

ВАЛИДАЦИЯ 10-ГЕННОГО ЭКСПРЕССИОННОГО ПРОФИЛЯ КАК ПРЕДИКТИВНОГО МАРКЕРА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ НМРЛ*

¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)

*им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)*

² Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Научный
отдел инновационных
методов терапевтической
онкологии и реабилитации
(Санкт-Петербург, Россия)

³ Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Северо-
Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, кафедра
онкологии
(Санкт-Петербург, Россия)

⁴ Федеральное
государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
образования «Санкт-
Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России, кафедра
онкологии, детской
онкологии и лучевой
терапии
(Санкт-Петербург, Россия)

И.Р. Агранов¹, А.Г. Иевлева², М.А. Красавина¹, Е.В. Артемьева¹,
А.С. Жабина^{1,2}, С.А. Белухин¹, М.Л. Макаркина¹, Е.О. Елсакова¹,
А.П. Оганесян^{1,2,4}, В.А. Хейнштейн¹, В.И. Тюрин², А.П. Чернякова²,
С.В. Баскина², Н.М. Волков¹, В.В. Егоренков¹, Ф.В. Моисеенко^{1,2,3},
Е.Н. Имянитов^{2,3,4}, В.М. Моисеенко¹

VALIDATION OF THE 10-GENE EXPRESSION PROFILE FOR PREDICTION OF RESPONSE TO CHECKPOINT INHIBITOR IN PATIENTS WITH ADVANCED NSCLS

И.Р. Агранов¹
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова»,
197758, г. Санкт-Петербург,
пос. Песочный, ул. Ленинградская,
д. 68а, Лит. А.

А.Г. Иевлева²
Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник, научная
лаборатория молекулярной онкологии,
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
197758, Санкт-Петербург,
пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68.

М.А. Красавина¹
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».

Е.В. Артемьева¹
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».

А.С. Жабина^{1,2}
Кандидат медицинских наук, врач
отделения химиотерапии ГБУЗ
«СПбКНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»;
научный сотрудник научного отдела
инновационных методов терапевтиче-
ской онкологии и реабилитации ФГБУ
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Научного отдела
инновационных методов терапевтиче-
ской онкологии и реабилитации.

С.А. Белухин¹
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».

М.Л. Макаркина¹
Кандидат медицинских наук,
врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».

Е.О. Елсакова¹
Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».

А.П. Оганесян^{1,2,4}
Кандидат медицинских наук,
врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».

В.А. Хейнштейн¹
Кандидат медицинских наук,
врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».

В.И. Тюрин²
Кандидат медицинских наук,
врач лабораторный генетик,
лаборатория молекулярно-генетиче-
ской диагностики, ФГБУ «НМИЦ онколо-
гии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России.

А.П. Чернякова²
лаборант-исследователь, научная
лаборатория молекулярной онкологии,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петро-
ва» Минздрава России.

С.В. Баскина²
лаборант, научная лаборатория
молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России.

Н.М. Волков¹
Кандидат медицинских наук,
заместитель директора по химиоте-
рапевтическому и радиотерапевтиче-
скому лечению ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».

В.В. Егоренков¹
Кандидат медицинских наук,
заместитель директора по медицин-
ской части, ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)
им. Н.П. Напалкова».

Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}
Доктор медицинских наук,
врач высшей квалификационной
категории, заведующий отделением
противоопухолевой лекарственной

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 24-45-10014.

терапии № 1 ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации; доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. Н.И. Мечникова» Минздрава РФ.

Е.Н. Имянитов^{2,3,4}

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В.М. Мусеенко¹

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

I.R. Agranov¹

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, 197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

A.G. Ievleva²

PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 197758, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya st., 68.

M.A. Krasavina¹

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

E.V. Artemieva¹

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

A.S. Zhabina^{1,2}

Candidate of Medicine, Physician of Chemotherapy Department of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology.

S.A. Belukhin¹

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

M.L. Makarkina¹

Candidate of Medicine, Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

E.O. Elsakova¹

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

A.P. Oganessian^{1,2,4}

Candidate of Medicine, Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

V.A. Kheinstein¹

Candidate of Medicine, Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

V.I. Tyurin²

PhD, laboratory geneticist, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia.

