

Е.В. Артамонова

Иммунотерапия НМРЛ — правильное лечение правильному пациенту

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Рак легкого занимает первое место в структуре смертности от злокачественных опухолей и, по прогнозам мировых статистиков, до 2030 года будет опережать по этому показателю две следующие нозологии вместе взятые. Так как большинство пациентов уже в момент установления диагноза имеют III-IV стадию заболевания, поиск новых эффективных стратегий терапии распространенного НМРЛ является важнейшей проблемой современной онкологии. Настоящим прорывом в лечении НМРЛ стали результаты изучения анти-PD1 моноклонального антитела (МКА) пембролизумаба. В первом же исследовании KEYNOTE-001 экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках была валидирована в качестве маркера-предиктора эффективности препарата. Пембролизумаб продемонстрировал возможность достижения длительных объективных ответов, а 4-летняя ОВ при всех гистологических типах в подгруппе предлеченных пациентов с экспрессией PD-L1 > 50% составила 24,8%; при PD-L1 > 1% — 15,6%.

В рандомизированном исследовании 2/3 фазы KEYNOTE-10 во 2-й линии терапии НМРЛ с экспрессией PD-L1 > 1% пембролизумаб достоверно увеличил продолжительность жизни по сравнению с доцетакселом и подтвердил возможность длительного сохранения объективных ответов, в том числе после прекращения лечения. Затем акцент исследований был перенесен на 1-ю линию лечения.

Около 30% пациентов с НМРЛ имеют высокий уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и, как было показано ранее, демонстрируют наиболее впечатляющий ответ на терапию пембролизумабом. Поэтому в рандомизированном исследовании 3 фазы KEYNOTE-024 сравнили эффективность монотерапии пембролизумабом со стандартной платиновой комбинацией у больных распространенным НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1 и без мутаций гена EGFR или транслокации гена ALK. Назначение пембролизумаба, по сравнению с платиновым дуплетом, достоверно увеличило все оцениваемые показатели, включая медиану выживаемости без прогрессирования (мВБП соста-

вили 10,3 мес. против 6 мес; ОР=0,50; 95% (ДИ 0,37-0,68, $p<0,001$), частоту объективного ответа (ЧОО достигла 44,8% против 27,8%), его продолжительность (для пембролизумаба медиана не достигнута, в группе ХТ составила 6,3 мес.). Несмотря на допущенный кроссовер, применение пембролизумаба в 1-й линии лечения более чем в два раза увеличило продолжительность жизни больных НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 по сравнению с ХТ: медианы общей выживаемости (ОВ) — 30,0 мес. против 14,2 мес. (ОР=0,63, $p=0,002$), 1-годичная ОВ — 70,3% против 54,8%; 2-летняя — 51,5% против 34,5%.

Наконец, последней популяцией для изучения в 1-й линии лечения стали пациенты с любым уровнем экспрессии PD-L1. В рандомизированном исследовании 3 фазы KEYNOTE-189 оценили эффективность добавления пембролизумаба к платиновой комбинации в 1-й линии терапии непластическочелюстного НМРЛ без драйверных мутаций EGFR и транслокации ALK с любой экспрессией PD-L1. Добавление пембролизумаба к стандартной ХТ 1-й линии достоверно увеличило все оцениваемые показатели эффективности, включая ОВ, ВБП и ЧОО. При медиане наблюдения 10,5 мес. медиана ОВ в группе пембролизумаба с ХТ не достигнута, в группе плацебо + ХТ составила 11,3 мес., 1 год живы 69,2% и 49,4% больных соответственно (ОР=0,49; 95% ДИ 0,38-0,64; $p<0,001$). Медианы ВБП составили 8,8 мес. против 4,9 мес., 1 год без прогрессирования живы 34,1% и 17,3% соответственно (ОР=0,52; $p<0,001$). ЧОО в группе с пембролизумабом достигла 47,6% против 18,9% на одной ХТ, кроме того, сами регрессии опухоли были более продолжительными. Наконец, в рандомизированном исследовании 3 фазы KEYNOTE-407 оценили эффективность добавления пембролизумаба к комбинации ХТ 1-й линии при плоскоклеточном НМРЛ с любой экспрессией PD-L1. Как показал первый анализ, добавление пембролизумаба достоверно увеличило продолжительность жизни больных плоскоклеточным НМРЛ (медианы ОВ 15,9 мес. против 11,3 мес. в группах пембролизумаб+ХТ

