

Значение иммуногистохимических факторов прогноза при разных видах иммунотерапии метастатической меланомы. Ретропроспективное исследование

Л.В. Оганесян^{1,2}, Л.Э. Завалишина¹, Н.А. Огнерубов¹, Ю.В. Косталанова^{3,4}, О.И. Каганов^{3,4}, И.В. Поддубная¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

⁴ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

Аннотация

Обоснование. Стандартным методом лечения пациентов с метастатической меланомой в настоящее время является использование иммунотерапии (ИТ) с применением анти-PD-1-препаратов. Однако в клинической практике ИТ эффективна только у части пациентов. Отсутствие доказанных факторов прогноза при использовании различных иммунопрепаратов требует всестороннего и углубленного изучения данного вопроса.

Цель. Показать улучшение результатов 1-й линии терапии диссеминированной меланомы на основании выявления иммуногистохимических предикторов эффективности ИТ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 130 пациентов, которые по поводу диссеминированной меланомы в период с 2017 по 2024 г. получали лекарственное лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа – ниволумабом или пролголимабом в 1-й линии.

Результаты. Установлено, что предиктором эффективной терапии является экспрессия PD-L1>10% на опухолевых клетках: в группе ниволумаба 2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при наличии уровня PD-L1>10% являлась высокой и составила 79% (95% доверительный интервал – ДИ 61–100); 1-летняя БРВ равна 89% (95% ДИ 78–100) по сравнению с 17% (95% ДИ 3,2–88) при меньшем уровне экспрессии PD-L1 ($p<0,0001$). В группе пролголимаба 2-летняя БРВ при наличии уровня PD-L1>10% тоже оказалась высокой и составила 78% ($p<0,0001$, ДИ 54–100), 1-летняя БРВ равна 94% (95% ДИ 84–100) по сравнению с 35% (95% ДИ 17–73); $p<0,0001$; при меньшем уровне экспрессии PD-L1. Изучение наличия и формы лимфоидной инфильтрации опухоли выявило следующую прямую зависимость: в группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 94% (95% ДИ 83–100) по сравнению с 8,3% (95% ДИ 1,3–54), в группе пролголимаба 1-летняя БРВ – 82% (95% ДИ 68–100) по сравнению с 15% (95% ДИ 2,6–86); $p<0,0001$. Выявлено, что позитивное влияние на результаты ИТ оказывает соотношение CD4+ и CD8+: в группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 87% (95% ДИ 74–100) по сравнению с 19% (95% ДИ 4–91) при отсутствии преобладания CD8 над CD4; в группе пролголимаба 2-летняя БРВ составила 73% (95% ДИ 51–100) в группе, где CD8 преобладает над CD4 ($p=0,0001$). Однолетняя БРВ составила 85% (95% ДИ 70–100) и 25% (95% ДИ 8,4–76); $p=0,0001$.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют высказать обоснованное мнение о том, что такие иммуногистохимические характеристики, как уровень экспрессии PD-L1>10%, одновременное наличие пери- и интратуморальной лимфоидной инфильтрации опухоли, соотношение степени выраженности лимфоидной инфильтрации TILs и преобладание CD8 над CD4 могут рассматриваться как предикторы эффективности ИТ с использованием ниволумаба и пролголимаба.

Ключевые слова: метастатическая меланома, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, TILs, лиганд программированной клеточной смерти, PD-1, ниволумаб, пролголимаб

Для цитирования: Оганесян Л.В., Завалишина Л.Э., Огнерубов Н.А., Косталанова Ю.В., Каганов О.И., Поддубная И.В. Значение иммуногистохимических факторов прогноза при разных видах иммунотерапии метастатической меланомы. Ретропроспективное исследование. Современная Онкология. 2024;26(3):360–366. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202955

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оганесян Лиана Вачагановна** – аспирант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: liana15.94@mail.ru

Завалишина Лариса Эдуардовна – д-р биол. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО, чл. Российского общества патологоанатомов

Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., проф. каф. онкологии им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Косталанова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ, зав. химиотерапевтическим отд.-нием №2 ГБУЗ СОКОД

Каганов Олег Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СамГМУ, зам. глав. врача по научной работе ГБУЗ СОКОД

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru

✉ **Liana V. Oganessian** – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: liana15.94@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7564-7472

Larisa E. Zavalishina – D. Sci. (Biol.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0677-7991

Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Iuliia V. Kostalanova – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0001-7395-0136

Oleg I. Kaganov – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-1765-6965

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

Role of immunohistochemical prognostic factors in various types of immunotherapy for metastatic melanoma: A retro-prospective study

Liana V. Oganessian^{1,2}, Larisa E. Zavalishina¹, Nikolai A. Ognerubov¹, Iuliia V. Kostalanova^{3,4}, Oleg I. Kaganov^{3,4}, Irina V. Poddubnaya¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁴Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia

Abstract

Background. Anti-PD-1 immunotherapy (IT) is the standard of care for patients with metastatic melanoma. However, in the real world, IT is effective only in a fraction of patients. The lack of valid prognostic factors for various immunotherapy agents warrants a comprehensive and advanced study of this topic.

Aim. To improve the outcomes of the first-line therapy for disseminated melanoma based on identifying immunohistochemical predictors of IT efficacy.

Materials and methods. Data from 130 patients who were treated with immune checkpoint inhibitors nivolumab or prolgolimab in the first-line therapy for disseminated melanoma between 2017 and 2024 were analyzed.