A.P. Chernyakova²

Research Assistant, Research Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia.

S.V. Baskina²

Laboratory Assistant, Research Laboratory of Molecular Oncology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia.

N.M. Volkov²

Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy departments of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

V.V. Egorenkov²

Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical Unit of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

F.V. Moiseenko^{1,2,3}

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov»; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

E.N. Imyanitov^{2,3,4}

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Tumor Growth Biology, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia.

V.M. Moiseyenko¹

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.

Цель: индивидуализация применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с неоперабельным НМРЛ на основании уровня комбинированного экспрессионного индекса (КЭИ) как предиктивного маркера эффективности.

Материалы и методы: в рамках клинического исследования у 146 пациентов с неоперабельным НМРЛ методом ПЦР был определен уровень КЭИ в образце опухолевой ткани. КЭИ включал в себя исследование уровня РНК десяти генов: CCL5, CXCL9, CXCR6, HLA-DQA1, TIGIT, EOMES, STLA4, PD-L2, GZMB и PRF1. По результатам КЭИ больные были разделены на когорты в зависимости от уровня индекса (высокий >6 и низкий ≤6) и распределены в группы химиотерапии (ХТ) или иммунотерапии (ИТ). Гипотеза исследования предполагала, что у больных с высоким КЭИ добавление иммунотерапии должно приводить к более выраженным улучшениям показателя выживаемости. Так,

требовалось включить 30 пациентов в каждую группу для подтверждения достоверной разницы в шестимесячном ВВП между 35% в когорте больных с низким КЭИ и 75% – с высоким, при уровне достоверности 0,05.

Результаты: в проведенном исследовании удалось показать, что эффективность применения иммунотерапии у пациентов с высоким уровнем КЭИ достоверно выше, нежели в группе с низким уровнем (число больных, у которых время без прогрессирования достигло 6 месяцев, было выше в группе высокого КЭИ, чем в группе низкого индекса (35% vs 79%, χ -квадрат $p < 0,001$). Применение иммуноонкологических препаратов в первой линии терапии больных с высоким уровнем КЭИ приводит к достоверному увеличению частоты объективных ответов (ЧОО) с 18% до 43% ($p = 0,197$), медианы общей выживаемости (ОВ) с 10 до 21 мес. ($p = 0,059$), медианы времени до прогрессирования (ВДП) с 7,3 до 14,8 мес. ($p = 0,198$). Показатели шестимесячной выживаемости без прогрессирования в группе с высоким КЭИ составила 79% против 35% в группе с низким КЭИ ($p = 0,01$).

Вывод: использованная генная сигнатура позволяет независимо от уровня PD-L1 отобрать группу больных метастатическим НМРЛ с достоверно большей эффективностью применения ингибиторов контрольных точек.

Ключевые слова: НМРЛ, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, экспрессионная сигнатура, предиктивные маркеры.

Purpose: individualization of the use of immune checkpoint inhibitors in patients with inoperable NSCLC potentially sensitive to immunotherapy based on the level of the combined expression index as a predictive marker of effectiveness.

Methods: in 146 patients with inoperable NSCLC, the level of the combined expression index in a tumor tissue sample was determined using PCR, which included studies of ten genes (CCL5, CXCL9, CXCR6, HLA-DQA1, TIGIT, EOMES, CTLA4, PD-L2, GZMB, PRF1). The patients were divided into cohorts depending on the level of the combined expression index and randomized into chemotherapy or immunotherapy groups. The null hypothesis of the study was that the group with a low combined expression index would have a 6-month progression-free survival of 35%, and with a high combined expression index – 75%, with α -error probability of 0.05, a power of 90%.

Results: the use immune checkpoint inhibitors in the first line of the therapy for patients with a high level of the combined expression index leads to a significant increase in the rate of objective responses from 18% to 43%, the median overall survival from 10 to 21 months, and the median time to progression from 7.3 to 14.8 months. The 6-month progression-free survival rate in the group with a high combined expression index was 79%, versus 35% in the group with a low combined expression index.

Conclusion: analysis of the gene expression signature can become one of the reliable predictive markers that predict the real effectiveness of therapy with immune checkpoint inhibitors, which will improve the results of treatment of patients with unresectable or metastatic NSCLC.

