

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИММУННУЮ ТЕРАПИЮ

Мочалова Анастасия Сергеевна

Кандидат медицинских наук

Клиническая больница № 1 Медси, Отрадное.

Заведующий Отделением противоопухолевой

лекарственной терапии

denisovaas@mail.ru

DETERMINATION OF IMMUNE RESPONSE CHECKPOINTS IN CANCER PATIENTS RECEIVING IMMUNE THERAPY

A. Mochalova

Summary. Objective. Determination of immune response checkpoints and evaluation of the efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with melanoma.

Materials and methods of work. The study involved 50 patients (mean age 64.82 ± 3.24 years) suffering from melanoma of various localization and receiving systemic therapy (including surgical treatment): 21 men (mean age 62.92 ± 3.15 years) and 29 women (mean age 66.17 ± 3.31). From the moment of inclusion in the study, patients received immunotherapy — a PD-1 blocker (nivolumab/pembrolizumab). During the treatment, no clinically significant side effects were noted, the therapy was tolerated satisfactorily. Control immune points (PD-1, PDL-1, B7-H3, sHLA, CD314-1, sULPB) were determined three times. For structuring and processing of statistical data, we used Microsoft Excel from the Microsoft Office software package and the software package for statistical analysis STATISTICA. The obtained values were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Significantly ($p < 0.05$), often a complete response was recorded in women of the study group; stabilization of the condition was more often observed in men (66.67% and 58.62%, respectively). There was a pronounced trend towards a decrease in the indicators of control points: PD-1 and B7-H3, an increase in CD314-1, sHLA.

Output. Performing further studies to study the features of antitumor therapy for melanoma using PD-1 blockers will optimize the treatment tactics for managing patients in this category, as well as improve the prognosis of the course of the disease and life.

Keywords: checkpoints, melanoma, immunotherapy, PD-1, PDF-1.

Аннотация. Цель работы. Определение контрольных точек иммунного ответа и оценка эффективности применения ингибиторов иммунных контрольных точек при лечении пациентов с меланомой.

Материалы и методы работы. В работе приняли участие 50 пациентов (средний возраст $64,82 \pm 3,24$ лет), страдающих меланомой различной локализации и получивших системную терапию (в том числе хирургическое лечение): 21 мужчина (средний возраст $62,92 \pm 3,15$ лет) и 29 женщин (средний возраст $66,17 \pm 3,31$). С момента включения в исследование пациенты получали иммунотерапию — блокатор PD-1 (ниволумаб/пембролизумаб). На фоне лечения клинически значимых побочных явлений не отмечалось, терапию переносили удовлетворительно. Контрольные иммунные точки (PD-1, PDL-1, B7-H3, sHLA, CD314-1, sULPB) определялись трехкратно. Для структурирования и обработки статистических данных в работе использовался Microsoft Excel из комплекса программного обеспечения пакета Microsoft Office и программный пакет для статистического анализа STATISTICA. Полученные значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Достоверно ($p < 0,05$) часто полный ответ регистрировался у женщин исследуемой группы; стабилизация состояния чаще наблюдалась у мужчин (66,67% и 58,62% соответственно). Отмечалась выраженная тенденция снижения показателей контрольных точек: PD-1 и B7-H3, увеличения CD314-1, sHLA.

Вывод. Выполнение дальнейших исследований для изучения особенностей противоопухолевой терапии меланомы с применением блокаторов PD-1 позволит оптимизировать лечебную тактику ведения пациентов данной категории, а также улучшить прогноз течения заболевания и жизни.

Ключевые слова: контрольные точки, меланома, иммунотерапия, PD-1, PDF-1.

Введение

Развитие, поддержание и завершение иммунного ответа на воздействие различных патогенов возможно только при наличии взаимодействия Т-лимфоцитов с другими клетками организма на молекулярном уровне.

