

ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ СТЛА4 В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ

Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В.

ФГБНУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина", хирургическое отделение № 10, 115478, Москва, Россия

Для корреспонденции: Харкевич Галина Юрьевна, канд. мед. наук, вед. научный сотрудник.

E-mail: gkharkevich@mail.ru

Correspondence to: Galina Kharkevich, MD, PhD, Leading Researcher Dept. of Biotherapy.

E-mail: gkharkevich@mail.ru

♦ В статье приведены промежуточные результаты анализа эффективности и переносимости ипилимумаба, применяемого в рамках программы расширенного доступа CA184-089 EAP. Ипилимумаб — новый иммуномодулятор, блокирующий рецепторы СТЛА4 на лимфоцитах и восстанавливающий противоопухолевый иммунный ответ. В анализ было включено 52 больных, получавших лечение с октября 2011 г. по август 2012 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Эффективность препарата соответствовала ранее опубликованным данным. Медиана общей выживаемости во всей популяции пациентов составила 13,7 мес (95% ДИ от 8,0 до 19,5 мес). Шестимесячная общая выживаемость составила 77,5±5,9%, однолетняя — 45,9±7,9%. Не было отмечено каких-либо новых нежелательных явлений: всего было зарегистрировано 9 тяжелых нежелательных явлений (3—5-й степени тяжести по СТСАЕ V4.0) у 7 (13,5%) больных, среди которых одно со смертельным исходом (1,9%).

Ключевые слова: метастатическая меланома; блокатор рецепторов СТЛА4; иммуноонкология.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21(1): 4—9.

Samoilenko I.V., Harkevitch G.Yu., Demidov L.V.

THE APPLICATION OF IPIILIMUMAB IN TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA

The N.N. Blokhin Russian oncologic national center, 115478 Moscow, Russia

♦ The article presents intermediate results of analysis of effectiveness and tolerance of Ipilimumab applied within the framework of program of broadened access CA184-089 EAP. Ipilimumab is a new immune stimulator blocking receptors of CTLA4 on lymphocytes and regenerating anti-tumor immune response. The analysis covered 52 patients receiving treatment from October 2011 to August 2012 in the N.N. Blokhin Russian oncologic national center. The effectiveness of pharmaceutical corresponded to previously published data. The median of total survival in all population of patients made up to 13.7 months (confidence range 95% from 8.0 to 19.5 months). The six-months total survival made up to 77.5±5.9%, one-year survival made up to 45.9±7.9%. No new undesirable occurrences were detected. Altogether, 9 severe undesirable occurrences were registered (from third to fifth degrees of severity according CTCAE V4.0) in seven patients (13.5%), one with lethal outcome (1.9%).

Keywords: metastatic melanoma; blocker of receptors CTLA4; immune oncology.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21(1): 4—9. (In Russ.)

Роль иммунной системы в контроле над процессами возникновения, роста и развития злокачественной опухоли в настоящее время уже не подлежит сомнению [1—3].

Разработанные лекарственные препараты позволяют управлять иммунной реакцией в достаточной мере, чтобы собственные иммунные клетки могли распознавать и уничтожать опухоль [4].

Молекулы, находящиеся на поверхности иммунокомпетентных клеток, служат источниками сигналов, управляющих поведением этих клеток. В настоящее время появляется возможность избирательно блокировать или активировать такие молекулы. Одним из первых препаратов, который направленно блокирует сигнальные молекулы лимфоцитов, стал ипилимумаб — блокатор антигена цитотоксических лимфоцитов 4 (СТЛА4) [4].

СТЛА4, как и Т-клеточный рецептор, является естественно возникшим регулятором иммунного ответа. Считается, что роль СТЛА4 состоит в предупреждении аутоиммунных заболеваний. СТЛА4 экспрессируется на активированных цитотоксических Т-клетках, Т-хелперах и подавляет пролиферацию и активацию

этих клеток. Блокада СТЛА4 может сдерживать подавление активации и пролиферации Т-клеток и потенциально способна повышать способность Т-киллеров уничтожать клетки, несущие опухолевые антигены [5].

Ипилимумаб зарегистрирован в США и большинстве стран Европейского союза для лечения метастатической меланомы кожи в 1-й и последующих линиях и в настоящее время проходит клинические исследования при опухолях других локализаций.

В нашей стране данный препарат не имеет государственной регистрации и пока не применяется в рутинной клинической практике.