Key words: NSCLC, immune checkpoint inhibitors, gene expression signature, predictive markers

Введение

В настоящее время ингибиторы контрольных точек иммунного ответа широко используются при лечении различных злокачественных новообразований, в том числе и НМРЛ. В соответствии с клиническими рекомендациями, их применение при опухолях легкого в комбинации с ХТ или в монорежиме обусловлено уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани.

Подтверждение возможности выделения такой группы больных, которая с большей вероятностью ответила бы на ИТ, было бы равнозначно существенному повышению эффективности применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. С этой целью постоянно предпринимаются попытки разработки новых предиктивных биомаркеров. Например, в целом ряде исследований была выявлена связь между уровнем мутационной нагрузки (Tumor Mutational Burden, ТМВ) и эффективностью ИТ [1–4]. Кроме того, многие стандартно определяемые клинические факторы – такие как курение или наличие активирующих молекулярно-генетических нарушений, – также рассматриваются для прогнозирования эффективности препаратов с иммуноопосредованным механизмом действия [5, 6].

Состав иммунного инфильтрата опухоли обычно изучается методом иммуногистохимического исследования, однако, как стало известно в последнее время, в некоторых ситуациях его можно заменить исследованием транскрипционных профилей. В ряде работ, посвященных меланоме и раку легкого, удалось выделить гены, повышенный уровень РНК которых коррелировал с клинической эффективностью ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [7]. На основании литературных данных авторы исследования отобрали потенциально значимые для ответа на иммунотерапию кандидатные гены и предложили показатель, объединяющий внутриопухолевую экспрессию десяти локусов – комбинированный экспрессионный индекс. Но валидация предиктивных способностей сигнатуры, полученных на экспериментальном этапе, является не меньшей проблемой, чем ее разработка.

Основная цель настоящего исследования – попытка подтвердить предиктивную силу разработанной ранее сигнатуры на независимой группе пациентов с диагнозом НМРЛ, а также интегрировать КЭИ в клиническую практику как предиктивный маркер эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Материалы и методы

На базе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова» с 2022 по 2024 годы было проведено сравнительное исследование: проанализированы данные пациентов, получивших системную лекарственную терапию по поводу неоперабельного или метастатического НМРЛ.

В рамках данного исследования 476 больных получали первую линию системной терапии с включением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа; из них 207 пациентов согласились принять участие в молекулярно-генетическом исследовании образцов опухолевой ткани и определения уровня экспрессии ключевых генов. Это исследование включало определение предложенного авторами комбинированного экспрессионного индекса – суммарного показателя экспрессии РНК 10 генов. Список генов был сформирован на основе ранее опубликованных данных транскриптомного анализа опухолей, направленного на поиск транскриптов, имеющих предиктивную значимость в отношении результатов иммунотерапии [8]. В число отобранных генов вошли собственно контрольные точки иммунного ответа (CTLA4, PD-L2, TIGIT), маркеры цитотоксических Т-лимфоцитов (GZMA, PRF1), цитокины и хемокины (CCL5, CXCR6, CXCL9), ген из семейства ГКГС (HLA-DQA1) и транскрипционный фактор, задействованный в регуляции функционирования иммунных клеток (EOMES). Относительная экспрессия РНК каждого из перечисленных генов определялась при помощи ПЦР в режиме реального времени, в качестве нормализатора использовался ген SDHA. Первичная валидация предлагаемой панели из десяти генов и суммарного показателя их экспрессии (комбинированный экспрессионный индекс) была выполнена на ретроспективной выборке из 67 опухолей с известным ответом на иммунотерапию (данные не опубликованы).

Нулевая гипотеза исследования заключалась в том, что при сравнении групп пациентов с распространенным НМРЛ и разделенных на когорты с высоким и низким КЭИ, получавших ИТ, мВДП 6 мес. не будет различаться и составит 35%. Альтернативная гипотеза предполагает, что в группе с низким показателем КЭИ мВДП 6-месячная составит 35%, а группа с высоким КЭИ – 75% при $p = 0,05$.

