УДК: 616.24-006.08

Прогностические биомаркеры для иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого на основе ингибиторов контрольных точек

Н.Г. Мамедова, Р.С.Зейналов, С.Р. Гиясбейли, С.Р. Ширинова, Н.Р.Алиева
Национальный центр онкологии, Баку

Адрес электронной почты автора: hajiyeva.narmin@gmail.com

Açar sözlər: qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi, immunoterapiya, biomarkerlər, immun nəzarət nöqtəsi inhibitorları, PD-L1, TMB
Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, биомаркеры, ингибиторы иммунных контрольных точек, PD-L1, TMB
Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, biomarkers, immune checkpoint inhibitors, PD-L1, TMB.

Рак легких является ведущей причиной смертности от злокачественных опухолей во всем мире. На его долю приходится 17,4% (1,9 млн) смертей и 11,6% (2,6 млн) новых случаев в 2022 году [5]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет около 85% всех случаев рака легкого [5]. При этом первичный диагноз чаще всего ставится на поздних стадиях [5]. Общая 5-летняя выживаемость при НМРЛ составляет 23%, хотя она варьирует в зависимости от клинической стадии и составляет 61% при локализованном, 34% при местно-распространенном и 7% при метастатическом поражении [5]. Диагностика на поздних стадиях заболевания означает, что большинство случаев рака легкого не подлежат потенциально излечивающему хирургическому вмешательству, в отличие от неметастатической стадии заболевания. Плохой прогноз при НМРЛ исторически объясняется трудностями раннего выявления и низкими показателями ответа на традиционную химиотерапию или химиорадиотерапию.

За последние несколько десятилетий подходы к лечению метастатического НМРЛ (МНМРЛ) значительно изменились. Сначала с помощью цитотоксической химиотерапии (с 2006 г.), затем таргетной терапии (в основном с 2011 г.) для пациентов с мутациями онкогенных драйверов и, совсем недавно, иммунотерапии (с 2015 г.) для пациентов без драйверных мутаций [6,33]. В большинстве опухолей НМРЛ отсутствуют онкогенные драйверные мутации, что делает пациентов без целевых мутаций непригодными для получения таргетной терапии [6,33]. Кроме того, большинство опухолей НМРЛ, обусловленных активирующими онкогенами, первоначально реагирующих на таргетную терапию, такую как ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)-тирозинкиназы и киназы анапластической лимфомы (ALK) и др., со временем прогрессируют по мере приобретения лекарственной устойчивости [6, 33].

В настоящее время иммунотерапия является ключевой опцией в лекарственном лечении НМРЛ без онкогенных драйверных мутаций [35,36]. В предыдущие годы было разработано и оценено множество иммунотерапевтических подходов к лечению рака. И хотя результаты многих из этих ранних усилий были неутешительными, способность вызывать длительные ремиссии у ряда локализаций злокачественных опухолей с использованием высоких доз интерлейкина-2 (HD-IL-2), интерферона -α и вакцин тем не менее предоставила убедительные доказательства большого потенциала иммунотерапии [26,42]. Дальнейшие исследования обеспечили более четкое понимание факторов, ограничивающих противоопухолевый иммунный ответ, что привело к разработке различных агентов, мишенями которых являются иммуностимулирующие и иммуносупрессорные пути [22].

Открытие ингибирования иммунных контрольных точек произвело революцию в лечении многих солидных злокачественных новообразований, включая НМРЛ. Это позволило достигнуть значительного прогресса в существенном улучшении выживаемости при МНМРЛ [18].

Одной из ключевых мишеней для лекарственных иммунных препаратов является лиганда белка - рецептора программируемой клеточной смерти PD-L1, участвующая в механизме индуцированной опухолью иммуносупрессии (7,20,37). В частности, ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), включая блокаду оси PD-1/PD-L1, как в первой, так и во второй линии терапии и независимо от гистологических подтипов НМРЛ, привели к беспрецедентно длительной выживаемости пациентов с НМРЛ [3,15,27,34]. На сегодняшний день восемь моноклональных антител к PD-1 или PD-L1 (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, цемиплимаб, синтилимаб, тислелизумаб и камрелизумаб) были одобрены во многих странах для лечения НМРЛ, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией и/или агентом против CTLA-4 [9,13,14,16,21,31,40].

В тоже время необходимо отметить, что несмотря на успехи терапии анти-PD-1/PD-L1, только у части пациентов наблюдается эффект от лечения ингибиторами ИКТ. Противоопухолевый иммунитет, регулируемый с помощью воздействия факторов в микроокружении опухоли, может вызывать различные иммунные ответы. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что в ходе терапии ингибиторами ИКТ наблюдаются серьезные нежелательные явления в виде системных аутоиммунных реакций. В связи с этим, определение прогностических биомаркеров для контрольных точек иммунотерапии имеет первостепенное значение для максимизации терапевтической пользы (24).