Процесс запуска активации Т-лимфоцитов осуществляется в результате взаимодействия Т-клеточного рецептора (TCR: T Cell Receptor) с антигенным пептидом- МНС (Major Histocompatibility Complex) [1,2]. В данном процессе важная роль также отводится сигналам, доставляемым ко-стимуляторными молекулами семейства В7, которые определяют силу и эффективность иммунного ответа. Изучение литературных данных позволяет утверждать, что сигнал только через TCR в отсутствие ко-стимуляции приводит к развитию Т-клеточной анергии, или неспособности Т-лимфоцитов отвечать на последующее взаимодействие с антигеном [3]. Другие молекулы семейства В7 приводят к снижению иммунного ответа, что необходимо для поддержания толерантности к собственным антигенам. Соблюдение баланса между ко-стимуляторными и ингибиторными сигналами обеспечивает Т-клеточный ответ против патогенов и толерантность к собственным антигенам. Молекулы семейства В7, которые снижают иммунный ответ, получили название точек контроля иммунного ответа (immune check-points) [4].

В семейство В7 входят такие белки, как CD80 (В7.1), CD86 (В7.2), В7-Н1 (PD-L1 или CD274), В7-DC (PD-L2 или CD273), В7-Н2 (ICOSL), В7-Н3 (CD276), В7-Н4 (В7S1, В7х или Vtcn1), В7- Н5 (VISTA, Gl24, Dies1 или PD-1H), В7-Н6 и В7-Н7 (HHLA2). Все эти молекулы могут быть мишенями для разработки новых иммуномодуляторных препаратов для терапии онкологических заболеваний, поскольку их экспрессия обнаружена на поверхности многих злокачественных клеток [5,6]. Блокада точек контроля иммунного ответа недавно стала одной из наиболее успешных стратегий иммунотерапии онкологических заболеваний.

Цель работы

Определение контрольных точек иммунного ответа и оценка эффективности применения ингибиторов иммунных контрольных точек при лечении пациентов с меланомой.

Материалы и методы исследования

В работе приняли участие 50 пациентов (средний возраст $64,82 \pm 3,24$ лет), страдающих меланомой различной локализации и получивших системную тера-

пию (в том числе хирургическое лечение): 21 мужчина (средний возраст $62,92 \pm 3,15$ лет) и 29 женщин (средний возраст $66,17 \pm 3,31$).

Характеристика пациентов по стадии и локализации представлена в таблице 1 и на рисунке 1.

В исследовании были включены пациенты со следующими гистологическими вариантами меланомы: эпителиоидноклеточная, пигментная, беспигментная, полиморфноклеточная (рисунок 2).

Все пациенты с момента включения в исследование получали иммунотерапию — блокатор PD-1 (ниволумаб/пембролизумаб). На фоне лечения клинически значимых побочных явлений не отмечалось, терапию переносили удовлетворительно.

Результаты лечения на фоне иммунотерапии оценивались трехкратно за период приема препаратов с анализом данных общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического исследования крови, компьютерной томографии органов грудной клетки и контрольных иммунных точек (PD-1, PDL-1, В7-Н3, sHLA, CD314–1, sULPB).

Для структурирования и обработки статистических данных в работе использовался Microsoft Excel и программный пакет STATISTICA. Полученные результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Сравнительный анализ динамики общего состояния пациентов на третьем визите после иммунотерапии представлен на рисунке 3.

Сравнительная характеристика исходов лечения пациентов с меланомой соответственно гендерному признаку после иммунотерапии представлена на рисунке 4.

Представленные данные свидетельствуют о достоверно ($p < 0,05$) частой регистрации достижения полного ответа у женщин исследуемой группы; стабилизация состояния чаще наблюдалась у мужчин (66,67% и 58,62% соответственно).

Летальный исход на фоне прогрессирования основного заболевания в течение терапии был зафиксирован у 2 мужчин (9,52% случаев: IV стадия заболевания) и у 1 женщины (4,76% случаев: IV стадия заболевания); от сопутствующей патологии: у 1 мужчины (4,76% случаев) и у 1 женщины (3,45% случаев). Достоверно большее количество пациентов, как среди женщин, так и среди

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов по стадиям заболевания.