В настоящей работе мы приводим собственные данные, накопленные за период работы с ипилимумабом в рамках программы расширенного доступа CA184-089-EAP.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина на базе отделения биотерапии опухолей программа расширенного доступа к препарату ипилимумаб начата с октября 2011 г. К моменту написания данной работы в ней приняли участие 83 пациента с метастатической меланомой.

В программу расширенного доступа допускалось включение больных с нерезектабельными метастазами

меланомы кожи, слизистых оболочек или меланомы хориоидеи, а также метастазами меланомы без выявленного первичного очага. Основным условием было прогрессирование заболевания или развитие выраженных осложнений на фоне стандартной терапии. При этом также допускалось включение больных с бессимптомными метастазами в головной мозг, не требующими терапии глюкокортикостероидами.

Другими критериями для включения в программу были удовлетворительное общее состояние (по шкале ВОЗ/ECOG 0, 1 или 2), удовлетворительная функция печени, почек, костного мозга, адекватная контрацепция на протяжении всего периода лечения.

Критериями исключения были аутоиммунные заболевания, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, жизнеугрожающие состояния, состояния, требующие поддерживающей терапии глюкокортикостероидами, или необходимость проведения любого другого противоопухолевого лечения одновременно с планируемой терапией ипилимумабом.

План лечения подразумевал 4 введения ипилимумаба с интервалом 21 день в дозе 3 мг на 1 кг массы тела (индукционная фаза лечения). Введение ипилимумаба осуществлялось в виде внутривенной инфузии в течение 90 мин с использованием встроенного в инфузионную систему стерильного апиrogenного фильтра с низкой степенью связывания белков (Codan®).

Пациентам, у которых не было отмечено неприемлемой токсичности и у которых наступало прогрессирование заболевания после длительного (3 мес и более) периода стабилизации или регистрации объективного ответа на лечение, допускалось повторное проведение курса терапии ипилимумабом (реиндукция) в рамках этой же программы.

Все пациенты перед началом терапии подписывали форму информированного согласия на участие в программе. Их кандидатуры обсуждались на консилиуме НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Для каждого пациента было получено индивидуальное разрешение Минздрава РФ на ввоз незарегистрированного препарата для проведения лечения по жизненным показаниям. Также кандидатура каждого пациента была одобрена медицинской командой компании-производителя препарата Bristol-MeyersSquibb.

Поскольку цель данной программы заключалась в предоставлении незарегистрированного инновационного препарата максимально широкой популяции больных метастатической меланомой, никакой статистической модели не было положено в основу данной программы. По мере накопления клинических данных были использованы методы описательной статистики и метод Каплана—Мейера для характеристики пациентов, получивших данный вид терапии.

В данный промежуточный анализ было включено 52 больных метастатической меланомой, принявших участие в программе расширенного доступа к ипилимумабу SA-184-089-EAP в период с октября 2011 г. по август 2012 г. Основные характеристики больных, включенных в данный анализ, представлены в табл. 1.

Средний возраст пациентов, участвовавших в программе, составил 48,5 года (95% ДИ от 44,5 до 53,1 года), самому молодому пациенту на момент включения в программу было 18 лет, самому пожилому — 81 год. В анализируемой популяции пациентов преобладают женщины (69,2%) — 36 больных.

У подавляющего большинства пациентов — 45 (86,5%) была меланома кожи, у 2 (3,8%) пациентов первичный очаг располагался на сосудистой оболочке гла-

Таблица 1

Клинические характеристики больных	
Характеристики	Все больные (n = 52)
Возраст, годы, среднее значение ± стандартное отклонение (макс. — мин.)	48,5 ± 15,2 (18—81)
Пол, м (%)	16 (30,8)
Число предшествующих линий лечения (n=52):	
1	22 (42,3)
2	17 (32,7)
3	10 (19,2)
4	1 (1,9)
5	2 (3,8)
ECOG/ВОЗ	
0	22 (42,4)
1	28 (53,8)
2	2 (3,8)
Локализация первичной опухоли	
Кожа	45 (86,5)
Хориоидея	2 (3,8)
Слизистые оболочки	1 (1,9)
Метастазы без выявленного первичного очага	4 (7,7)
Локализация метастазов	
Лимфоузлы, кожа, мягкие ткани	39 (75,0)
Легкие	27 (51,9)
Другие внутренние органы (в том числе печень)	17 (32,7)
Кости	2 (3,8)
ЦНС	3 (5,8)
Уровень ЛДГ, медиана (диапазон)	464 (170—5190)
ЛДГ > ВГН (%)	22 (42,3)

за, у 1 (1,9%) больного была первичная меланома слизистой оболочки тонкой кишки и у 4 (7,7%) — метастазы меланомы без выявленного первичного очага.