В настоящее время при лечении НМРЛ без драйверных мутаций основным биомаркером эффективности препаратов, блокирующих ось PD-1/PD-L1, является трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1 - PD-L1 [41,43]. Кроме того, на сегодняшний день одобренными FDA к биомаркерам для определения показаний к иммунотерапии прогрессирующего НМРЛ относятся показатель доли опухоли (TPS – tumor proportion score) экспрессирующей PD-L1 на опухолевых клетках и микросателлитная нестабильность (8,43). Другими изучаемыми перспективными маркерами для иммунотерапии являются мутационная нагрузка опухоли (TMB – tumor mutation burden), опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs – tumour infiltrating lymphocytes) и плотность CD8+Т-клеток в микроокружении опухоли [2,4,12]. В обзоре обсуждаются последние достижения и будущие направления прогнозирования результатов иммунотерапии ИКТ у больных НМРЛ.

Общая характеристика взаимодействияPD-1/PD-L1. **PD-1** (рецептор программируемой клеточной смерти) представляет собой трансмембранный белок из семейства иммуноглобулинов. Рецептор PD-1 наравне с рецептором CTLA4 играет важную роль в отрицательной регуляции иммунной системы, ингибируя активность цитотоксических Т-лимфоцитов, что предотвращает возникновение аутоиммунной реакции и повреждений клеток собственного организма при воспалениях (22). Он состоит из внеклеточного N-концевого IgV-подобного домена, трансмембранного домена и цитоплазматического конца, участвующего в передаче ингибирующего сигнала (22). PD-1 экспрессируется на активированных клетках иммунитета, включая CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, моноциты, дендритные клетки, макрофаги, а также инфильтрирующие опухоль клетки [12]. Более того, PD-1 избирательно активируется в Т-клетках в ответ на постоянное воздействие антигенов. Таким образом, экспрессия PD-1 в Т-клетках является одним из маркеров истощения Т-лимфоцитов [12].

PD-L1 – трансмембранный белок, лиганд к рецептору PD-1 также известный как кластер дифференцировки 274 (CD274) или гомолог 1 B7 (B7-H1), кодируется геном CD274, обнаруженным в 9 хромосоме у человека (41)

PD-L1 играет важную роль в подавлении адаптивного звена иммунной системы во время определенных событий, таких как, например, аутоиммунные заболевания и другие болезненные состояния (7).

Обычно адаптивная иммунная система реагирует на антигены, которые связаны с активацией иммунной системы, экзоген-клеточными или эндогенными сигналами опасности. В свою очередь, размножается клональная экспансия антиген-специфичных CD8+ Т-клеток и/или CD4+ хелперных клеток [9]. Связывание PD-L1 с молекулой ингибирующей контрольной точки PD-1 передает ингибирующий сигнал, основанный на взаимодействии с фосфотазами (SHP-1 или SHP-2) через переключающий мотив иммунорецепторов на основе тирозина (ITSM) [9]. Это уменьшает пролиферацию антигенспецифичных Т-клеток в лимфатических узлах, одновременно уменьшая апоптоз в регуляторных Т-клетках (противовоспалительных, подавляющих Т-клетки), что дополнительно опосредуется более низкой регуляцией гена Bcl-2 [41]. BCL-2 защищает клетки от

апоптоза и таким образом играет роль в ингибировании апоптоза в опухолевых клетках. PD-L1 экспрессируется как на гемопоэтических, так и негемопоэтических клетках в тканях [9,41].

Конститутивная экспрессия PD-L1 низкого уровня, свойственная покоящимся лимфоцитам, антигенпрезентирующим клетками и другим тканям, необходима для поддержания гомеостаза при провоспалительных состояниях [12]. Ингибирующая молекула PD-1, присутствующая на В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитами в естественных клетках-киллерах связывается с лигандами PD-L1 (B7-H1 или CD271+) и PD-L2 (B7-DC или CD273+). Взаимодействие молекулы PD-1 с лигандом PD-L1 ингибирует пролиферацию, выживаемость и активность цитотоксических Т-лимфоцитов, индуцирует апоптоз TILs и накопление в микроокружении опухоли иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток (T-reg.) [42].