Стадия	Мужчины		Женщины	
	Абс	%	Абс	%
I A	2	9,52	2	6,89
I B	3	14,29	6	20,69
II A	3	14,29	3	10,34
II B	3	14,29	3	10,34
II C	2	9,52	6	20,69
III A	0	0	1	3,45
III B	1	4,76	0	0
III C	4	19,05	6	20,69
III D	1	4,76	0	0
IV	2	9,52	2	6,89
Всего	21	100	29	100

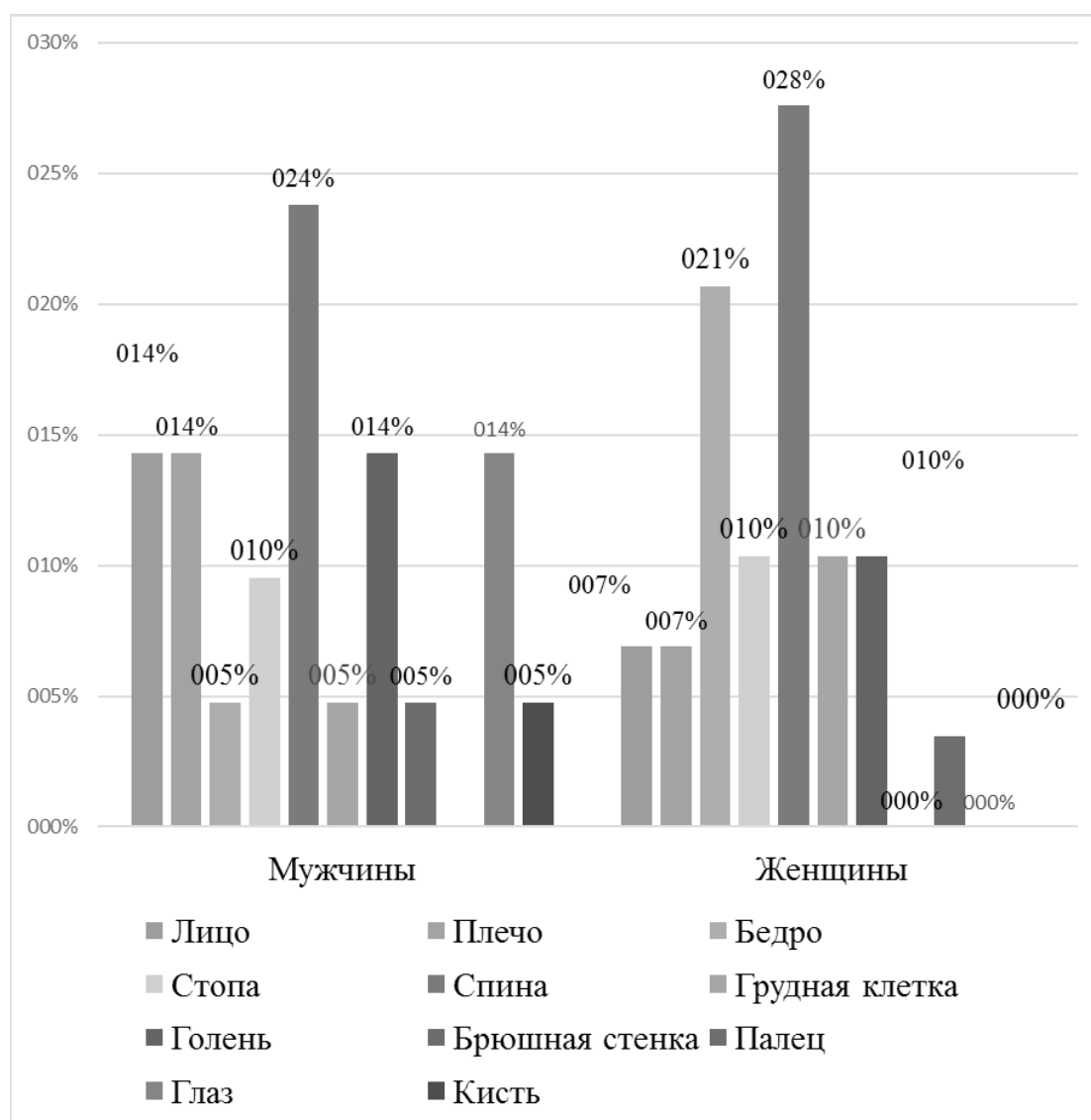


Рисунок 1. Сравнительная характеристика пациентов с различными локализациями злокачественного новообразования (в процентном соотношении).