Далее пациенты были поделены на две когорты в зависимости от уровня значения КЭИ (в первую вошли пациенты, КЭИ которых был больше 6, во вторую – с КЭИ ≤ 6). В окончательную выборку вошли 146 пациентов, которым удалось выполнить молекулярно-генетическое исследование. В 61 случае качество и/или количество РНК, выделенной из архивного гистологического материала, оказались недостаточными для анализа. В пределах каждой когорты было

проведено распределение на 2 группы – ИТ и ПХТ. Анализ факторов, которые могли повлиять на распределение в группы лечения (такие как пол, возраст, PD-L1) проводился на основе модели регрессионного попарного прогнозирования. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Клинические характеристики пациентов представлена в таблице 1.

ХТ проводилась в следующих режимах: Паклитаксел+Карбоплатин или Пеметрексед + Карбоплатин+/-Бевацизумаб с последующей поддерживающей терапией (Пеметрексед+/-Бевацизумаб). Больным, распределенным в группу ИТ, проводилось 4–6 циклов стандартной цитостатической терапии в комбинации с иммуноонкологическими препаратами или монотерапия Пембролизумабом или Атезолизумабом. Средняя продолжительность лечения составила 8,9 мес. (от 0,9 мес. до 51,8 мес.).

Описательная статистика включала расчет долей для номинальных переменных, а также расчет медианы с минимальным и максимальным значениями для количественных переменных. Длительность ВДП рассчитывалась как разница между датой начала лечения и датой регистрации прогрессирования заболевания – или смертью больного по любой причине. Для пациентов, которые на данный момент не имели прогрессирования заболевания, данные цензурировались, т.е. учитывалась дата последнего контакта с пациентом. Для оценки времени до наступления событий применяли методы анализа выживаемости. Сравнительный анализ выживаемости в группах проводился с помощью log-rank теста. Для сравнения вероятности событий в группах применялся регрессионный анализ Кокса для вычисления относительного риска и 95% доверительных интервалов (ДИ). Визуализация осуществлялась с помощью построения кривых Каплана-Майера в программе IBM SPSS Statistics v. 27.

Результаты

В рамках проведенного исследования при оценке ВДП среди больных, входивших в группы В и D, т.е. получавших иммунотерапию, были получены следующие результаты. В группе В (КЭИ > 6) медиана ВДП составила 14,8 мес. (ДИ 95% 10,0–19,6), а в группе D (КЭИ ≤ 6) – 5,6 мес. (ДИ 95% 3,1–8,1, log-rank $p = 0,006$). Доля больных без прогрессирования в течение 6 месяцев была также выше в группе В по сравнению с D (79% против 35%, χ -квадрат $p < 0,001$). Таким образом подтвердилась альтернативная гипотеза нашего исследования о более высокой эффективности ИТ относительно ХТ в группе с высоким уровнем КЭИ.

Важно отметить, что в контрольных группах, включавших больных, получавших только цитостатическую терапию с высоким и низким уровнем КЭИ показатели выживаемости без прогрессирования не различались (группа А (ХТ при КЭИ > 6) – медиана ВДП 7,3 мес. (ДИ 95% 5,4–9,2) vs группа С (ХТ при КЭИ ≤ 6) – 5,4 мес. (ДИ 95% 3,6–7,1), $p = 0,198$).

Таблица 1.

