

# Ниволумаб – новый стандарт в лечении метастатического рака почки

**В.Б. Матвеев**

НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Всеволод Борисович Матвеев vsevolodmatveev@mail.ru

Последнее десятилетие ознаменовалось бурным развитием лекарственного лечения рака почки и появлением таргетных препаратов, направленных на блокаду ангиогенеза, имеющего ключевое значение в опухолевом росте. Несмотря на определенные успехи, таргетная антиангиогенная терапия с использованием ингибиторов тирозинкиназ, ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) и моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) в большинстве случаев не обеспечивает длительной ремиссии, обладает высокой токсичностью и никогда не приводит к полному излечению пациентов. Появление современных иммунологических подходов с включением ингибиторов ключевых регуляторов иммунного ответа открывает новые возможности в терапии диссеминированного рака почки. В данном обзоре приведены результаты исследований препарата ниволумаб (ингибитора PD-1), первого чекпойнт-ингибитора, зарегистрированного для лечения метастатического рака почки.

**Ключевые слова:** рак почки, ниволумаб, иммунотерапия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26

## Nivolumab as the new standard of metastatic kidney cancer treatment

**V.B. Matveev**

Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The last decade was marked by the rapid development of kidney cancer drug treatment and advent of targeted drugs aimed at inhibition of angiogenesis which plays a crucial role in tumor growth. Despite certain success, targeted antiangiogenic therapy with tyrosine kinase inhibitors, mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR), and monoclonal antibodies against vascular endothelial growth factor (VEGF) in most cases do not achieve long-term remission, are highly toxic, and never lead to full cure for the patients. Development of modern immunological approaches to application of inhibitors of the crucial immune response regulators opens up new possibilities in treatment of disseminated kidney cancer. In this review, results of the studies of nivolumab (PD-1 inhibitor), first checkpoint inhibitor registered for treatment of metastatic kidney cancer are presented.

**Key words:** kidney cancer, nivolumab, immunotherapy

### Введение

В структуре онкологической заболеваемости злокачественные новообразования почки составляют 3,6 %, занимая 9-е место. В России заболеваемость раком почки составляет 10,2 на 100 тыс. населения. По величине прироста заболеваемости данная нозология занимает 3-е место. Ежегодно от рака почки умирают около 8 тыс. россиян [1].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и миграции стадии заболевания в сторону повышения частоты выявления локализованных форм опухоли, около трети пациентов имеют синхронные отдаленные метастазы на момент установления диагноза и у 20–25 % развиваются метастазы в разные сроки после хирургического лечения [2, 3].

Наиболее распространенным (85 %) вариантом рака почки является светлоклеточный, характеризую-

щийся мутацией гена *VHL*. Существующие достижения в терапии и рекомендации по лечению диссеминированного рака почки относятся именно к светлоклеточному типу.

Рак почки считается иммуногенной опухолью, что связано с редкими случаями спонтанных регрессий метастазов после удаления первичной опухоли и скромными успехами цитокиновой иммунотерапии — лечения с использованием интерферона альфа и интерлейкина 2. Низкая эффективность цитокиновой терапии и ее высокая токсичность послужили основанием для отказа от ее применения с появлением таргетных антиангиогенных препаратов, нацеленных на фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и сигнальный путь мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Использование ингибиторов тирозинкиназ и mTOR продемонстрировало

большую, чем при цитокиновой терапии частоту объективных ответов на лечение, варьирующую от 30 до 47 % у первичных больных и достигающую 23 % у пациентов, ранее получавших системную терапию [4]. В большинстве регистрационных исследований III фазы с использованием VEGF-таргетной терапии было достигнуто достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП), но отсутствовало существенное влияние на общую выживаемость (ОВ) [5–7]. К сожалению, около трети случаев рака почки обладают первичной резистентностью к антиангиогенной терапии. Медиана продолжительности ответа на таргетную терапию небольшая и составляет 8–11 мес, после чего у всех больных развивается вторичная резистентность, требующая смены схемы лечения [4]. Кроме того, выраженные побочные эффекты, характерные для таргетной терапии, часто служат причиной модификации дозы, снижающей ее эффективность, или ее полной отмены. Появление современных иммунологических подходов в терапии солидных опухолей открывает новые возможности в лечении диссеминированного рака почки.

#### Механизм действия ингибиторов чекпойнтов

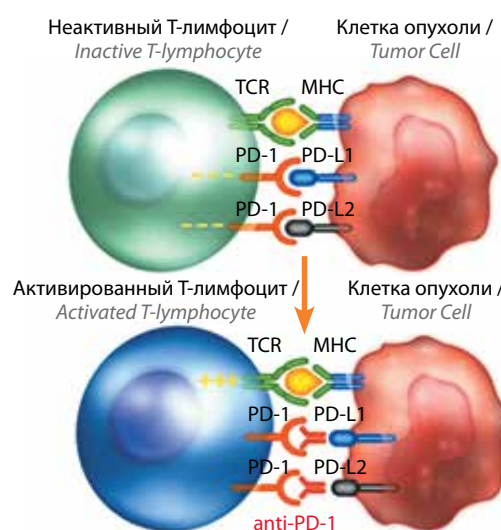
Блокирование ключевых регуляторных точек иммунного ответа (чекпойнтов) — одно из самых многообещающих направлений научных исследований в лечении онкологических заболеваний. В настоящее время доказано, что иммунная система человека способна распознавать и ликвидировать злокачественные клетки на протяжении жизни, осуществляя так называемый иммунологический надзор. Ключевыми факторами распознавания опухоли клетками иммунной системы являются ее антигенная характеристика, наличие опухолевоспецифических и опухолевоассоциированных антигенов, определяющих ее иммуногенность. Частота возникновения мутаций в опухолях почки высока, это может способствовать высокой антигенности данного вида рака и делает его крайне привлекательным для использования методов иммунотерапии.