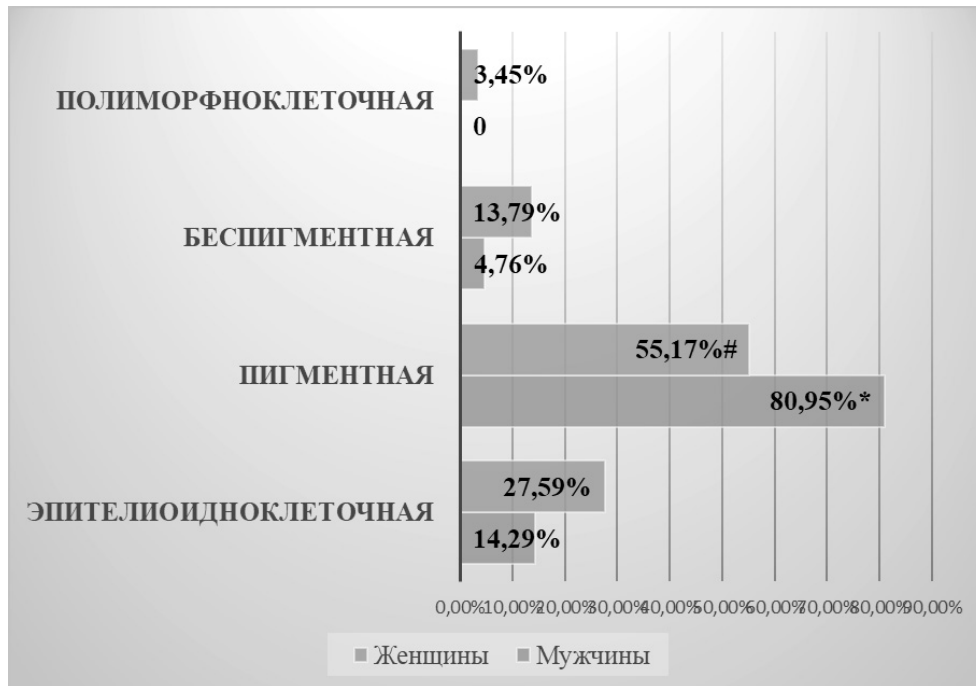


Рис. 2. Сравнительная характеристика основных гистологических типов меланомы у пациентов, принимавших участие в исследовании (в процентном соотношении)
 Примечание: * $p < 0,05$ -достоверность различия признака в группе мужчин; # $p < 0,05$ -достоверность различия признака в группе женщин.