Характеристика больных, включенных в исследование

	Подразделение на группы в зависимости от уровня КЭИ				Всего n, % 146 (100%)
	Группа А КЭИ >6 ПХТ n, % n=39 (27%)	Группа В КЭИ >6 ИТ n, % n=42 (29%)	Группа С КЭИ ≤6 ПХТ n, % n=25 (17%)	Группа D КЭИ ≤ 6 ИТ n, % n=40 (27%)	
Пол, p=0,500					
мужчины	31 (21%)	34 (23%)	22 (15%)	34 (23%)	121 (83%)
женщины	8 (6%)	8 (6%)	3 (2%)	6 (4%)	25 (17%)
Возраст, p=0,763					
<65	18 (12%)	19 (13%)	10 (7%)	27 (18%)	74 (51%)
≥65	21 (15%)	23 (14%)	15 (10%)	13 (9%)	72 (49%)
Гистологический подтип, p=0,226					
аденокарцинома	22 (15%)	25 (17%)	12 (8%)	18 (12%)	77 (53%)
плоскоклеточный	17 (12%)	16 (11%)	13 (9%)	19 (13%)	65 (45%)
другой	0	1 (1%)	0	3 (2%)	4 (2%)
Курение, p=0,847					
да	18 (12%)	20 (14%)	12 (8%)	21 (14%)	71 (49%)
нет	21 (15%)	22 (15%)	13 (9%)	19 (13%)	75 (51%)
Мутации (KRAS, Met, Her2 ex20ins, NRAS), p=0,053					
обнаружены	6 (4%)	6 (4%)	8 (6%)	5 (3%)	25 (17%)
не обнаружены	17 (12%)	2 (1%)	6 (4%)	0	25 (17%)
Уровень PD-L1, p=0,254					
высокий >50%	6 (4%)	16 (11%)	2 (2%)	5 (3%)	29 (20%)
низкий 0-49%	32 (22%)	25 (17%)	23 (15%)	28 (19%)	108 (74%)
не определен	1 (1%)	1 (1%)	0 (%)	7 (5%)	9 (6%)
ECOG, p=0,840					
0	4 (3%)	3 (2%)	0 (%)	3 (2%)	10 (7%)
1	27 (18%)	35 (24%)	18 (12%)	30 (20%)	110 (75%)
2	6 (4%)	3 (2%)	3 (2%)	6 (4%)	17 (12%)
3	2 (2%)	1 (1%)	4 (3%)	1 (1%)	8 (6%)

ЧОО в группе иммунотерапии при КЭИ>6 составила 43%. Полный ответ был получен у 11% из них (p=0,197), в то время как при КЭИ≤6 ЧОО – 32% и 7,6% ПО (p=0,001). В группах ПХТ ЧОО составило 18% и 16% соответственно (p=0,051). См. рис. 1.

Кроме того, в исследовании была оценена и общая продолжительность жизни среди больных. Так,

медиана ОВ в группе ИТ с высоким уровнем КЭИ составила 21 мес. (ДИ 95% 15,3–26,6), а в группе с низким уровнем КЭИ – 8 мес. (ДИ 95% 1,8–14,2; p=0,03). Медиана ОВ в когорте ХТ с высоким и низким уровнем КЭИ составила соответственно 10 мес. (ДИ 95% 8,2–11,8) и 8 мес. (ДИ 95% 3,1–12,8; p=0,01). См. рис. 2.

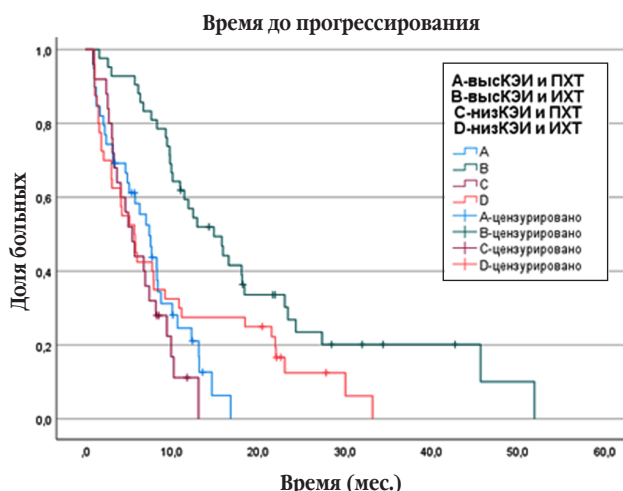


Рис. 1. График кривых ВДП во всех группах в зависимости от уровня КЭИ (p=0,198)