Экспрессия PD-L1 исследуется иммуногистохимическим методом для сопровождающей диагностики НМРЛ, аденокарциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, уротелиального рака и рака шейки матки в гистологическим материале. В разных типах опухоли используется различный алгоритм оценки экспрессии PD-L1 [8] для определения чувствительности опухолей к пембролизумабу:

Tumor Proportion Score (TPS): Доля экспрессирующих PD-L1 жизнеспособных опухолевых клеток (с полным или частичным мембранным окрашиванием любой интенсивности) среди общего количества опухолевых клеток. Этот метод оценки используется для НМРЛ.

Combined Positive Score (CPS): Количество окрашенных PD-L1 клеток (опухолевых и лимфоидных) по отношению к общему количеству жизнеспособных опухолевых клеток, умноженное на 100. Этот метод используется для уротелиального рака, рака желудка и рака шейки матки.

Экспрессия PD-L1 может быть очень высокой (> 50%), умеренной (> 1%) или отсутствовать. Высокая экспрессия PD-L1 диагностируется почти у трети больных НМРЛ. В исследовании KEYNOTE 024 больные НМРЛ с экспрессией PD-L1 ≥ 50% в качестве первой линии получали иммунотерапию или химиотерапию. Показано преимущество иммунотерапии перед стандартной химиотерапией в снижении риска прогрессирования рака легкого и смерти [35]. Оценке сравнительной эффективности иммунотерапии и стандартной цитостатической терапии в качестве первой линии у больных НМРЛ было посвящено и исследование KEYNOTE 042 [17,27]. В нем участвовали пациенты с разным уровнем экспрессии PD-L1. При этом пациенты с уровнем экспрессии PD-L1 ≥50% и от 1 до 49% составляли 2/3. При анализе всей когорты пациентов (PD-L1 ≥1%) отмечалось преимущество иммунотерапии пембролизумабом в достижении более высокой общей выживаемости (ОВ). Однако, у пациентов с экспрессией PD-L1 от 1 до 49% значимого преимущества иммунотерапии перед химиотерапией не зафиксировано. Было сделано предположение, что преимущество в ОВ во всей группе больных достигнуто благодаря пациентам с уровнем PD-L1 ≥ 50% [27]. Проведенное исследование показало, что пациентам с уровнем экспрессии PD-L1 ≥ 50% целесообразно назначать иммунотерапию в первой линии. Больным с уровнем экспрессии PD-L1 от 1 до 49% иммунотерапию в первой линии назначают в случае непереносимости цитостатической терапии. В настоящее время проведен ряд исследований эффективности комбинации ингибиторов PD-1/PD-L1 и химиотерапии в первой линии при НМРЛ. Результаты исследований (KEYNOTE 189, iMpower150, iMpower 132, KEYNOTE 407, iMpower 131, CheckMate 227) показали, что комбинация ингибиторов PD-1/PD-L1 и химиотерапии увеличивает время без прогрессирования (ВБП) и ОВ по сравнению только с химиотерапией как при неплоскоклеточном, так и при плоскоклеточном раке. Безусловно, токсичность иммунотерапии значительно ниже, чем при совместном применении иммунотерапии и химиотерапии [13,14,15,30] На фоне комбинированной терапии вероятность развития нейтропении 3–4-й степени с развитием фебрильной нейтропении достигает 35%.

Мутационная нагрузка опухоли. Еще одним биомаркером, который можно рассматривать в качестве предиктивного, является мутационная нагрузка (TMB). **TMB** – это число мутаций в 1 мегабазе (1 млн. нуклеотидов) кодирующего генома опухолевых клеток. TMB представляет собой совокупность соматических несинонимичных мутаций: инсерций, делеций и замен белок-кодирующих оснований в кодирующей области опухолевого генома [25].

Для достижения эффективного иммунного ответа прежде всего имеет значение не общее число мутаций, а количество несинонимичных мутаций, обладающих антигенностью. Мутации, обладающие антигенностью, могут появляться на позднем этапе канцерогенеза и содержаться лишь в небольшой части опухолевых клеток. Поэтому, несмотря на наличие большой мутационной нагрузки,

выраженный эффект от иммунотерапии иногда отсутствует. В то же время неоантигены в силу биологических причин, в частности механизма канцерогенеза, могут лежать в основе возникновения опухолей и содержаться во всех опухолевых клетках. В этом случае вероятность эффекта иммунотерапии существенно выше [23].

Выдвинуто предположение о том, что высокая TMB усиливает иммуногенность за счет увеличения количества неоантигенов, экспрессируемых раковыми клетками, которые распознаются Т-лимфоцитами как чужеродные, вызывая более сильный иммунный ответ в присутствии ингибиторов ИКТ [32].