Results. The expression of PD-L1>10 on tumor cells was found to be a predictor of effective therapy: in the nivolumab group, the 2-year disease-free survival (DFS) with PD-L1 level >10% was high at 79% (95% confidence interval – CI 61–100); the 1-year DFS was 89% (95% CI 78–100) compared to 17% (95% CI 3.2–88) with a lower level of PD-L1 expression ($p<0.0001$). In the prolgolimab group, the 2-year DFS with PD-L1>10% was also high at 78% ($p<0.0001$; CI 54–100), the 1-year DFS was 94% (95% CI 84–100) compared to 35% (95% CI 17–73) with a lower level of PD-L1 expression ($p<0.0001$). A less severe course of the disease was observed in patients with both peritumoral and intratumoral locations versus those with only peritumoral locations of the immune infiltrate. The study of the presence and form of lymphoid infiltration of the tumor showed the following direct relationship: in the nivolumab group, the 2-year DFS was 94% (95% CI 83–100) compared to 8.3% (95% CI 1.3–54), in the prolgolimab group, the 1-year DFS was 82% (95% CI 68–100) compared to 15% (95% CI 2.6–86); $p<0.0001$. It was found that the predominance of CD8+ over CD4+ is associated with better results of IT: in the nivolumab group, the 2-year DFS was 87% (95% CI 74–100) compared to 19% (95% CI 4–91) in the absence of CD8+ predominance over CD4+; in the prolgolimab group, the 2-year DFS was 73% (95% CI 51–100) in patients with CD8+ predominance over CD4+ ($p=0.0001$). In patients without CD8 predominance over CD4, 2-year DFS was not achieved. The one-year DFS was 85% (95% CI 70–100) and 25% (95% CI 8.4–76), respectively; $p=0.0001$.

Conclusion. The results of the study suggest that immunohistochemical characteristics such as a PD-L1 expression level >10%, the simultaneous presence of peri- and intratumoral lymphoid infiltration of the tumor, the ratio of the intensity of lymphoid infiltration with tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), and the predominance of CD8+ over CD4+ can be considered predictors of IT efficacy with nivolumab and prolgolimab.

Keywords: metastatic melanoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, tumor-infiltrating lymphocytes, TILs, programmed cell death ligand, PD-1, nivolumab, prolgolimab

For citation: Oganessian LV, Zavalishina LE, Ognerubov NA, Kostalanova IuV, Kaganov OI, Poddubnaya IV. Role of immunohistochemical prognostic factors in various types of immunotherapy for metastatic melanoma: A retro-prospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(3):360–366. DOI: 10.26442/18151434.2024.3.202955

Введение

Терапия метастатической меланомы является одной из сложных проблем современной клинической онкологии.

Меланома – злокачественная опухоль, возникающая в результате неконтролируемой пролиферации меланоцитов.

Меланома кожи является одной из самых иммуногенных опухолей за счет высокой геномной мутационной нагрузки и высоко чувствительна к иммунотерапии (ИТ) ингибиторами контрольных точек. Кроме того, в настоящее время, по мировым данным, меланома может быть чувствительна к новой когорте ингибиторов контрольных точек, нацеленных на В- и Т-лимфоциты (BTLA), иммуноглобулин Т-клеток, домен муцина-3 (TIM-3) и ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3), проверка чего является целью будущих исследований [1, 2]. Несмотря на эти значительные достижения в ИТ опухоли, большая часть пациентов с меланомой кожи не чувствительна к ИТ, что приводит к быстрому рецидиву (40–65% случаев неэффективности лечения у пациентов, получавших анти-PD-1) и к неэффективности лечения более чем у 70% пациентов, получавших анти-CTLA-4 [2–4].

Несомненным прорывом в лечении метастатической меланомы является использование ИТ, в частности применение ингибиторов иммунных контрольных точек. Однако широкая палитра ИТ, отсутствие доказанных факторов прогноза при использовании различных иммунопрепаратов требуют всестороннего и углубленного изучения данного вопроса.

ИТ в настоящее время считается многообещающим и единственным подходом к лечению метастатической меланомы [5, 6],

так как меланома кожи характеризуется устойчивостью к лучевой терапии и цитотоксической химиотерапии (ХТ). В прошлом ключевым препаратом для лечения меланомы являлся дакарбазин с эффективностью 10–20%, также отсутствовали различия между монотерапией дакарбазином и комбинированной ХТ. Не зарегистрированы и положительные результаты лучевой терапии при меланоме кожи [7–9].

По данным мировых исследований, при меланоме кожи опухолевая ткань в большинстве случаев имеет следующие особенности: определяется высокая инфильтрация иммунокомпетентными клетками, отмечается особенность опухолевого микроокружения, выявляются иммуногенность и высокая мутационная нагрузка. В связи с этим внедрение в практику нового варианта ИТ ингибиторами контрольных точек позволило достичь улучшения показателей непосредственной эффективности и отдаленных результатов терапии метастатической меланомы кожи [10, 11]. Это позволяет обоснованно считать, что более детальное изучение клеточного состава опухоли, выраженности и распределения в опухоли инфильтрации иммунокомпетентными клетками и других особенностей будет способствовать выявлению потенциальных факторов благоприятного и неблагоприятного прогноза меланомы кожи, что имеет большое значение для клинической практики [12–14].

Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (tumor infiltrating lymphocytes – TILs) – один из источников аутологичных цитотоксических Т-клеток для адоптивной ИТ, уже показавший высокую значимость в формировании ответа на лечение метастазирующей меланомы.

Выделяют 4 степени выраженности TILs-инфильтрации:

- 0 – инфильтрация отсутствует;
- I – слабая/умеренная фокальная или слабая мультифокальная инфильтрация;
- II – выраженная фокальная, умеренная/выраженная мультифокальная или слабая диффузная инфильтрация;
- III – умеренная/выраженная диффузная инфильтрация.

TILs могут располагаться интратуморально, стромально или перитуморально [14–16]. Интратуморальные иммунные клетки локализуются непосредственно в злокачественном «гнезде» опухолевых клеток [15]. Стромальная область состоит из кровеносных сосудов, соединительной ткани и различных иммунных клеток. Внешняя граница опухоли известна как инвазивная передняя часть [16]. Таким образом, термин «перитуморальный» может применяться к клеткам вокруг инвазивного очага, в строме или в прилегающих к нему невовлеченных тканях. Как интратуморальные, так и перитуморальные лимфоциты могут быть оценены и проанализированы на предмет корреляции с различными клиническими параметрами [15].