По условиям программы расширенного доступа перед назначением ипилимумаба все больные должны были получить не менее одной линии стандартной химиотерапии. В анализируемой популяции ипилимумаб во 2-й линии получили 22 (42,3%) больных, в 3-й — 17 (32,7%), в 4-й и последующих — 13 (25%).

Общее состояние по шкале ECOG/ВОЗ 0 имели на момент начала терапии 22 (42,4%) больных, ECOG/ВОЗ 1 наблюдалось у 28 (53,8%) больных, а более тяжелое общее состояние, соответствующее ECOG/ВОЗ 2 было отмечено у 2 (3,8%) больных.

У подавляющего большинства больных, включенных в данный анализ, было метастатическое поражение лимфатических узлов, мягких тканей, кожи и легких (см. табл. 1). У трех больных также было метастатическое поражение головного мозга, подвергнутое хирургическому или радиохирургическому воздействию, при этом ни у одного из больных не было потребности в глюкокортикостероидах на момент начала терапии ипилимумабом.

Подавляющее большинство (40) пациентов получили 4 введения ипилимумаба, 8 больных — 3 введения (из-за развития нежелательных явлений — 4 больных или клинического ухудшения состояния на фоне прогрессирования метастатической меланомы — 4 больных), 1 больной — 2 введения и 3 больных — одно (рис. 1).

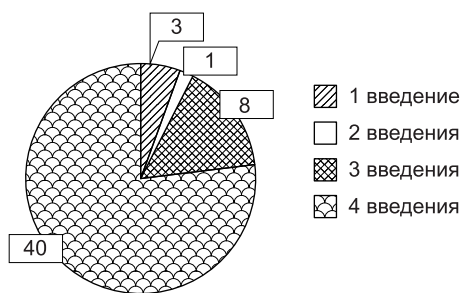


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от количества введений ипилимумаба в ходе индукционного цикла.

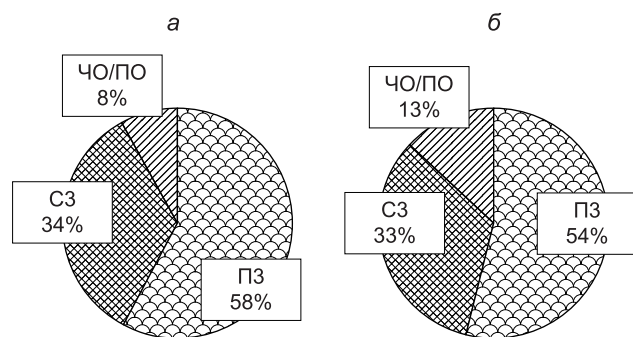


Рис. 2. Эффективность лечения (а) при оценке на 12-й неделе (или раньше при клиническом ухудшении) и наилучший ответ на лечение (б) на протяжении периода наблюдения.

ПЗ — прогрессирование заболевания, СЗ — стабилизация болезни, ЧО/ПО — частичный или полный ответ на лечение.

Эффективность проводимой терапии

Эффект лечения был оценен у всех 52 больных. У восьми больных оценка эффекта была основана на данных клинического осмотра без проведения инструментальных исследований вследствие явных признаков клинического прогрессирования заболевания. Все случаи стабилизации болезни, частичных или полных ответов на лечение были подтверждены данными инструментальных методов (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование или рентгенография).

Эффект лечения оценивали на 12-й неделе от момента начала терапии (за исключением случаев быстрого прогрессирования заболевания, тогда оценку эффекта проводили раньше), на 22—24-й неделе терапии и далее каждые 12 нед.

