2–28,6) мес. соответственно.

Обнадеживающие результаты I фазы клинического исследования CheckMate 040 послужили основанием для дальнейшего изучения ниволумаба в терапии ГЦР.

Во II фазу клинического исследования CheckMate 040 было включено 214 пациентов с распространенным ГЦР. Всем больным проводилась терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. Объективный эффект лечения в I и II фазе клинического исследования был сопоставим и составил 16,2% и 18,6% соответственно. Медиана длительности эффекта лечения во II фазе исследования пока не достигнута. Противоопухолевый ответ на проводимую

иммунотерапию был зарегистрирован во всех подгруппах больных независимо от этиологии ГЦР. Контроль над болезнью был достигнут в группе больных без вирусных гепатитов, ранее не получавших и получавших терапию сорафенибом, – у 75% и 61% пациентов соответственно. В группе пациентов, инфицированных вирусом гепатита В или С, контроль над болезнью составил 55% и 66% соответственно.

При анализе полученных результатов не было отмечено корреляции между этиологией ГЦР и выживаемостью больных: 9-месячная выживаемость в группе гепатит С-ассоциированных больных составила 81%, гепатит В-ассоциированных – 70% и в группе без вирусных гепатитов – 72,5%.

Интересные результаты были получены при оценке ОВ в зависимости от выраженности клинического ответа на фоне иммунотерапии. Наилучшая выживаемость больных наблюдалась в случае достижения объективного эффекта лечения – медиана ОВ достигнута не была. В то же время медиана выживаемости больных при стабилизации заболевания составляла 16,7 (13,8–20,2) мес., что значительно отличалось от выживаемости при прогрессировании – 8,9 (7,3–13,4) мес.

В клиническом исследовании также не было показано зависимости между предшествующей терапией сорафенибом и отдаленными результатами лечения. Так, медиана ОВ в группе больных, ранее получавших сорафениб, составила 15,0 (5,0–18,9) мес. в сравнении с 14,1 (3,2–28,6) мес. в группе пациентов без предшествующей терапии таргетным препаратом.

В данной работе была оценена возможная взаимосвязь между уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли как потенциальным биомаркером эффективности ниволумаба и достигнутым клиническим эффектом лечения. В анализ было включено 174 пациента, при этом уровень мембранной экспрессии PD-L1 \geq 1% опухолевых клеток наблюдался у 20% больных. Объективный ответ был достигнут у 26% (9/34) пациентов в группе больных с уровнем экспрессии PD-L1 \geq 1% (95% ДИ 13–44) и у 19% (26/140) пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 \leq 1% (95% ДИ 13–26). Таким образом, эффект лечения ниволумабом не зависел от уровня экспрессии PD-L1.

Профиль токсичности ниволумаба у пациентов во II фазе клинического исследования был сравним с I фазой. НЯ 3–4-й ст., связанные с исследуемым препаратом, наблюдались у 19% пациентов, серьезные – у 4%. При этом частота развития НЯ в группах больных с наличием и отсутствием вирусного гепатита была сопоставима. Прекращение лечения потребовалось 11% пациентов, связанных с терапией смертей зарегистрировано не было [15].

По результатам клинического исследования CheckMate 040 ниволумаб одобрен к применению у больных с ГЦР, рефрактерных или не переносящих сорафениб (FDA – 22 сентября 2017 г., РФ – август 2018 г.).

Эффективность анти-PD-1-иммунотерапии при распространенном ГЦР была подтверждена в другом открытом многоцентровом клиническом исследовании II

фазы – KEYNOTE-224. Все пациенты, включенные в исследование, характеризовались рентгенологически подтвержденным прогрессирующим заболеванием на фоне терапии сорафенибом, ECOG-0-1, функциональным состоянием печени по СР, класс А.

Предварительный анализ полученных результатов показал высокую противоопухолевую эффективность пембролизумаба (в дозе 200 мг каждые 3 нед. в течение 2 лет) в терапии распространенного ГЦР во 2-й линии лечения при приемлемом профиле токсичности. В группе из 104 пациентов, получавших иммунотерапию, контроль над болезнью был достигнут у 61,5% больных. Объективный эффект лечения зарегистрирован у 16,4% пациентов: полный эффект – у 1,0% (1/104), частичный – у 15,4% (16/104); стабилизация заболевания – у 45,2% (47/104) пациентов. Медиана времени до реализации эффекта лечения составила 2,1 (диапазон 1,8–4,8) мес. В данном исследовании, так же как и в ранее проведенных, не было продемонстрировано наличие взаимосвязи между этиологией ГЦР и эффективностью иммунотерапии.