Лимфоидная инфильтрация опухоли – это внедрение в опухоль иммунокомпетентных клеток, в частности Т-лимфоцитов, со специфической противоопухолевой активностью и других лимфоцитов, например натуральных киллеров (NK или TILs – клетки, которые способны вызывать лизис опухолевых клеток). Изучение феномена инфильтрации опухолевой ткани лимфоцитами показало, что это является одним из благоприятных прогностических факторов, коррелирующих с выживаемостью пациентов при опухолях различного гистогенеза, в частности при меланоме [17, 18].

В настоящее время проведены многочисленные исследования по изучению влияния инфильтрации опухоли Т-клетками на течение болезни. Полученные данные неоднозначны и различаются при опухолях различного гистогенеза. Установлено, например, что при раке молочной железы общее количество инфильтрирующих опухоль Т-клеток не оказывает значимого влияния на прогноз.

При меланоме кожи аналогичные исследования единичны.

Также показана четкая корреляция между различной интенсивностью или степенью TIL и разными значениями прогноза. Более высокий уровень TIL при меланоме позволяет предполагать более низкую частоту метастазирования в сторожевые лимфатические узлы (СЛУ) или лучшую общую выживаемость (ОВ) [19–21].

A. Letsa и соавт. с 2005 по 2016 г. наблюдали 403 пациентов с меланомой. Меланома кожи диагностирована у 173 пациентов, и им выполнена биопсия СЛУ. Эффективность с гистологически доказанной регрессией отмечена в 37 (21,3%) случаях меланомы на фоне ИТ. Авторы констатируют, что именно у этих пациентов выявлена выраженная и умеренная степень инфильтрации (II и III группа) TIL и интактный сторожевой узел. Прогрессирование заболевания имело место у 42 (24,2%) больных. При многофакторном анализе обнаружено, что положительный СЛУ и индекс по Бреслоу выше 2 мм не повлияли на выживаемость без прогрессирования (ВБП). Однако данные критерии с наличием умеренной TIL значимо коррелировали с ОВ. Наличие лекарственного патоморфоза не оказало влияния на ВБП или ОВ. Исходные данные в виде толщины опухоли >2 мм и наличие положительного СЛУ коррелировали с развитием рецидива [20–22].

М. Гуден и соавт. в 2011 г. провели метаанализ литературы с целью установления объединенной оценки результатов выживаемости на основе наличия TIL при раке. Включены исследования, в которых в солидных опухолях различного гистогенеза определяли прогностическую значимость внутриопухолевых CD3+, CD4+, CD8+ и FoxP3+ лимфоцитов, а также соотношение между этими подгруппами.

Результаты метаанализа показали, что в объединенном анализе CD3+ TIL оказали положительное влияние на выживаемость: с отношением рисков (ОР) 0,58 (95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,78), как и CD8+ TIL с ОР 0,71 (95% ДИ 0,62–0,82). Регуляторные TIL FoxP3+ не оказывали влияния на ОВ: ОР составило 1,19 (95% ДИ 0,84–1,67). Соотношение CD8/FoxP3 показало более впечатляющие результаты: риск

смерти: ОР 0,48, 95% ДИ 0,34–0,68. Следует указать, что изучение этого показателя выполнено в относительно небольшом количестве исследований. Размер выборки и время наблюдения, по-видимому, повлияли на результаты исследования. Авторы сделали выводы, что любые будущие исследования должны быть тщательно спланированы, чтобы не допустить переоценки влияния TIL на прогноз [19, 23, 24].

Приведенные данные литературы свидетельствуют о недостаточном числе исследований и разнородности высказываемых мнений о прогностическом значении лимфоидной инфильтрации опухоли и подтверждают актуальность изучения этого показателя при метастатической меланоме кожи.

Цель. Показать улучшение результатов 1-й линии терапии диссеминированной меланомы на основании выявления иммуногистохимических предикторов эффективности ИТ.

Материалы и методы

Проанализированы данные 130 пациентов из ГБУЗ СОКОД, ГБУЗ ТООКД, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», которые по поводу диссеминированной меланомы в период с 2017 по 2024 г. получали лекарственное лечение ингибиторами контрольных точек иммунного ответа в 1-й линии. В 1-й группе терапии пролголимабом (1 мг/кг 1 раз в 2 нед) проведена 60 пациентам; во 2-й группе ниволумаб (240 мг 1 раз в 2 нед или 480 мг 1 раз 4 нед) получали 70 пациентов. Средний возраст пациентов – 64 (18–92) года, из них 56 (43%) мужчин и 74 (57%) женщины.

Первичная опухоль локализовалась на коже – 124 (95%) пациентов; у 6 (5%) пациентов – в слизистых оболочках.

Общее состояние по ECOG оказалось в пределах 0–2 во всех наблюдениях: ECOG-0 – 9 пациентов, ECOG-1 – 116 случаев, ECOG-2 – в 5 наблюдениях. Уровень лактатдегидрогеназы являлся повышенным у 32 (25%) пациентов. ИТ проводилась в том числе и пациентам с коморбидностью (наличие таких сопутствующих заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, трофическая язва стопы, нефросклероз, хроническая почечная недостаточность, гепатит С); табл. 1.

Клиническая картина отягощена наличием метастазов в головной мозг у 6 (9%) пациентов. Чаще всего наблюдались метастазы в легких – у 43 (31%) больных, печени – у 14 (21,7%) пациентов (табл. 2). Узловая форма меланомы наблюдалась у 40 исследуемых.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проведено 74 пациентам, где оценивался уровень экспрессии PD-L1, CD4 и CD8, а также наличие, характер и степень лимфоидной инфильтрации. Сравнимые группы являлись сопоставимыми по клиническим и морфологическим признакам.

Для определения экспрессии CD4 и CD8 в исследовании использованы:

- антитело CD4 (SP35) VENTANA, система визуализации UltraView Universal Alkaline Phosphatase Red (AP Red) Detection Kit VENTANA;
- антитело CD8 (SP57) VENTANA, система визуализации UltraView Universal Alkaline Phosphatase Red (AP Red) Detection Kit VENTANA.