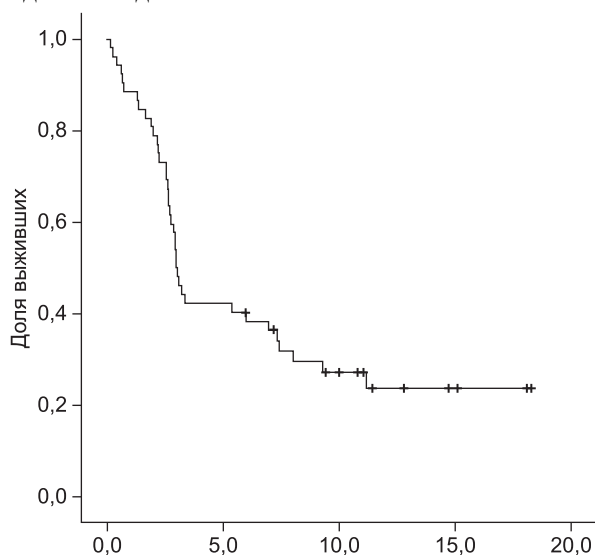


Рис. 3. Кривая выживаемости без прогрессирования (метод Каплана—Мейера).

По оси абсцисс — месяцы.

На рис. 2 представлены результаты оценки эффекта на 12-й неделе от момента начала терапии и наилучший ответ на лечение за весь период наблюдения.

При оценке эффекта лечения на 12-й неделе у 30 (58%) больных было зафиксировано прогрессирование заболевания, у 4 (8%) больных отмечен частичный или полный ответ на лечение, у 18 (34%) больных — стабилизация заболевания. При отсутствии клинического ухудшения состояния всем пациентам (включая тех, у кого наблюдалось прогрессирование заболевания) предлагали повторить обследование через 4—8 нед без назначения какого-либо дополнительного противоопухолевого лечения.

На протяжении всего периода наблюдения у 2 (6,7%) больных, у которых на 12-й неделе было зафиксировано прогрессирование заболевания, и у 1 (5,5%) больного, у которого была зафиксирована стабилизация, выявлено наступление частичного или полного ответа на лечение.

Медиана периода наблюдения составила 14,1 мес (95% ДИ от 12,4 до 15,8 мес), диапазон — от 7,2 до 25,8 мес).

Медиана времени до наступления частичного или полного ответа на лечение в нашей популяции пациентов составила 19,2 нед (95% ДИ от 10,5 до 28 нед), диапазон — от 11 до 43 нед.

В то же время медиана времени до регистрации стабилизации заболевания совпадает с периодом первой оценки эффекта и составляет 12,2 нед (95% ДИ от 11,2 до 13,4 нед), диапазон — от 10,4 до 15,0 нед.

Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 2,98 мес (95% ДИ от 2,65 до 3,3 мес; рис. 3). К этому показателю следует подходить с большой осторожностью, так как мы уже демонстрировали примеры трансформации прогрессирования в частичный ответ, в то время как такая трансформация не может быть учтена при оценке выживаемости без прогрессирования методом Каплана—Мейера.

Медиана общей выживаемости (ОВ) во всей популяции пациентов составила 13,7 мес (95% ДИ от 8 до 19,5 мес; рис. 4).

Следует обратить внимание на тот факт, что 25% перцентиль при вычислении ОВ больных методом Каплана—Мейера все еще не достигнут; приблизительно с 15 мес график имеет форму плато, что может говорить о длительной выживаемости таких пациентов.

Шестимесячная ОВ составила $77,5 \pm 5,9\%$, однолетняя ОВ — $45,9 \pm 7,9\%$.

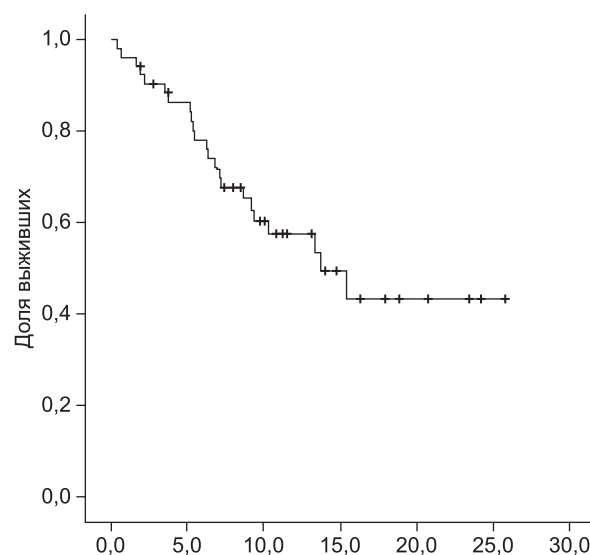


Рис. 4. Кривая общей выживаемости (метод Каплана—Мейера).

По оси абсцисс — месяцы.

Мы проанализировали влияние некоторых факторов на ОВ больных, получавших терапию ипилимумабом.