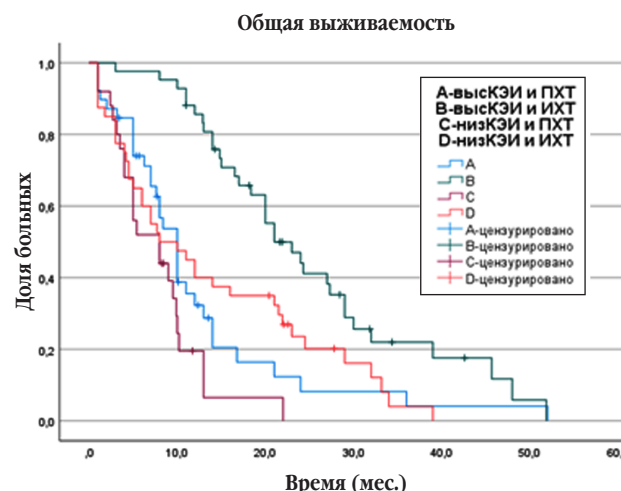


Рис. 2. Графики кривых ОВ во всех группах в зависимости от уровня КЭИ (p=0,059)

Таблица 2.

ЧОО, мВБП, мВБП6мес, ОВ во всех группах лечения

	А Выс КЭИ ПХТ N (27%)=39	В Выс КЭИ ИТ N(29%)=42	С Низ КЭИ ПХТ N(17%)=25	Д Низ КЭИ ИТ N(27%)=40	Р
Ответ:					
CR	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)	1 (3%)	0,001
PR	7 (18%)	16 (38%)	4 (16%)	12 (30%)	
SD	23 (58%)	22 (52%)	17 (68%)	16 (40%)	
PD	9 (23%)	2 (5%)	4 (16%)	11 (27%)	
мВБП (мес.) ДИ 95%	7,3 (5,4–9,2)	14,8 (10,0–19,6)	5,4 (3,6–7,1)	5,6 (3,1–8,1)	0,198
мОВ (мес.) ДИ 95%	10 (8,2–11,8)	21 (15,3–26,6)	8 (3,1–12,8)	8 (1,8–14,2)	0,059
мВБП6 мес. (%)	31	79	26	35	0,001

С учетом полученных статистически достоверных данных можно утверждать, что выполнение экспрессионной сигнатуры десяти специфических генов методом ПЦР и определение КЭИ может стать новым предиктивным маркером ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, что позволит персонализировать подход к назначению данной опции системного лечения у пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ.

Обсуждение

Подходы к применению препаратов с иммуноопосредованным механизмом действия основаны на максимальном расширении показаний с целью увеличения числа больных, которым ингибиторы контрольных точек могут принести клиническую пользу. Так, относительно невысокая эффективность этих препаратов подвергает множество пациентов риску нежелательных явлений. В нашем исследовании была подтверждена возможность отбора группы пациентов на основании десятигенной экспрессионной сигнату-

ры с достоверно более высоким уровнем эффективности ИТ – независимо от уровня экспрессии PD-L1.

За последнее десятилетие ингибиторы контрольных точек иммунного ответа стали неотъемлемой частью системного лечения многих злокачественных новообразований. Однако до сих пор открыт вопрос о персонализации применения ИТ на основе доступных и чувствительных методов анализа предиктивных факторов. Для определения чувствительности опухоли к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа не всегда достаточно выявить биомаркеры, известные в настоящее время [9]. Учитывая сложность механизма возникновения иммунного ответа и биологии опухоли, маловероятно, что одного биомаркера будет довольно для полноценного прогнозирования клинических результатов применения ИТ. В связи с этим в последнее время немало исследователей поднимали вопрос о возможности интеграции в рутинную клиническую практику генной экспрессионной сигнатуры.

Так, в недавнем исследовании D. Damotte et al. проводился анализ генной сигнатуры прогнозирования

общей выживаемости и ответа на иммунотерапию [10]. Была проанализирована восемнадцатигенная сигнатура (Tumor inflammation signature, TIS) у больных с различными злокачественными новообразованиями (НМРЛ, рак почки, меланома), получавших анти-PD-1-терапию. На основании полученных результатов было продемонстрировано, что наличие высокого уровня TIS score ассоциировано с наличием полных и частичных регрессов, преимущественно у пациентов с НМРЛ (ОР=3,27; 95% ДИ 1,2–11,6; p=0,03). В то же время пациенты, у которых опухоль имела более высокий уровень TIS, имели лучшие показатели медианы ОВ – 29,2 против 15,5 месяцев (ОР 0,42; 95% ДИ; 0,17–0,67; p<0,05), нежели те пациенты, в опухолевой ткани которых гены, представленные в данной сигнатуре, характеризуются низкой экспрессией.

