

**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет имени академика И.П.Павлова  
НИИ ДОГиТ им.Р.М.Горбачёвой**

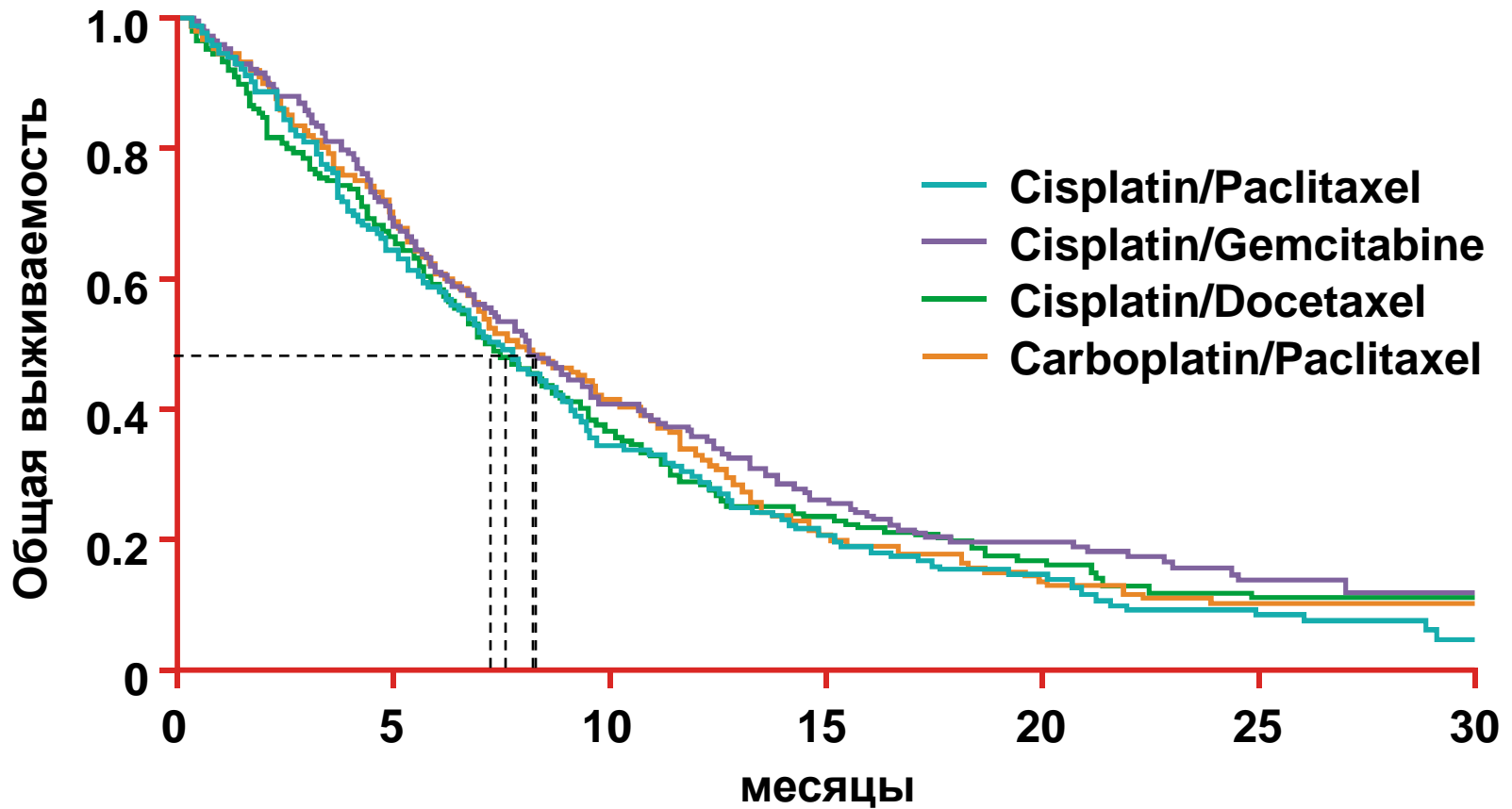


**Роль иммунотерапии в онкологии, перспективы развития  
в ПСПбГМУ им.И.П.Павлова**

**Афанасьев Б.В.**

Санкт-Петербург  
1 июня, 2017

# Химиотерапия достигла терапевтического плато (НМРЛ)

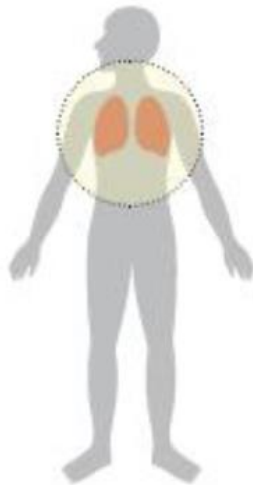


ECOG E1504 trial

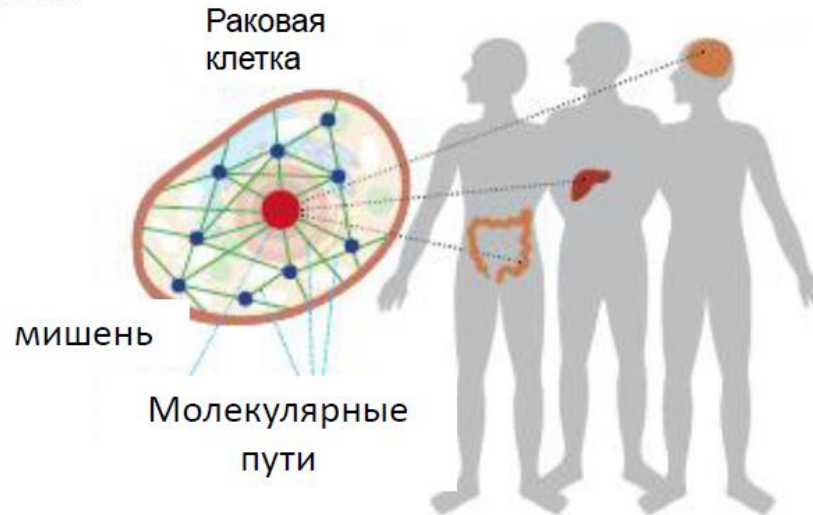
Schiller, et al. NEJM 2002

# Новая модель развития терапии в онкологии/гематологии

**Старая модель:** лечение определялось локализацией опухоли, без учета молекулярных характеристик пациента или опухоли



**Новая модель:** лечение определяется наличием ключевых молекулярных «мишеней», находящихся в клетке. Локализация опухоли не имеет значения.

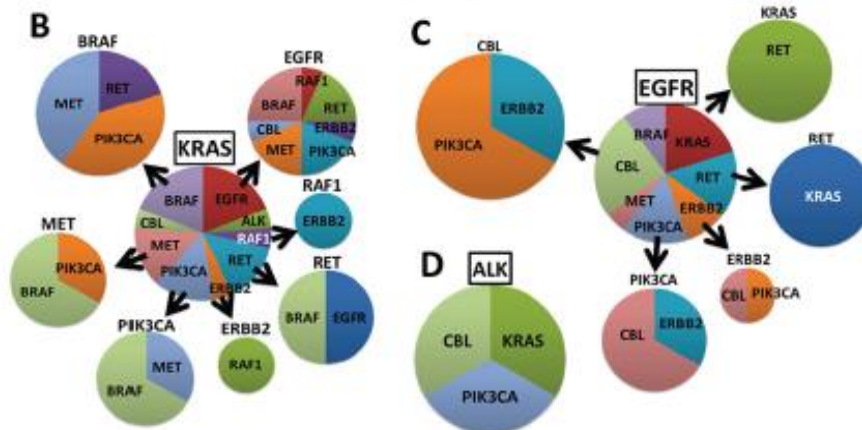
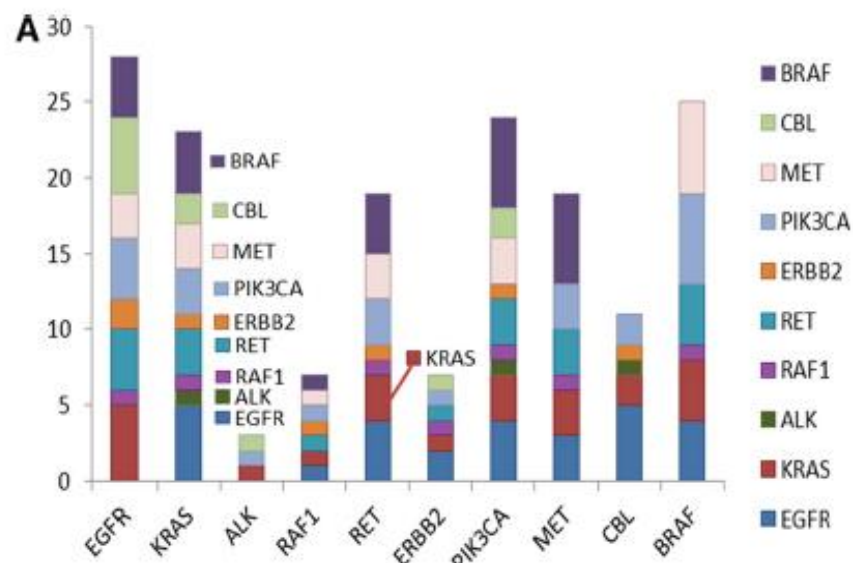


ASCO's Blueprint for Transforming Clinical and Translational Research, 2011

# Гетерогенность рака одной локализации

Сегодня: много различных форм рака легких с разными молекулярными дефектами

В прошлом: одно заболевание



**Comprehensive genetic testing identifies targetable genomic alterations in most patients with non-small cell lung cancer, specifically adenocarcinoma, single institute investigation**

Janani Vigneswaran<sup>1,\*</sup>, Yi-Hung Carol Tan<sup>2,4</sup>, Septimiu D. Murgu<sup>3,4</sup>, Brian M. Won<sup>2</sup>, Kathryn Alexa Patton<sup>9</sup>, Victoria M. Villaflor<sup>2</sup>, Philip C. Hoffman<sup>2</sup>, Thomas Hensing<sup>2</sup>, D. Kyle Hogarth<sup>2</sup>, Renuka Malik<sup>4</sup>, Heber MacMahon<sup>5</sup>, Jeffrey Mueller<sup>6</sup>, Cassie A. Simon<sup>7</sup>, Wickii T. Vigneswaran<sup>8</sup>, Christopher H. Wigfield<sup>8</sup>, Mark K. Ferguson<sup>9</sup>, Aliya N. Husain<sup>6</sup>, Everett E. Vokes<sup>2</sup>, Ravi Salgia<sup>10</sup>