В подгрупповом анализе было показано, что исходный уровень ЛДГ влияет на ОВ. Так, медиана ОВ не была достигнута в группе с нормальным уровнем ЛДГ, в то время как при повышенном уровне ЛДГ она составила 9,2 мес (95% ДИ от 6,5 до 11,9 мес), $p = 0,001$.

ОВ также была статистически значимо лучше у больных, у которых удалось добиться контроля над заболеванием. Медиана ОВ не достигнута в подгруппах со стабилизацией болезни или объективным ответом на лечение, в то время как в подгруппе с прогрессированием заболевания она составляет 7,1 мес ($p < 0,001$).

Была отмечена лучшая выживаемость у больных с хорошим общим состоянием по шкале ECOG/ВОЗ (0) в сравнении с пациентами, у которых общее состояние оценивалось как ECOG/ВОЗ 1 или ECOG/ВОЗ 2: меди-

ана ОВ достигнута в подгруппе с общим состоянием по шкале ECOG/ВОЗ 0, в то время как в подгруппе с общим состоянием по шкале ECOG/ВОЗ 1 медиана ОВ составила 9,2 мес (95% ДИ от 5,9 до 12,3 мес), в подгруппе с общим состоянием по шкале ECOG/ВОЗ 2 медиана ОВ составила 0,69 мес (95% ДИ от 0,2 до 2,2 мес), $p < 0,001$.

Также была прослежена тенденция к лучшей ОВ у больных с зарегистрированными иммуноопосредованными нежелательными явлениями любой степени тяжести. Медиана ОВ в подгруппе больных с нежелательными явлениями не достигнута, в подгруппе без нежелательных явлений — 13,74 мес (95% ДИ от 5,8 до 21,6 мес), $p = 0,333$. Эти данные представлены на рис. 5.

Переносимость терапии

В целом переносимость терапии можно охарактеризовать как удовлетворительную.