Определение уровня экспрессии PD-L1 проведено с антителом PD-L1 (SP263) Assay VENTANA и системой визуализации OptiView DAB IHC Detection Kit VENTANA.

ИГХ-исследование проводилось в автоматизированном режиме по стандартным протоколам на автоматическом иммуноистейнере Ventana BenchMark ULTRA.

Для оценки уровня экспрессии CD4 и CD8 использовано определение площади, которую занимают позитивно окрашенные клетки, относительно всей площади опухоли, выраженное в процентах.

Для оценки экспрессии PD-L1 учитывались клетки опухоли с наличием полного или частичного окрашивания клеточных мембран любой интенсивности (рис. 1). Определяли количество таких позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток и выражали данное соотношение в процентах. В качестве порогового значения позитивного статуса принимали 1% позитивно окрашенных клеток опухоли [14].

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients					
Параметр		Группы/препарат			
		ниволумаб (n=70)		пролголимаб (n=60)	
		абс.	%	абс.	%
Пол	Женщины	40	57,1	34	56,7
	Мужчины	30	42,9	26	43,3
	Всего	70	100,0	60	100,0
ECOG	0	6	8,6	3	5,0
	1	63	90,0	53	88,3
	2	1	1,4	4	6,7
	Всего	70	100,0	60	100,0
Артериальная гипертензия	Да	35	50,0	29	48,3
	Нет	35	50,0	31	51,7
	Всего	70	100,0	60	100,0
Сахарный диабет	Да	7	10,0	7	11,7
	Нет	63	90,0	53	88,3
	Всего	70	100,0	60	100,0
Ишемическая болезнь сердца	Да	7	10,0	12	20,0
	Нет	63	90,0	48	80,0
	Всего	70	100,0	60	100,0
PD-L>10%	Да	28	75,7	19	51,4
	Нет	9	24,3	18	48,6
	Всего	37	100,0	37	100,0
По Кларку	2	0	0,0	0	0,0
	3	9	27,3	9	45,0
	4	17	51,5	10	50,0
	5	7	21,2	1	5,0
	Всего	33		20	
Лактатдегидрогеназа	≤ВГН	56	65	42	70
	>ВГН	14	35	18	30
	Всего	70		60	

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

Таблица 2. Локализация гематогенных метастазов Table 2. Location of hematogenous metastases				
Параметр	Группа/препарат			
	ниволумаб		пролголимаб	
	абс.	%	абс.	%
Печень	7	10,0	7	11,7
Легкие	22	31,4	21	35,0
ЦНС	4	5,7	2	3,3
Кости	6	8,6	7	11,7
Почки	1	1,4	1	1,7
Селезенка	2	2,9	3	5,0
Другие органы	19	27,1	21	35,0
Всего	70	100,0	60	100,0

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.

Таблица 3. Непосредственная эффективность ИТ Table 3. Immediate efficacy of immunotherapy		
Показатель, абс. (%)	Ниволумаб	Пролголимаб
Общая эффективность	17 (24,2)	7 (11,7%)
Полный ответ	12 (17,1%)	6 (10,0)
Частичный ответ	5 (7,1%)	1 (1,6%)
Стабилизация	34 (48,5%)	37 (61,6%)
Прогрессирование	19 (27,1%)	16 (26,7)
Смерть	0 (0,0)	4 (6,7)

Статистические расчеты проведены с использованием программы Statistica 10 для Windows. Клиническая эффективность определялась на основании критериев оценки для солидных опухолей RECIST1.1. Медиана числа проведенных курсов ИТ составила 17 введений (4–100). Медиана наблюдения равна 8,6 (0,9; 78,6) мес [14].

Результаты

При оценке эффективности ИТ общая эффективность в группе ниволумаба составила 24,2 %, пролголимаба – 11,7%. Изучение отдаленных результатов при ИТ позволило продемонстрировать выявление полного ответа в группе ниволумаба у 12 (17,1%), в группе пролголимаба – 6 (10,0%). Частичный ответ в группе ниволумаба наблюдался у 5 (7,1%), в группе пролголимаба – у 1 (1,6%). Медиана времени наступления полного ответа в группе ниволумаба составила 9,9 мес, а в группе пролголимаба – 4,3 мес. Время наступления частичного ответа в группе ниволумаба (медиана) составило 8,3 мес, а в группе пролголимаба – 2,3 мес. Стабилизация процесса наблюдалась у 34 (48,5%) пациентов в группе ниволумаба и 37 (61,6%) – в группе пролголимаба. Прогрессирование процесса отмечено в 19 (27,1%) случаях в группе ниволумаба, 16 (26,7%) – в группе пролголимаба.

Летальный исход наступил в 6,7% случаев: при ИТ пролголимабом 4 пациента умерли в связи с прогрессированием (табл. 3).

Клинически важен факт установления времени наступления эффекта, так как это существенно влияет на качество жизни этой сложной категории больных. Несомненными достижениями пролголимаба являются быстрое наступление эффекта и высокий контроль роста опухоли (стабилизация).

Показатели 2-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) оказались сопоставимы при изучении двух иммунопрепаратов, используемых в монорежиме. Двухлетняя БРВ составила в группе ниволумаба 53% (95% ДИ 40–72, $p<0,05$), пролголимаба – 56% (95% ДИ 42–74, $p=0,059$); рис. 2.

ИГХ-исследование проводилось 74 пациентам: 37 пациентам в группе ниволумаба и 37 – в группе пролголимаба.

При ИГХ-исследовании в подгрупповом анализе в группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 87% (95% ДИ 74–100) по сравнению с 19% (95% ДИ 4–91) при отсутствии преобладания CD8 над CD4 ($p=0,0001$). Медиана БРВ не достигнута при преобладании инфильтрации опухоли CD8-лимфоцитами над CD4 по сравнению с 9,6 мес (6,2; -) при отсутствии этой характеристики (рис. 3).