Oncotarget, 2016, p.18876

# Иммунотерапия – основной способ преодоления резистентности

## Иммунотерапия

Таргетная  
терапия

Активация иммунной  
системы

Моноклональные  
антитела:  
brentuximab  
blinatumumab

Вакцины

Клеточная терапия

Checkpoint ингибиторы

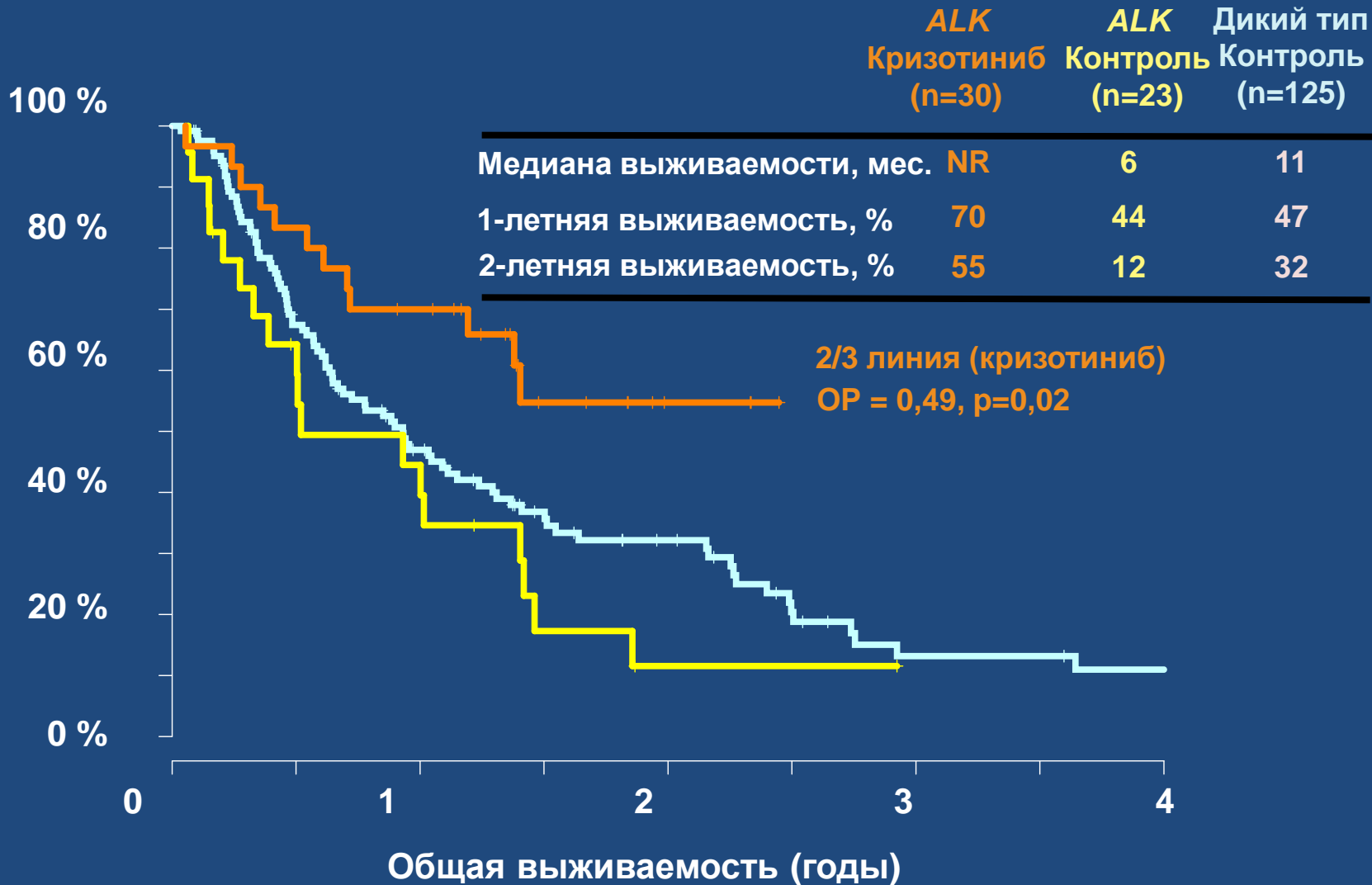
Аллогенная трансплантация гемопоэтических  
стволовых клеток



**Иммунотерапия не имеет перекрестной резистентности  
с цитостатической и лучевой терапией**



# Выживаемость пациентов с *ALK*-положительным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), получавших и не получавших кризотиниб





## Характеристика больных НМРЛ с транслокацией ALK 5-летний опыт ПСПбГМУ - 48 больных, получавших Кризотиниб

| Пол     | Число<br>N (%) | Муцинозная<br>адено-<br>карцинома | Перстневидно-<br>клеточная адено-<br>карцинома | Папиллярная<br>адено-<br>карцинома | Плоско-<br>клеточный<br>рак |
|---------|----------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Мужчины | 20             | 7                                 | 5                                              | 6                                  | 2                           |
| Женщины | 28             | 14                                | 6                                              | 7                                  | 1                           |

| Пол     | Число<br>N (%) | Возраст      | Стадия<br>III B | Стадия<br>IV | Курение |
|---------|----------------|--------------|-----------------|--------------|---------|
| Мужчины | 20             | 48,6 (21-76) |                 | 20           | 11      |
| Женщины | 28             | 52,1 (31-66) | 1               | 27           | 4       |

НМРЛ- немелкоклеточный рак лёгкого

Данные проф. Орлова С.В.

# Оценка эффективности терапии 48 больных НМРЛ с транслокацией ALK Опыт ПСПБГМУ им.И.П.Павлова

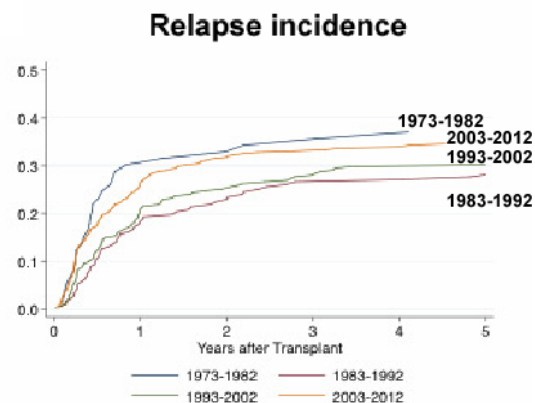
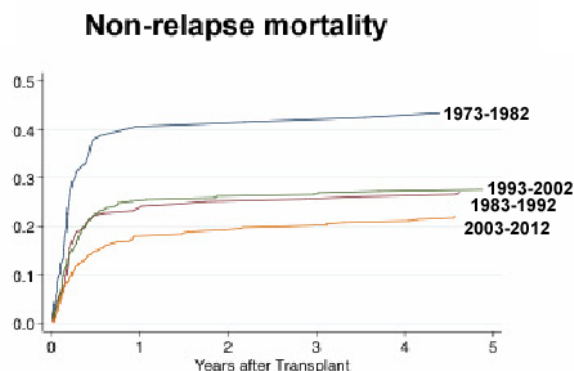
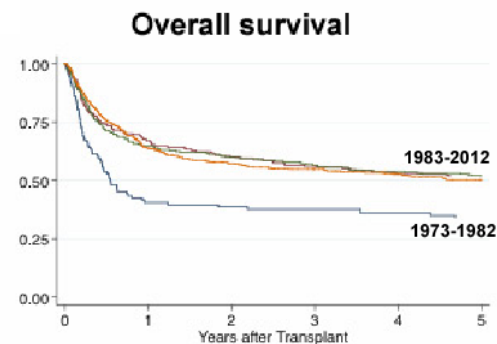
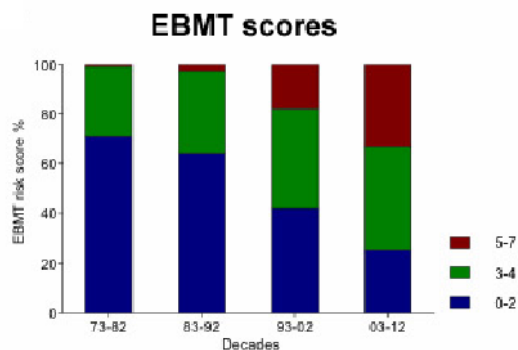
|                        |          |
|------------------------|----------|
| Объективный эффект:    | 38 (79%) |
| - полная регрессия:    | 0        |
| - частичная регрессия: | 38       |
| Стабилизация:          | 9 (19%)  |
| Прогрессирование:      | 1 (2%)   |

**Выживаемость без прогрессирования - 16 мес**



# Главная проблема в лечении злокачественных заболеваний – резистентность к химиотерапии и токсичность режимов кондиционирования при ТГСК

Повышение общей выживаемости пациентов за 1973-2012 гг. обусловлено снижением летальности, связанной с алло-ТГСК, но не с уменьшением числа рецидивов