и плацебо+ХТ соответственно, ОР=0,64; 95% ДИ 0,49-0,95; $p=0,0006$), ВВП (медианы 6,4 мес. и 4,8 мес. соответственно, ОР=0,56; 95% ДИ 0,45-0,70; $p<0,0001$) и ЧОО (57,9% против 38,4%, медиана продолжительности ответа — 7,7 мес. против 4,8 мес.). Таким образом, в 3 рандомизированных исследованиях 3 фазы были показаны убедительные преимущества применения пембролизумаба в терапии 1-й линии: в монорежиме — при НМРЛ любого гистологического подтипа с высокой экспрессией PD-L1, в комбинации с ХТ — при неплоскоклеточном, а также плоскоклеточном НМРЛ, независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек иммунитета, иммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, пембролизумаб

I. Статистика рака легкого

Рак легкого (РЛ) является лидирующей причиной смерти от злокачественных новообразований в мире: ежегодно от этой патологии погибает более 1 млн. 600 тыс. человек [1, 2, 3]. Несмотря на то, что исследованиям РЛ принадлежит ведущее место в современной онкологической науке, по прогнозам статистиков и в обозримом будущем он будет оставаться важнейшей проблемой, продолжая не просто удерживать 1-е место в структуре смертности вплоть до 2030 г., но и существенно опережать по этому показателю другие нозологии [4].

В Российской Федерации стандартизованный показатель заболеваемости РЛ за 10 лет не увеличился, составив 26,22 на 100 тыс. населения в 2005 г. и 24,15 в 2015 г., однако в абсолютных цифрах количество ежегодно диагностируемых новых случаев РЛ (локализация: трахея, бронхи, лёгкие) возросло: в 2011 г. заболело 45442 мужчин и 10588 женщин, в 2015 г. — 48139 мужчин и 12212 женщин [5]. Это привело к увеличению распространенности РЛ с 86,5 в 2011 г. до 91,6 на 100 тыс. населения в 2015 г. [6]. В структуре общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в РФ РЛ занимает третье место (10,2%), однако среди мужского населения ему принадлежит первое место (17,8%), а кумулятивный риск развития РЛ в течение жизни у мужчин в РФ достигает 6,38% [5].

Количество пациентов, погибающих от РЛ в РФ ежегодно, сопоставимо с числом заболевших (в 2011 г. умерло 41767 мужчин и 8673 женщины, в 2015 г. — 41848 мужчин и 9432 женщины) [5], что связано как с высокой исходной распространенностью опухолевого

процесса, так и с агрессивным течением самого заболевания, характеризующегося резистентностью к стандартным видам терапии. Так, удельный вес III и IV стадий от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РЛ в России в очень велик и составил в 2015 г. 30,3% и 40,0% соответственно [6]; в течение года с момента установления диагноза по-прежнему умирает более половины пациентов (в 2015 г. — 50,5%) [6].

II. Лечебные стратегии при распространенном РЛ и необходимость разработки инновационных иммунотерапевтических подходов

Подавляющее большинство (более 80%) случаев рака легкого по гистологическому типу принадлежит к немелкоклеточному раку (НМРЛ), однако эта группа весьма разнородна и включает в себя различные по своим молекулярно-биологическим особенностям и клиническому течению формы заболевания. Существует три направления современной системной терапии распространенного НМРЛ: химиотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия (ингибиторы контрольных точек иммунитета). В современных условиях выбор оптимальной стратегии для каждого конкретного пациента осуществляется в результате персонализации и предусматривает определение гистологического подтипа НМРЛ, выявление драйверных мутаций и определение экспрессии PD-L1 [7].