Регуляция активности Т-клеток обеспечивается различными костимуляторными и ингибирующими молекулами, находящимися на поверхности Т-лимфоцитов. Мишенями ингибиторов чекпойнтов являются рецепторы и связанные с ними регуляторные пути, влияющие на активность Т-лимфоцитов путем уменьшения ингибиторных сигналов и как результат активации Т-клеток для усиления противоопухолевой защиты.

Ингибирующий рецептор CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный протеин 4) имеет сходную структуру с костимуляторным рецептором (CD28) на поверхности Т-клеток и является ключевым элементом в процессе активации Т-лимфоцитов.

Для трансформации наивных Т-клеток в зрелые эффекторы необходим дополнительный неспецифический сигнал. Костимуляторами в данном случае выступают молекулы B7. Экспрессия CTLA-4 на Т-клетках усиливается в процессе их активации и начинает конкурировать с CD28 при взаимодействии с костимуляторными молекулами B7–1 и B7–2 на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Таким образом, вместо усиления активации Т-клеток и их эффекторных функций взаимодействие B7:CTLA-4 ингибирует Т-клеточную активацию преимущественно в лимфоидной ткани [8]. Ипилимумаб, моноклональное анти-CTLA-4-антитело, блокирует взаимодействие B7:CTLA-4, таким образом сдвигая Т-клеточное равновесие в сторону повышения активности и эффекторной функции Т-лимфоцитов с последующим противоопухолевым действием [9]. Тремелиумаб, другой ингибитор CTLA-4, также нацелен на CTLA-4 и в настоящий момент изучается у больных с солидными опухолями.

Рецептор программированной клеточной смерти 1 (PD-1) и его лиганды PD-L1 и PD-L2 модулируют функцию Т-клеток. Аналогично CTLA-4 рецептор PD-1 начинает экспрессироваться на активированных Т-клетках. Взаимодействие PD-1 с лигандом приводит к ингибированию рецептора Т-лимфоцитов (TCR) и супрессии Т-клеточной эффекторной функции. В то время как активация CTLA-4 приводит к подавлению активации Т-клеток в лимфоидной ткани, активность PD-1 проявляется главным образом в опухолевом микроокружении, где стимуляция данных рецепторов ограничивает Т-клеточный лизис опухолевых клеток (рис. 1). Гиперэкспрессия PD-L1 на опухолевых клетках указывает на то, что сигнальный путь



**Рис. 1.** Механизм действия ниволумаба. TCR — рецептор Т-лимфоцитов; MCH — главный комплекс гистосовместимости  
 Fig. 1. Mechanism of action of nivolumab. TCR stands for T-cell receptor; MCH — major histocompatibility complex

PD-1 является одним из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа [10].

### Применение ингибиторов чекпойнтов иммунного ответа в лечении метастатического рака почки

Ниволумаб — человеческое моноклональное антитело к рецептору PD-1 — является единственным препаратом из этой группы, зарегистрированным для терапии метастатического рака почки. Ранее ниволумаб был одобрен для лечения метастатической меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи и болезни Ходжкина [11–13].

В I фазе клинических испытаний 34 пациента с метастатическим раком почки получали ниволумаб с эскалацией дозы в 1, 3 или 10 мг/кг каждые 2 нед. При этом более 50 % больных, включенных в исследование, ранее получали несколько линий таргетной терапии. При минимальном сроке наблюдения 50,5 мес объективный ответ был зарегистрирован у 29 % пациентов, включая одного с полным ответом в когорте больных с дозой ниволумаба 10 мг/кг. Медиана продолжительности ответа составила 12,9 (8,4–29,1) мес, в 40 % случаев ответ сохранялся на момент оценки результатов [12].

Во II фазе клинического исследования 010 ниволумаб в дозах 0,3; 2 и 10 мг/кг каждые 3 нед получали 168 ранее леченных пациентов. После минимального срока наблюдения 38 мес частота ответа составила 20–22 %, медиана ВБП — 2,7; 4,0 и 4,2 мес, медиана ОВ — 18,5; 25,5 и 24,8 мес в когортах 0,3; 2, и 10 мг/кг соответственно. Медиана продолжительности ответа

составила 22 мес. Не наблюдалось влияния дозы препарата на частоту ответов и показатели ОВ и ВБП. Преимущества от лечения отмечены вне зависимости от числа предшествующих линий антиангиогенной терапии. При этом отмечена ассоциация ОВ со статусом PD–L1+. Продолжительность ответов превысила 24 мес у 14 из 35 пациентов. [14].