# Иммунотерапия – основной способ преодоления резистентности

## Иммунотерапия

Таргетная  
терапия

Активация иммунной  
системы

Моноклональные  
антитела:  
brentuximab  
blinatumumab

Вакцины

Клеточная терапия

Checkpoint ингибиторы

Аллогенная трансплантация гемопоэтических  
стволовых клеток

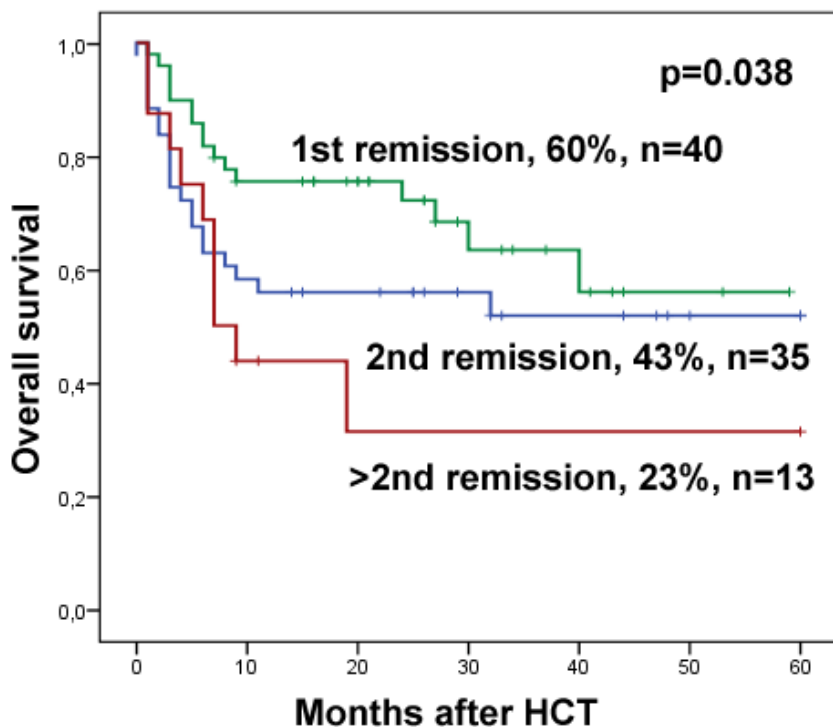


**Иммунотерапия не имеет перекрестной резистентности  
с цитостатической и лучевой терапией**

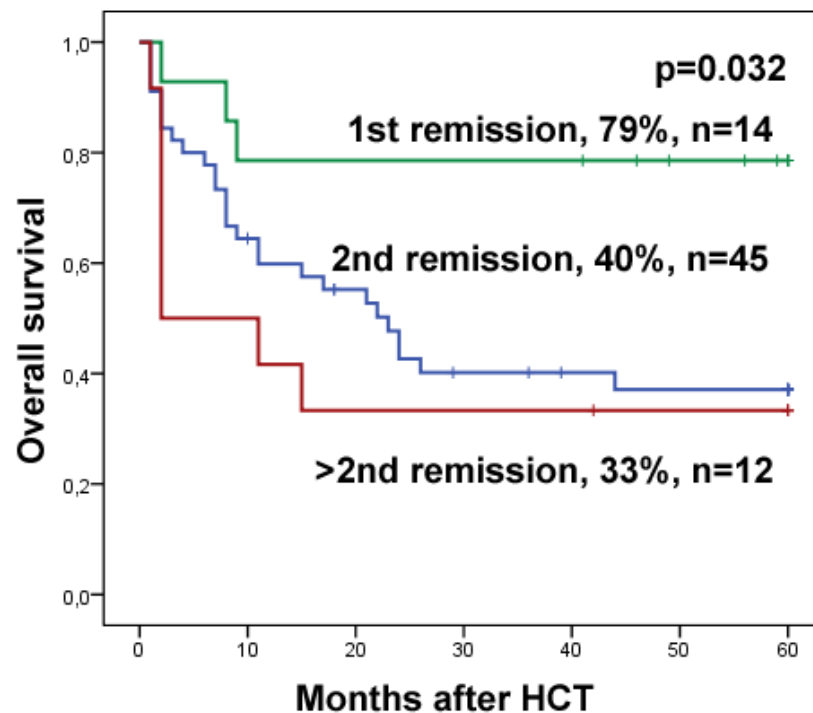


# Общая выживаемость пациентов с острым лимфобластным лейкозом после аллогенной ТГСК в зависимости от стадии заболевания

Старше 21 года



До 21 года



# “Bridges” – терапия направлена на уменьшение размеров опухоли до алло-ТГСК

Лимфома Ходжкина: Анти CD 30 – BV, анти PD1-ниволумаб

МДС/ОМЛ: гипометилирующие препараты

Хронический миелолейкоз: ИТК

Первичный миелофиброз: руксолитиниб

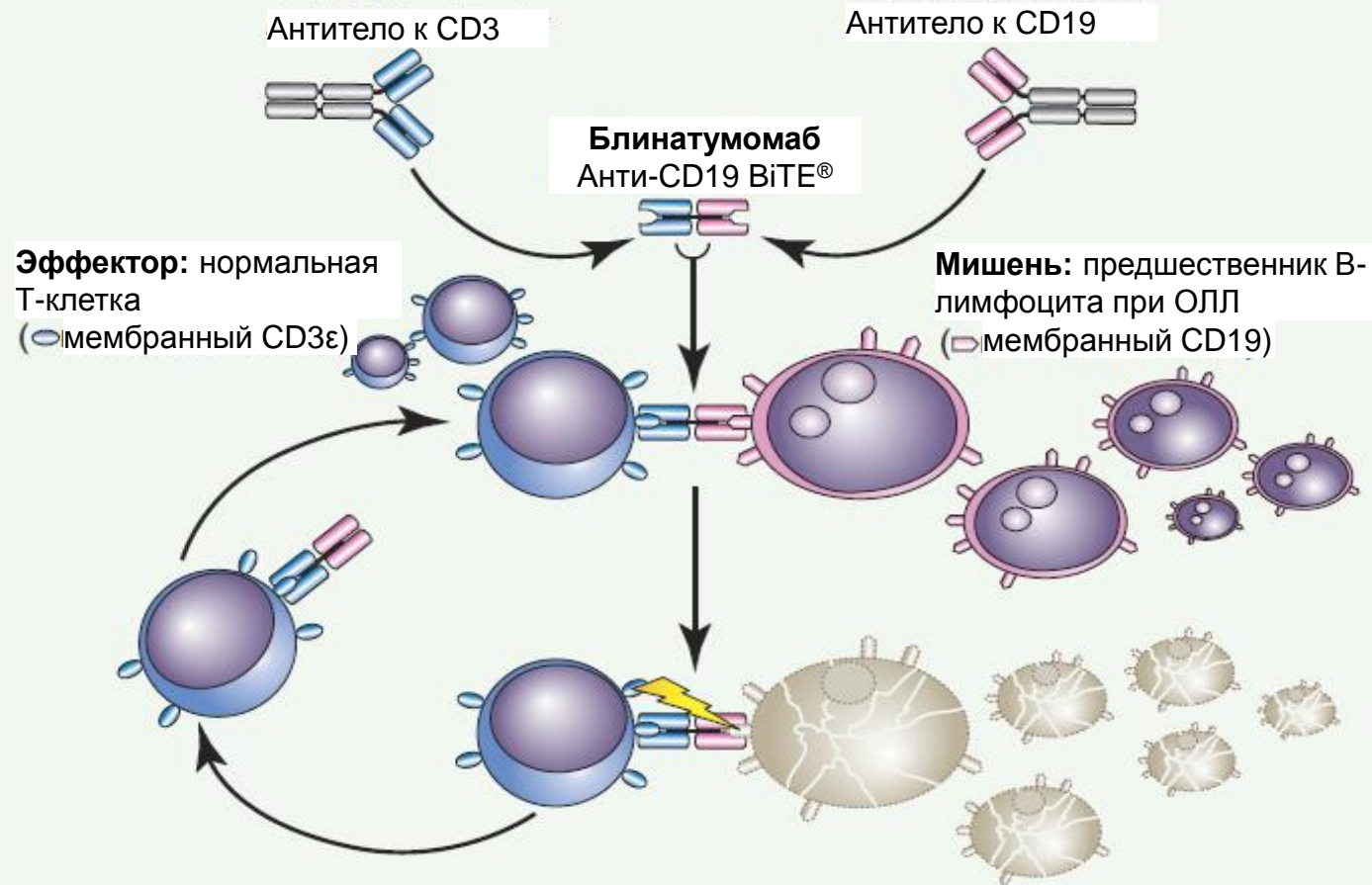
ОМЛ: FLAG, клофорабин

ОЛЛ: блинатумумаб, неларабин

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: экулизумаб

Аллогенная  
ТКМ

# Механизм действия блинатумомаба



ОЛЛ = острый лимфобластный лейкоз; BiTE = биспецифичный активатор Т-клеток; CD = кластер дифференцировки.  
Bassan R. *Blood*. 2012;120:5094-5095.

# Характеристика пациентов

(n 72)

| Всего (n60)             | ОЛЛ       | НХЛ        |
|-------------------------|-----------|------------|
| Пациенты, n             | 66        | 6          |
| Пол м/ж, n              | 30/36     | 4/2        |
| Медиана возраста, л     | 22 (1-62) | 40 (25-56) |
| Дети (<18), n           | 21        | 0          |
| Взрослые (≥18), n       | 45        | 6          |
| Медиана наблюдения, мес | 6 (1-26)  | 1 (3-9)    |

# Эффективность Блинатумомаба у пациентов с ОЛЛ, рецидив или МОБ+ (n=66)

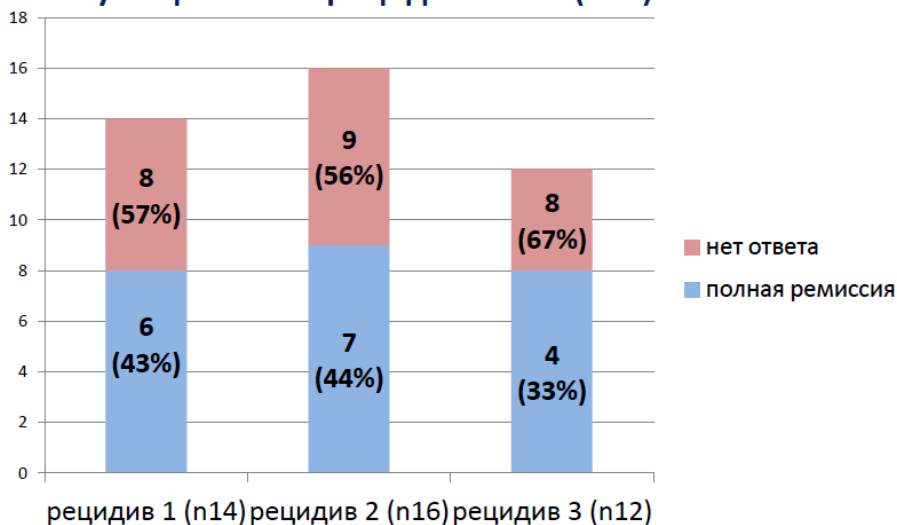
Возраст – 22 (1-62)

Статус – рецидив 43; МОБ+ 23

до аллотГСК – 37; после аллотГСК – 29

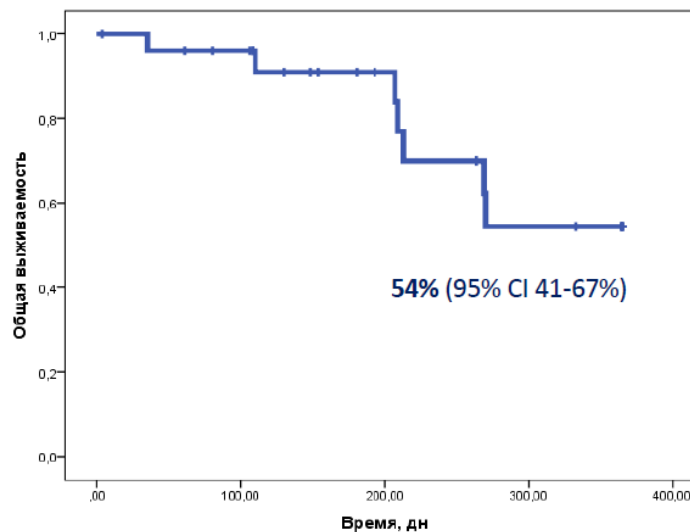
«bridge» аллотГСК – 19

Эффективность блинатумомаба  
у пациентов в рецидиве ОЛЛ (n43)