Основу системного лечения распространенного НМРЛ долгое время составляла химиотерапия (ХТ), которая еще в начале 2000-х годов достигла предела своей эффективности: на всю группу больных 1-годовалая выживаемость составляла 30-40%, а 2 года переживали только 10-15% пациентов [8, 9, 10, 11]. Кривые общей выживаемости (ОВ) при таком эмпирическом подходе назначения ХТ практически не различались [8]. Важным достижением в лечении распространенного НМРЛ явилось открытие драйверных мутаций и появление таргетных препаратов, блокирующих конкретную мишень в злокачественной клетке. Однако в количественном отношении доля таких пациентов невелика, частота встречаемости мутаций значительно варьирует в зависимости от региона, и подавляющее большинство больных Европейской популяции не имеет мишеней, пригодных для проведения таргетной терапии. Такая же ситуация наблюдается и в РФ, тем более, что драйверные мутации ограничены, в основном, аденокарциномами, а по данным исследования EPICLINLung [12] более половины (54%) пациентов с НМРЛ в РФ относятся к плоскоклеточному гистологическому варианту, который чаще

развивается у курильщиков и характеризуется более агрессивным течением и худшим ответом на химиотерапию по сравнению с аденокарциномой.

Очевидно, что неудовлетворительные результаты лечения НМРЛ без онкогенных драйверных мутаций требовали разработки принципиально нового лечебного подхода, основой которого стали последние открытия в области иммунологии опухолей.

III. Иммунологические основы применения пембролизумаба при НМРЛ

Неотъемлемым свойством злокачественной опухоли является ее способность уклоняться от иммунного надзора организма, приводящая к тому, что иммунная система не может генерировать эффективный противоопухолевый ответ и уничтожать раковые клетки [13]. Существуют несколько типов доказанных механизмов ускользания опухоли от иммунного надзора [14], однако предшествующие многолетние попытки применения различных иммунотерапевтических подходов, включающие неспецифическую иммуностимуляцию, вакцины, цитокинотерапию и т.д., в течение многих десятилетий оказывались, по большому счету, не очень успешными, и только расшифровка так называемых “контрольных точек иммунитета” помогла преодолеть сложившийся разрыв между теоретическими открытиями в области иммунологии опухолей и достаточно скромными практическими результатами.

Оказалось, что нормально функционирующая иммунная система представляет собой очень сложный многоуровневый комплекс реакций распознавания «свой – чужой» и состоит как из стимулирующих, так и из ингибирующих компонентов и сигналов, включая многочисленные механизмы иммунологической толерантности, без которой собственные ткани организма будут быстро разрушены в результате аутоиммунной атаки [15]. Таким важнейшим негативным кофактором, блокирующим аутоиммунную атаку, является рецептор программируемой смерти PD-1, экспрессированный на поверхности активированных Т-лимфоцитов [16, 17]. Лигандами для рецептора PD-1 являются молекулы PD-L1 и PD-L2, экспрессированные на нормальных клетках организма, а взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом (молекулой PD-L1 или PD-L2) приводит к анергии Т-лимфоцита (в норме этот механизм защищает ткани от аутоиммунных реакций). Кроме того, оказалось, что путь PD-1-PD-L1 играет важную роль и в межклеточных взаимодействиях на разных этапах развития иммунного ответа, включая контакты дендритных клеток

с T-reg или наивными Т-лимфоцитами, макрофагов M2 и опухолеассоциированных фибробластов с CD8+ цитотоксическими эффекторами и т.д., и это межклеточное взаимодействие тоже может заблокировать иммунную реакцию. Опухолевые клетки также “учатся” использовать этот механизм, начиная экспрессировать лиганды для рецептора PD-1 (как правило, это молекулы PD-L1, значительно реже – PD-L2), и, таким образом, избегают разрушения эффекторными Т-лимфоцитами. Соответственно, блокада рецептора PD1 на Т-лимфоците (или его лиганда PD-L1 на опухолевой клетке) с помощью соответствующих МКА может растормозить противоопухолевый иммунный ответ [18].

Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное гуманизованное МКА изотипа IgG4к к рецептору PD-1, которое селективно блокирует этот рецептор и препятствует взаимодействию PD1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2, прерывая сигналы, ингибирующие иммунный ответ. В результате «блокады блокаторов иммунного ответа», которыми являются контрольные точки иммунитета, иммунная система реактивируется, и опухолевые клетки эффективно распознаются и уничтожаются цитотоксическими Т-лимфоцитами.

IV. Клинические исследования пембролизумаба при НМРЛ

IV.1. Исследование 1 фазы KEYNOTE-001

Первым исследованием пембролизумаба при распространенном НМРЛ было крупное международное исследование 1 фазы KEYNOTE-001, в котором оценили побочные эффекты, безопасность и противоопухолевую активность препарата. На начальном этапе было включено 38 пациентов, ранее получивших не менее двух линий системного лечения, экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках удалось оценить у 31 больного. Частота объективного ответа (ЧОО) для такой интенсивно-предлеченной популяции оказалась чрезвычайно высокой и достигла 24%, все ответы наблюдались у больных с экспрессией PD-L1. Итогом первой части исследования стала *валидация экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках в качестве маркера-предиктора эффективности пембролизумаба*, и последующий набор осуществлялся уже после проведения иммуногистохимического исследования с определением экспрессии PD-L1 [19, 20]. Необходимо отметить, что такое решение оказалось поистине судьбоносным: уменьшив на первом этапе потенциальное число пациентов, оно в итоге послужило основой для определения групп максимальной эффективности

препарата с последующей разработкой персонализированных подходов во всех линиях лечения НМРЛ.

В целом при наборе в исследование 1 фазы KEYNOTE-001 было скринировано 1143 пациента с распространенным плоскоклеточным или неплоскоклеточным НМРЛ, а экспрессия PD-L1 методом иммуногистохимии (ИГХ) с использованием анти-PD-L1 МКА (клон 22C3) определена у 824. Позитивными считались образцы с окрашиванием $\geq 1\%$ опухолевых клеток. В 23,2% случаев был выявлен высокий уровень экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$ опухолевых клеток), 39,2% опухолей оказались PD-L1-отрицательными. Таким образом, по данным исследования KEYNOTE-001, 60,8% случаев НМРЛ являются PD-L1-положительными. Предшествующая ХТ не влияла на этот показатель: частота высокой ($\geq 50\%$) экспрессии составила 24,9% в нелеченной подгруппе и 22,7% среди ранее лечившихся больных.

Терапию пембролизумабом получили 495 пациентов (182 в исследовательской группе и 313 в валидационной); было изучено 3 дозовых режима препарата (10 мг/кг 1 раз в 2 или 3 недели и 2 мг/кг 1 раз в 3 недели), которые применялись в различных когортах больных (ранее получивших ≥ 2 линий лечения, ≥ 1 линии лечения или без предшествующей терапии). Нежелательные явления (НЯ) любой степени зарегистрированы у 70,9% (351 из 495) пациентов, основными видами токсичности были утомляемость, зуд и снижение аппетита. Побочные эффекты 3 и более степени тяжести отмечены у 9,5% (47 из 495); единственными иммуно-опосредованными НЯ любой степени, которые наблюдались у более чем 2% пациентов, были инфузионные реакции (частота их составила 3,0%; в одном случае терапия была прекращена), а также гипотиреоз (6,9%, во всех случаях проведена успешная медикаментозная коррекция) и пневмонит (любой степени 3,6%, 3 степени 1,8%, 1 пациент погиб). Взаимосвязи частоты и степени выраженности НЯ с режимом введения пембролизумаба не отмечено.