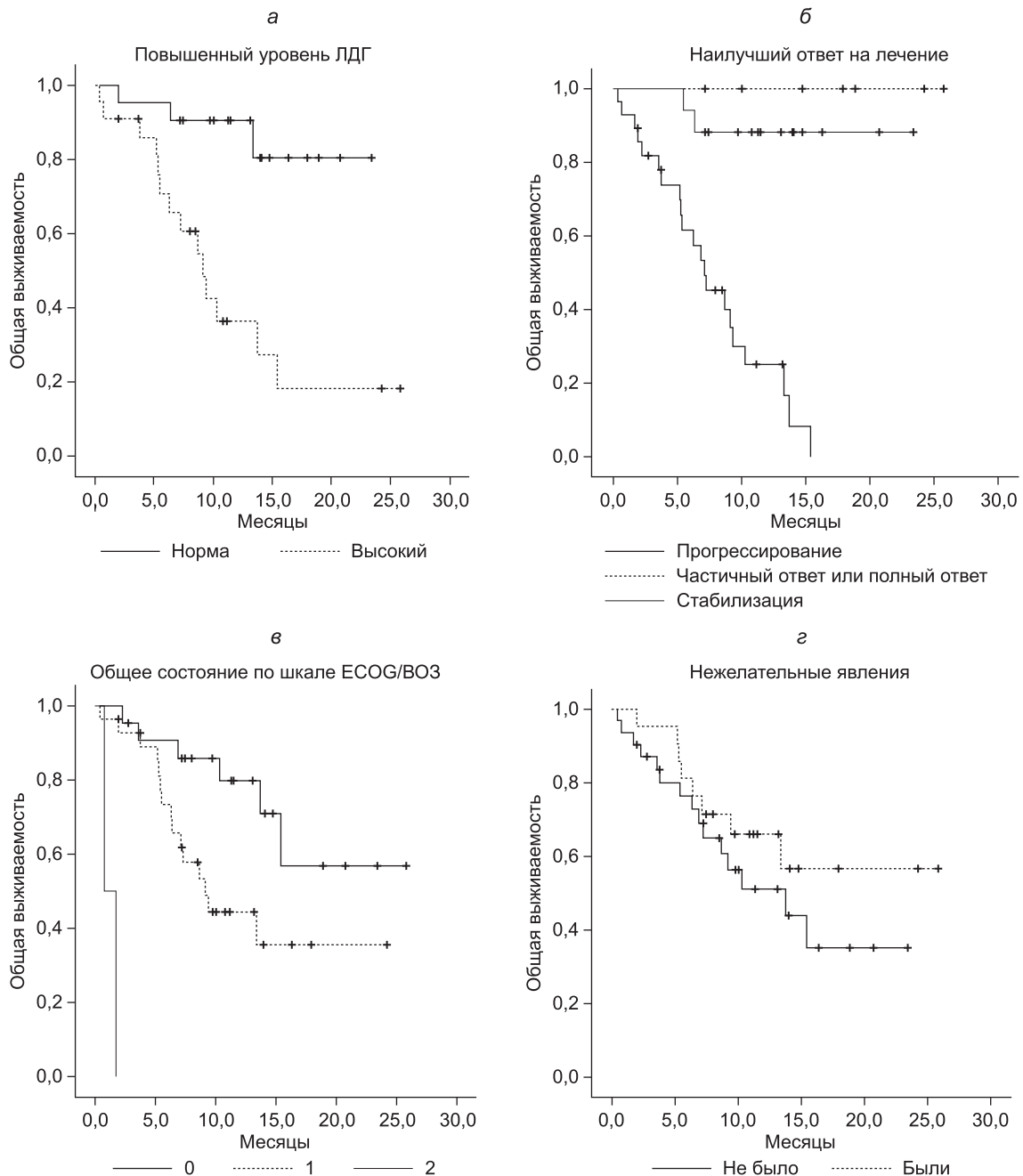


Рис. 5. Влияние некоторых факторов на общую выживаемость у больных, получавших терапию ипилимумабом.

а — повышенный исходный уровень ЛДГ связан с худшей общей выживаемостью в сравнении с нормальным уровнем ЛДГ; *б* — достижение наилучшего объективного ответа на лечение связано с лучшей общей выживаемостью в сравнении с прогрессированием заболевания; *в* — общее состояние по шкале ECOG/ВОЗ-0 связано с лучшей общей выживаемостью; *г* — имеется тенденция к лучшей общей выживаемости у больных, у которых были отмечены иммуноопосредованные побочные эффекты.



Рис. 6. Кожная сыпь на фоне терапии ипилимумабом. Дерматит развился после 1-го введения ипилимумаба. 2-е введение пропущено. Начата терапия стероидами: метилпреднизолон 70 мг/день. Дерматит разрешился через 2 нед. 3-е и 4-е введение ипилимумаба проведено по плану.

За анализируемый период времени 52 больных получили 186 введений ипилимумаба в дозе 3 мг/кг. У трех больных индукционная фаза лечения была прервана в связи с нежелательными явлениями, в двух случаях это была диарея, связанная, по мнению врача, с применением ипилимумаба, у 1 пациентки произошел травматический межвертельный перелом бедренной кости, не связанный, по мнению врача, с применением ипилимумаба или основным заболеванием.

Нежелательные явления отмечены у 21 больного, из них у 7 (13,5%) расценены как тяжелые (3—5-й степени тяжести по шкале CTCAE V4.0) (табл. 2). Один пациент умер от язвенного колита, развившегося на фоне терапии ипилимумабом.

Самым частым нежелательным явлением был дерматит (19,2%), который проявлялся зудом и/или полиморфной сыпью на коже преимущественно голеней, груди, спины, плеч и бедер (рис. 6). В легких случаях сыпь и зуд возникали через 7—9 дней после введения ипилимумаба и разрешались самостоятельно в течение 5—7 дней. В некоторых случаях назначение антигистаминных препаратов и топических стероидов облегчало зуд и спо-

собствовало исчезновению сыпи. В более тяжелых случаях при вовлечении обширных участков кожи требовалось назначение системных глюкокортикостероидов, которые давали яркий и достаточно быстрый эффект.

Второе по частоте нежелательное явление, диарея, наблюдалось у 5 (11,5%) больных, причем диарея 3-й степени была причиной прекращения терапии только у одного пациента. Диарея легкой степени эффективно купировалась лоперамидом, при диарее 3—4-й степени назначались глюкокортикоиды (метилпреднизолон) в соответствии с утвержденным алгоритмом. У одного из больных диарея не купировалась на фоне высоких доз глюкокортикоидов и антицитокининовой терапии. Этот пациент умер от язвенного колита.

У трех больных было отмечено бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз выше 10 норм, что предположительно расценено как гепатит аутоиммунной природы. У всех больных явления гепатита были купированы после назначения глюкокортикостероидов по стандартной схеме.