В другой работе, посвященной возможностям пятнадцатигенной экспрессионной сигнатуры, было выявлено, что экспрессия мРНК гена PRKD1 (Protein Kinase D1), участвующего в пролиферации, ангиогенезе и иммунной регуляции, коррелировала с низким уровнем экспрессии PD-L1 у пациентов с аденокарциномой желудка [11]. Более того, в работе, С. Spasojevic et al.

было продемонстрировано, что больные раком молочной железы с высоким уровнем экспрессии PRKD1 невосприимчивы к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа, что также потенциально можно рассматривать как предиктивный маркер эффективности ИТ [12].

В свою очередь, данные, полученные в нашем исследовании, также свидетельствуют о том, что выполнение экспрессионной сигнатуры десяти специфических генов методом ПЦР и определение КЭИ также может стать новым предиктивным маркером ответа на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Это позволит персонализировать подход к назначению данной опции системного лечения у пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ.

Заключение

Комбинированный экспрессионный десятигенный индекс позволяет разделить пациентов с НМРЛ на группы с различной чувствительностью к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа.

Список литературы

1. Ramalingam S. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1 / S. Ramalingam, T. Ciuleanu, A. Pluzanski et al. // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38, Suppl. – Abstr. 9500.
2. Heuvers M. Patient-tailored modulation of the immune system may revolutionize future lung cancer treatment / M. Heuvers, J. Aerts, R. Cornelissen et al. // BMC Cancer. – 2012 Dec 5. – Vol. 12. – P. 580.
3. Van Allen E. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma / E. Van-Allen, D. Miao, B. Schilling et al. // Science. – 2015 Oct 9. – Vol. 350, № 6257. – P. 207–211.
4. Fehrenbacher L. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial / L. Fehrenbacher, A. Spira, M. Ballinger et al. // Lancet. – 2016 Apr 30. – Vol. 387, № 10030. – P. 1837–46.
5. Zhao W. Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Zhao, W. Jiang, H. Wang et al. // Front Oncol. – 2021. – Aug 23. – Vol. 11. – P. 703143.
6. Proulx-Rocray F. The prognostic impact of KRAS, TP53, STK11 and KEAP1 mutations and their influence on the NLR in NSCLC patients treated with immunotherapy / F. Proulx-Rocray, B. Routy, R. Nassabein et al. // Cancer Treat Res Commun. – 2023. – Oct 10. – Vol. 37. – P. 100767.
7. Gadgeel S. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer / S. Gadgeel, D. Rodriguez-Abreu, G. Speranza et al. J Clin Oncol. 2020 May 10;38(14):1505-1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150489.
8. Pender A. Genome and transcriptome biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in advanced solid tumors / A. Pender, E. Titmuss, E. Pleasance et al. // Clin. Cancer Res, 27. – 2021. – P. 202–212.
9. Hellmann M. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J] / M. Hellmann, T. Nathanson, H. Rizvi et al. // Cancer Cell. – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 843–52.e4.
10. Damotte D. The tumor inflammation signature (TIS) is associated with anti-PD-1 treatment benefit in the CERTIM pan-cancer cohort / D. Damotte, S. Warren, J. Arrondeau et al. // Journal of Translational Medicine. 2019; 17(357).
11. Jaggi M. Protein kinase D1: a protein of emerging translational interest / M. Jaggi, C. Du, W. Zhang et al. // Front Biosci. – 2007. – Vol. 12. – P. 3757–3767.
12. Spasojevic C. PKD1 is a potential biomarker and therapeutic target in triple-negative breast cancer / C. Spasojevic, E. Marangoni, S. Vacher et al. // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9. – P. 23208–23219.
13. Mazieres J. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry / J. Naziers, A. Drilon, A. Lusque et al. // Ann Oncol. – 2019 Aug 1. – Vol. 30, № 8. – P. 1321–1328.