В общей группе больных частота объективного ответа (ЧОО) составила 19,4%, причем эти ответы были очень продолжительными (медиана длительности ответа – 12,5 месяцев). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 3,7 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) достигла 12,0 мес. Для дополнительного анализа была выделена подгруппа с высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 50\%$ опухолевых клеток), эффективность пембролизумаба в этой популяции оказалась значительно выше: ЧОО – 45,2%; медиана ВБП – 6,3 месяца; медиана ОВ на момент первого анализа не достигнута [21].

Обновленные результаты исследования KEYNOTE-001 докладывались на ежегодных конгрессах ASCO в 2016, 2017 и 2018 г.г. [22, 23, 24]. Трехлетняя ОВ при проведении иммунотерапии у предлеченных больных (2-3 линии) для плоскоклеточного НМРЛ достигла 29,7%; для неплоскоклеточного – 16,6%. 4-летняя ОВ при всех гистологических типах в подгруппе предлеченных пациентов (после ХТ с платиной) при PD-L1 $\geq 50\%$ составила 24,8%; при PD-L1 $\geq 1\%$ 15,6% [24]. *Эти результаты подтверждают возможность достижения длительного (иногда многолетнего) контроля заболевания при распространенном НМРЛ.*

IV.2. Пембролизумаб во 2-й линии терапии НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ (исследование 2/3 фазы KEYNOTE-10)

До недавнего времени вариантами выбора терапии 2-й линии были цитостатики доцетаксел (при всех гистотипах НМРЛ) или пеметрексед (только неплоскоклеточный НМРЛ), однако их эффективность у пациентов с прогрессированием после платино-содержащих комбинаций невысока [25, 26]. Поэтому в первую очередь инновационные иммуноонкологические подходы были изучены в этой прогностически крайне неблагоприятной подгруппе. С учетом данных исследования 1 фазы особое внимание было уделено PD-L1 тестированию, к положительным относили случаи с $\geq 1\%$ PD-L1+ опухолевых клеток, выраженной экспрессией считали уровень $\geq 50\%$ [27].

В рандомизированном исследовании II/III фазы KEYNOTE-010 сравнили пембролизумаб и монотерапию доцетакселом во 2-й линии лечения PD-L1-позитивного НМРЛ. Включено 1034 пациента как с неплоскоклеточным, так и с плоскоклеточным НМРЛ и экспрессией опухоли PD-L1 $\geq 1\%$, ранее больные получили от 1 до 3 и более линий системного лечения по поводу распространенной формы болезни. Рандомизацию осуществляли на 3 группы, включая два дозовых режима пембролизумаба (2 мг/кг 1 раз в 3 недели, n=345 или 10 мг/кг 1 раз в 3 недели, n=346) и доцетаксел (n=343). Во всей популяции предлеченных пациентов пембролизумаб, независимо от дозы, достоверно увеличивал продолжительность жизни по сравнению с ХТ: медианы ОВ при первом анализе для пембролизумаба 2 мг/кг, 10 мг/кг и доцетаксела составили 10,4 мес.; 12,7 мес. и 8,5 мес. соответственно, отношение риска (ОР) смерти при сравнении пембролизумаба 2 мг/кг с доцетакселом ОР=0,71 (95% ДИ 0,58-0,88; p=0,0008), пембролизумаба 10 мг/кг с доцетакселом ОР=0,61 (95% ДИ 0,49-0,75; p<0,0001) [27]. Выигрыш от назначе-