CheckMate 025 — рандомизированное исследование III фазы, сравнивающее препараты ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед и эверолимус в дозе 10 мг/сут у пациентов со светлоклеточным вариантом метастатического рака почки, ранее получавших 1 или более линий антиангиогенной терапии. Первичным критерием оценки эффективности в исследовании являлась ОВ [15]. Половина пациентов имели промежуточный прогноз по шкале MSKCC и 15 % больных — плохой. Около 30 % пациентов получили 2 линии предшествующей антиангиогенной терапии. Ниволумаб продемонстрировал достоверное увеличение ОВ на 6,4 мес по сравнению с эверолимусом (26,0 мес против 19,7 мес), не оказывая значимого влияния на ВБП (4,6 мес против 4,4 мес) (рис. 2). При проведении post-hoc-анализа у больных, у которых заболевание не прогрессировало или которые не умерли через 6 мес, медиана ВБП составила 15,6 и 11,7 мес при приеме ниволумаба и эверолимуса соответственно [16].

Общая частота ответов составила 26 % у больных, получавших ниволумаб (по сравнению с 5 % у пациентов, принимавших эверолимус), при медиане длительности ответа 12,0 мес и медиане до наступления

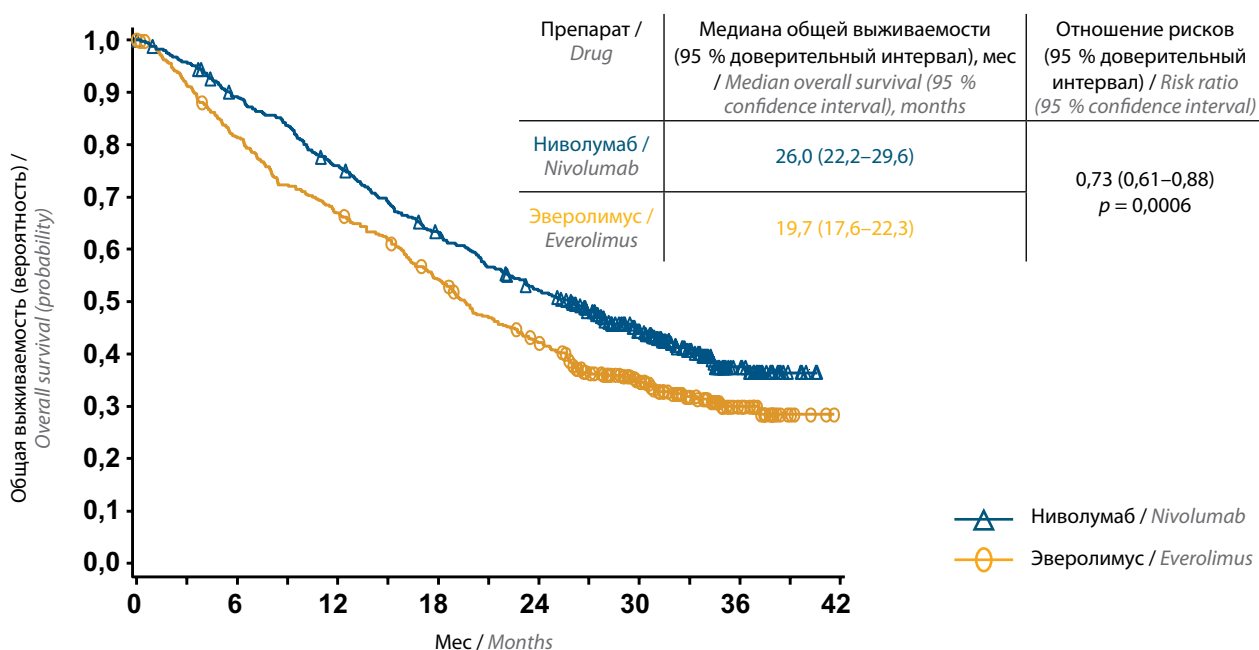


Рис. 2. Медиана общей выживаемости на терапии ниволумабом

Fig. 2. Median overall survival for nivolumab therapy

ответа 3,5 мес. Продолжающийся ответ на терапию ниволумабом имели 29 % пациентов (по сравнению с 14 % больных, получавших терапию эверолимусом). У большинства больных наблюдался ответ при первой оценке. Основной причиной прекращения лечения являлось прогрессирование заболевания, после которого 44 % больных смогли получить последующую терапию другими препаратами. Ниволумаб обеспечивал преимущество ОВ над эверолимусом во всех группах прогноза и при всех локализациях метастазов, включая метастазы в кости, печень и легкие вне зависимости от их числа. Интересен тот факт, что наибольший выигрыш от лечения получили пациенты с плохим прогнозом, т. е. та группа больных, для которой не существует препарата с доказанной эффективностью во 2-й линии терапии. Преимущество ОВ было отмечено во всех ранее леченых подгруппах пациентов вне зависимости от числа предшествующих линий терапии и их длительности. [15]. Улучшение выживаемости не зависело от экспрессии PD—L1, что позволило назначать препарат ниволумаб без определения уровня данного маркера. При последующем проведении подгруппового анализа также было показано, что эффективность терапии ниволумабом не зависит от специфики препаратов, которые получали пациенты в предшествующих линиях терапии (сунитиниб, пазопаниб, интерлейкин-2) [17].

### Безопасность и переносимость

Оценка безопасности ниволумаба в I фазе клинического исследования 003 показала, что препарат хорошо переносился. Общая частота побочных эффектов составила 83 %, однако только 11 % пациентов имели нежелательные побочные явления III—IV степеней тяжести [12].

Во II фазе клинического исследования был подтвержден благоприятный профиль безопасности препарата ниволумаб. Только у 17 % больных была отмечена токсичность III—IV степеней тяжести при общей частоте всех нежелательных явлений 67 % у пациентов, получавших ниволумаб в дозе 2 мг/кг [14].

