

Содержание

Предисловие	7
Авторы	9
Сокращения	11
Глава 1. Профилактика меланомы <i>Б. Саммерер, С. Канг, Т. Вонг</i>	13
Глава 2. Эволюция системы стадирования меланомы <i>Р. Шарма, Г. Болч, Ч. Болч</i>	31
Глава 3. Редкие варианты меланомы кожи <i>Р. Барнхилл, Г. Сарантопулос, К. Гунта</i>	49
Глава 4. Тактика в отношении регионарных лимфоузлов при меланоме кожи <i>И. Хазарас, Дж. Ланге</i>	83
Глава 5. Адьювантная терапия <i>Т. Гангадар, Л. Шухтер</i>	93
Глава 6. Ингибиторы протеинкиназы B-Raf <i>Дж. Хардинг, П. Чапман</i>	107
Глава 7. Новые мишени в лечении меланомы <i>Я. Чае, С. Патель, К. Ким</i>	123
Глава 8. Ипилимумаб <i>С. О'Дэй</i>	141
Глава 9. Адоптивная иммунотерапия при метастатической меланоме <i>К. Хессман, Э. Стюарт, А. Миллер, Дж. Янг, С. Розенберг</i>	157
Глава 10. Иммунотерапия при диссеминированной меланоме <i>К. Конлон</i>	175
Глава 11. Современный подход к лечению диссеминированной меланомы <i>Р. Амария, Р. Гонсалес</i>	213
Международные и торговые названия лекарственных средств	233
Предметный указатель	238

■ ВВЕДЕНИЕ

Открытие CTLA-4, признание его одной из важнейших мишеней для иммунотерапии и разработка нового противоопухолевого препарата, ипилимумаба, являют собой захватывающую историю. Ипилимумаб, гуманизированные моноклональные антитела к CTLA-4, в марте 2011 г. одобрен FDA для лечения метастатической меланомы. Успех ипилимумаба вдохнул в иммуноонкологию новую жизнь, а его применение уже не ограничивается только меланомой. Идут клинические исследования, посвященные ипилимумабу при целом ряде солидных опухолей.

■ CTLA-4 В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

CTLA-4 — рецептор Т-лимфоцитов, который является природным ингибитором иммунного ответа. Он играет ключевую роль как в регуляции Т-клеточного иммунного ответа, так и в поддержании иммунологической толерантности, предотвращая аутоиммунные заболевания. CTLA-4 участвует в ослаблении противоопухолевого иммунитета при образовании и росте опухолей [1, 2]. Он содержится на поверхности активированных Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. CTLA-4 связывается с молекулами CD80 на поверхности антигенпрезентирующих клеток, что подавляет активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов [3].

■ АКТИВАЦИЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ И ЕЕ ПОДАВЛЕНИЕ

Активация Т-лимфоцитов представляет собой многоступенчатый процесс. Первая стадия — связывание ан-

тигенов HLA на поверхности антигенпрезентирующих клеток с рецепторами Т-лимфоцитов. Это необходимое, но не достаточное условие активации. Требуется костимуляция рецепторов CD28 на поверхности Т-лимфоцитов молекулами CD80, находящимися на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Это приводит к активации и пролиферации Т-лимфоцитов и высвобождению цитокинов, запускающих специфический иммунный ответ.

Через 48–72 ч после активации Т-лимфоцита CTLA-4 перемещается из его цитоплазмы на мембрану и связывается с CD80 с более высокой, чем CD28, аффинностью, подавляя процесс активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Инактивированные Т-лимфоциты превращаются в клетки памяти до следующего контакта с антигеном. Таким образом, функция переключения Т-лимфоцитов точно сбалансирована, с тем чтобы уничтожать чужеродные антигены, в то же время не вызывая аутоиммунного ответа (рис. 8.1) [1].

■ ИПИЛИМУМАБ: АНТИТЕЛА К CTLA-4

Ипилимумаб — это гуманизированные моноклональные комплементсвязывающие антитела IgG1 к CTLA-4. В отличие от цитокинов, опосредованно участвующих в активации иммунной системы, ипилимумаб непосредственно воздействует на Т-лимфоциты. Подавление активности CTLA-4 ведет к направленной активации и пролиферации Т-лимфоцитов, что усиливает их активность в отношении опухолевых клеток и удлиняет срок этой активности [4, 5].

