Ю. В. МОСКАЛЕНКО¹, І. О. ВИННИЧЕНКО¹, О. М. СМОРОДСЬКА¹,
О. І. ВИННИЧЕНКО¹, Р. А. МОСКАЛЕНКО²

PD-L1 ТЕСТУВАННЯ ЯК СПОСІБ ПЕРСОНАЛІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

¹Кафедра хірургії та онкології, ²кафедра патологічної анатомії Сумського державного університету
<yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua>

Рак легень є основною причиною смерті від злоякісних пухлин в усьому світі. Для персоналізації лікування необхідне імуногістохімічне визначення специфічних біомаркерних білків у тканинах і біологічних рідинах. Для злоякісних пухлин легень визначають мутації генів EGFR, ALK, ROS1 та експресії PD-L1 рецепторів. Залежно від рівня PD-L1 експресії блокатори цих рецепторів можна використовувати як першу, підтримуючу та другу/третю лінії терапії. При високому рівні експресії (PD-L1 > 50 % TPS) рекомендують використовувати пембролізумаб як першу лінію терапії. Для пацієнтів з помірним показником експресії (PD-L1 1–49 % TPS) препарати, що блокують PD-L1 рецептори, можна застосовувати лише як другу/третю лінії терапії. У клінічних дослідженнях доведено ефективність та безпечність пембролізумабу, ніволумабу, атезолізумабу. Тривають випробовування препаратів авелумабу і дурвалумабу, а також комбінованих лікарських засобів – іпіліумабу та треміліумабу.

Ключові слова: PD-L1 рецептори; рак легень; лікування; імунотерапія.

Рак легень є основною причиною смерті від злоякісних пухлин в усьому світі. Щорічно 1,6 млн людей помирають від цієї хвороби. У групі злоякісних пухлин легень переважну частку становить недрібноклітинний рак [17].

Незважаючи на покращання загальної виживаності пацієнтів після використання хіміотерапії на основі платини, прогноз залишається несприятливим, особливо для пацієнтів із запущеними стадіями. Медіана виживаності становить від 8 до 12 міс [10]. Але останніми десятиліттями погляди на лікування хворих з IV стадією стали більш оптимістичними. Нині багато пацієнтів отримують менш токсичну терапію, завдяки якій є можливість краще контролювати хворобу. Таких результатів вдається досягати завдяки персоналізації лікування. Якщо раніше для призначення режиму хіміотерапії достатньо було провести гістологічне дослідження, то нині необхідне імуногістохімічне визначення специфічних біомаркерних білків у тканинах і біологічних рідинах. Для злоякісних пухлин легень визначають мутації генів EGFR, ALK, ROS1 та експресії PD-L1 рецепторів [14].

Для хворих на аденокарциному чи недрібноклітинну пухлину, в якій неможливо виключити аденокарциномний компонент, важливе проведення аналізу на визначення EGFR, ALK та ROS1 мутацій. Хоча EGFR та ALK геномні аберації зрідка зустрічаються і в плоскоклітинних карциномах, тестування в рамках рутинної практики не рекомендують у зв'язку з низькою частотою цієї патології та дорогою вартістю дослідження [9].

Останніми роками велику увагу приділяють дослідженню експресії рецепторів PD-L1. Таке тестування пухлинної тканини потрібно для усіх типів недрібноклітинного раку легень. У лікарів і медичного персоналу немає чіткого розуміння значення білка програмованої клітинної загибелі (PD-L1) та важливості цього процесу при визначенні лікувальної тактики для хворих на рак легень.

PD-1 – мембранний білок сімейства імуноглобулінів, що відіграє роль під час клітинного диференціювання імунних клітин. PD-1 має важливе значення в негативній регуляції імунної системи за допомогою запобігання активації Т-лімфоцитів, що знижує аутоімунність та підвищує ауто толерантність. Інгібіторний ефект PD-1 здійснюється через подвійний механізм стимуляції апоптозу (запрограмовано загибель клітин) антигенспецифічних Т-лімфоцитів у лімфатичних вузлах, тоді як апоптоз регуляторних (обмежувальних) Т-лімфоцитів, навпаки, знижується. Цей білок має два ліганди: PD-L1 і PD-L2, що входять до сімейства білків B7. У відповідь на дію ліпополісахариду і гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF) збільшується експресія ліганду PD-L1 на макрофагах і дендритних клітинах. Т- і В-лімфоцити експресують цей білок у відповідь на активацію Т-клітинного і В-клітинного рецептора. PD-L2 здебільшого експресується на APCs (білок, що кодується одним іменним геном, розташованим у людини на короткому плечі 1-ї хромосоми), тоді як PD-L1 можуть бути на Т-лімфоцитах, епітеліальних та ендотеліальних клітинах. Гомологічність цих лігандів становить 37 %. PD-L1 відіграє роль у пізній фазі імунної відповіді, зокрема при запальних процесах у тканині регулює функцію Т-клітин і запобігає розвитку аутоімунних процесів. У пухлинній тканині PD-L1 регулюється TILs (tumor-infiltrating lymphocytes), що, в свою чергу, є лейкоцитами, що вийшли з крові та мігрували в пухлину. Вони включають Т- та В-лімфоцити, які входять до більшої категорії “інфільтруючих пухлину імунних клітин”, а також природних кілерів, макрофагів, нейтрофілів гранулоцитів, дендритних клітин, еозинофілів, базофілів тощо у різних пропорціях. Їх кількість залежить від типу і стадії пухлини. Наявність PD-L1 рецепторів часто пов’язана з несприятливим прогнозом [13].