В III фазе рандомизированного исследования CheckMate 025 прием ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед был ассоциирован с общей частотой нежелательных явлений 79 %. Из них 18 % были III и только 1 % IV степени тяжести по сравнению с 33 и 4 % в группе больных, получавших эверолимус. Наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость (33 %), гастроинтестинальная токсичность (тошнота — 14 %, диарея — 12 %, снижение аппетита — 12 %) и кожная токсичность (зуд — 14 %, сыпь — 10 %) [15].

Вызванные лечением иммуноопосредованные побочные эффекты включали сыпь, зуд, диарею, повышение уровня трансаминазы и гипотиреоз. Другие виды токсичности I—II степеней тяжести включали кашель (9 %), анемию (8 %), диспноэ (7 %). Ни у од-

ного пациента не отмечено развития пневмонита IV степени тяжести и летальных исходов. При оценке качества жизни, которую проводили каждые 4 нед во время лечения до 104 нед, были зарегистрированы достоверно более высокие показатели качества жизни в группе ниволумаба по сравнению с пациентами, получавшими эверолимус. Среднее различие качества жизни в баллах возрастало по мере увеличения сроков наблюдения [15].

На сегодня нам доступны результаты длительной терапии ниволумабом, полученные в исследованиях I и II фаз (NCT00730639), в которых 34 % пациентов на данный момент живы и продолжают получать терапию ниволумабом. Минимальный период наблюдения для этих больных составляет 50 мес (рис. 3) [18].

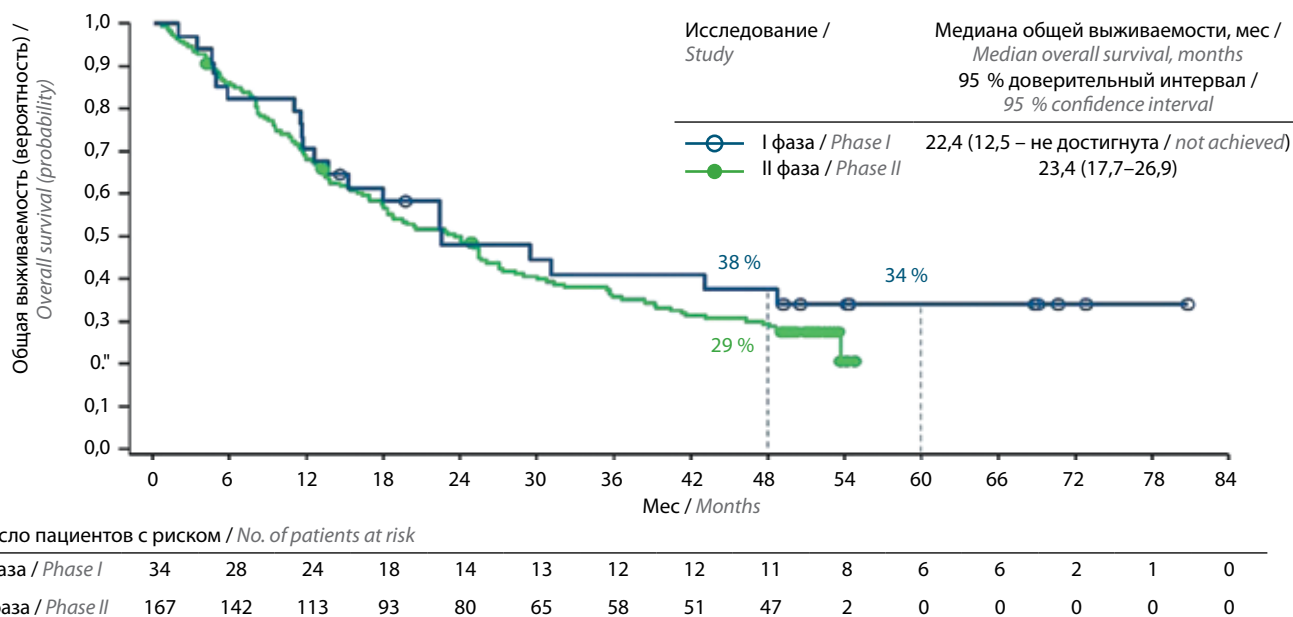
### Биомаркеры

Несмотря на длительный (12 мес) ответ на терапию ниволумабом, частота объективных ответов составляет 25 %, поэтому актуальным остается поиск новых и анализ существующих предикторных биомаркеров.

По данным исследования 306 образцов светлоклеточного рака почки было показано, что только 24 % из них экспрессируют PD—L1 (с пограничным уровнем 5 %). Экспрессия PD—L1 коррелировала с опухолеспецифической выживаемостью [15]. Поскольку ниволумаб блокирует взаимодействие между PD-1 и его лигандом PD—L1, можно предположить, что уровень экспрессии служит предикторным биомаркером ответа на лечение. В I фазе клинического исследования 009 частота ответов коррелировала с экспрессией PD—L1 на иммунокомпетентных клетках при пороговом значении 5 %. Однако некоторые (8 %) пациенты со статусом PD—L1— также отвечали на лечение. Напротив, в регистрационном исследовании III фазы CheckMate 025 ОВ достоверно не коррелировала со статусом PD—L1. Так, 24 % больных были расценены как PD—L1+ при пороговом значении экспрессии 1 %. ОВ составила 21,8 мес против 18,8 мес в группе эверолимуса у пациентов со статусом PD—L1+ и 27,4 мес против 21,2 мес в группе эверолимуса у больных со статусом PD—L1—. Наличие экспрессии PD—L1 показало свою прогностическую важность и корреляцию с худшим прогнозом, более высокой стадией заболевания и присутствием некрозов в опухоли [19, 20]. Однако достоверного предикторного значения в отношении ответа на терапию ниволумабом экспрессия PD—L1 не имела.