- 19 (73%) пациентов МОБ(-)
- 5 (19%) пациентов МОБ(+)
- 2 (8%) пациента – костномозговая ремиссия, но экстрамедуллярное поражение

Общая выживаемость пациентов  
в рецидиве ОЛЛ, ответивших на терапию ViTE



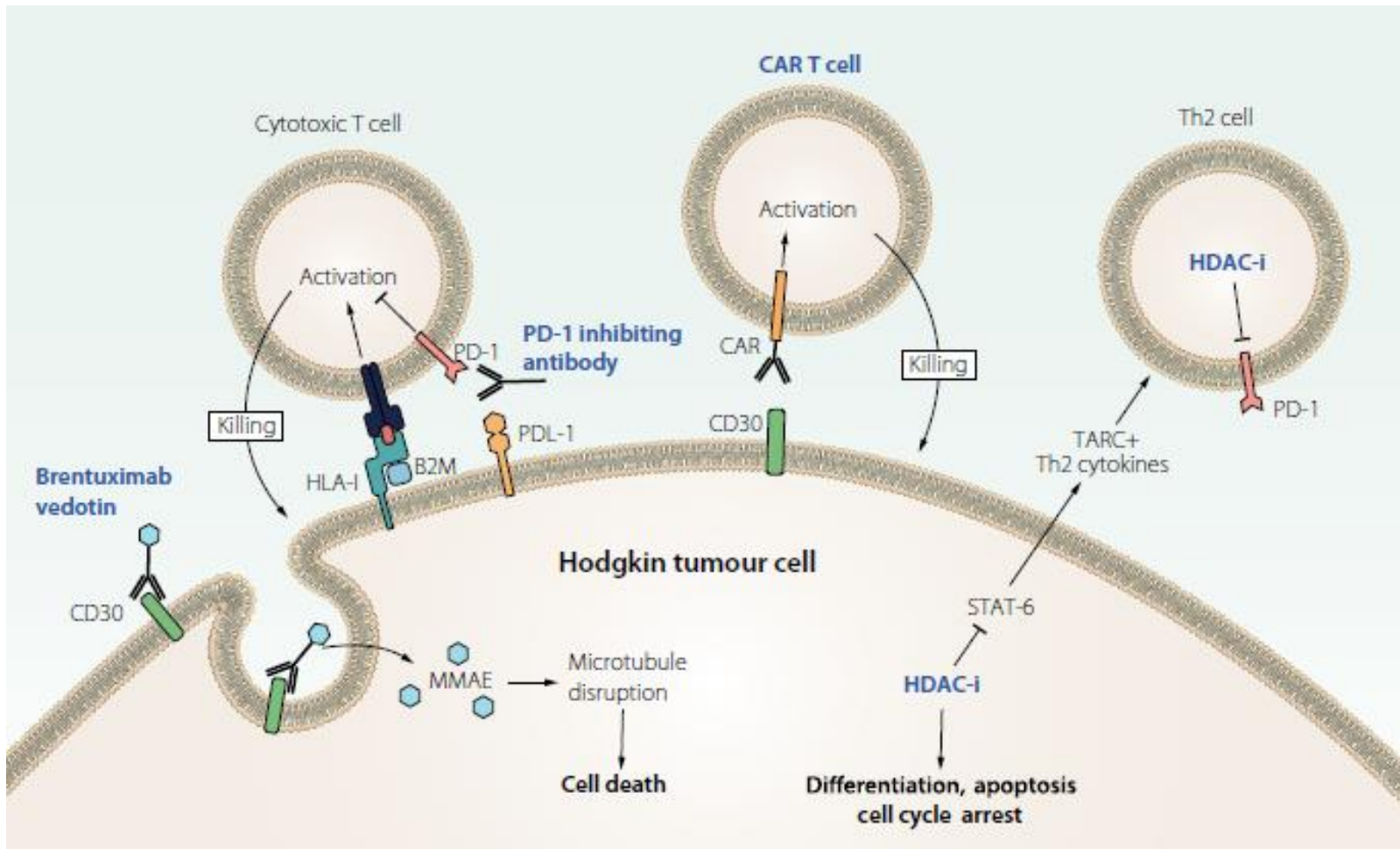


# Опыт использования блинатумомаба

## Выводы

- Эффективное средство в лечении рецидивов/резистентных ОЛЛ и НХЛ (частота ответа – 40%)
- Эффективное средство эрадикации МОБ – «bridge» к алло-ТГСК
- Хорошая переносимость

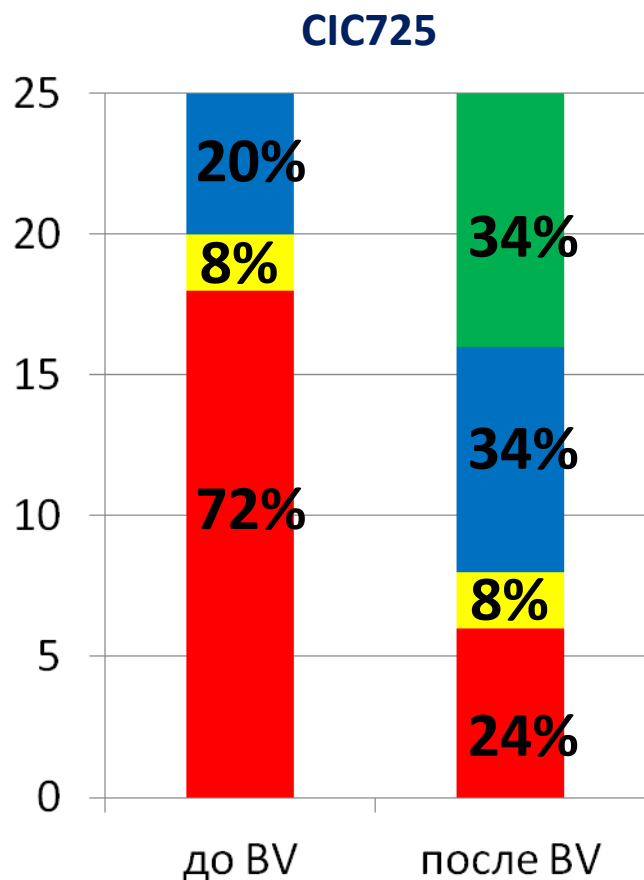
# Механизм действия новых таргетных препаратов при лимфоме Ходжкина



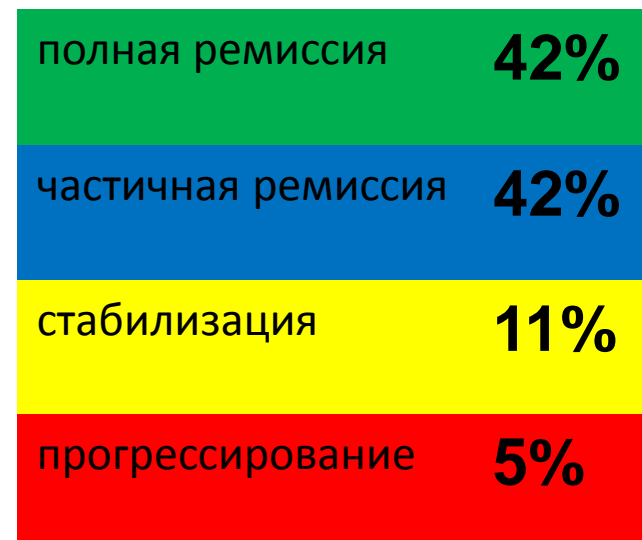
## Опыт применения Brentuximab в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

| Брентуксимаб ведотин                                       | n=         |
|------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Всего</b><br>в лечении рецидивов и резистентных форм ЛХ | <b>150</b> |
| перед алло-ТГСК «bridge-терапия»                           | 29         |
| после алло-ТГСК                                            | 17         |
| ▪ для лечения рецидива                                     | 13         |
| ▪ для профилактики рецидива                                | 4          |
| до и после алло-ТГСК                                       | 14         |

# Общий ответ на терапию Brentuximab ведотин “bridge” перед RIC алло-ТГСК



- полная ремиссия
- частичная ремиссия
- стабилизация
- прогрессирование



# Алло-ТГСК у пациентов с ЛХ в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

| Характеристика пациентов                     | n          |
|----------------------------------------------|------------|
| n                                            | 54         |
| возраст                                      | 30 (13-48) |
| ЕСОГ                                         | 2 (1-4)    |
| Поражение экстралимфатических органов        | 62%        |
| Длительность болезни, медиана                | 4 года     |
| Линий терапии                                | 7 (4-10)   |
| Ауто-ТГСК в анамнезе                         | 34         |
| Брентуксимаб ведотин «bridge-терапия»        | 26         |
| Медиана курсов терапии БВ                    | 6 (1-9)    |
| «Bridge» терапия                             | 3          |
| Статус на момент алло-ТГСК: стаб/прог        | 21         |
| Донор: род совм / нерод совм / част HLA-совм | 17/ 26 /11 |
| Режим кондиционирования Flu+Ve               | 25         |
| Профилактика РТПХ на основе РТСУ             | 28         |

## Брентуксимаб ведотин – “bridge” перед RIC алло-ТГСК

| Характеристика пациентов              | НИИ ДОГиТ   | СоН/ФНСС   |
|---------------------------------------|-------------|------------|
| n=                                    | 26          | 19         |
| возраст                               | 21 (17-32)  | 31 (23-55) |
| ECOG                                  | 2 (1-3)     | 1 (0-2)    |
| Поражение экстралимфатических органов | 59%         | -          |
| Длительность болезни, медиана         | 3 лет 6 мес | -          |
| Линий терапии                         | 7 (4-10)    | 5 (3-8)    |
| Ауто-ТГСК в анамнезе                  | 65%         | 95%        |
| Медиана курсов терапии БВ             | 6 (1-9)     | 8 (2-16)   |