Тому важливим є індивідуальний підхід до кожного окремого випадку захворювання на рак легень. Варіанти лікування та тестування на біомаркери постійно змінюються, але групою вчених розроблено алгоритм, який можна використовувати при виборі першої лінії терапії, підтримуючої терапії, другої/третьої лінії терапії залежно від рівня PD-L1 експресії в пухлинній тканині та наявності EGFR, ALK та ROS1 мутацій (схема 1) [15].

PD-L1 експресія – оцінювання частки пухлинних клітин TPS (tumor proportion score), забарвлених відносно всіх пухлинних клітин у досліджуваній секції. Під час оцінювання не зараховують забарвлені здорові та некротизовані клітини. Залежно від рівня PD-L1 експресії пухлини розділяють на три групи: PD-L1 < 1 % TPS; PD-L1 1–49 % TPS; PD-L1 > 50 % TPS.

Для пацієнтів, у яких рівень експресії PD-L1-рецепторів становить більше 50 % TPS, як першу лінію терапії рекомендовано використовувати пембролізумаб, тоді як при експресії 1–49 % даний препарат рекомендують лише як другу лінію [7]. Це стосується як аденокарциноми, так і плоскоклітинної пухлини. Пембролізумаб – гуманізоване антитіло, застосовуване при імунотерапії. Механізм дії полягає в блокуванні PD-L1 лігандів на Т-клітинах, результатом чого є активація пухлиноспецифічних цитотоксичних Т-клітин і знищення ними ракових клітин. Food and Drug Administration (FDA) спочатку затвердив його для лікування метастатичної меланоми, а у 2017 р. – для лікування метастатичного недрібноклітинного раку легень. Ефективність та безпечність пембролізумабу як препарату першої лінії терапії було оцінено у дослідженні KEYNOTE-001. Безрецидивний і загальний період виживаності пацієнтів становили 6,2 та 22,1 міс відповідно. Високий рівень PD-L1 експресії був пов’язаний з подовженням виживаності. Так, у пацієнтів, які брали участь у клінічному дослідженні та мали PD-L1 експресію 50 % або більше, безрецидивний період становив близько 12,5 міс. Навпаки, при рівні експресії 1–49 % цей часовий проміжок становив лише 4,2 міс [8]. У дослідженні III фази для лікування метастатичного недрібноклітинного раку легень

Стандартизований алгоритм лікування хворих на немієлоклітинний рак легень

Примітка. PD-L1 – ліганд програмованої смерті клітин – 1; TPS – оцінювання частки пухлинних клітин

KEYNOTE-024 було вперше показано перевагу анти-PD-L1 терапії над стандартною хіміотерапією на основі платини [11]. Взагалі вважають, що для хворих на недрібноклітинний рак легень, які не мають EGFR, ALK та ROS1 мутацій та отримали першу чи другу лінії хіміотерапії, визначення PD-L1 експресії потрібне лише у разі призначення пембролізумабу.

Як другу/третю лінії терапії за наявності PD-L1 експресії 50 % та більше TPS доцільне використання стандартної хіміотерапії і рамуцирумабу. Рамуцирумаб – моноклональне антитіло людини (IgG1) проти рецептора 2-го фактора росту ендотелію судин (VEGFR2), рецептора тирозинкінази трансмембранного типу II, експресованого на ендотеліальних клітинах. При взаємодії з VEGFR2 препарат перешкоджає зв'язуванню його лігандів (VEGF-A, VEGF-C і VEGF-D), тим самим запобігаючи фосфорилуванню рецептора, стимульованого VEGF, та проліферації, а також знижує проникність і міграцію ендотеліальних клітин людини, індукованих лігандом [4].