В группе пролголимаба 2-летняя БРВ составила 73% (95% ДИ 51–100) в группе, где CD8 преобладает над CD4 ($p=0,001$). Однолетняя БРВ составила 85% (95% ДИ 70–100) и 25% (95% ДИ 8,4–76); $p=0,001$. Медиана БРВ не достигнута при преобладании инфильтрации опухоли CD8-лимфоцитами над CD4 по сравнению с 6,1 мес (5,1; -) при отсутствии этой характеристики (рис. 4).

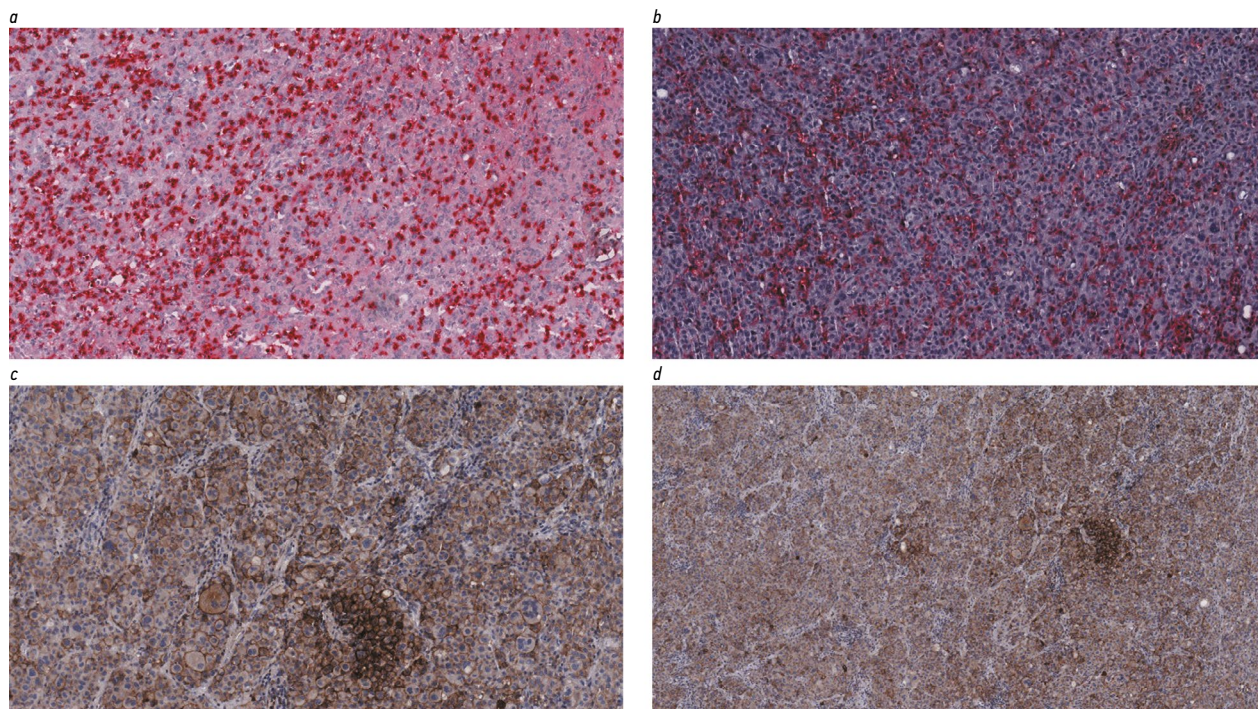
Изучение гистологического расположения иммунного лимфоидного инфильтрата показало, что перитуморальное его расположение наблюдалось у всех 74 (100%) пациентов, а интратуморальное расположение выявлено реже – у 25 пациентов в группе ниволумаба и 27 – в группе пролголимаба. Установлено, что благоприятное влияние на течение болезни наблюдалось при наличии одновременно и пери-, и интратуморального расположения иммунного инфильтрата. В группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 94% (95% ДИ 83–100) по сравнению с 8,3% (95% ДИ 1,3–54); $p<0,0001$; медиана БРВ не достигнута.

При отсутствии одновременно и пери-, и интратуморального расположения иммунного инфильтрата медиана БРВ составила только 5,2 мес (3,6; -); рис. 5.

В группе пролголимаба 1-летняя БРВ составила 82% (95% ДИ 68–100) по сравнению с 15% (95% ДИ 2,6–86); $p<0,0001$; медиана БРВ не достигнута.

При отсутствии одновременно и пери-, и интратуморального расположения иммунного инфильтрата медиана БРВ составила только 6,1 мес (2,9; -); рис. 6.

Рис. 1: а – ИГХ-реакция с антителами к CD8 в меланоме об. $\times 20$; б – ИГХ-реакция с антителами к CD4 в меланоме об. $\times 20$; в – ИГХ-реакция с антителами к PD-L1 (SP263), положительная реакция в 65% клеток опухоли об. $\times 20$; д – ИГХ-реакция с антителами к PD-L1 (SP263), положительная реакция в 65% клеток опухоли об. $\times 10$.
Fig. 1: а – IHC reaction with anti-CD8 antibodies in melanoma, $\times 20$; б – IHC reaction with anti-CD4 antibodies in melanoma, $\times 20$; в – IHC reaction with anti-PD-L1 (SP263) antibodies, positive reaction in 65% of tumor cells, $\times 20$; д – IHC reaction with anti-PD-L1 (SP263) antibodies, positive reaction in 65% of tumor cells, $\times 10$.



При исследовании уровня экспрессии PD-L1 пороговым значением считалось PD-L1 $\geq$ 10%. В подгрупповом анализе в группе ниволумаба 2-летняя БРВ при наличии уровня PD-L1 $>$ 10% оказалась высокой и составила 79% (95% ДИ 61–100); $p < 0,0001$. Однолетняя БРВ равна 89% (95% ДИ 78–100) по сравнению с 17% (95% ДИ 3,2–88) при меньшем уровне экспрессии PD-L1 ($p < 0,0001$); медиана БРВ не достигнута, а во 2-й группе составляет лишь 4,2 мес (рис. 7).