В целом использование экспрессии PD—L1 как предикторного биомаркера у больных раком почки имеет много ограничений, которые включают гетерогенность первичной опухоли и метастазов, динамический характер изменения уровня экспрессии PD—L1, в том числе в процессе терапии антиангиогенными препаратами, отсутствие стандартизированных методик





В I и II фазах минимальное наблюдение составляло 50,5 и 49,2 мес соответственно / In phase I and II, minimum follow-up was 50.5 months and 49.2 months, respectively

Рис. 3. Долгосрочная терапия ниволумабом. Результаты исследования I и II фаз  
Fig. 3. Long-term nivolumab therapy. Results of phase I and II studies

определения уровня экспрессии и выбора антител для анализа, выбора порога для определения положительной и отрицательной экспрессии PD–L1, а также клеток (опухолевых или иммунных) для иммуногистохимического анализа [21].

Таким образом, экспрессия PD–L1 не может считаться надежным предиктивным биомаркером для терапии ниволумабом у больных раком почки. Инфильтрация Т-лимфоцитами (CD3, CD8) – потенциальный биомаркер, показавший в I фазе клинического исследования 009 корреляцию с уменьшением объема опухоли. В отличие от большинства солидных опухолей, инфильтрация CD8 опухоли у больных светлоклеточным раком почки ассоциирована с худшей выживаемостью. Однако при терапии ниволумабом инфильтрация лимфоцитами CD8 коррелировала с лучшим ответом на лечение.

Сравнение профиля экспрессии 311 генов у ответивших и не ответивших на лечение пациентов, позволило выделить ряд генов, ассоциированных с лучшим ответом, включая более высокую экспрессию генов иммунной системы и более низкую экспрессию генов, ответственных за пролиферацию и сигнальные пути.

### Комбинированная терапия

Антиангиогенная терапия, нацеленная на VEGF/VEGFR-сигнальные пути, может ослаблять индуцированную опухолью почки иммуносупрессию. В исследованиях сунитиниба отмечалось повышение доли интерферонпродуцирующих Т-клеток, снижение

числа и функции регуляторных Т-лимфоцитов [22]. Повышенная экспрессия PD–L1 была ассоциирована с худшей выживаемостью у больных метастатическим светлоклеточным раком почки, получающих таргетную терапию пазопанибом и сунитинибом [23].

В исследовании I фазы CheckMate 016 изучалась эффективность и безопасность комбинации ниволумаба с сунитинибом или пазопанибом, а также комбинации ниволумаба с ипилимумабом [24] у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), ранее леченых и не получавших терапии. Оценивали 2 режима с разными дозами препаратов: ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг (1-я группа) и ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг (2-я группа) у 175 пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим светлоклеточным раком почки. Объективный ответ составил 38,3 и 40,4 %, медиана ВБП – 33,3 и 47,1 нед в 1-й и 2-й группах соответственно. При этом ответ на лечение отмечали при опухолях как PD–L1+, так и PD–L1–. Медиана выживаемости не была достигнута. Наибольшую проблему представляла токсичность. Режим с дозой ниволумаба 3 мг/кг лучше переносился и ассоциировался с меньшей (34,0 %) частотой токсичности III–IV степеней тяжести и меньшей (28,6 %) частотой назначения кортикостероидной терапии для нивелирования нежелательных явлений по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых частота токсичности III–IV степеней тяжести достигала 63,8 %, а потребность в назначении кортикостероидной терапии составила 69,0 %.

Характеристики токсических проявлений были сопоставимы с токсичностью на фоне монотерапии ниволумабом и включали слабость, кожную и гастроинтестинальную токсичность. Колиты (12,8 %) наблюдались только во 2-й группе пациентов.

С учетом данных, полученных в этом исследовании, было инициировано рандомизированное исследование III фазы CheckMate 214, оценивающее эффективность и безопасность комбинации ниволумаба с ипилимумабом по сравнению с монотерапией сунитинибом у пациентов с распространенным или мПМКР, ранее не получавших терапии [25, 26].

Пациенты принимали ниволумаб в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг каждые 3 нед по достижении 4 введений ипилимумаба, после чего больных переводили на монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Пациенты группы сравнения получали лечение сунитинибом в дозе 50 мг ежедневно в течение 4 нед с последующим перерывом в терапии длительностью 2 нед до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. К группам плохого и промежуточного прогноза по MSKCC были отнесены 75 % пациентов, включенных в исследование.

Первичными конечными точками являлись ОВ, ВБП и частота общего ответа. Исследование было завершено ранее предполагаемого срока в связи с досрочным достижением первичной конечной точки — ОВ у пациентов, получавших комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом. В рамках данного исследования частота общего ответа на терапию комбинацией ниволумаб + ипилимумаб составила 41,6 % против 26,5 % у пациентов промежуточного и плохого прогноза, получающих монотерапию сунитинибом. Медиана длительности ответа на терапию комбинации ниволумаб + ипилимумаб не была достигнута и составила 18,2 мес для группы сунитиниба. Медиана ВБП для пациентов, получавших комбинацию ниволумаб + ипилимумаб, составила 11,6 мес по сравнению с 8,4 мес для пациентов, принимавших сунитиниб [25, 26].