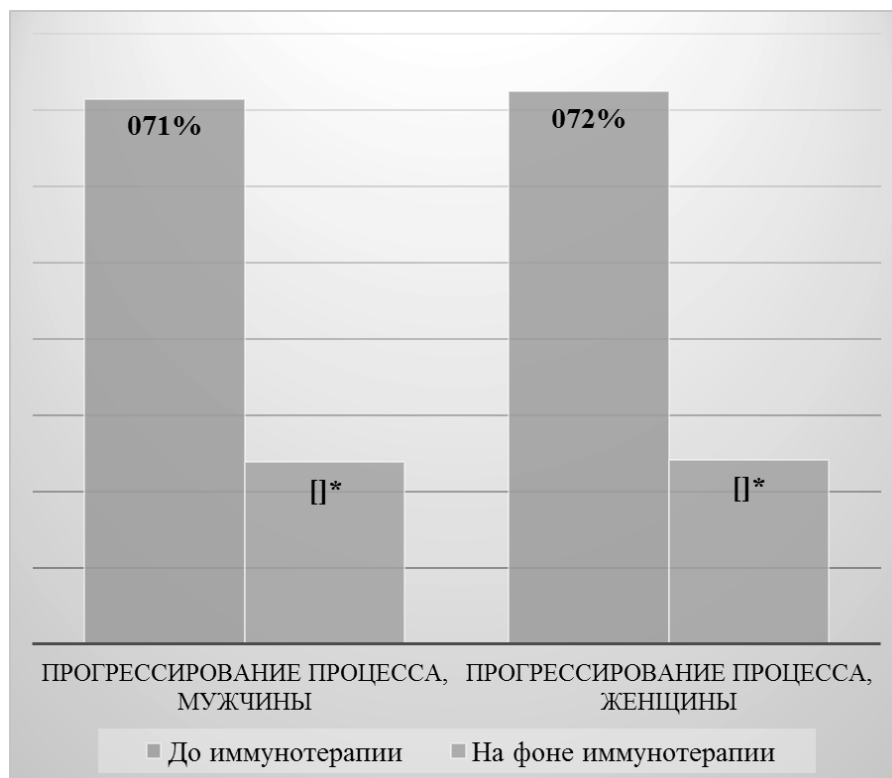


Рис. 3. Сравнительная оценка прогрессирования меланомы до проведения иммунотерапии и после
 Примечание: * $p < 0,05$ -достоверность различия признака между группами.

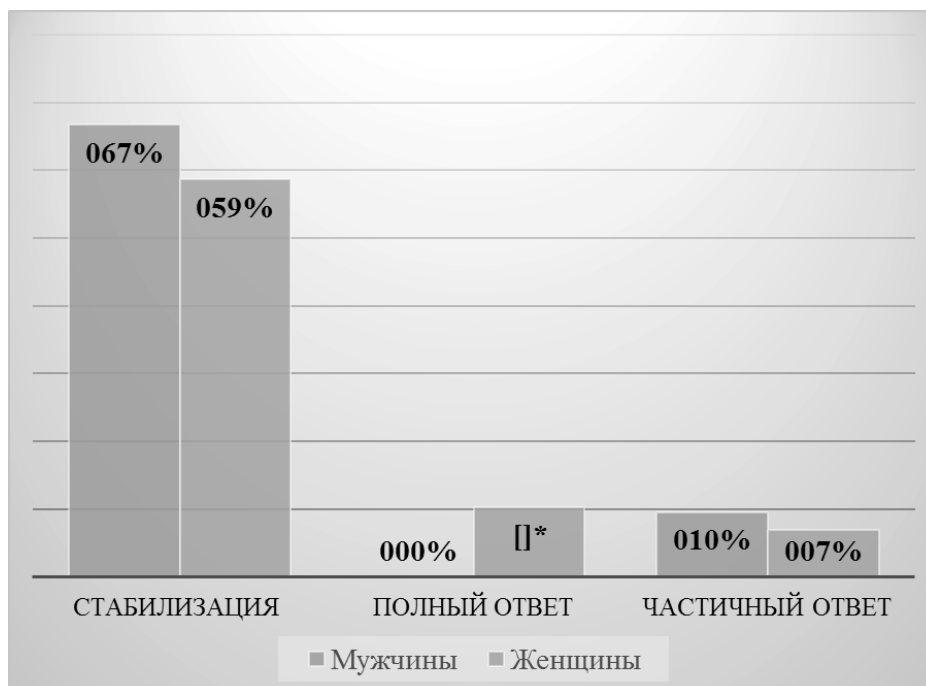


Рис. 4. Сравнительная характеристика исходов лечения пациентов с меланомой соответственно гендерному признаку после иммунотерапии (в процентном соотношении)
Примечание: * $p < 0,05$ -достоверность различия признака между группами.