CIC725

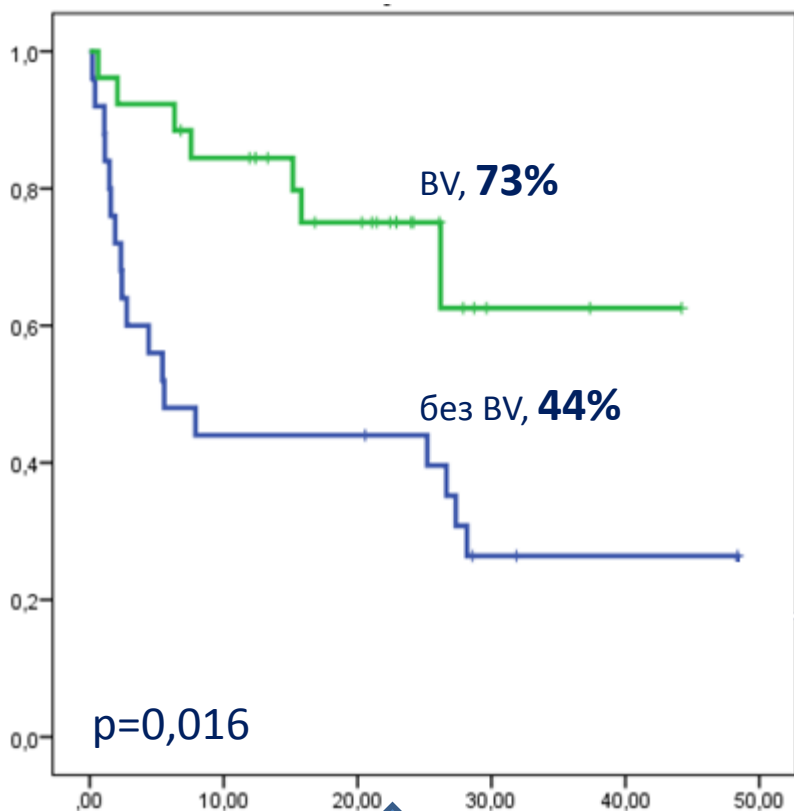


FRED HUTCHINSON  
CANCER RESEARCH CENTER



A LIFE OF SCIENCE

## Общая выживаемость после терапии Брентуксимаб ведотин “bridge” алло-ТГСК



СИ725

Медиана наблюдения 2 года



City of  
Hope™

FRED HUTCHINSON  
CANCER RESEARCH CENTER

A LIFE OF SCIENCE



Clinical outcome

N=19

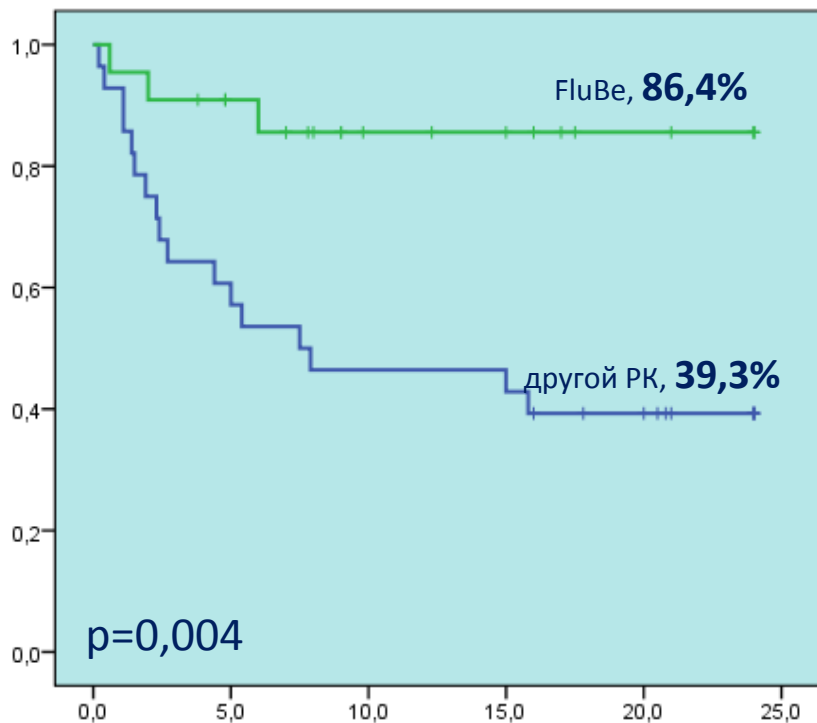
2 – year OS

79.3 %



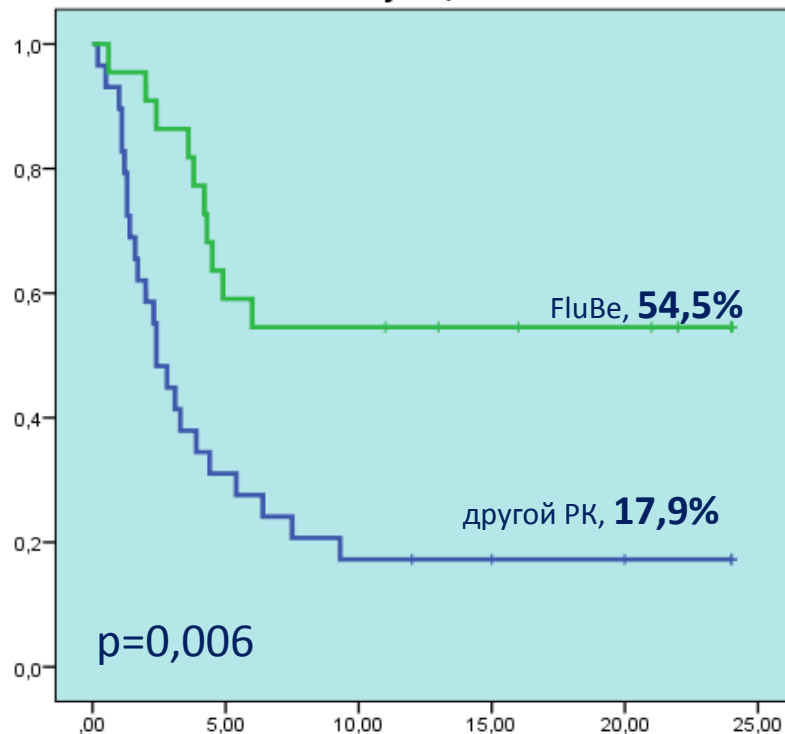
# Режим кондиционирования = RIC – FluBe модифицированный BFR (n=22)

Общая выживаемость



Месяцы после ТКМ

Выживаемость  
без прогрессирования



Месяцы после ТКМ

Медиана наблюдения 2 года

# Опыт использования Брентуксимаба Ведотина

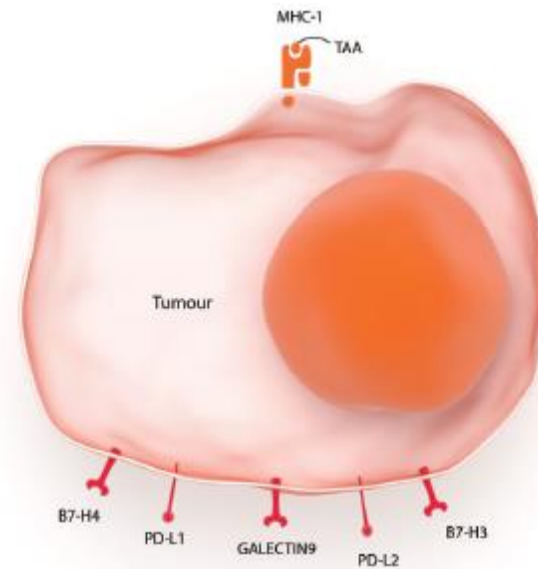
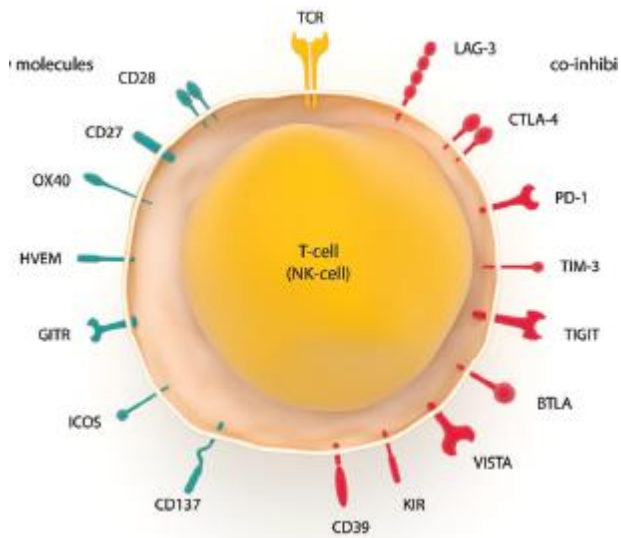
## Выводы

- Терапия Брентуксимабом Ведотином высокоэффективна у пациентов с р/р лимфомой Ходжкина
- Несмотря на высокую эффективность, вероятность излечения р/р ЛХ при терапии Брентуксимабом Ведотином низка. Требуется проведение консолидирующей терапии (аутоТГСК, аллоТГСК)
- Применение Брентуксимаба Ведотина эффективно качестве bridge-терапии перед аллоТГСК и значительно улучшают результаты трансплантации.
- Применение Брентуксимаба эффективно в лечении рецидивов ЛХ после аллоТГСК