При медиане наблюдения 8,4 мес. (от 0,4 до 13,6) медиана ВБП составила 4,8 мес. (95% ДИ от 3,4 до 6,6), а медиана ОВ – 9,4 мес. (не достигнута).

При оценке переносимости и токсичности пембролизумаба НЯ, связанные с исследуемым препаратом, были отмечены у 73,1% пациентов. Основными видами токсичности были: астения (21,2%), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (12,5%). НЯ 3–5-й степени были зарегистрированы у 25% пациентов, включая 1 смерть от язвенного эзофагита. Случаев реактивации вирусных гепатитов В или С отмечено не было, однако у 2,9% больных имело место развитие иммуноопосредованного гепатита [16].

По результатам данного клинического исследования пембролизумаб одобрен к применению у больных ГЦР, рефрактерных или не переносящих сорафениб (FDA – ноябрь 2018 г.).

ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ В ГЦР

В настоящее время ингибиторы контрольных точек иммунного ответа активно изучаются как в монотерапии, так и в комбинациях в качестве возможной опции лечения пациентов с ГЦР (табл.) [17, 18].

Предварительные результаты исследований I–II фазы (N = 191) (NCT01693562) продемонстрировали активность другого анти-PD-L1 – моноклонального антитела в терапии распространенного ГЦР. Применение дурвалумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. во 2-й линии лечения позволило добиться контроля над болезнью у 33,3% пациентов, при этом частичный эффект лечения наблюдался у 10,3%. Медиана ВБП составила 2,7 мес., медиана ОВ – 13,2 мес. НЯ, связанные с лечением, были отмечены у 80,0% пациентов. Наиболее частыми осложнениями терапии были утомляемость (27,5%), кожный зуд (25,0%) и повышение уровня печеночных ферментов (22,5%). Серьезные НЯ были зарегистрированы у 20,0% пациен-

- **Таблица.** Активные клинические исследования по изучению иммунотерапии как опции лечения ГЦР
- **Table.** Active clinical studies of immunotherapy as an option for HCC treatment

Режим лечения	Планируемое количество больных	Линия терапии
Ниволумаб (анти –PD-1) vs Сорафениб (NCT02576509)	726	1-я
Ниволумаб (анти –PD-1) + Ипилимуаб (анти–CTLA-4) (NCT01658878)	620	1-я
Дурвалумаб (анти –PD-L1) + Рамуцирумаб (анти - VEGFR2)(NCT02572687)	114	≥2
Пембролизумаб (анти –PD-1) + Ленватиниб (TKI) vs Сорафениб (NCT03006926)	30	1-я
Дурвалумаб (анти –PD-L1) + Трелелимумаб (анти –CTLA-4) vs Сорафениб (NCT03006926)	1200	1-я
Атезолизумаб (анти –PD-L1) + Бевацизумаб (NCT02715531)	26	1-я
Атезолизумаб (анти –PD-L1) + Бевацизумаб (NCT03434379)	480	1-я
Пембролизумаб (анти PD-1) vs плацебо (NCT02702401)	408	2-я
Дурвалумаб (анти PD-L1) + Трелелимумаб (анти CTLA-4) (NCT02519348)	144	2-я

Анти PD-1 (programmed death 1) – ингибитор рецептора программируемой смерти клеток; антиPD-L1 (programmed death-ligand 1) – ингибитор лиганда программируемой смерти клеток; анти VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) - ингибитор фактора роста эндотелия сосудов; TKI (tyrosinekinase inhibitor) – ингибитор тирозинкиназы; анти CTLA-4 (thecytotoxicT-lymphocyte–associate dantigen 4) – ингибитор цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного антигена 4.

тов, при этом повышение уровня АСТ – у 7,5%, АЛТ – у 5,0%. Досрочное прекращение терапии дурвалумабом не потребовалось ни одному больному [19].

Проведенные клинические исследования I–II фазы показали достижение более выраженного противоопухолевого эффекта в случае назначения комбинации дурвалумаба и трелелимумаба в сравнении с применением каждого из препаратов в отдельности. Эффективность и безопасность совместного применения данной комбинации иммунотерапии изучены в клиническом исследовании NCT02519348. В анализ было включено 40 пациентов с нерезектабельным ГЦР. В качестве 1-й линии терапии всем больным проводилось 4 цикла комбинированной иммунотерапии с последующей поддерживающей терапией дурвалумабом. Согласно промежуточным данным, объективный эффект лечения составил 20% при условии, что 70% пациентов ранее получали системную терапию. При оценке безопасности применения комбинации анти-CTLA-4 и анти-PD-L1-антител NY 1-й ст. были зарегистрированы у 60% больных, 2–3-й ст. – у 20%. Прекращение лечение в связи с токсичностью терапии потребовалось 7,5% пациентов. При оценке профиля безопасности комбинации препаратов новых NY выявлено не было, при этом наиболее часто встречались астения (20%), увеличение уровня АЛТ (18%), кожный зуд (18%) и увеличение уровня АСТ (15%) [20].