Таким образом, вероятно, комбинация ниволумаба с ипилимумабом в ближайшем будущем, скорее всего, изменит существующие стандарты терапии пациентов с мПМКР в 1-й линии, а сочетание 2 ингибиторов контрольных точек представляется наиболее обещающей опцией. Однако проблема токсичности и высокой стоимости лечения остается важным аспектом данной стратегии.

Другие клеточные рецепторы на поверхности Т-клеток, функционирующие как коактиваторы, например B7-H3 и OX40, также рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для новых таргетных препаратов и изучаются в начальных фазах клинических исследований (NCT01391143, NCT02221960, NCT02219724).

### **Последовательность назначения препаратов у больных метастатическим раком почки**

Оптимальная последовательность назначения таргетной терапии у больных раком почки неизвестна. Два исследования изучали последовательное назначение сунитиниба и сорафениба, пазопаниба и сорафениба и не показали достоверных различий в ОВ и ВБП [27, 28]. В регистрационном исследовании III фазы ниволумаб продемонстрировал свое преимущество в отношении ОВ пациентов, ранее получавших 1 или несколько линий антиангиогенной таргетной терапии. Кроме того, новый ингибитор VEGFRs, MEK и AXL, кабозантиниб, также продемонстрировал свою эффективность после 1 или нескольких линий антиангиогенной терапии [29]. Оптимальное время для перехода с таргетной терапии на ингибиторы контрольных точек в настоящий момент неизвестно. Необходимо накопление данных реальной клинической практики для того, чтобы понять, какая последовательность назначения таргетной и иммунной терапии будет являться оптимальной, а также того, какие исходные характеристики пациентов и предиктивные биомаркеры необходимо принимать во внимание для получения пациентом наибольшей выгоды от проводимого лечения. Тем не менее хорошая переносимость ниволумба и продемонстрированное им улучшение качества жизни у больных, получающих терапию, могут служить весомым аргументом в пользу назначения ниволумаба во 2-й линии. Длительность эффекта при ответе на ниволумаб наряду с хорошим профилем безопасности делает его препаратом выбора у многих пациентов. Не исключено, что раннее «пробуждение» иммунной системы в начале заболевания может оказаться более эффективным, чем назначение ниволумаба у пациентов с более запущенными стадиями.

Рекомендации NCCN и ESMO рассматривают ниволумаб как предпочтительную опцию, наравне с кабозантинибом, для назначения во 2-й линии терапии мПМКР [30, 31]. Европейская ассоциация урологов рекомендует ниволумаб после 1 или >1 линий VEGF таргетной терапии у больных светлоклеточным мПМКР. [21].

### **Лечение после прогрессирования**

Подгрупповой анализ II фазы клинического исследования 010 оценил целесообразность продолжения лечения ниволумабом после регистрации прогрессирования заболевания по критериям RECIST. Из 154 пациентов с прогрессированием 36 больных продолжили лечение длительностью более 6 нед, 26 — менее 6 нед и 92 пациента прекратили лечение сразу после регистрации прогрессирования заболевания. Частота ответов по критериям RECIST составила 14 и 16 %, медиана ВБП — 4,2 и 2,6 мес у продолживших лечение ниволумабом и прекративших лечение соответственно. Примечательно, что у 69 % больных,