TMB измеряется различными методами, включая полноэкзомное секвенирование (WES – whole-exome sequencing) и таргетные панели next-generation sequencing (NGS) (32). Использование WES для определения TMB у больных НМРЛ выявило связь между более высокой нагрузкой соматическими несинонимичными мутациями и клинической эффективностью пембролизумаба в 2 различных группах пациентов [24]. Показано, что у пациентов с высокой TMB (> 100 мут/экзом), получавших иммунотерапию, показатель ОВ был достоверно выше, чем у пациентов с более низкой TMB (≤ 100 мут/экзом) [17,23]. В группе больных с высокой TMB с преимущественной продолжительностью клинического ответа более 6 мес., среднее число несинонимичных мутаций, составило 302 против 148 для группы больных с коротким ответом. У больных с высокой нагрузкой опухолей несинонимичными мутациями наблюдали увеличение уровня объективного ответа до 63% против его полного отсутствия у больных с низкой TMB. Медиана ВБП в этих группах составила 14,5 против 3,7 мес. [28].

Независимая совокупность из 18 образцов НМРЛ от пациентов, получавших пембролизумаб, образовала валидационную группу. Средняя нагрузка несинонимичными мутациями составила 244 в опухолях пациентов с длительным клиническим ответом по сравнению со 125 в опухолях без такового. Достоверно более продолжительная ВБП наблюдалась у больных с несинонимичной мутационной нагрузкой выше 200. У этих больных медиана ВБП не достигнута против 3,4 мес. в группе больных с низкой TMB [23].

В рамках исследования CheckMate-026, TMB рассчитывалась с помощью WES опухоли и сопоставлялась с ДНК крови у 312 пациентов. Больные были распределены на три группы в соответствии со значениями TMB. TMB от 0 до 100 мутаций считалась низкой нагрузкой, от 100 до 242 мутаций – средней нагрузкой и от 243 или более мутаций – высокой нагрузкой. Пациенты с высокой TMB, получавшие ниволумаб, имели более высокие показатели объективного ответа – 47% против 28% и более длительную ВБП с медианой 9,7 мес. против 5,8 мес. по сравнению с больными, получавшими химиотерапию [32].

CheckMate-227 – открытое клиническое исследование 3 фазы сравнивало результаты иммунотерапии ниволумабом, ниволумабом в сочетании с ипилимумабом (анти-CTLA-4 антитело) и ниволумабом в комбинации с платиносодержащей двухкомпонентной химиотерапией больных НМРЛ IV стадии. TMB рассчитывали с помощью таргетной панели NGS после применения различных фильтров и, в итоге, делили на подсчитанную область (0,8 Mb) для вычисления количества мутаций на мегабазу. Среди пациентов, отобранных по TMB, заранее заданная точка отсчета TMB из 10 мутаций на мегабазу выбрана для предварительного изучения эффективности в группе комбинированной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом в сравнении с химиотерапией. Больные, получавшие комбинированную иммунотерапию анти-PD-1 и анти-CTLA-4 антителами имели более высокий уровень объективного ответа – 45,3 % против 26,9 % у тех, кто получал химиотерапию. Медиана ВБП составила 7,2 мес. при применении ниволумаба и ипилимумаба против 5,5 мес. при химиотерапии, а 1-летняя ВБП: 42,6 % против 13,2 %, соответственно [31].

При этом у больных с высокой мутационной нагрузкой комбинация ни-волумаба и ипилимумаба была эффективнее химиотерапии не зависимо от экспрессии PD-L1 (больше или меньше 1%) и гистологического типа опухоли (плоскоклеточный рак, аденокарцинома) [31].

Таким образом, TMB является новым биомаркером, который, как показано в нескольких клинических исследованиях, предсказывает ответ на иммунотерапию ингибиторами ИКТ. Более высокая TMB опухоли, по всей видимости, увеличивает вероятность того, что иммуногенные неоантигены вызывают выраженный противоопухолевый ответ. В настоящее время необходима гармонизация методов измерения TMB для применения биомаркера в клинической практике с целью оптимального подбора больных, у которых назначение иммунотерапии позволит улучшить результаты лечения [32].

Опухоль инфильтрирующие лимфоциты. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (tumor-infiltrating lymphocytes, **TILs**) являются частью опухолевого микроокружения (tumor microenvironment, TME), состоящего из клеточного и цитокинового компонентов. К клеточному компоненту, помимо TILs, относят ассоциированные с опухолью макрофаги (tumor-associated macrophages, TAM) и нейтрофилы (tumor-associated neutrophils, TAN), фибробласты (cancer-associated fibroblasts, CAF) и другие клетки, связанные с опухолью [2,11]. Цитокиновое составляющее представлено продуктами деятельности всех клеток микроокружения, а также опухолевых клеток. Некоторые элементы TME и клетки опухоли обладают иммуносупрессорным действием, благодаря чему нарушается активация Т-лимфоцитов — основы иммунного ответа на опухоль [11,38].