14. Hellmann M. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden [J] / M. Hellmann, T. Ciuleanu, A. Pluzanski et al. // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378, № 22. – P. 2093–104.
15. Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. Department of Health and Human Services / National Institutes of Health. National Cancer Institute. – 2010. – URL: <https://www.eortc.be/>.
16. Singal G. Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics with Clinical Outcomes among Patients with non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic database [J] / G. Singal, P. Miller, V. Agarwala et al. // *Jama.* – 2019. – Vol. 321, № 14. – P. 1391–9.

References

1. Ramalingam S., Ciuleanu T., Pluzanski A., et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: Three-year update from CheckMate 227 Part 1 J. Clin. Oncol. 2020; 38, Suppl. Abstr. 9500.
2. Heuvers M., Aerts J., Cornelissen R., Groen H., Hoogsteden H., et al. Patient-tailored modulation of the immune system may revolutionize future lung cancer treatment. *BMC Cancer.* 2012 Dec 5; 12: 580. Doi: 10.1186/1471-2407-12-580. PMID: 23217146; PMCID: PMC3533940.
3. Van Allen E., Miao D., Schilling B., Sbukla S., Blank C., et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science.* 2015 Oct 9; 350(6257): 207-211.
4. Febrenbacher L., Spira A., Ballinger M., Kowanetz M., J., et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 30; 387(10030): 1837-46. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0.
5. Zhao W, Jiang W, Wang H, He J, Su C, Yu Q. Impact of Smoking History on Response to Immunotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Aug 23;11:703143. doi: 10.3389/fonc.2021.703143. PMID: 34497760; PMCID: PMC8419340
6. Proulx-Rocray F, Routy B, Nassabein R, Belkaid W, Tran-Thanh D, Malo J, Tonneau M, Ouarzadi OE, Florescu M, Tehfe M, Blais N. The prognostic impact of KRAS, TP53, STK11 and KEAP1 mutations and their influence on the NLR in NSCLC patients treated with immunotherapy. *Cancer Treat Res Commun.* 2023 Oct 10;37:100767. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100767. Epub ahead of print. PMID: 37832364.
7. Gadgeel S., Rodriguez-Abreu D., Speranza G., Esteban E., Felip E., Dómine M., Hui R., Hochmair M.J., Clingan P., Powell S.F., Cheng S.Y., Bischoff H.G., Peled N., Grossi F., Jennens R.R., Reck M., Garon E.B., Novello S., Rubio-Viqueira B., Boyer M., Kurata T., Gray J.E., Yang J., Bas T., Pietanza M.C., Garassino M.C. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 May 10;38(14):1505-1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150489.
8. Pender A., Titmuss E., Pleasance E., Fan K., Pearson H., et al. Genome and transcriptome biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 27. 2021: 202–212. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1163.
9. Hellmann M., Nathanson T., Rizvi H., et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Cell.* 2018; 33(5): 843–52.e4.
10. Damotte D., Warren S., Arrondeau J., Boudou-Rouquette P., Mansuet-Lupo A., et al. The tumor inflammation signature (TIS) is associated with anti-PD-1 treatment benefit in the CERTIM pan-cancer cohort. *Journal of Translational Medicine.* 2019; 17(357).
11. Jaggi M., Du C., Zhang W., Balaji K.C. Protein kinase D1: a protein of emerging translational interest *Front Biosci.* 2007; 12: 3757-3767. Doi: 10.2741/2349.
12. Spasojevic C., Marangoni E., Vacher S., Assayag F., Meseure D., Château-Joubert S., Humbert M., Karam M., Ricort J.M., Auclair C., Regairaz M., Bièche I. PKD1 is a potential biomarker and therapeutic target in triple-negative breast cancer *Oncotarget.* 2018; 9: 23208-23219. Doi: 10.18632/oncotarget.25292.
13. Mazieres J., Drilon A., Lusque A., Mbanna L., Cortot A., et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1; 30(8): 1321-1328. Doi: 10.1093/annonc/mdz167.
14. Hellmann M., Ciuleanu T., Pluzanski A., et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden [J]. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2093-104.
15. Common terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. Department of Health and Human Services / National Institutes of Health. National Cancer Institute. 2010. – URL: <https://www.eortc.be/>.
16. Singal G., Miller P., Agarwala V., et al. Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics with Clinical Outcomes among Patients with non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic database [J]. *Jama.* 2019; 321(14): 1391-9.