ГЦР является хорошо васкуляризированной опухолью, в патогенезе которой участвуют несколько факторов ангиогенеза. В работах Voige et al. [21], Frenette et al. [22] было показано, что повышенный уровень VEGF является неблагоприятным фактором прогноза ГЦР и коррелирует со способностью опухоли к метастазированию и инвазии. Кроме того, VEGF играет важную роль в развитии и сохранении иммуносупрессивного микроокружения опухоли. В исследовании Motz et al. [23] было установлено, что VEGF-A путем активации экспрессии FasL на клетках

эндотелия приводит к гибели эффекторных CD8⁺Т-лимфоцитов и не влияет на Т-регуляторные лимфоциты. Применение VEGF-A-ингибиторов вызывает снижение уровня экспрессии FasL на клетках эндотелия опухоли и миграцию в опухоль зависимых от FasL CD8⁺FoxP3⁺ Т-лимфоцитов, тем самым активируя CD8-зависимый противоопухолевый иммунный ответ. Кроме того, бевацизумаб обладает способностью к восстановлению и/или поддержанию антиген-презентирующей функции дендритных клеток, что сопровождается усилением миграции Т-лимфоцитов в опухолевую ткань [24, 25]. В ряде публикаций было показано, что анти-VEGF терапия также может снизить концентрацию супрессорных клеток миелоидного ряда, уменьшить продукцию супрессорных цитокинов [26, 27].

Таким образом, все вышесказанное является теоретическим обоснованием изучения совместного применения VEGF/PD-L1 ингибиторов в терапии ГЦР.

На ASCO 2018 г. были представлены предварительные результаты клинического исследования I фазы NCT02715531 по изучению эффективности и безопасности комбинации бевацизумаба (15 мг/кг каждые 3 нед.) и атезолизумаба (1200 мг каждые 3 нед.) в качестве 1-й линии терапии пациентов с местно-распространенным или метастатическим ГЦР. Назначение комбинации препаратов позволило добиться терапевтического эффекта у 65% (15/23) пациентов. При этом противоопухолевый ответ на проводимое лечение был зарегистрирован во всех анализируемых подгруппах независимо от этиологии заболевания, региона, исходного уровня альфа-фетопротеина и распространенности ГЦР. При медиане наблюдения 10,3 мес. ни медиана ВБП, ни медиана ОВ достигнуты не были. При оценке безопасности и переносимости одновременного применения анти-PD-L1-моноклонального антитела и антиангиогенного препарата NY 3–4-й ст., связанные с лечением, были зарегистрированы у 28%

пациентов (12/43), случаев токсичности 5-й ст. отмечено не было. НЯ соответствовали установленному профилю безопасности для каждого исследуемого препарата в отдельности [28].

Таким образом, комбинация атезолизумаба и бевацизумаба продемонстрировала высокую противоопухолевую эффективность в 1-й линии терапии распространенного и метастатического ГЦР при приемлемом профиле НЯ. Уже начато клиническое исследование III фазы (NCT03434379) в 1-й линии лечения ГЦР.

В настоящее время активно изучается совместное применение анти-PD-1- моноклонального антитела с мультикиназным ингибитором ленватинибом в терапии ГЦР. Эффективность и безопасность применения комбинации пембролизумаба (200 мг каждые 3 нед.) и ленватиниба (12 мг/сут при массе > 60 кг или 8 мг/сут при массе <60 кг ежедневно) оценены в клиническом исследовании I фазы NCT03006926. Контроль над болезнью был зарегистрирован у 96,2% пациентов: стабилизация заболевания – у 57,7% (15/26) пациентов, частичный эффект лечения – у 38,5% (10/26). Медиана ВБП составила 9,69 мес.