TIL могут являться потенциальными биомаркерами прогноза течения онкологического заболевания и эффективности консервативного лечения. В начале 1922 г. W.C. McCarfy и соавт. (24) предложили рассматривать TIL как проявление противоопухолевой активности иммунной системы. В конце 1990-х гг. в серии работ было показано, что инфильтрация опухолей иммунными воспалительными клетками соответствовала прогрессированию опухоли. Позднее была подтверждена двоякая роль TIL в микроокружении опухоли при прогрессировании. Так, TIL могут не только подавлять рост опухоли, разрушая трансформированные клетки либо ингибируя их рост, но также способствовать прогрессированию опухоли путем селекции иммунорезистентных клонов или посредством создания в микроокружении опухоли условий, способствующих ее росту [2].

TIL представляют собой гетерогенную популяцию, включающую в основном Т-лимфоциты и в меньшей степени В-лимфоциты и натуральные киллерные клетки (NK) (19). Из-за их различных физиологических и патологических эффектов в микроокружении опухоли важное значение имеет состав субпопуляций TIL. С развитием иммуногистохимии исследуется все большее количество подтипов TIL. Так, CD3, биомаркер Т-лимфоцитов, экспрессируется почти на всех Т-лимфоцитах. В соответствии с поверхностными маркерами Т-лимфоциты в основном включают следующие подтипы: $CD8^+$ цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), $CD4^+$ Т-хелперные лимфоциты (Th), $CD45RO^+$ Т-клетки памяти (Tm) и регуляторные клетки $FOXP3^+$ (Treg) и т. д. Поскольку эти Т-клетки инфильтрируются в микроокружение опухоли, оказывается, что они также наиболее способны распознавать опухолевые антигены (опухолеспецифические Т-клетки) [39].

Корреляцию между TIL и клиническим исходом исследовали при многих злокачественных новообразованиях, раке толстой кишки, молочной железы, меланоме, раке яичников, поджелудочной железы и т. [2,38]. В некоторых исследованиях TIL были признаны более значимым предиктором выживаемости пациентов, чем классификация TNM [28]. Однако, прогностическое значение TIL при ряде типов опухоли остается спорным [1].

В настоящее время TILs становятся объектом многих исследований, рассматривающих их как прогностический биомаркер общей выживаемости онкологических больных и эффективности ответа на проводимую терапию, а также как мишень для терапевтического воздействия [29].

Первые исследования по определению TIL оценивали стромальные и внутриопухолевые лимфоциты отдельно. Интратуморальные TIL определяются как лимфоциты в опухолевых гнездах, имеющих межклеточные контакты без промежуточной стромы и непосредственно взаимодействующие с опухолевыми клетками, тогда как стромальные TIL расположены в строме между опухолевыми клетками и не имеют прямого контакта с последними. Поскольку оба варианта TIL локализованы в области, определяемой как опухолевая ткань, следует подчеркнуть, что обе категории представляют собой истинные TIL [1]. Кроме того, поскольку TIL могут перемещаться в микроокружении живой ткани, это различие может быть несколько искусственным, оно связано со статической ситуацией в гистологических препаратах, которые используются для диагностической оценки [2].

В ряде исследований сообщалось, что высокая плотность $CD8^+$ Т-клеток (стромальные TIL) в строме опухоли связана с более длительной общей выживаемостью. В то же время O. Kawai и соавт. (19) показали, что только $CD8^+$ Т- клетки (интратуморвльные) в опухолевых гнездах связаны с выживанием пациентов. J. Goc и соавт. [12] сообщили, что уровень обоих типов $CD8^+$ Т-клеток имеет прогностическую ценность для пациентов с НМРЛ. Такие же противоречивые результаты получены при определении $CD3^+$ Т-клеток [2]. В большинстве исследований по сравнению с $CD8^+$ и $CD3^+$ Т-клетками регуляторные Т-клетки ($FOXP3^+$) показали противоположный эффект для прогноза течения заболевания (19,39). Иммунологические параметры, включая инфильтрацию опухоли лимфоцитами

(TIL), рассматриваются как предикторы ответа на химиотерапию при НМРЛ. Эти данные свидетельствуют о том, что иммунная система может влиять на эффективность химиотерапии, открывая возможность новых вариантов лечения посредством модуляции иммунных реакций [39].