Для лікування пацієнтів з рівнем експресії PD-L1 рецепторів 1–49 % TPS як першу лінію терапії використовують стандартну хіміотерапію, схвалену для різних гістологічних варіантів пухлин. Крім того, для аденокарциноми рекомендують додатково застосовувати бевацизумаб [15]. Цей препарат є не представником іму-

нотерапевтичних засобів, а генно-інженерне рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до фактора росту ендотелію судин VEGF-A. Механізм дії препарату полягає у зв'язуванні з фактором росту ендотелію судин, що приводить до блокування зв'язування з його рецептором. Наслідком цього є пригнічення васкуляризації ділянок з високою швидкістю росту. Оскільки такі властивості характерні для злоякісних пухлин, то бевацизумаб у першу чергу пригнічує васкуляризацію пухлини, її ріст та метастазування [5]. Бевацизумаб можна використовувати як підтримуюче лікування у разі досягнення ефекту.

Для другої/третьої лінії терапії пацієнтів з рівнем PD-L1 експресії 1–49 % TPS рекомендують використовувати пембролізумаб, ніволумаб або атезолізумаб. За механізмом дії ніволумаб схожий з пембролізумабом і є людським імуноглобуліном G4 анти-PD-1 моноклональне антитіло. Пухлинні клітини раку легень здатні продукувати рецептори PD-L1, що захищають їх від Т-лімфоцитів. Ніволумаб блокує зв'язування PD-L1 з PD-1, що залишає Т-лімфоцити активними. У дослідженні III фази у пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень, які отримували доцетаксел або ніволумаб в режимі монотерапії, доведено, що ніволумаб показує значно кращі результати щодо однорічної виживаності хворих. Доведено, що із збільшенням рівня експресії PD-L1 подовжується безрецидивний період [3].

У дослідженні III фази у пацієнтів з метастатичним, попередньо лікованим недрібноклітинним раком легень, рандомізованих у дві групи, загальна виживаність пацієнтів була значно вищою при застосуванні атезолізумабу (13,8 міс проти 9,6 міс). Після цього FDA схвалила атезолізумаб як другу лінію терапії метастатичного недрібноклітинного раку легень [12].

Для лікування пацієнтів з рівнем експресії PD-L1 менше 1 % TPS як першу лінію терапії рекомендують використовувати стандартну хіміотерапію (для аденокарциноми у поєднанні з бевацизумабом), а для другої/третьої – ніволумаб чи атезолізумаб [15].

Ще одним представником блокаторів PD-L1 рецепторів є препарат дурвалумаб. Під час дослідження II фази у пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень, які вже отримали не менше двох ліній системної хіміотерапії, було доведено, що із збільшенням PD-L1 експресії покращуються показники однорічної виживаності: 34,5 % (при рівні експресії менше 25 %), 47,7 % (при рівні експресії більше 25 %), 50,8 % (при рівні експресії більше 90 %) [6].

Найсучаснішим PD-L1 блокатором вважають авелумаб, що є надією для пацієнтів, у яких спостерігали прогресію після терапії препаратами на основі платини. Серед пацієнтів, які приймала авелумаб як першу лінію терапії, показники загальної відповіді і контролю хвороби були на рівні 18,7 % та 64 % відповідно [16].

Крім того, активно проводять дослідження з ефективності використання CTLA-4 у поєднанні з PD-1/PD-L1 інгібіторами. CTLA-4 (цитотоксичний Т-лімфоцитарний асоційований білок 4), відомий також як CD152 (кластер диференціювання 152), є білковим рецептором, що функціонує як імунна контрольна точка та знижує імунну відповідь. Представниками цих препаратів є іпіліумаб і треміліумаб. Триває рандомізоване дослідження III фази, у якому порівнюється ефективність комбінації ніволумабу з іпіліумабом і використання ніволумабу в режимі монотерапії та ніволумабу з хіміотерапією на основі препаратів платини [2]. Дурвалумаб разом з CTLA-4 інгібітором треміліумабом випробовують в Ib фазі дослідження у пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень [1].

Отже, проведення скринінгу пацієнтів з недрібноклітинним раком легень на наявність рецепторів PD-L1 є важливою умовою для персоналізації лікування