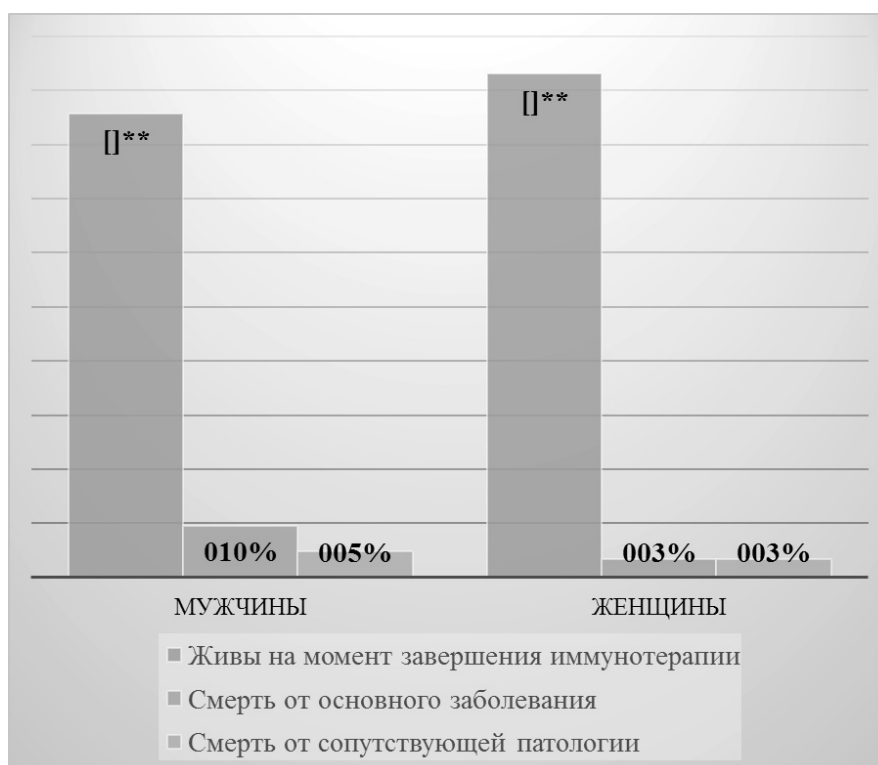


Рис. 5. Сравнительная характеристика статуса пациентов соответственно гендерному признаку на момент завершения лечения (в процентном соотношении)
Примечание: ** $p < 0,01$ -достоверность различия признака между группами.