Метаанализ, объединяющий 29 исследований и 8600 больных НМРЛ, подтвердил, что высокая плотность TIL связана с благоприятной безрецидивной, а не с общей выживаемостью [10,39]. Анализ подгруппы проводился по субпопуляциям TILs, включая $CD8^+$, $CD3^+$, $CD4^+$ и $FOXP3^+$ Т-клетки и показал лучшую общую выживаемость у пациентов с высоким уровнем инфильтрации как стромальных, так и интратуморальных $CD8^+$ Т-клеток [39]. При этом большее прогностическое значение имели стромальные TIL. Однако, высокую плотность инфильтрации $FOXP3^+$ Т-клетками можно считать отрицательным прогностическим фактором. Эти результаты были интерпретированы следующим образом: различные подтипы TIL и сайты их распределения связаны с исходом заболевания, но оценка популяции TIL в целом не показала существенных различий в выживаемости.

Высокий уровень инфильтрации $CD8^+$ и $CD3^+$ Т-клетками в опухоли у пациентов с НМРЛ расценивается как положительный прогноз, тогда как высокая плотность инфильтрации $FOXP3^+$ Т-клетками может быть признана отрицательным прогностическим фактором. Дальнейшие перспективные многоцентровые исследования с большим объемом выборки необходимы для тестирования наиболее перспективной комбинации TIL для прогнозирования результатов лечения при НМРЛ [39].

Заключение. Иммунотерапия, включающая ингибиторы иммунных контрольных точек, стала основой лечения МНМРЛ. Кроме того, они все чаще используются и для опухолей на ранней стадии в неоадъювантных и адъювантных режимах. Однако, к сожалению, далеко не у всех пациентов наблюдается значимый ответ на иммунотерапию ингибиторами ИКТ.

В настоящее время рассмотренные биомаркеры изучаются для определения взаимосвязи иммунотерапии с отдаленными результатами. Хотя экспрессия лиганда PD-L1, определяемого методом иммуногистохимии, сыграла роль основного прогностического биомаркера для иммунотерапии, ее эффективность как фактора прогноза не всегда может быть оптимальной, и она страдает от множества практических проблем с различными сопутствующими диагностическими анализами. Аналогичным образом, мутационная нагрузка опухоли имеет множество технических проблем в качестве прогностического биомаркера для ИКТ. Так высокая экспрессия PD-L1, высокая TMB и интенсивная инфильтрация опухоли CD8+Т-лимфоцитами ассоциируются с клинической эффективностью блокады иммунных контрольных точек. Экспрессия PD-L1 в свою очередь коррелирует с выраженностью инфильтрации Т-лимфоцитами и ОВ. Изучение комбинации 3 биомаркеров предполагает высокий потенциал мультиомической модели для прогнозирования отдаленных результатов лечения больных, получающих иммунотерапию.

Основными проблемами в разработке предиктивных биомаркеров являются динамические вариации типов биомаркеров рака и генетический состав пациента. Биопсии, полученные из нескольких участков одного и того же пациента, показали вариации уровней биомаркеров из-за внутриопухолевой гетерогенности. Интенсивные исследования разработают комбинированные наборы биомаркеров для прогнозирования результатов терапии ИКТ.

Хотя несколько исследований предиктивных биомаркеров завершены, а многие находятся в процессе, необходима клиническая валидация выявленных биомаркеров. Необходимо разработать более комплексные подходы для определения индивидуальных для пациента вариантов монотерапии контрольных точек или комбинированной терапии. Более того, методы секвенирования следующего поколения должны стать клинически применимыми за счет разработки простых алгоритмов для обработки больших объемов клинических данных. В заключение следует сказать, что прогнозирование результатов иммунотерапии на основе биомаркеров может внести кардинальные изменения в иммунотерапию рака.

ЛИТЕРАТУРА

1.Al-Shibli K.I., Donnem T., Al-Saad S. et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer // Clin. Cancer Res. 2008, 14, p. 5220-27.

2.Balch C.M., Riley L.B., Bae Y.J. et al. Patterns of human tumor-infiltrating lymphocytes in 120 human cancers // Arch. Surg., 1990, 125, p.200-5.

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, 373(2), p.123-135.

4.Brambilla E., Le Teuff G., Marguet S. et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer // J Clin Oncol., 10, 34(11), p.1223-1230.

5.Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin., 2024, 74(3), p.229-263.

6.Dong Z-Y, Zhang J-T, Liu S-Y. et al. EGFR mutation correlates with uninflamed phenotype and weak immunogenicity, causing impaired response to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer // Oncoimmunology. 2017, 6(11), p.1356145.