хворих. Це дозволить покращити якість діагностики та лікування цих пацієнтів, покращить їх загальний і безрецидивний період виживаності. Запровадження PD-L1 тестування наблизить лікувальний менеджмент недрібноклітинного раку легень до світових стандартів.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. *Antonia S., Goldberg S. B., Balmanoukian A. et al.* Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremilimumab in non-small-cell lung cancer: multicentre, phase 1b study // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, N 3. – P. 299–308.
2. *Antonia S. J., Lopez-Martin J. A., Bendell J. et al.* Nivolumab alone and Nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, N 7. – P. 883–895.
3. *Brahmer J., Reckamp K. L., Baas P. et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, N 2. – P. 123–135.
4. *Büttner R., Gosney J. R., Skov B. G. et al.* Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35, N 34. – P. 3867–3876.
5. *Caicun Zhou, Yi-Long Wu, Gongyan Chen et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, N 19. – P. 2197–2203.
6. *Garassino M., Vanteenkiste J. F., Kim J. H. et al.* Durvalumab in >3rd-line locally advanced or metastatic, EGFR/ALK wild-type NSCLC: results from the phase 2 ATLANTIC study. Presented at World Conference on Lung Cancer. – Vienna, Austria, 2016. – December 7.
7. *Garon E. B., Rizvi N. A., Hui R. et al.* KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, N 21. – P. 2018–2028.
8. *Hui R., Gandhi L., Costa E. C. et al.* Long-term OS for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab (pembro) // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34, N 15. – P. 9026.
9. *Lindeman N. I., Cagle P. T., Beasley M. B. et al.* Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and association for Molecular Pathology // *J. Thorac. Oncol.* – 2013. – Vol. 8, N 7. – P. 823–859.
10. *NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group.* Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 28. – P. 4617–4625.
11. *Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A. G. et al.* KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, N 19. – P. 1823–1833.
12. *Rettmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. et al.* OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicenter randomized controlled trial // *LANCET.* – 2017. – Vol. 389, N 10066. – P. 255–265.
13. *Sznol M., Chen L.* Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer // *Clin. Cancer. Res.* – 2013. – Vol. 19, N19. – P. 1021–1034.
14. *Tan D. S., Yom S. S., Tsao M. S. et al.* The International Association for the Study of Lung Cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell Lung cancer: Status in 2016 // *J. Thorac. Oncol.* – 2016. – Vol. 11, N7. – P. 946–963.
15. *Tsao M. S., Kerr K. M., Hirsch F. R.* IASLC Atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in lung cancer. – Colorado: An international association for the study of lung cancer publication, 2017. – 132 p.
16. *Verschraegen C. F., Chen F., Spigel D. R. et al.* Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) as a first-line treatment for patients with advanced NSCLC from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: safety, clinical activity, and PD-L1 expression // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34 (suppl). – P. 9036.
17. *World Health Organization International Agency for Research on Cancer.* GLOBOCAN2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. – http://www.globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed March 8, 2017

PD-L1 ТЕСТИРОВАНИЕ КАК СПОСОБ
ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКИХ

*Ю. В. Москаленко, И. А. Винниченко, О. Н. Смородская,
А. И. Винниченко, Р. А. Москаленко (Сумы)*

Рак лёгких является основной причиной смерти от злокачественных опухолей во всём мире. Для персонализации лечения необходимо иммуногистохимическое определение специфических биомаркёрных белков в тканях и биологических жидкостях. Для злокачественных опухолей лёгких определяют мутации генов EGFR, ALK, ROS1 и экспрессии PD-L1 рецепторов. В зависимости от уровня PD-L1 экспрессии блокаторы этих рецепторов можно использовать как первую, поддерживающую и вторую/третью линии терапии. При высоком уровне экспрессии (PD-L1 > 50 % TPS) рекомендуют использовать пембролизумаб как первую линию терапии. Для пациентов с умеренным показателем экспрессии (PD-L1 1–49 % TPS) препараты, блокирующие PD-L1 рецепторы, можно применять только как вторую/третью линии терапии. В клинических исследованиях доказана эффективность и безопасность пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба. Продолжаются испытания препаратов авелумаба и дурвалумаба, а также комбинированных лекарственных средств – ипилимумаба и тремилиумаба.

Ключевые слова: PD-L1 рецепторы; рак лёгких; лечение; иммунотерапия.

PD-L1 TESTING AS A WAY
OF PERSONALIZING THE TREATMENT
OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

*Yu. V. Moskalenko¹, I. O. Vynnychenko¹, O. M. Smorodska¹,
O. I. Vynnychenko¹, R. A. Moskalenko²*

Sumy State University, ¹Department of Surgery and Oncology,
²Department of Pathological Anatomy

Lung cancer is one of the main causes of death from malignant neoplasm all around the world. For the purpose of personalized treatment immunohistochemical determination of specific proteins (biomarkers) presence in tissues and biological fluids is needed. Today management of patients with lung cancer is directly associated with determination of genes mutations: EGFR, ALK, ROS1 and rate of PD-L1 receptors expression. Depending on the PD-L1 expression level blockers of these receptors can be used as the first, supportive and second / third line therapy. As the first line of therapy for patients with high expression level of PD-L1 (≥ 50 % TPS) Pembrolizumab is recommended, while for patients with moderate levels (PD-L1 1 – 49 % TPS) PD-L1 blockers can be used only as a second / third line of therapy. In numerous clinical trials efficiency and safety of Pemrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab have been proved. Testing of Avelumab, Durvalumab, as well as combined drugs – Ipilimumab and Tremilimumb are still going on.

Key words: PD-L1 receptors; lung cancer; treatment; immunotherapy.