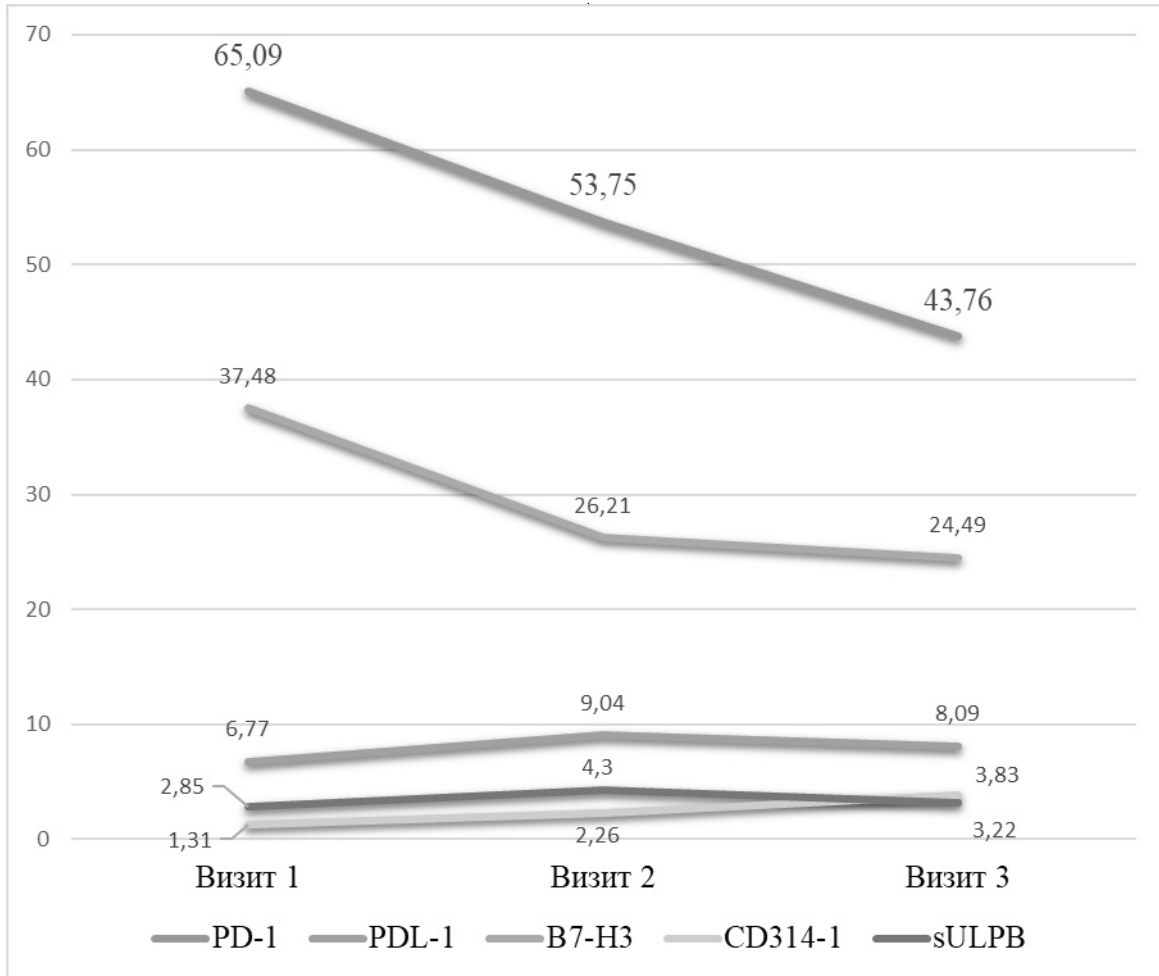


Рис. 6. Динамика показателей контрольных иммунных точек (PD-1, PDL-1, B7-H3, CD314-1, sULPB) в течение 3-х визитов среди пациентов мужского и женского пола при приеме блокаторов PD-1

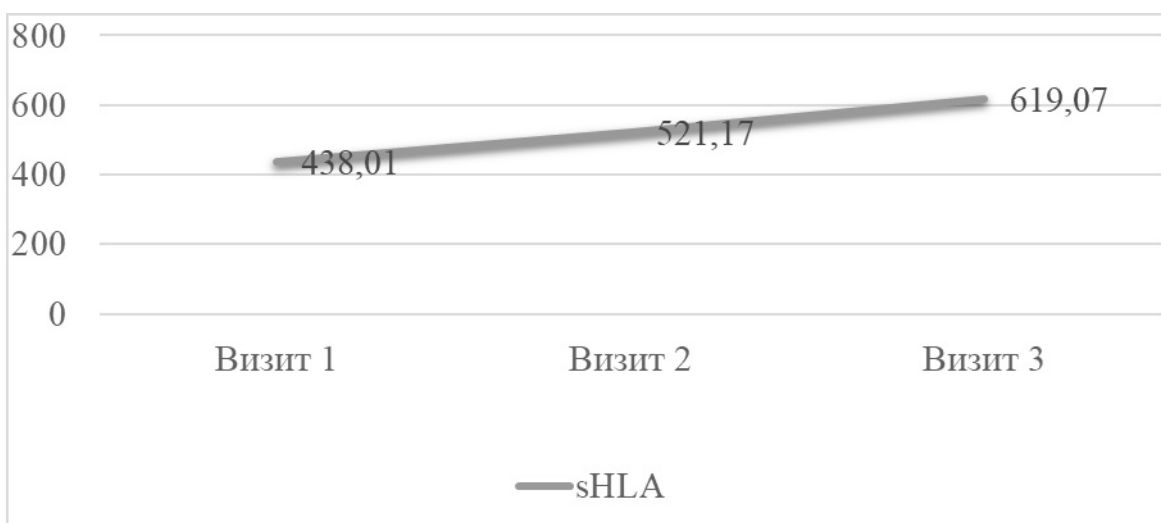


Рис. 7. Динамика показателя контрольной иммунной точки (sHLA) в течение 3-х визитов среди пациентов мужского и женского пола при приеме блокаторов PD-1

мужчин, были живы на момент завершения исследования ($p < 0,01$) (Рисунок 5).