В группе прогалимаба 2-летняя БРВ при наличии уровня PD-L1 $>$ 10% тоже являлась высокой и составила 78% (95% ДИ 54–100); $p < 0,0001$. Однолетняя БРВ равна 94% (95% ДИ 84–100) по сравнению с 35% (95% ДИ 17–73) при меньшем уровне экспрессии PD-L1; $p < 0,0001$; медиана БРВ достигнута, а во 2-й группе составляет лишь 8,3 мес (рис. 8).

Нами также проанализировано соотношение степени выраженности лимфоидной (иммунной) инфильтрации TILs I, II и III степени. Значения степени выраженности лимфоидной (иммунной) инфильтрации TILs разнятся, статистически достоверных отличий не выявлено в группе ниволумаба в отличие от прогалимаба. В группе ниволумаба 2-летняя БРВ в группе TILs II и III степени составила 57% (95% ДИ 38–86); $p = 0,8$; по сравнению с 69% (95% ДИ 40–100); $p = 0,8$; TILs I степени; медиана БРВ не достигнута в обеих группах (рис. 9).

В группе прогалимаба 2-летняя БРВ в группе TILs II и III степени составила 74% (95% ДИ 59–93) по сравнению с 67% (95% ДИ 38–100); $p = 0,029$; TILs I степени; медиана БРВ не достигнута, а во 2-й группе составляет лишь 8,3 мес (2,2; -); рис. 10.

Выводы

1. Общая эффективность ИТ ингибиторами контрольных иммунных точек в 1-й линии метастатической меланомы составила 18,5% и различалась при применении различных препаратов: при монотерапии ниволумабом – 24,2%, прогалимабом – 11,7%. Медиана времени до наступления максимального эффекта равна 8,0 мес.

2. Изучение непосредственной эффективности позволяет констатировать низкую частоту наступления полных ремиссий: ниволумаб – 17,1%, прогалимаб – 10%. Основным ответом на терапию является стабилизация процесса: в группе

Рис. 2. БРВ в зависимости от ИТ.
Fig. 2. Disease-free survival (DFS) depending on immunotherapy.

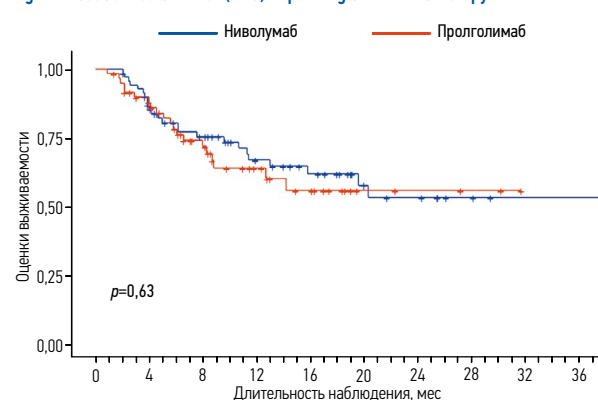


Рис. 3. БРВ в зависимости от преобладания CD8+ над CD4+ в группе ниволумаба.
Fig. 3. DFS depending on the predominance of CD8+ over CD4+ in the nivolumab group.

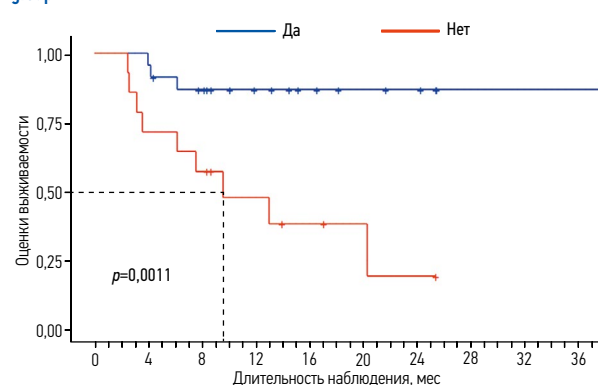


Рис. 4. БРВ в зависимости от преобладания CD8+ над CD4+ в группе пролголимаба.
Fig. 4. DFS depending on the predominance of CD8+ over CD4+ in the prolgolimab group.

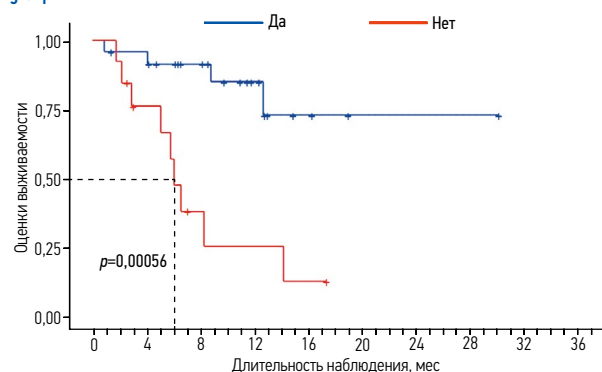


Рис. 6. БРВ в зависимости от пери- и интратуморального расположения лимфоидного инфильтрата в группе пролголимаба.
Fig. 6. DFS depending on the peri- and intratumoral location of the lymphoid infiltrate in the prolgolimab group.

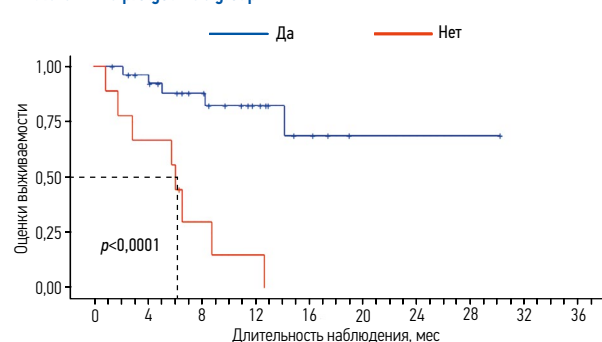


Рис. 8. БРВ в зависимости от экспрессии PD-L1≥10% в группе пролголимаба.
Fig. 8. DFS depending on PD-L1 expression ≥10% in the prolgolimab group.