Следует отметить, что у двух пациенток через 4—9 мес после окончания иммунотерапии ипилимумабом развились гнездная алопеция и обесцвечивание волос. В настоящее время обе пациентки проходят лечение топическими стероидами, эффект пока не достигнут.

У одного пациента через 3 нед после окончания терапии ипилимумабом в полной дозе развилась клиническая и лабораторная картина гипопитарной недостаточности. Терапия глюкокортикостероидами по стандартному алгоритму позволила купировать все острые явления, тем не менее пациент по-прежнему нуждается в заместительной терапии минералокортикоидами.

Таким образом, анализ спектра и частоты нежелательных явлений на фоне лечения ипилимумабом не выявил каких-либо существенных отклонений от данных, представленных в регистрационных исследованиях. Соблюдение алгоритмов купирования нежелательных явлений в большинстве случаев позволяет справиться с осложнениями лечения.

Обсуждение

В данной работе мы провели промежуточный анализ данных пациентов, принимавших участие в программе расширенного доступа к ипилимумабу в период с октября 2011 г. по август 2012 г. (52 больных). Результаты, которые мы приводим в настоящей работе, в целом согласуются с данными, уже полученными в крупных международных рандомизированных исследованиях. Так, в регистрационном исследовании 3-й фазы MDX010-20 медиана ОВ достигла 10,0 мес (95% ДИ от 8,5 до 11,5 мес), в группе больных, получивших ипилимумаб и противоопухолевую вакцину gp100, — 6,4 мес (95% ДИ от 5,5 до 8,7 мес), в группе gp100 + плацебо — 10,1 (95% ДИ от 8 до 13 мес). [4].

Таблица 2

Распределение зарегистрированных нежелательных явлений по степени тяжести и частоте (всего получали лечение 52 больных, 186 введений ипилимумаба 3 мг/кг).

Степень тяжести по шкале CTCAE v4.0	Диарея	Дерматит/сыпь	Колит	Гепатит	Алопеция	Анемия	Гипофизит
0	46 (88,5)	42 (80,8)	51(98,1)	49 (94,2)	50 (96,2)	50 (96,2)	51 (98,1)
1	3 (5,8)	5 (9,6)	0	0	2 (3,8)	2 (3,8)	0
2	1 (1,9)	2 (3,8)	0	0	0	0	0
3	1 (1,9)	3 (5,8)	0	3 (5,8)	0	0	1 (1,9)
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1 (1,9)	0	0	0	0

Примечание. Приведено число больных, в скобках — доля от общей популяции (в %).

В нашей работе медиана ОВ больных, получивших лечение ипилимумабом, оказалась равной 13,7 мес (95% ДИ от 8,0 до 19,5 мес) при числе событий 23 (44,2%). Следует также отметить, что характеристики наших пациентов были сопоставимы с таковыми пациентов в регистрационном исследовании MDX010-20 [4].

На этой небольшой выборке пациентов удалось выявить некоторые особенности развития

противоопухолевого ответа и побочных эффектов данного препарата.

Следует отметить, что медиана времени до наступления частичного или полного ответа на лечение в нашей популяции пациентов составила 19,2 нед (95% ДИ от 10,5 до 28,0 нед), что больше, чем выживаемость без прогрессирования (2,98 мес). Это явление может быть объяснено тем, что иммунной системе требуется время для генерации противоопухолевого иммунного ответа и элиминации опухолевых клеток. У двух пациентов мы также наблюдали феномен "псевдопрогрессирования" или наступления объективного ответа на лечение после клинических или инструментальных признаков прогрессирования заболевания, что могло быть следствием формирования иммунных инфильтратов или действительного увеличения опухолевой массы в период формирования противоопухолевого иммунитета.

Возможно, длительность формирования противоопухолевого иммунитета может быть связана с тем, что точкой приложения блокаторов CTLA4 являются наивные Т-лимфоциты, которые проходят "обучение" в регионарных лимфатических узлах, далее подвергаются клональной экспансии и только после этого мигрируют в те ткани и органы, где должны оказывать свое противоопухолевое действие [6].

Анализ успехов и неудач терапии ипилимумабом на примере наших пациентов наводит на мысль о том, что максимальную пользу от применения ипилимумаба, по всей вероятности, могут получить пациенты с медленным течением заболевания, у которых естественное развитие болезни не имеет той стремительности, которая часто не позволяет иммунологическим препаратам продемонстрировать свой эффект. С нашей точки зрения, другим серьезным ограничением эффективности препарата следует считать большую распространенность заболевания с вовлечением многих органов и систем. Важным следствием механизма действия ипилимумаба является формирование иммунных клеток памяти, которые способны у части пациентов обеспечить длительный контроль над заболеванием без какого-либо дополнительного лечения [7–9].