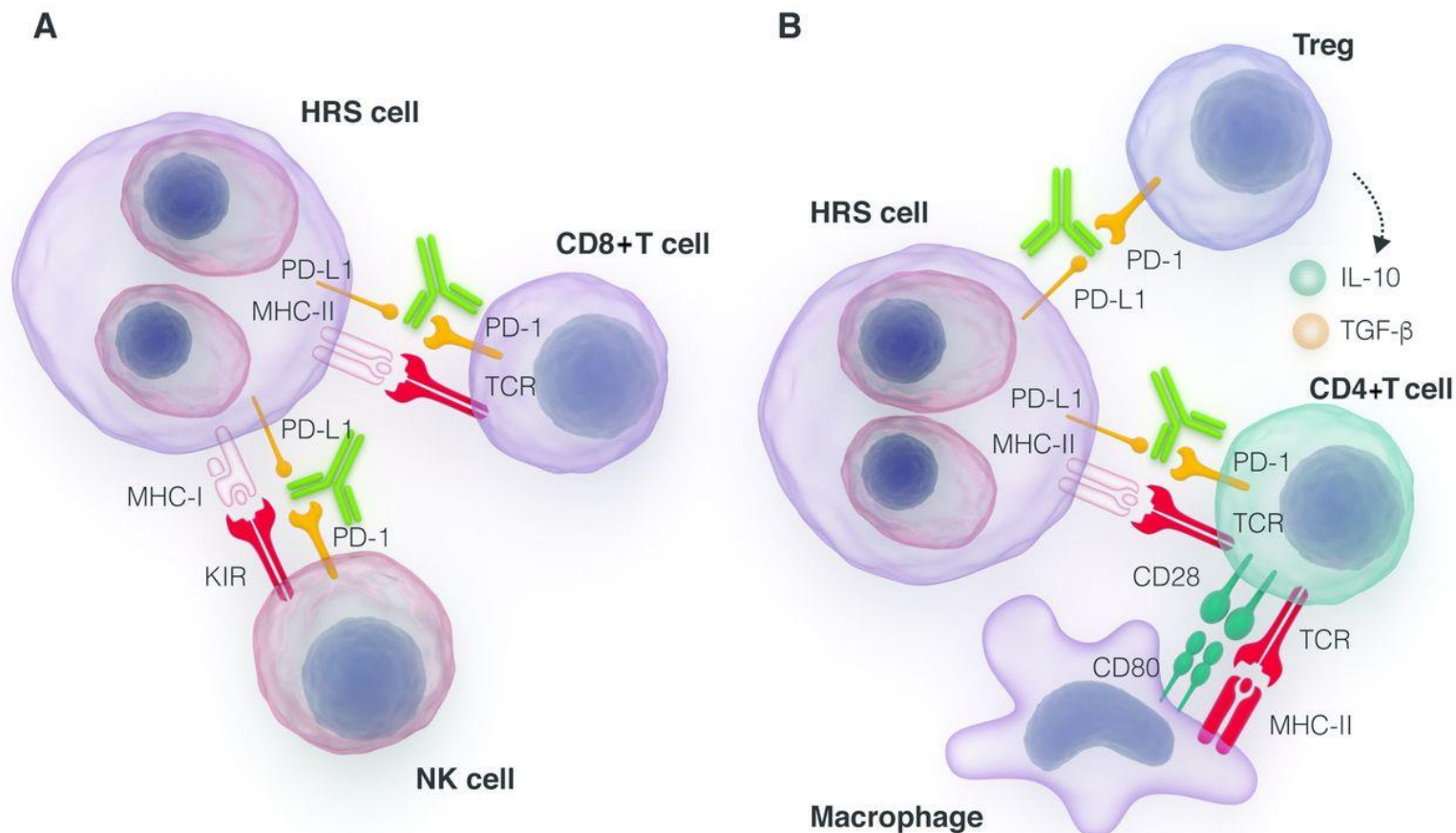
# Потенциальные мишени ингибиторов иммунных контрольных точек на поверхности лимфоцита и опухолевой клетки

Ко-стимуляторные молекулы

Ко-ингибиторные молекулы

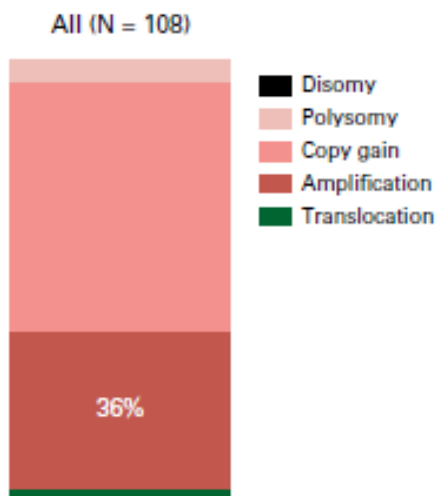


# Ингибиторы иммунных контрольных точек

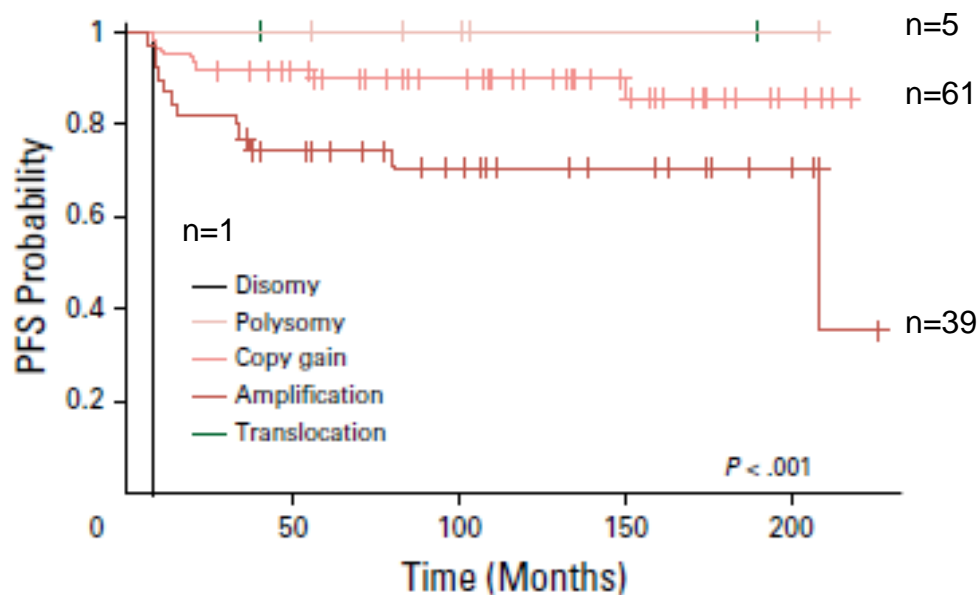


# Нарушения PD-L1/PD-L2 сигнального пути определяют биологические свойства лимфомы Ходжкина

## Типы aberrаций 9p24.1 при лимфоме Ходжкина

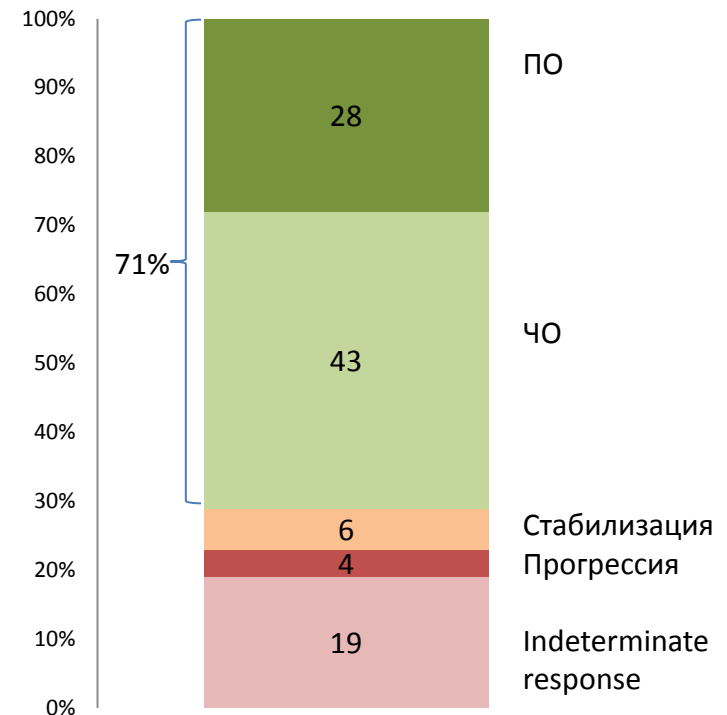


## Результаты терапии первой линии в зависимости от вида aberrации 9p24.1



# Лучший объективный ответ больных резистентной/рецидивирующей лимфомы Ходжкина ингибитором PD-1

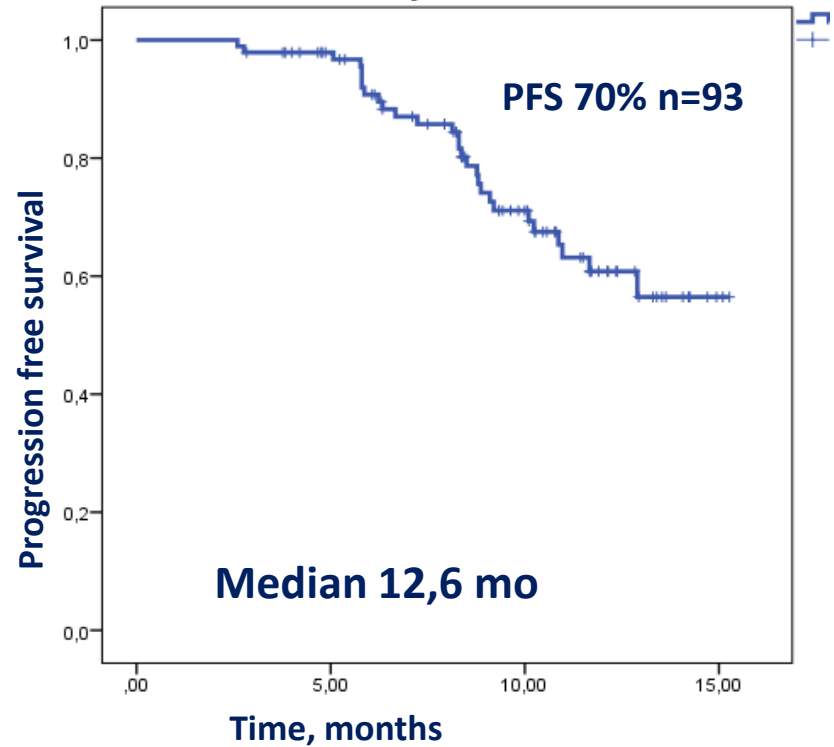
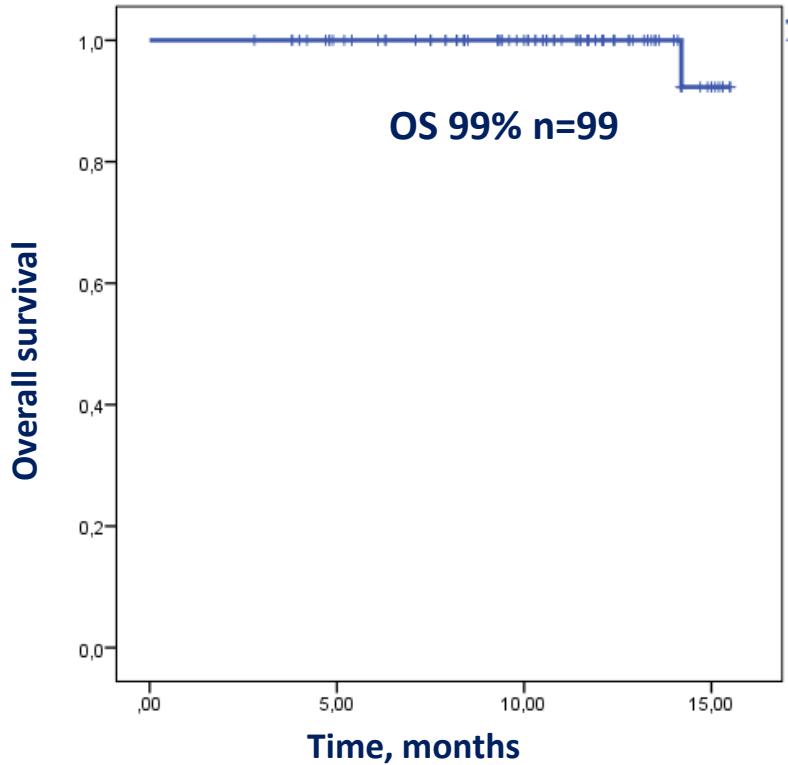
|                                 | CIC 725<br>N=99<br>(93оценка<br>эффекта) | CheckMate 205 (n=80)<br>A.Younes et al, Lancet 2016 |                 |
|---------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|
|                                 |                                          | Исследователи                                       | IRC             |
| <b>Лучший объективный ответ</b> | <b>64 (71%)</b>                          | <b>58 (73%)</b>                                     | <b>53 (66%)</b> |
| Полный ответ                    | 27 (28%)                                 | 22 (28%)                                            | 7 (9%)          |
| Частичный ответ                 | 37 (43%)                                 | 36 (45%)                                            | 46 (58%)        |
| Стабилизация                    | 5 (6%)                                   | 18 (23)                                             | 18 (23%)        |
| Прогрессия                      | 3 (4%)                                   | 3 (4%)                                              | 6 (8%)          |
| Indeterminate response          | 20 (19%)                                 | 1 (1%)                                              | 3 (4%)          |
| Живы                            | <u>99 %</u>                              |                                                     |                 |



**n=93**

**Медиана наблюдения 9 месяцев**

## Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов с р/р ЛХ после терапии ингибитором PD-1



Медиана наблюдения 10,3 мес.