Динамика контрольных иммунных точек в течение 3 визитов среди пациентов мужского и женского пола при приеме блокаторов PD-1 представлена на Рисунках 6 и 7.

Представленные данные свидетельствуют о выраженной тенденции снижения показателей контрольных точек: PD-1, B7-H3 и увеличении CD314-1, sHLA.

Обсуждение результатов

Меланома является одним из злокачественных новообразований, которое характеризуется быстрым прогрессированием и распространением метастатического процесса [7]. Поиск новых методов терапии данной патологии с учетом персонифицированного подхода представляется одним из перспективных направлений в современной онкологии. Эффективность использования иммуноонкологических препаратов, таких как бло-

каторы PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб), в лечении меланомы несомненна (в том числе и метастатической), что подтверждается результатами многочисленных международных исследований [8,9]. В нашем клиническом опыте также было продемонстрировано, что применение указанной группы препаратов позволяет в большинстве случаев стабилизировать состояние пациента. При этом необходимо отметить, что несмотря на определение контрольных точек иммунного ответа на всех трех визитах, продолжают оставаться открытыми вопросы их взаимодействия с целью поддержания целостной системы организма и вклад отдельно каждой молекулы в достижение зарегистрированного результата.

Вывод

Выполнение дальнейших исследований для изучения особенностей противоопухолевой терапии меланомы с применением блокаторов PD-1, позволит оптимизировать лечебную тактику ведения пациентов данной категории, а также улучшить прогноз течения заболевания и жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаповал А.И., Подлесных С.В., Колосова Е.А., Щербakov Д.Н. Новые точки контроля иммунного ответа для иммунотерапии онкологических заболеваний. Российский онкологический журнал. 2017; 22 (4): 175–179 (Shapoval A.I., Podlesnykh S.V., Kolosova E.A., Shcherbakov D.N. New points of control of the immune response for immunotherapy of cancer. Russian Journal of Oncology. 2017; 22 (4): 175–179 [in Russ]).
2. Raedler L.A. Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor Receives FDA Approval for Unresectable or Metastatic Melanoma. Am. Health Drug Benefits. 2015;8 (Spec Feature): 180–183.
3. Mahoney K.M., Rennert P.D., Freeman G.J. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. Nat. Rev. Drug Discov. 2015; 14(8): 561–84.
4. Guo J.G., Guo C.C., He Z.Q., Liu Z.G., Wang Y., et al. Clinical significance of B7-H6 protein expression in astrocytoma. Onco Targets Ther. 2016; 9: 3291–3297.
5. Янус Г.А., Иевлева А.Г., Суспицын Е.Н., Тюрин В.И., Бизин И.В. и др. Предиктивные маркеры ответа на блокаторы контрольных точек иммунного ответа. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(4):123–131.
6. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science. 2015; 348(6230): 124–8. doi: 10.1126/science.aaa1348.
7. Davis L.E., Shalin S.C., Alan J. Tackett Current state of melanoma diagnosis and treatment. Cancer Biol Ther. 2019; 20(11): 1366–1379.
8. Орлова Р.В., Тюкавина Н.В., Глузман М.И., Протасова А.Э., Раскин Г.А. и др. Случай использования ингибитора контрольных точек у больной раком шейки матки в реальной клинической практике. Злокачественные опухоли. 2019; 9(2): 74–80
9. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014; 370 (8): 734–743.

© Мочалова Анастасия Сепреевна (denisovaas@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»