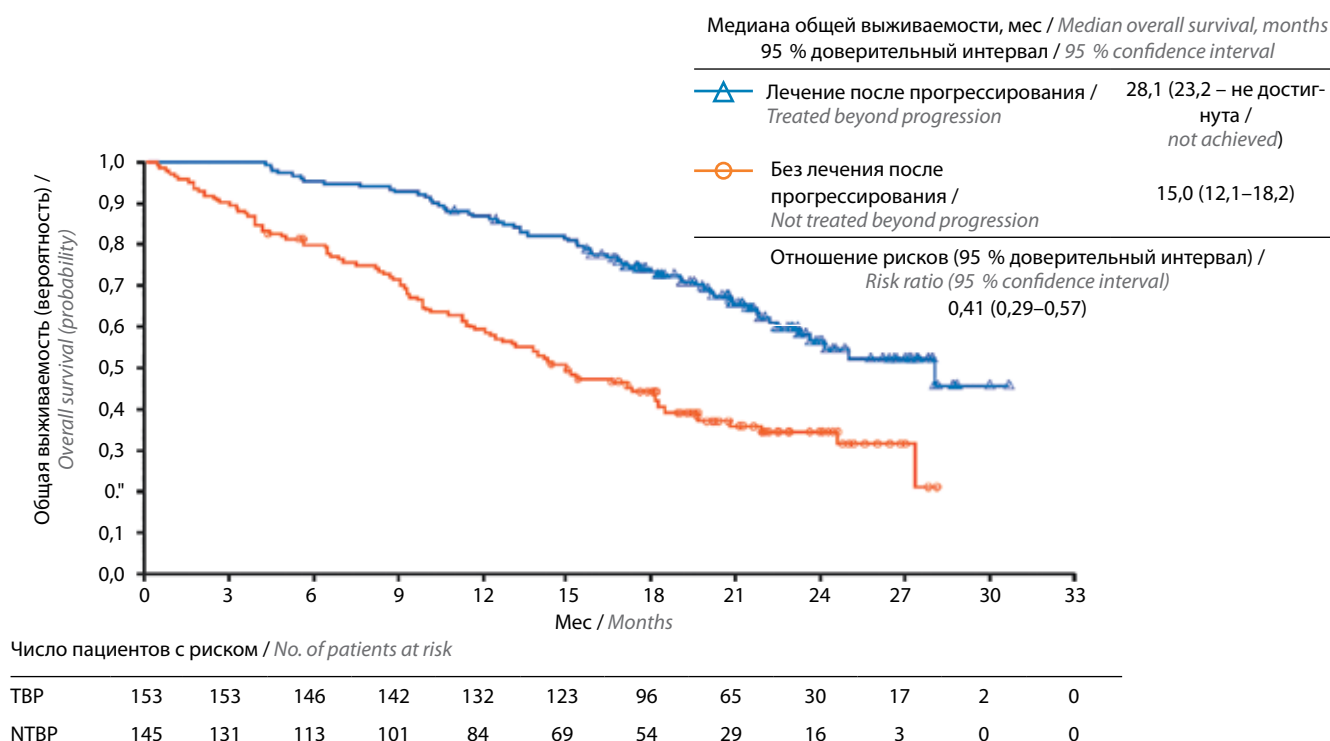


Рис. 4. Терапия ниволумабом после прогрессирования. TBP – treated beyond progression, получавшие лечение после регистрации прогрессирования  
Fig. 4. Nivolumab therapy after progression. NTBP – not treated beyond progression, не получавшие лечение после регистрации прогрессирования

продолживших лечение, была отмечена стабилизация или уменьшение размеров опухоли [32]. Продолжение лечения после прогрессирования также изучалось у пациентов, получавших ниволумаб в рамках исследования III фазы CheckMate 025. Среди 316 больных с прогрессированием 153 пациента получили продолжение лечения более 4 нед, 18 – менее 4 нед и 145 больных терапия была прекращена при регистрации прогрессирования по критериям RECIST. Медиана лечения составила 8,8 и 2,3 мес у продолживших лечение после прогрессирования и прекративших терапию ниволумабом соответственно. Статус по шкале Карновского составил >90 % у 73 % пациентов, продолживших лечение ниволумабом, по сравнению с 48 % у прекративших лечение больных. Качество жизни было лучшим, а ухудшение статуса по шкале Карновского меньше у пациентов, продолживших лечение после прогрессирования. Среди 142 больных, получавших терапию после прогрессирования и имевших результаты оценки размеров опухоли до и после прогрессирования, у половины зарегистрировано уменьшение размеров опухоли, из них в 14 % случаев более чем на 30 %. Среди больных, продолживших лечение, у 31 пациента отмечен частичный или полный ответ, у 51 – стабилизация, у 70 – прогрессирование. При оценке показателей ОВ у пациентов, продолживших терапию после прогрессирования, и больных, терапия у которых была прекращена на момент регистрации прогрес-

сирования, было показано, что ОВ в 1-й группе практически вдвое превышает данный показатель во 2-й группе (28,1 и 15,0 мес соответственно) (рис. 4) [33]. С учетом таких воодушевляющих результатов важной задачей является идентификация тех больных, у которых лечение после прогрессирования может быть наиболее эффективно.

#### Ниволумаб у пациентов с несветлоклеточными вариантами рака почки

Несветлоклеточные варианты рака почки (папиллярный 1-го и 2-го типов, хромофобный, рак собирательных трубочек и др.) составляют около 25 % всех видов рака почки. До сих пор лечение диссеминированных форм представляет собой сложную задачу, и эффективного подхода к лечению несветлоклеточных вариантов рака почки не сегодняшний день не существует. Ингибиторы тирозинкиназ остаются стандартным вариантом лечения с низкой эффективностью. В настоящее время данные об эффективности ниволумаба у больных несветлоклеточными вариантами рака почки практически отсутствуют. Результаты исследования статуса экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль мононуклеарах у 101 больного несветлоклеточным раком почки показали наличие экспрессии (при 5 % пороговом значении) в опухоли у 10,9 % больных, в инфильтрирующих мононуклеарах – у 56,4 %. Наличие положительной

экспрессии было ассоциировано с более высокой стадией и степенью злокачественности, особенно при экспрессии на опухолевых клетках [34]. В литературе описан случай успешного лечения ниволумабом метастатического рака собирательных трубочек с частичным (46 %) ответом после 3 мес терапии с хорошей переносимостью [35], а также быстрый частичный ответ у больного с саркоматоидной трансформацией хромофобного рака почки [36] и пациента с папиллярным раком почки 2-го типа [37]. Необходимо дальнейшее накопление данных по оценке эффективности ниволумаба у пациентов с несветлоклеточным ПКР.

### Заключение

Ниволумаб на сегодняшний день остается первым и единственным ингибитором PD-1, показавшим свою эффективность у больных светлоклеточным мПМКР. Ниволумаб продемонстрировал высокую (26 мес) медиану