# Иммунотерапия – эволюция или революция ?

## PD-1 / PD-L1

| Target | Agent         | Company     | ORR* |
|--------|---------------|-------------|------|
| PD-1   | Ниволумаб     | БМС         | 17%  |
|        | Пембролизумаб | Мерк        | 20%  |
| PD-L1  | Атезолизумаб  | Рош         | 22%  |
|        | Дурвалумаб    | АстраЗенека | 16%  |

Brahmer JR, et al. ASCO 2013. Abstract 8030.

Garon EB, et al. ASCO 2014. Abstract 8020.

Horn L, et al. J Thorac Oncol. 2013;8 (suppl 2):S364

Brahmer JR, et al ASCO 2014. Abstract 8021.

ORR\* - overall response rate

# Заключение

- **Терапия ингибитором PD-1 высокоэффективна у пациентов с р/р лимфомой Ходжкина**
- **Иммунотерапия не демонстрирует перекрестной резистентности с другими методами лечения**
- **Терапия ингибитором PD-1 демонстрирует схожую эффективность у пациентов с различными видами предшествующей терапии**
- **Ингибиторы иммунных контрольных точек перспективны в качестве bridge-терапии перед аллоТГСК**
- **Ингибиторы иммунных контрольных точек демонстрируют высокую эффективность в лечении рецидивов ЛХ после аллоТГСК**
- **Требуются дальнейшие исследования, накопление опыта и времени наблюдения за больными на фоне лечения ингибиторами иммунных контрольных точек**

## “Bridge”- терапия с помощью ингибиторов JAK2 перед алло-ТГСК у пациентов с миелофиброзом

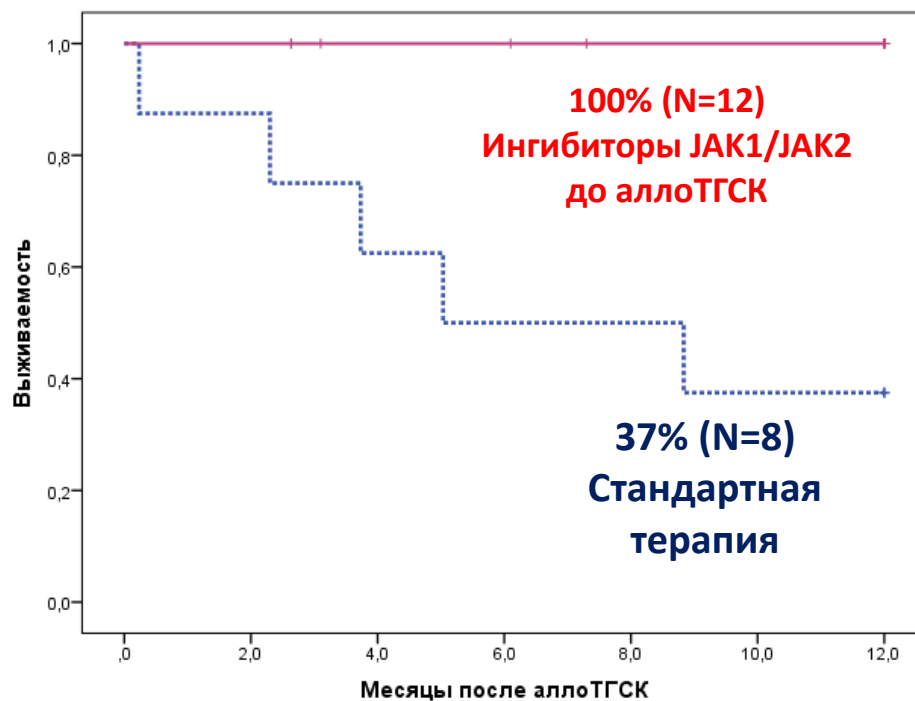
До терапии



После терапии



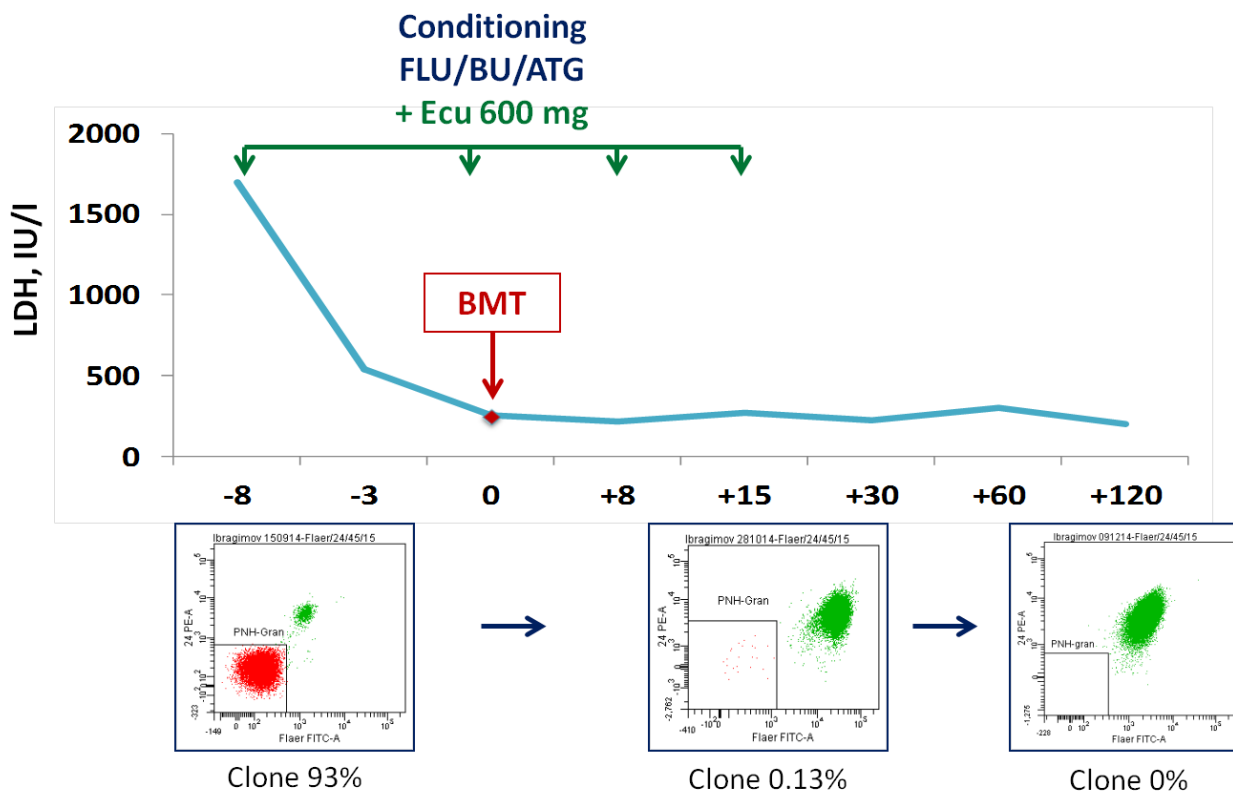
### Общая выживаемость в зависимости вида терапии при подготовке к алло-ТГСК



Все 12 пациентов с ПМФ, получившие “bridge” –терапию ингибитором JAK2 - живы после алло-ТГСК

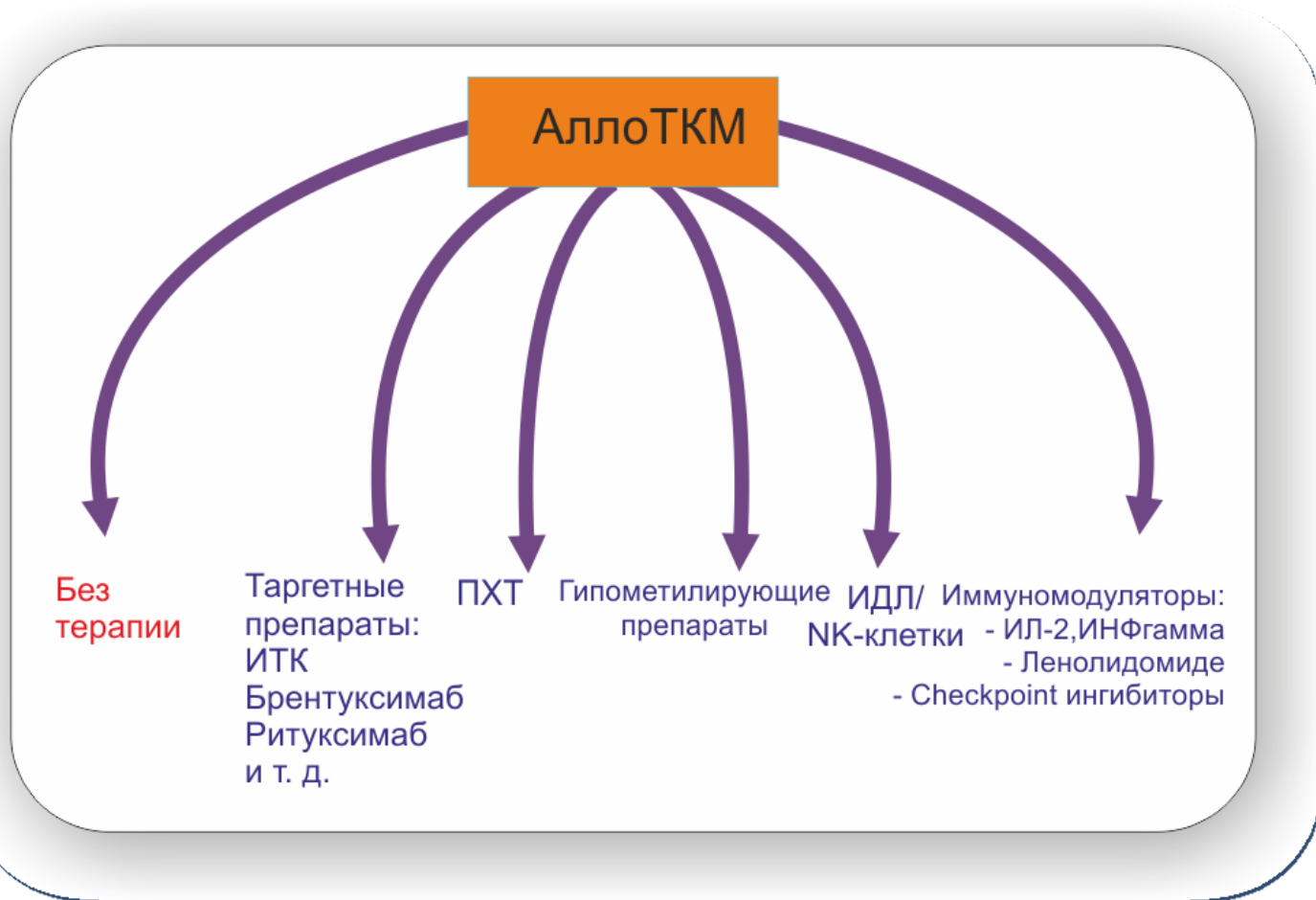
## “Bridge”- терапия перед алло-ТГСК у пациентов с апластической анемией/ПНГ