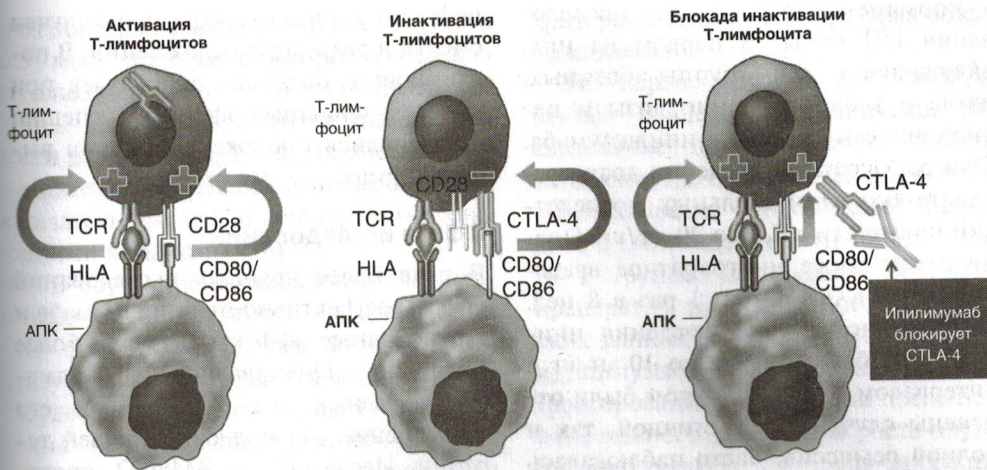


Рисунок 8.1. Механизм действия ипилимумаба. АПК — антигенпрезентирующая клетка, ТСR — рецепторы Т-лимфоцитов. O'Day S, et al. ASCO Annual Meeting; June 4–8, 2010; Chicago, IL.

Доклинические данные

Противоопухолевый эффект блокады CTLA-4 показан на различных опухолях у мышей [6, 7]. Подавление активности CTLA-4 приводило к выраженному противоопухолевому иммунному ответу и отторжению опухолей. Важно подчеркнуть, что ингибирование CTLA-4 подавляет рост опухолей самых разных типов. Иммунный ответ при ингибировании CTLA-4 у мышей вызывал пролиферацию Т-лимфоцитов и увеличение количества эффекторных Т-лимфоцитов по отношению к регуляторным. Эффекторные Т-лимфоциты являются основной мишенью при ингибировании CTLA-4. У мышей, лишенных гена, кодирующего CTLA-4, развивается резко выраженный лимфоцитоз и лимфоцитарная инфильтрация внутренних органов с последующей гибелью. Иммунитет к повторному введению опухолевых клеток указывает на наличие Т-лимфоцитов памяти [8].

I/II фаза исследований

В 1999 г. компания «Медарекс» разработала первые гуманизированные моноклональные антитела к CTLA-4, и в 2000 г. были начаты клинические исследования. Ранние исследования I/II фазы, посвященные ипилимумабу, проводились в 2000–2004 гг. Национальным институтом рака и другими центрами, занимающимися лечением меланомы. В этих исследованиях оценивались схемы как с однократным, так и с многократным введением препарата. Изучались также сочетания ипилимумаба с вакциной на основе гликопротеида gp100, ИЛ-2 в высоких дозах и дакарбазином. Дозы ипилимумаба при монотерапии составляли от 0,1 до 20 мг/кг. При многократном введении препарата в сочетании с вакциной и высокими дозами ИЛ-2 безопасной была доза 3 мг/кг. У части больных отмечены иммуноопосредованные нежелательные явления, в первую очередь колит [9, 10].

Упомянем еще два ранних исследования I/II фазы. В первом из них, включавшем три группы больных, изучались одновременно дозы и периодичность введения ипилимумаба. При однократном введении дозу препарата без отрицательных последствий повышали с 7,5 до 20 мг/кг. Оценивалось также многократное введение 1 раз в 3 нед или 1 раз в 8 нед. Оптимальной схемой введения ипилимумаба было 4 дозы по 10 мг/кг с интервалом 3 нед. При этом были отмечены случаи как частичной, так и полной ремиссии, часто наблюдалась стабилизация; контроль роста опухоли достигался у 39% больных [11]. Во втором, небольшом кооперированном рандомизированном исследовании II фазы ипилимумаб в дозе 3 мг/кг применяли в сочетании с дакарбазином или без него. Случаи ремиссии отмечены в обеих группах, но при сочетании с дакарбазином активность ипилимумаба была выше. Новых побочных эффектов при этом сочетании не выявлено [12].

В ранних исследованиях выборки были слишком малы, чтобы судить об эффективности препарата, но данные в пользу ипилимумаба были достаточно убедительны. Ремиссия, полная или частичная, наблюдалась примерно в 15% случаев. Практически во всех случаях она была длительной, часто более года, а иногда даже 2 года. В отличие от результатов, полученных Национальным институтом рака для высоких доз ИЛ-2, вызванная ипилимумабом частичная ремиссия была столь же длительной, как и полная. Стабилизация в большинстве случаев также была устойчивой. У части больных наблюдались иммуноопосредованные нежелательные явления, которые могли представлять опасность для жизни (особен-

но колит и гепатит). Отмечены случаи смерти в результате осложнений. В подавляющем большинстве случаев при тяжелых побочных эффектах успешно применялись глюкокортикоиды в высоких дозах.