ОВ, превосходящую на 6,4 мес выживаемость у пациентов, получавших эверолимус, в популяции больных, ранее получавших 1 или несколько линий антиангиогенной таргетной терапии. В настоящее время ниволумаб является стандартом лечения пациентов во 2-й линии терапии светлоклеточного мПМКР, обладает благоприятным профилем токсичности и улучшает качество жизни больных, получающих терапию. Результаты недавно завершившегося исследования III фазы CheckMate 214 продемонстрировали эффективность ниволумаба в комбинации с ипилимумабом у пациентов с мПМКР в 1-й линии. Последующие исследования позволят установить роль ниволумаба в адъювантном режиме и комбинациях с другими препаратами для лечения мПМКР. Поиск достоверных предикторных маркеров ответа на терапию ниволумабом сегодня является крайне важной задачей, решение которой позволит повысить эффективность проводимого лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2015. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2016. 236 p. (In Russ.)].
2. Surveillance, epidemiology, and end results program. SEER stat fact sheets: kidney and renal pelvis cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
3. Dabestani S., Thorstenson A., Lindblad P. et al. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol* 2016;34(8):1081–6. DOI: 10.1007/s00345-016-1773-y. PMID: 26847337.
4. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:49–56. DOI: 10.1093/annonc/mdl259. PMID: 25210086.
5. Motzer R., Hutson T., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115–24. DOI: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
6. Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137–43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. PMID: 20368558.
7. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764. PMID: 20100962.
8. Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, costimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999;5(12):1365–9. DOI: 10.1038/70932. PMID: 10581077.
9. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D. F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466. PMID: 20525992.
10. Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006;66(7):3381–5. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4303. PMID: 16585157.
11. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I. et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3167–75. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7609. PMID: 20516446.
12. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1020–30. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.0105. PMID: 24590637.
13. OPDIVO Summary of Product Characteristics. 1506UK1600152-05 Date of preparation: May 2016.
14. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1430–7. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703. PMID: 25452452.
15. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665. PMID: 26406148.
16. Adapted from poster presented by E.R. Plimack et al. 15<sup>th</sup> International Kidney Cancer Symposium. November 4–5, 2016. Miami, FL, USA.
17. Escudier B., Sharma P., McDermott D.F. et al. CheckMate 025 Randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2017. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.010. PMID: 28262413.



18. Presented by D. McDermott at 2016 ASCO Annual Meeting.
19. Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006;66(7):3381–85. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4303. PMID: 16585157.
20. Xu F., Xu L., Wang Q. et al. Clinico-pathological and prognostic value of programmed death ligand-1 (PD–L1) in renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):14595–603. PMID: 26628942.
21. Powles T., Staehler M., Ljungberg B. et al. Updated EAU guidelines for clear cell renal cancer patients who fail VEGF targeted therapy. *Eur Urol* 2016;69(1):4–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.017. PMID: 26508312.
22. Heine A., Held S.A., Bringmann A. et al. Immunomodulatory effects of anti-angiogenic drugs. *Leukemia* 2011;25(6):899–905. DOI: 10.1038/leu.2011.24. PMID: 21350557.
23. Choueiri T.K., Figueroa D.J., Fay A.P. et al. Correlation of PD–L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1071–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1993. PMID: 25538263.
24. Hammers H.J., Plimack E.R., Infante J.R. et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Clin Oncol* 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1985. PMID: 28678668.
25. Bristol-Myers Squibb. Clinicaltrials.gov. Nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (CheckMate 214). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231749> (Accessed August 19, 2017).
26. Escudier B. CheckMate 214: efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma, including IMDC risk and PD–L1 expression subgroups. Oral presentation at the 42<sup>nd</sup> European Society of Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, September 8–12, 2017. Madrid, Spain.
27. Eichelberg C., Vervenne W., De Santis M. et al. SWITCH: a randomised, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-sunitinib versus sunitinib-sorafenib in the treatment of metastatic renal cell cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):837–47. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.017. PMID: 25952317.
28. Rexer H., AUO. First-line therapy of advanced or metastasized renal cell carcinoma: phase III, open, randomized sequence study to examine efficacy and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell carcinoma (SWITCH-2 – AN 33/11). *Urology* 2014;83(5):735–8. DOI: 10.1007/s00120-014-3459-7. PMID: 24727992.
29. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016. PMID: 26406150.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines for Kidney Cancer®) Renal Cell Carcinoma V.2, 2017.
31. Escudier B., Porta C., Shmideringer M. et al. Renal cell carcinoma ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5): 58–68. DOI: 10.1093/annonc/mdw328. PMID: 27664262.
32. George S., Motzer R.J., Hammers H.J. et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma treated beyond progression: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2(9):1179–86. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0775. PMID: 27243803.
33. Escudier B., Motzer R., Sharma P. et al. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma in the phase III CheckMate 025 study of nivolumab versus everolimus. *ASCO Meeting 2016. Abst 34: 4509.*
34. Choueiri T.K., Fay A.P., Gray K.P. et al. PD–L1 expression in non clear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25(11): 2178–84. DOI: 10.1093/annonc/mdu445. PMID: 25193987.
35. Rimar K.J., Meeks J.J., Kuzel T.M. Antiprogrammed death receptor 1 blockade induces clinical response in a patient with metastatic collecting duct carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(4):431–4. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.02.013. PMID: 27021586.
36. Rouvinov K., Osyntsov L., Shaco-Levy R. et al. Rapid response to Nivolumab in a patient with sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017; S1558–7673(17):30165–9. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.05.028. PMID: 28673798.
37. Adrianzen Herrera D.A., Fleisig S.B., Gartrell B.A. Impressive and durable response to nivolumab in a patient with metastatic type 2 papillary renal cell carcinoma: on-label but without evidence. *Invest New Drugs* 2017. DOI: 10.1007/s10637-017-0469-5. PMID: 28466375.

Статья поступила: 05.09.2017. Принята в печать: 19.09.2017.

Article received: 05.09.2017. Accepted for publication: 19.09.2017.