Основными видами токсичности были: гипертензия (53,3%), диарея (43,3%), тошнота (40,0%), повышение уровня АСТ (26,7%), повышение уровня АЛТ (16,7%). НЯ 3–5-й ст. были зарегистрированы у 69,2% (18/26) пациентов. Досрочное прекращение применения исследуемых препаратов потребовалось у 20,8% пациентов. Результаты клинического исследования NCT03006926 послужили основанием для повышенного интереса к комбинации пембролизумаб + ленватиниб и ее дальнейшего изучения [29]. В перспективе – клиническое исследование эффективности пембролизумаба в комбинации с ленватинибом в сравнении с сорафенибом.

Планируются клинические исследования по изучению эффективности и переносимости противоопухолевой иммунотерапии в комбинации с локальными методами лечения ГЦР – химиоэмболизацией (NCT01853618), аблацией.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ

Ингибиторы контрольных точек совершили революцию в лечении многих злокачественных опухолей. Данная группа препаратов характеризуется иммуноассоциированным профилем НЯ, в т. ч. гепатотоксичностью. По результатам анализа E. DeMartin et al. (N = 536 пациентов), частота развития гепатита \geq 3-й ст. на фоне анти-PD-1/PD-L1 или CTLA-4-терапии составила 3,5 % (19/536). При этом в 0,5% случаев развитие данного НЯ было связано с вирусным гепатитом E и метастатическим поражением печени. Медиана времени от начала иммунотерапии до развития гепатотоксичности > 3-й ст. составила 5 нед. (1–49), 3 курса лечения (1–36).

В работе было показано наличие взаимосвязи между вариантом проводимой иммунотерапии и медианой времени до развития печеночной токсичности. Так, медиана

времени до развития гепатотоксичности \geq 3-й ст. на фоне терапии анти-PD-1 / PD-L1- ингибиторами составила 14 нед. (2–49) по сравнению с 3 нед. (1–7) при анти-CTLA-4-терапии в монотерапии или в сочетании с анти-PD-1-ингибиторами ($p = 0,019$).

Всем пациентам, включенным в анализ, была выполнена биопсия печени с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием образцов ткани. При гистологическом исследовании в случае проведения анти-CTLA-4-иммунотерапии острое повреждение печени было представлено гранулематозным гепатитом, в то время как при анти-PD-1 / PD-L1-терапии – долевым гепатитом.


Терапия гепатотоксичности проводилась с учетом степени выраженности НЯ и гистологического типа поражения печени. Терапия кортикостероидами в дозе 0,5–1 мг/кг/сут перорально потребовалась 43,8% больных; 0,2 мг/кг/сут – 12,5% и только в 1 случае было показано назначение терапии кортикостероидами в дозе 2,5 мг/кг/сут с последующим назначением иммунодепрессанта. У 37,5% пациентов наблюдалось спонтанное восстановление функции печени. Согласно международным рекомендациям, в случае развития гепатотоксичности \geq 2-й ст. начальная доза преднизолона составляет 1–2 мг/кг/сут, в то время как в работе была продемонстрирована эффективность кортикостероидов в более низких дозах. Таким образом, данное исследование показало необходимость выполнения биопсии печени при обоснованном подозрении на развитие иммуноопосредованной реакции (выявлении лабораторных признаков цитолитического синдрома, повышения уровня билирубина) в процессе иммунотерапии для определения дальнейшей тактики лечения осложнения и отказа от ненужного назначения системной терапии кортикостероидами [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические исследования показали, что иммунотерапия позволяет существенно увеличить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с местно-распространенным и метастатическим ГЦР при управляемом профиле токсичности. В настоящее время в качестве 2-й линии лечения после прогрессирования на терапии сорафенибом зарегистрировано уже 2 препарата: ниволумаб, одобренный также в России, и пембролизумаб. Однако возникает потребность в выявлении возможных маркеров – предикторов эффективности иммунотерапии, что позволит определить подгруппы больных, в которых выгода от назначения иммунотерапии будет наибольшей. Так, например, в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании RESORCE было показано достоверное увеличение выживаемости на терапии регографенибом в селективной подгруппе больных ГЦР, рефрактерных к сорафенибу [31]. При этом медиана выживаемости у больных группы последовательного активного лечения «сорафениб-регографениб» (26 мес.) достоверно больше, чем в группе «сорафениб-плацебо» (19 мес.) [32].

В настоящее время целый ряд клиник в РФ участвуют в нескольких клинических исследованиях по применению иммунотерапии в различных сочетаниях в 1-й линии лечения ГЦР. На очереди – клинические исследования иммунотерапии с ТАХЭ и в периоперационном периоде. Сегодня очевидно, что иммунотерапия имеет благоприятный профиль токсичности у больных ГЦР и, видимо, не увеличивает вероятности (ре)активации хро-

нических вирусных гепатитов и нарушения функции печени.