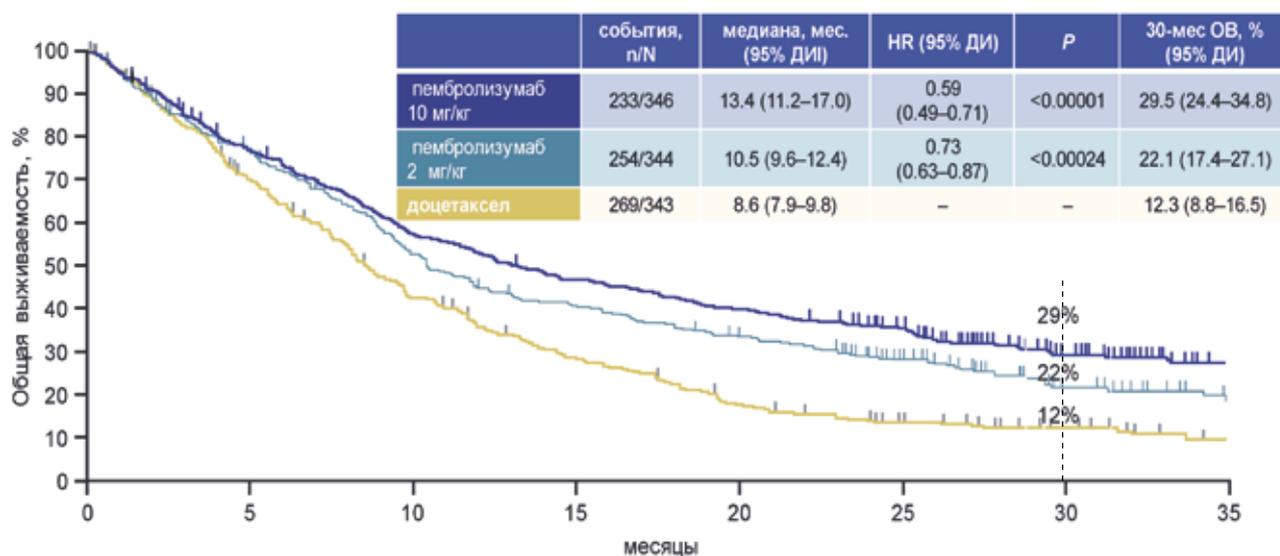


Рис. 1. KEYNOTE-010, пембролизумаб vs доцетаксел после платиносодержащей ХТ при PD-L1-позитивном (> 1%) НМРЛ: общая выживаемость

ния пембролизумаба регистрировался как при неплоскоклеточном, так и при плоскоклеточном НМРЛ. Благодаря таким впечатляющим результатам пембролизумаб был зарегистрирован для лечения НМРЛ с экспрессией $PD-L1 \geq 1\%$ при прогрессировании после платиносодержащей терапии.

В исследование KEYNOTE-010 также включались пациенты с активирующими мутациями EGFR (n=86). Анализ ОВ в этой подгруппе показал меньший выигрыш от назначения иммуноонкологического препарата по сравнению с пациентами без активирующих мутаций: для подгруппы EGFRm OR=0,88 (95% ДИ 0,45-1,70), что может объясняться более низкой мутационной нагрузкой (и связанным с ней отсутствием нео-антигенов) в опухолях с драйверными мутациями.

При оценке ВВП была отмечена общая для всех иммуноонкологических препаратов закономерность: медианы ВВП для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг, 10 мг/кг и доцетаксела практически не различались: 3,9 мес. (95% ДИ 0,74-1,05), 4,0 мес. (95% ДИ 0,66-0,94) и 4,0 мес. соответственно, но несколько позже, после 6 мес. терапии, кривые ВВП начали разделяться и в обеих группах пембролизумаба вышли на плато. Это означает, что определенная часть пациентов имеет длительный выигрыш от иммунотерапии (в данном исследовании около 20% пациентов продолжали терапию пембролизумабом без прогрессирования болезни в течение более 20 мес.) [27]. Частота объективного ответа (ЧОО) в группах пембролизумаба 2 мг/кг и 10 мг/кг была одинаковой и составила 18%, что было достоверно выше, чем при назначении доцетаксела (9%, $p=0,0005$ и $p=0,0002$ для 1-й и 2-й групп vs доцетаксел соответственно).

Основными побочными эффектами, связанными с пембролизумабом, были усталость, зуд и снижение аппетита, их частота и степень выраженности не зависели от дозы и режима введения [28]. Нежелательные явления (НЯ) 3-5 степени в группах пембролизумаба встречались реже, чем на терапии доцетакселом, и не зависели от дозы препарата: частота их составила 13% (43/339) для пембролизумаба 2 мг/кг, 16% (55/343) для пембролизумаба 10 мг/кг и 35% (109/309) для доцетаксела [27].