7.Doroshow D.B., Bhalla S., Beasley M.B. et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. Nat Rev Clin Oncol. 20 21; 18:345-362

8.Doroshow, D.B. · Wei, W. · Gupta, S. et al. Programmed death-ligand 1 tumor proportion score and overall survival from first-line pembrolizumab in patients with nonsquamous versus squamous NSCLC. J Thorac Oncol. 2021; 16:2139-2143

9.Fehlings, M. · Jhunjhunwala, S. · Kowanetz, M. et.al. Late-differentiated effector neoantigen-specific CD8+ T cells are enriched in peripheral blood of non-small cell lung carcinoma patients responding to atezolizumab treatment. J Immunother Cancer. 2019; 7:249

10.Geng Y., Shao Y., He W., Hu W. et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer: a meta-analysis. Cell Physiol. Biochem. 2015; 37 (4): 1560-71.

11.Gettinger, S.N. · Choi, J. · Mani, N. et al. A dormant TIL phenotype defines non-small cell lung carcinomas sensitive to immune checkpoint blockers. Nat Commun. 2018; 9:3196

12.Goc J., Germain C., Vo-Bourgais T.K., Lupo A. et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8+ T cells. Cancer Res. 2014; 74: 705-15.

13.Hellmann, M.D. · Ciuleanu, T.E. · Pluzanski, A. et.al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. N Engl J Med. 2018; 378:2093-2104

14.Hellmann, M.D. · Paz-Ares, L. · Bernabe Caro, R. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2019; 381:2020-2031

15.Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540–1550.

16.Herbst, R.S. · Giaccone, G. · de Marinis, F. et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020; 383:1328-1339

17.Herbst, R.S. · Lopes, G. · Kowalski, D.M. et al. Association between tissue TMB (tTMB) and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy (pembro) in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and −042 trials. Ann Oncol. 2019; 30:v916-v917

18.Kauffmann-Guerrero, D. · Tufman, A. · Kahnert, K. et al. Response to checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer with molecular driver alterations. Oncol Res Treat. 2020; 43:289-298

19.Kawai O., Ishii G., Kubota K., Murata Y. et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8(+) T Cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2008; 113: 1387-95.

20.Lantuejoul, S. · Sound-Tsao, M. · Cooper, W.A. et al. PD-L1 testing for lung cancer in 2019: perspective from the IASLC pathology committee. J Thorac Oncol. 2020; 15:499-519

21.Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, Carcereny E, Felip E, Ahn M-J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. Lancet Respir Med. 2019 Apr;7(4):347–357.

22.Lu, S. · Stein, J.E. · Rimm, D.L. et al. Comparison of biomarker modalities for predicting response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockade: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2019; 5:1195-1204

23.Marabelle, A. · Fakih, M. · Lopez, J. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020; 21:1353-1365

24.McCarty W.C. Principles of prognosis in cancer. JAMA. 1931; 96: 30-3.

25.Melendez B, Van Campenhout C, Rorive S, Remmelink M, Salmon I, D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. Transl Lung Cancer Res. 2018 Dec;7(6):661–667.

26.Mildner, F. · Sopper, S. · Amann, A. et al. Systematic review: soluble immunological biomarkers in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). Crit Rev Oncol Hematol. 2020; 153, 102948

27.Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019 May 4;393(10183):1819–1830.

28.Ott, P.A. · Bang, Y.J. · Piha-Paul, S.A. et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028.

J Clin Oncol. 2019; 37:318-327

29.Park, S. · Ock, C.Y. · Kim, H. et.al. Artificial intelligence-powered spatial analysis of tumor-infiltrating lymphocytes as complementary biomarker for immune checkpoint inhibition in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2022; 40:1916-1928

30.Paz-Ares, L. · Langer, C. · Novello, S. et.al. LBA80 - Pembrolizumab (pembro) plus platinum-based chemotherapy (chemo) for metastatic NSCLC: tissue TMB (tTMB) and outcomes in KEYNOTE-021,189, and 407. Ann Oncol. 2019; 30:v917- 918

31.Paz-Ares, L.G. · Ramalingam, S.S. · Ciuleanu, T.E. et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 part 1 Trial. J Thorac Oncol. 2022; 17:289-308

32.Ramos-Paradas, J. · Hernández-Prieto, S. · Lora, D. et al. Tumor mutational burden assessment in non-small-cell lung cancer samples: results from the TMB^2 harmonization project comparing three NGS panels. *J Immunother Cancer*. 2021; 9, e001904

33.Rangachari D, VanderLaan PA, Shea M, Le X, Huberman MS, Kobayashi SS, et al. Correlation between Classic Driver Oncogene Mutations in EGFR, ALK, or ROS1 and 22C3-PD-L1 ≥50 % Expression in Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2017 May;12(5):878–883.