Опыт применения Экулизумаба в НИИДОГиТ им.Р.М. Горбачевой (6 пациентов 2014-2015)



## Варианты терапии после алло-ТГСК

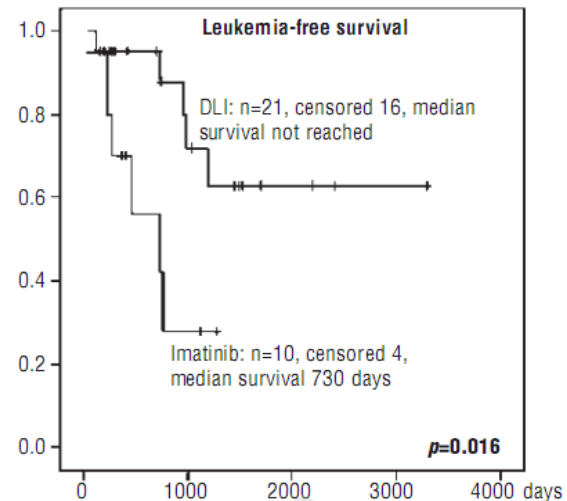
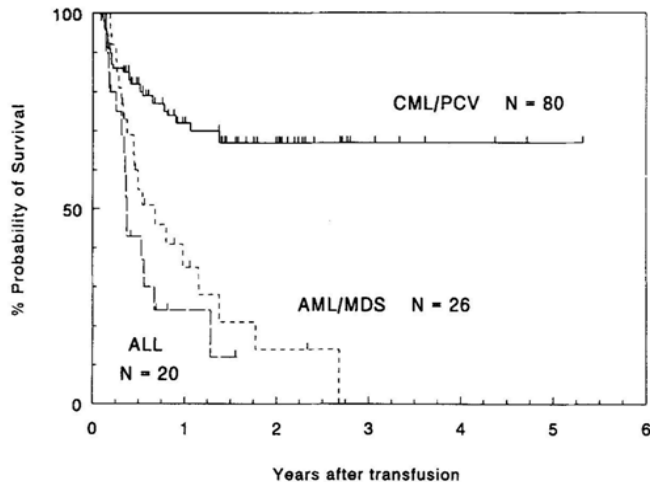
Общепринято применение поддерживающей терапии при лечении ОЛЛ и ОМЛ  
Почему не используется поддерживающая терапия после алло-ТГСК?





# 1990 - Первое применение инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) с целью иммуноадаптивной терапии у пациентов с рецидивом ХМЛ после алло-ТГСК

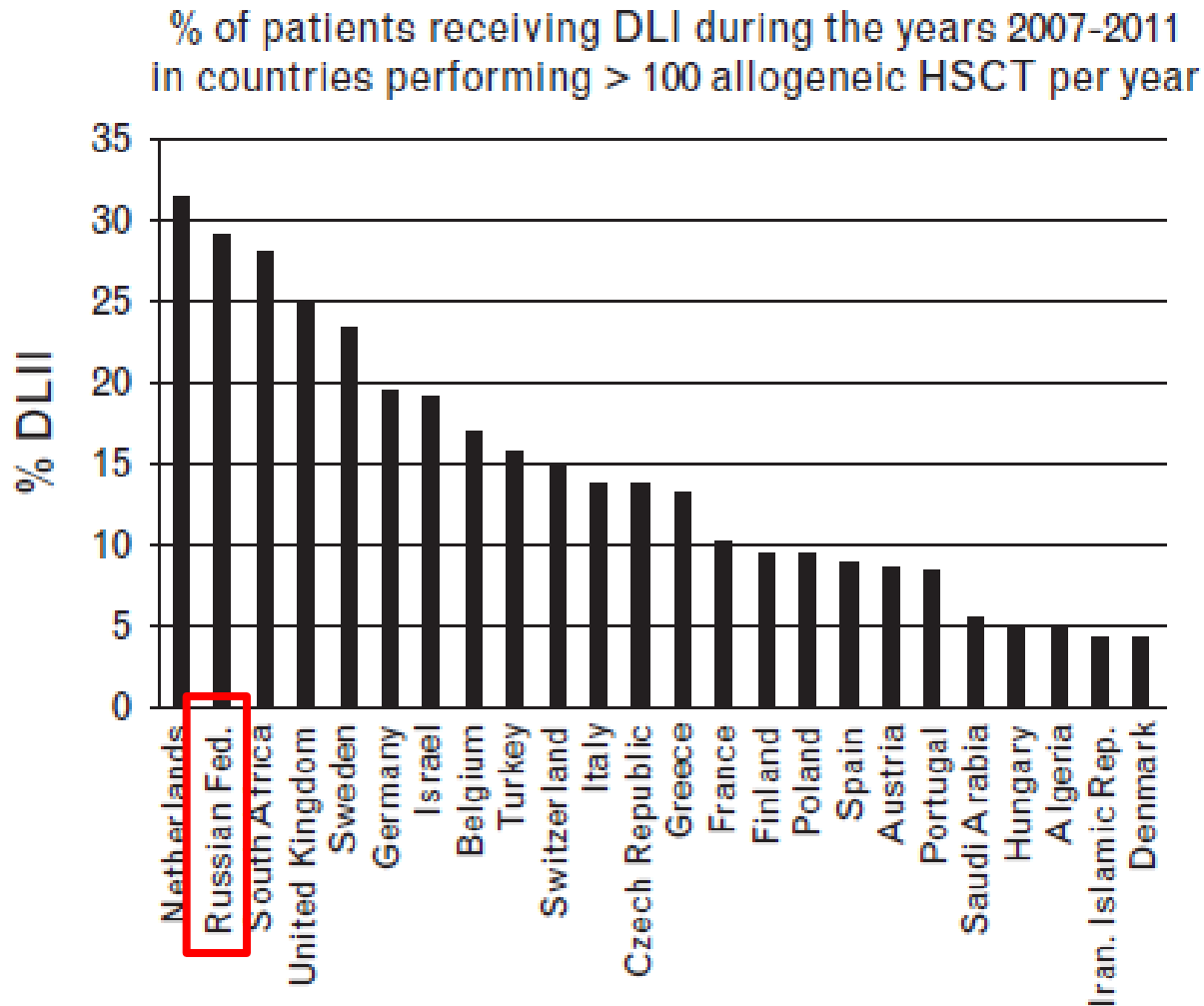
Профессор Кольб Ханс-Иохим



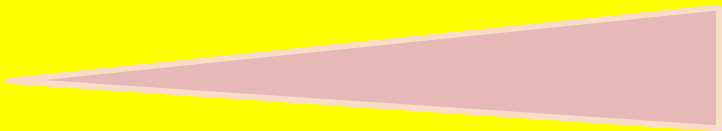
Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462–2465.

Weisser M, Kolb HJ et al. *Haematologica*. 2006 May;91(5):663-6

## Доля пациентов, получивших ИДЛ в период 2007-2011 годов в странах, выполняющих более 100 алло-ТГСК в год (данные EBMT)



## Эффективность ИДЛ в зависимости от диагноза

| Диагноз                                   | Эффективность  |                |                    |                |                |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|
|                                           | ОЛЛ<br>(n=91)                                                                                     | НХЛ<br>(n=24)  | ОМЛ+МДС<br>(n=128) | ЛХ<br>(n=22)   | ХМЛ<br>(n=29)  |
| Общая частота ответа                      | 40%<br>(36/91)                                                                                    | 42%<br>(10/24) | 44%<br>(56/128)    | 55%<br>(12/22) | 62%<br>(18/29) |
| Превентивные ИДЛ (МОБ/снижение химеризма) | 47%<br>(15/32)                                                                                    | 2/2            | 37%<br>(11/30)     | нет            | 75%<br>(12/16) |
| Терапевтические ИДЛ (рецидив/прогрессия)  | 36%<br>(21/59)                                                                                    | 36%<br>(8/22)  | 46%<br>(45/98)     | 55%<br>(12/22) | 46%<br>(6/13)  |



# Заключение

- I. ТГСК – эффективный метод лечения пациентов с различными онкологическими заболеваниями системы крови и солидными опухолями, в том числе с рефрактерными/рецидивирующими вариантами, особенно, при использовании таргетной/иммунотерапии.
- II. Многие лекарственные (таргетные) препараты и клеточные технологии активно используются для лечения онкологических, гематологических и наследственных болезней в НИИ ДОГиТ ПСПБГМУ (все виды ТГСК, ИДЛ, мезенхимные клетки, НК-клетки, МА).

# Спасибо за внимание !

## Благодарность

Сотрудникам НИИ ДОГиТ им  
Р.М.Горбачёвой – ЕВМТ СИС 725

Особая благодарность

К.Лепик

Н.Б.Михайлова

С.Н.Бондаренко

С.В.Орлов

Л.С.Зубаровская