В этой связи следует также отметить существенные недостатки традиционных критериев для оценки эффективности лечения у больных, получающих иммунологические препараты. С учетом того что стабилизация, частичный или полный ответ в данном случае сопряжены с похожими отдаленными результатами (см. рис. 5, б), а прогрессирование при первой оценке может без всякой дополнительной терапии трансформироваться в частичный ответ, традиционный подход к оценке эффекта терапии и определения показаний к смене режима лечения нам кажется не слишком удовлетворительным. В то же время предложенная система оценки эффекта J. Wolchok и соавт. выглядит более подходящей для клинических исследований, чем для реальной клинической практики [10].

Мы считаем, что при оценке эффективности лечения следует учитывать динамику общего состояния пациента, а также несомненные данные клинического или инструментального исследования, которые демонстрируют устойчивую отрицательную тенденцию в развитии болезни в течение 12–24 нед после начала терапии. Как показывает наш опыт, в некоторых случаях можно ожидать клинической пользы от применения иммунных препаратов, предоставив им определенный запас времени для демонстрации эффекта, в то время как переключение пациента на другие виды терапии (цитостатической или блокаторами тирозинкиназ) может привести

к снижению эффекта иммунотерапии или усилению нежелательных явлений.

Важная роль при обсуждении результатов лечения должна быть отведена анализу частоты и степени выраженности побочных эффектов, связанных с применением ипилимумаба.

В нашей популяции пациентов мы не встретились ни с одним нежелательным явлением, которое бы ранее не было описано в литературе [11].

В целом спектр побочных эффектов ипилимумаба сильно отличается от такового для привычных цитостатических препаратов и в основном включает иммуноопосредованные реакции. В большинстве случаев нам удавалось справляться с развивающимися нежелательными явлениями. У одного пациента возникший через 8 нед после окончания терапии ипилимумабом язвенный колит не удалось купировать, несмотря на терапию высокими дозами стероидов и антицитокиновую терапию. Этот случай должен быть для нас тревожным напоминанием о необходимости внимательного наблюдения за пациентами в отношении возможных побочных эффектов и после окончания иммунотерапии.

В нашем отделении продолжается научная работа, направленная на выявление подгрупп пациентов с метастатической меланомой, способных получить наибольшую пользу от применения ипилимумаба, предикторов успеха лечения и ранних маркеров развития нежелательных явлений.

В настоящей работе приведены промежуточные результаты применения блокатора рецепторов CTLA4 ипилимумаба при метастатической меланоме в рамках одного учреждения. Полученные данные подтвердили возможность достижения длительного контроля над заболеванием у части больных после прогрессирования на фоне стандартного противоопухолевого лечения. Одной из первоочередных задач следует считать поиск предсказательных маркеров, которые позволят выделить из общей популяции группу больных, потенциально чувствительных к данному виду лечения. Для выявления биомаркеров чувствительности к препарату и ранних маркеров тяжелых нежелательных явлений требуются дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Burnet M. Cancer: a biological approach. I. The processes of control. *Br. Med. J.* 1957; 1(5022): 779–86.
2. Dunn G.P. et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* 2002; 3(11): 991–8.
3. Vesely M.D., Schreiber R.D. Cancer immunoeediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2013; 1284: 1–5.
4. Hodi F.S. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(8): 711–23.
5. Ribas A., Butterfield L.H., Economou J.S. Genetic immunotherapy for cancer. *Oncologist.* 2000; 5(2): 87–98.
6. Ott P.A., Hodi F.S., Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19(19): 5300–9.
7. Assi H., Wilson K.S. Immune toxicities and long remission duration after ipilimumab therapy for metastatic melanoma: two illustrative cases. *Curr. Oncol.* 2013; 20(2): e165–9.
8. Delyon J. et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival. *Ann. Oncol.* 2013; 24(6): 1697–703.
9. Maio M. Survival analysis with 5 years of follow up in phase III study of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma: ESMO oral presentation 3704. *Eur. J. Cancer.* 2013.
10. Wolchok J.D. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(23): 7412–20.
11. Weber J.S. et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer.* 2013; 119(9): 1675–82.

Поступила 02.10.14
Received 02.10.14