34.Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823–1833.

35.Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50 % or Greater. J Clin Oncol. 2019 Mar 1;37(7):537–546.

36.Reck, M. · Remon, J. · Hellmann, M.D. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2022; 40:586-597

37.Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A. et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science. 2015 Apr 3;348(6230):124–128.

38.Sanmamed, M.F. · Nie, X. · Desai, S.S. et.al. A burned-out $CD8^+$ T-cell subset expands in the tumor microenvironment and curbs cancer immunotherapy. Cancer Discov. 2021; 11:1700-1715

39.Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2015; 5: 15179.

40.Shirasawa M., Yoshida, T. Imabayashi T. et al. Baseline PD-L1 expression and tumour-infiltrated lymphocyte status predict the efficacy of durvalumab consolidation therapy after chemoradiotherapy in unresectable locally advanced patients with non-small-cell lung cancer. Eur J Cancer. 2022; 162:1-10

41.Sholl, L.M. Biomarkers of response to checkpoint inhibitors beyond PD-L1 in lung cancer.Mod Pathol. 2022; 35:66-74

42.Suzuki K., Kadota K., Sima C.S. et al. Clinical impact of immune microenvironment in stage I lung adenocarcinoma: tumor interleukin-12 receptor beta2 (IL-12Rbeta2), IL-7R, and stromal FoxP3/CD3 ratio are independent predictors of recurrence. J. Clin. Oncol. 2013; 31: 490-8.

43.Teixidó C, Vilariño N, Reyes R. et al. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol. 2018;10:1–17.

Xülasə

İmmun nəzarət nöqtəsi inhibitorlarına əsaslanan qeyri-kiçik hüceyrəli

ağciyər xərçəngi üçün proqnostik biomarkerlər
N.Q. Məmmədova, R.S. Zeynalov, S.R. Qiyasbəyli, S.R. Şirinova, N.R. Əliyeva

İmmun nəzarət nöqtəsi inhibitorlarının kəşfi, qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi (QKHAX) də daxil olmaqla, bir çox bərk şişlərin müalicəsində inqilabi dəyişikliklərə səbəb olmuşdur. İmmun nəzarət nöqtəsi inhibitorları, T-limfositlərin aktivləşməsinin qarşısını alan mexanizmləri bloklayaraq, antitümör immun cavabını bərpa etmək qabiliyyətinə malikdir. PD-1 reseptoruna bağlanan PD-L1 ligandı, hazırda aktivləşdirici mutasiyaları olmayan QKHAX müalicəsində anti-PD-1/PD-L1 preparatlarının effektivliyinin əsas biomarkeri kimi qəbul edilir. Şişin yüksək mutasiya yükü (TMB), yeni antigenlərin (neoantigenlər) artmış istehsalını nəzərdə tutur və bu da immunoterapiyanın effektivliyi ilə əlaqələndirilir. Hazırda davam edən tədqiqatlar immunospesifik şiş faktorlarını araşdıraraq, QKHAX immunoterapiyasının nəticələrinin daha yaxşı cavab verməsi və proqnozlaşdırılması üçün yeni biomarkerlər aşkar etmişdir. Məqalədə PD-L1**,** TMB və şişin immun mikroətraf mühitindəki neoantigenlərin qiymətləndirilməsi də daxil olmaqla, müxtəlif immunoterapiya biomarkerlərinin icmalı təqdim olunur.

Summary
Prognostic biomarkers for immunotherapy of non-small cell lung cancer based on immune checkpoint inhibitors
N.Q. Mammadova, R.S. Zeynalov, S.R. Giyasbeyli, S.R. Shirinova, N.R. Aliyeva

The discovery of immune checkpoint inhibition has revolutionized the treatment of many solid malignancies, including non-small cell lung cancer (NSCLC). Immune checkpoint inhibitors have the ability to restore antitumor immune responses by blocking mechanisms that inhibit T-lymphocyte activation. The PD-L1 ligand, which binds to the PD-1 receptor, is currently considered the primary biomarker for the effectiveness of anti-PD-1/PD-L1 drugs in the treatment of NSCLC without activating mutations. A high tumor mutational burden (TMB), indicating an increased production of neoantigens, is also associated with the effectiveness of immunotherapy. Ongoing research into tumor-specific immune factors has identified biomarkers that may provide better responses and prognostic outcomes for NSCLC immunotherapy. The article presents a review of various immunotherapy biomarkers, including updated data on PD-L1, TMB, and the assessment of neoantigens in the tumor immune microenvironment.

Daxil olub: 13.12.2024