II фаза исследований

В ряде более крупных исследований II фазы эффективность ипилимумаба и его побочные эффекты изучали более подробно. Оценивались эффективность разных доз препарата и его применение для поддерживающей терапии. Исследование BMS022, проведенное компанией «Bristol-Myers Squibb» — рандомизированное исследование II фазы, в котором ипилимумаб в дозах 0,3, 3 или 10 мг/кг вводили 4 раза с интервалом 3 нед (индукция ремиссии), после чего при наличии ремиссии 1 раз в 3 мес вводили поддерживающие дозы. В исследование было включено 217 больных. Выявлена четкая зависимость между дозой и эффективностью ипилимумаба: при дозах препарата, равных 0,3, 3 и 10 мг/кг, частота ремиссии составила 0%, 4,2% и 11,1% соответственно ($P = 0,0015$). Контроль роста опухоли наблюдался у 13,7%, 26,4% и 29,2% больных; двухлетняя выживаемость равнялась 18,4%, 24,2% и 29,8%. Наилучшие результаты показала доза 10 мг/кг. Различия в общей выживаемости между дозами 10 мг/кг и 3 мг/кг были менее выраженными, но тенденция присутствовала. Характер побочных эффектов при дозах 10 мг/кг и 3 мг/кг был сходным, но в первой группе их частота была несколько выше [13].

В крупном кооперированном исследовании ипилимумаб изучался как препарат 2-й линии; было включено 155 больных, препарат вводили в дозе 10 мг/кг для индукции ремиссии, затем

в поддерживающем режиме 1 раз в 3 мес. Частота ремиссии составила только 5,8%, но контроль роста опухоли — около 30%, медиана выживаемости равнялась 10,2 мес, двухлетняя выживаемость — 32,8%. Это высокий показатель для больных с поздними стадиями меланомы [14].

В другом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании II фазы, включавшем 115 больных, изучалось добавление к ипилимумабу будесонида с целью снизить проявления иммуноопосредованного колита. Будесонид — глюкокортикоид для приема внутрь, который всасывается очень незначительно. Ипилимумаб применяли в дозе 10 мг/кг. Будесонид не уменьшал иммуноопосредованное поражение ЖКТ и никак не влиял на эффективность ипилимумаба. Частота ремиссий и контроля роста опухоли были сходны с прежними данными. Медиана выживаемости достигла 18—19 мес, а двухлетняя выживаемость — 40—45% [15].

III фаза исследований

Результаты III фазы исследований ипилимумаба были представлены на конференции ASCO в 2010 г. и одновременно с этим опубликованы [16]. В исследование были включены 676 больных с метастатической меланомой, ранее уже получавших лечение, которые были случайным образом распределены в одну из следующих групп: а) ипилимумаб, 3 мг/кг, в сочетании с вакциной на основе гликопротеида gp100; б) ипилимумаб, 3 мг/кг, в сочетании с плацебо; в) вакцина на основе гликопротеида gp100 в сочетании с плацебо. Все больные несли аллель HLA-A*0201, поскольку вакцина вследствие ограничений по HLA действенна лишь в этом случае. Основным

критерием эффективности была общая выживаемость.

Это первое крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование при диссеминированной меланоме, где был отмечен рост общей выживаемости. Рандомизация проходила в соотношении 3:1:1 (больше всего в группе, получавшей сочетание препаратов, на основании доклинических данных). Поддерживающие дозы ипилимумаба не вводились. При прогрессировании заболевания после первоначального замедления роста опухоли допускалась повторная индукция ремиссии. Обследование проводилось на 12-й и 24-й неделях и затем каждые 3 мес.

В группах, получавших ипилимумаб, медиана выживаемости составила 10 мес, среди тех, кто получал только вакцину — лишь 6 мес. Двухлетняя выживаемость среди получавших ипилимумаб составила 24%, среди получавших только вакцину — 14%. Результаты были клинически значимыми и статистически достоверными (отношение рисков 0,66; $P = 0,0026$; см. рис. 8.2). Увеличение выживаемости было заметно во всех подгруппах больных, вне зависимости от стадии меланомы и уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке. Эти впечатляющие данные были достигнуты, несмотря на статистически значимую, но сравнительно низкую частоту общей ремиссии (5—10% в группах, получавших ипилимумаб, и 1,5% в группе, получавшей только вакцину). Полная ремиссия наблюдалась редко, но длительность полной или частичной ремиссии была значительной. Длительность ремиссии в группах, получавших ипилимумаб, составляла 23 и 15 мес, в группе, получавшей только вакцину — 3 мес.