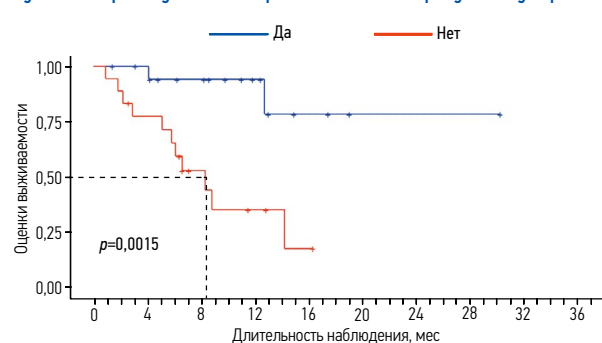


Рис. 10. БРВ в зависимости от степени выраженности лимфоидной инфильтрации в группе пролголимаба.
Fig. 10. DFS depending on the intensity of lymphoid infiltration in the prolgolimab group.

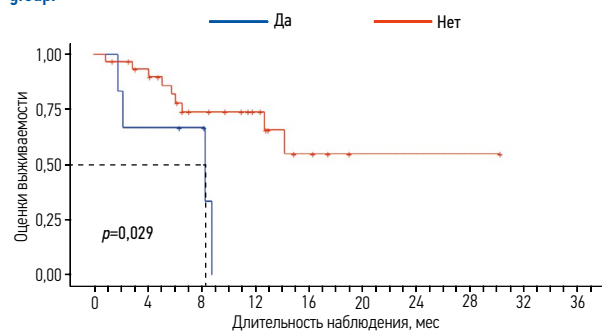


Рис. 5. БРВ в зависимости от пери- и интратуморального расположения лимфоидного инфильтрата в группе ниволумаба.
Fig. 5. DFS depending on the peri- and intratumoral location of the lymphoid infiltrate in the nivolumab group.

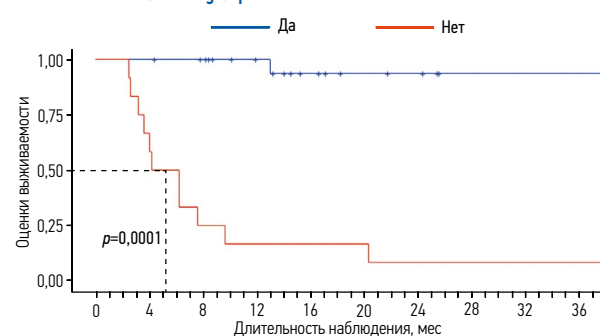


Рис. 7. БРВ в зависимости от экспрессии PD-L1≥10% в группе ниволумаба.
Fig. 7. DFS depending on PD-L1 expression ≥10% in the nivolumab group.

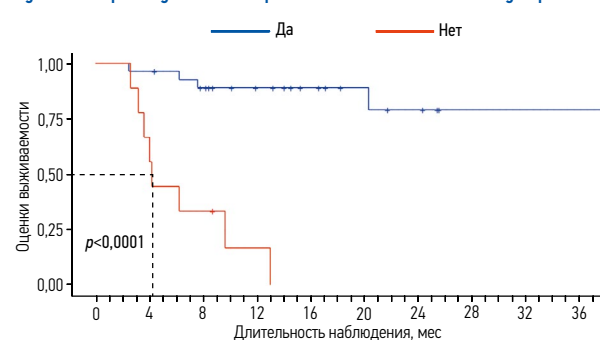
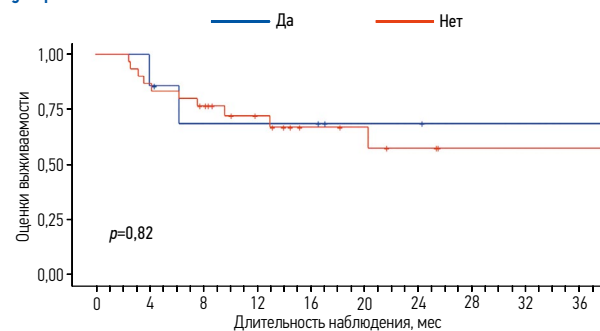


Рис. 9. БРВ в зависимости от степени выраженности лимфоидной инфильтрации в группе ниволумаба.
Fig. 9. DFS depending on the intensity of lymphoid infiltration in the nivolumab group.



ниволумаба – 48,5%, в группе пролголимаба – 61,6%. У 1/3 (30,0%) пациентов развилось прогрессирование болезни на фоне проведения ИТ.

3. Установлено, что предиктором эффективной терапии является экспрессия PD-L1≥10% на опухолевых клетках: в группе ниволумаба 2-летняя БРВ при наличии уровня PD-L1≥10% оказалась высокой и составила 79% (95% ДИ 61–100), 1-летняя БРВ равна 89% (95% ДИ 78–100) по сравнению с 17% (95% ДИ 3,2–88) при меньшем уровне экспрессии PD-L1; $p<0,0001$. В группе пролголимаба 2-летняя БРВ при наличии уровня PD-L1≥10% тоже являлась высокой и составила 78% (95% ДИ 54–100), 1-летняя БРВ равна 94% (95% ДИ 84–100) по сравнению с 35% (95% ДИ 17–73) при меньшем уровне экспрессии PD-L1 ($p<0,0001$).

4. Изучение наличия и формы лимфоидной инфильтрации опухоли выявило следующую прямую зависимость: в группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 94% (95% ДИ 83 – 100) по сравнению с 8,3% (95% ДИ 1,3–54), в группе пролголимаба 1-летняя БРВ составила 82% (95% ДИ 68–100) по сравнению с 15% (95% ДИ 2,6–86); $p<0,0001$.

5. Выявлено, что позитивное влияние на результаты ИТ оказывает соотношение CD8+ и CD4+: в группе ниволумаба 2-летняя БРВ составила 87% (95% ДИ 74–100) по сравнению с 19% (95% ДИ 4–91) при отсутствии преобладания CD8 над CD4 ($p=0,0001$); в группе пролголимаба 2-летняя БРВ составила 73% (95% ДИ 51–100) в группе, где CD8 преобладает над CD4 ($p=0,001$). Однолетняя БРВ составила 85% (95% ДИ 70–100) и 25% (95% ДИ 8,4–76); $p=0,001$.