Одновременное появление нескольких групп эффективных при ГЦР лекарственных препаратов с различным механизмом действия предполагает проведение новых клинических исследований по выявлению оптимальных сочетаний препаратов и последовательности их использования в различных клинических ситуациях. 

Поступила/Received 20.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
- Altekruse S.F., McGlynn K.A., Reichman M.E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol.* 2009;27:1485-91.
- Cheng A.-L. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet. Oncol. Elsevier.* 2009;10(1):25-34.
- Llovet J.J.M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008;359(4):378-390.
- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
- Li F.J., Zhang Y., Jin G.X., Yao L., Wu E.Q. Expression of LAG-3 is coincident with the impaired effector function of HBV-specific CD8(+) T cell in HCC patients. *Immunol Lett.* 2013;150:116-22.
- Huz J.L., Melis M., Sarpel U. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is most often associated with tumor hypoxia or a systemic inflammatory response. *HPB (Oxford).* 2012;14:500-5.
- Gao Q., Qiu S.J., Fan J., Zhou J., Wang X.Y., Xiao Y.S. et al. Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection. *J Clin Oncol.* 2007;25:2586-93.
- Han Y., Yang Y., Chen Z., Jiang Z., Gu Y., Liu Y. et al. Human hepatocellular carcinoma-infiltrating CD4+CD69+Foxp3- regulatory T cell suppresses T cell response via membrane-bound TGF- β 1. *J Mol Med (Berl).* 2014;92:539-50.
- Ormandy L.A., Hillemann T., Wedemeyer H., Manns M.P., Greten T.F., Korangy F. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 2005;65:2457-64.
- Barathan M., Gopal K., Mohamed R., Ellegard R., Saeidi A., Vadivelu J. et al. Chronic hepatitis C virus infection triggers spontaneous differential expression of biosignatures associated with T cell exhaustion and apoptosis signaling in peripheral blood mononucleocytes. *Apoptosis.* 2015;20:466-80.
- Li F.J., Zhang Y., Jin G.X., Yao L., Wu E.Q. Expression of LAG-3 is coincident with the impaired effector function of HBV-specific CD8(+) T cell in HCC patients. *Immunol Lett.* 2013;150:116-22.
- Pfizer Announces Discontinuation of Phase III Clinical Trial for Patients with Advanced Melanoma. Pfizer.com. 1 April 2008. Retrieved 5 December 2015.
- Sangro B., Gomez-Martin C., de la Mata M., Inarrairaegui M., Garralda E., Barrera P. et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59:81-8.
- El-Koueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Welling III T.H., Yeo W. et al. Phase 1/2 safety and antitumor activity of Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: interim analysis of the Checkmate-040 dose escalation study. In: Proceedings of the 52th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2016 June 4-8; Chicago. ASCO 2016. Abstract no 4012.
- Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattani S., Ogasawara S., Palmer D. et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:940-52.
- <https://clinicaltrials.gov>.
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial>.
- Wainberg Z.A., Segal N.H., Jaeger D. et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl; abstr 4071).
- Kelley R.K., Abou-Alfa Gh.K., Bendell J.C., Kim T.-Y. et al. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I safety and efficacy analyses. *Clin Oncol.* 2017;35(suppl;abstr 4071-4073).
- Boige V., Malka D., Bourredjem A. et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2012;17:1063-72.
- Frenette C. Current status of bevacizumab for advanced hepatocellular carcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2012;1:13.
- Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P. et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med.* 2014;20:607-17.
- Oelkrug C., Ramage J.M. Enhancement of T cell recruitment and infiltration into tumors. *Clin Exp Immunol.* 2014;178:1-8.
- Wainberg Z.A., Segal N.H., Jaeger D. et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2017;35 (suppl; abstr 4071).
- Roland C.L., Lynn K.D., Toombs J.E. et al. Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. *PLoS ONE.* 2009;4:e7669.
- Voron T., Colussi O., Marcheteau E. et al. VEGFA modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med.* 2015;212:139-48.
- Wallin J.J., Bendell J.C., Funke R. et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antitumor T cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Comm.* 2016;7:1-8.
- Ikeda M., Sung M.W., Kudo M., Kobayashi M., Baron A.D., Finn R.S. et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl; abstr 4076).
- De Martin E., Michot J.-M., Papouin B., Champiat S., Mateus C., Lambotte O. et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol.* 2018;68:1181-1190.
- Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:56-66.
- Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.-H., Bodoky G., Pracht M. et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase 3 RESORCE trial. *Journal of Hepatology.* 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>.