Заключение

Метастатическая меланома – злокачественное новообразование с неблагоприятным прогнозом. Внедрение ИТ как в отдельности, так и в сочетании с ХТ, радиотерапией или таргетной терапией значительно изменило подход к лечению этой опухоли. Ниволумаб и пролголимаб – это препараты, которые в основном используются в клинической практике. Будущие направления в лечении метастатической меланомы включают ИТ антителами к PD1 или таргетную терапию ингибиторами BRAF и MEK. Накапливаются данные об использовании новых терапевтических агентов для иммуномодулирующего лечения, однако в настоящее время оптимальное лечение 1-й линии для пациентов с запущенной меланомой все еще неоднозначно.

Результаты проведенного нами исследования позволяют высказать обоснованное мнение о том, что такие ИГХ-характеристики, как уровень экспрессии PD-L1 >10%, одновременное наличие пери- и интратуморальной лимфоидной инфильтрации опухоли, соотношение степени выраженности лимфоидной инфильтрации TILs и преобладания CD8 над CD4 могут рассматриваться как предикторы эффективности ИТ с использованием ниволумаба и пролголимаба.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Woo SR, Fuentes MB, Corrales L, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors. *Immunity*. 2014;41(5):830–42.
2. Marzagalli M, Ebel ND, Manuel ER. Unraveling the crosstalk between melanoma and immune cells in the tumor microenvironment. *Sem Cancer Biol*. 2019;59:236–50.
3. Fabienne M, Hassan S. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Their Prognostic Value in Cutaneous Melanoma. *Front Immunol*. 2020;11:2105. DOI:10.3389/fimmu.2020.02105
4. Singhal S, Bhojnagarwala PS, O'Brien S, et al. Origin and role of a subset of tumor-associated neutrophils with antigen-presenting cell features in early-stage human lung. *Cancer Cancer Cell*. 2016;30(1):120–35.
5. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res*. 2020;2020:9235638. DOI:10.1155/2020/9235638
6. Uhara H. Recent advances in therapeutic strategies for unresectable or metastatic melanoma and real-world data in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(12):1508–14. DOI:10.1007/s10147-018-1246-y
7. Tran KB, Buchanan CM, Shepherd PR. Evolution of molecular targets in melanoma treatment. *Cur Pharmaceut Des*. 2020;26(4):396–414. DOI:10.2174/1381612826666200130091318
8. Franken MG, Leeneman B, Gheorghe M, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of effectiveness and safety outcomes in advanced melanoma. *European J Cancer*. 2019;123:58–71. DOI:10.1016/j.ejca.2019.08.032
9. Wilson MA, Schuchter LM. Chemotherapy for melanoma. *Cancer Treatment Res*. 2016;167:209–29. DOI:10.1007/978-3-319-22539-5_8
10. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *New Engl J Med*. 2005;353(20):2135–47. DOI:10.1056/NEJMoa050092
11. Титов К.С., Маркин А.А., Шурыгина Е.И., и др. Морфологический и иммуногистохимический анализ опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов, м2-макрофагов, BCL6 и SOX10 в опухолевом микроокружении узловой меланомы кожи. *Опухоли головы и шеи*. 2023;13(1):65–74 [Titov KS, Markin AA, Schurygina EI, et al. Morphological and immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes, M2 macrophages, BCL 6 and SOX10 in the tumor microenvironment of nodular cutaneous melanoma. *Head and Neck Tumors*. 2023;13(1):65–74 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2023-13-1-65-74
12. Sadozai H, Gruber T, Hunger RE, Schenk M. Recent successes and future directions in immunotherapy of cutaneous melanoma. *Front Immunol*. 2017;8:1617. DOI:10.3389/fimmu.2017.01617
13. Reddy BY, Miller DM, Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. *Cancer*. 2017;123(S11):2104–17. DOI:10.1002/cncr.30593
14. Оганесян Л.В., Завалишина Л.Э., Огнерубов Н.А., и др. Иммуногистохимические факторы прогноза иммунотерапии метастатической меланомы. *Современная Онкология*. 2024;26(2):190–6 [Oganessian LV, Zavalishina LE, Ognerubov NA, et al. Immunohistochemical factors of prognosis of immunotherapy for metastatic melanoma: A prospective and retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(2):190–6 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2024.2.202803
15. Barnes TA, Amir E. HYPE or HOPE: the prognostic value of infiltrating immune cells in cancer. *Br J Cancer*. 2017;117:451–60. DOI:10.1038/bjc.2017.220
16. Ruiter D, Bogenrieder T, Elder D, Herlyn M. Melanoma-stroma interactions: structural and functional aspects. *Lancet Oncol*. 2002;3:35–43. DOI:10.1016/S1470-2045(01)00620-9
17. Titov KS, Chikileva IO, Kiselevskiy MV, Kazakov AM. Lymphoid infiltration as a predictor of successful immunotherapy with melanoma. *Malignant Tumours*. 2017;1:61–6.
18. Burton AL, Roach BA, Mays MP, et al. Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in melanoma. *Am Surg*. 2011:188–92.
19. Ladányi A. Prognostic and predictive significance of immune cells infiltrating cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28:490–500. DOI:10.1111/pcmr.12371
20. Fu Q, Chen N, Ge C, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology*. 2019;8:1593806.
21. Letca AF, Ungureanu L, Senila SC, et al. Regression and Sentinel Lymph Node Status in Melanoma Progression. *Med Sci Monit*. 2018;24:1359–65.
22. Cybulska-Stopa B, Zietek M. Comparison of the efficacy and toxicity of anti-PD-1 monoclonal antibodies (nivolumab versus pembrolizumab) in treatment of patients with metastatic melanoma, 2021. ASCO.
23. Vanni I, Tanda ET, Spagnolo F, et al. The current state of molecular testing in the BRAF-mutated melanoma landscape. *Front Mol Biosci*. 2020;7:113.
24. Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011;105(1):93–103. DOI:10.1038/bjc.2011.189

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.10.2024