Дальнейшее наблюдение за пациентами, включенными в исследование KEYNOTE-010, показало, что пембролизумаб обеспечивает стойкий длительный выигрыш в выживаемости по сравнению с доцетакселом: показатель 30-месячной ОВ для пембролизумаба 2 мг/кг, 10 мг/кг и доцетаксела составил 29,5%, 22,1% и 12,3% соответственно, рис. 1 [29]. По данным многофакторного анализа большая продолжительность жизни в подгруппе пембролизумаба ассоциировалась с нормальным исходным уровнем ЛДГ, выраженной экспрессией PD-L1 (более 50%), неплоскоклеточной гистологией, диким типом EGFR [29]. Очень важно, что у 47 пациентов на терапии пембролизумабом наблюдались длительные объективные ответы, которые сохранялись и после завершения лечения. В этой группе препарат вводился в течение 2 лет, затем лечение прекращали. При медиане последующего наблюдения 3,8 мес. случаев прогрессирования не зарегистрировано [30].

Таким образом, назначение пембролизумаба у больных с PD-L1-позитивным ($\geq 1\%$) НМРЛ, прогрессирующим после платиносодержащей ХТ, продемонстрировало впечатляющие пре-

имущества новой стратегии с возможностью достижения длительной выживаемости и сохранения объективных ответов, в том числе после прекращения лечения.

IV.3. Пембролизумаб в монорежиме и в комбинации с ХТ в 1-й линии лечения плоскоклеточного и неплоскоклеточного НМРЛ с различной экспрессией PD-L1

IV.3.1. Пембролизумаб в монорежиме vs ХТ у больных НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 (>50%): исследование 3 фазы KEYNOTE-024

От 23 до 28% больных НМРЛ (или каждый четвертый случай) с прогрессированием после платино-содержащей терапии имеют высокий уровень в экспрессии опухоли PD-L1, который определяется как мембранная экспрессия лиганда на 50% и более опухолевых клеток независимо от интенсивности их окрашивания [27, 28]. Как было показано ранее, у предлеченных пациентов

пембролизумаб превосходит по эффективности ХТ при любом уровне экспрессии PD-L1, однако именно в подгруппе с высокой экспрессией при назначении пембролизумаба отмечалась максимальная продолжительность жизни, а ЧОО по данным исследования KEYNOTE-001 достигла впечатляющей цифры – 58,3% [22]. Это данные послужили основой для изучения препарата в монорежиме в 1-й линии терапии НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1. Сравнение проводилось с действующим на тот момент стандартом 1-й линии – комбинацией на основе производного платины. Пациенты с драйверными мутациями (активирующие мутации EGFR, транслокации ALK) исключались с учетом данных о меньшем выигрыше от назначения пембролизумаба в этой подгруппе в поздних линиях лечения, а также и имеющихся у них высокоэффективных опций таргетной терапии 1-й линии.

В открытом рандомизированном исследовании 3 фазы KEYNOTE-024 [31] сравнили эф-

Таблица 1. Пембролизумаб против платинового дуплета в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 (> 50%)

Показатель	Пембролизумаб N=154	ХТ N=151	ОР (95% ДИ) p
ВБП* медиана, мес. (95% ДИ мес.)	10,3 (6,7 мес. – не достигнут)	6,0 (4,2 – 6,2 мес.)	0,50 (0,37-0,68) p<0,001
ЧОО* % (95% ДИ)	44,8% (36,8-53,0)	27,8% (20,8-35,7)	-
Медиана времени до регистрации ответа*, мес.	2,2	2,2	-
ОВ** медиана, мес. (95% ДИ мес.)	30,0 (18,3 – не достигнут)	14,2 (9,8 – 10,2)	0,63 (0,47-0,86) p=0,002
Продолжительность ответа**, медиана, мес.	Не достигнута (1,8+ до 20,6+)	7,1 (2,1+ до 18,1+)	

* - результаты первого анализа [31]

** - результаты обновленного анализа [32]

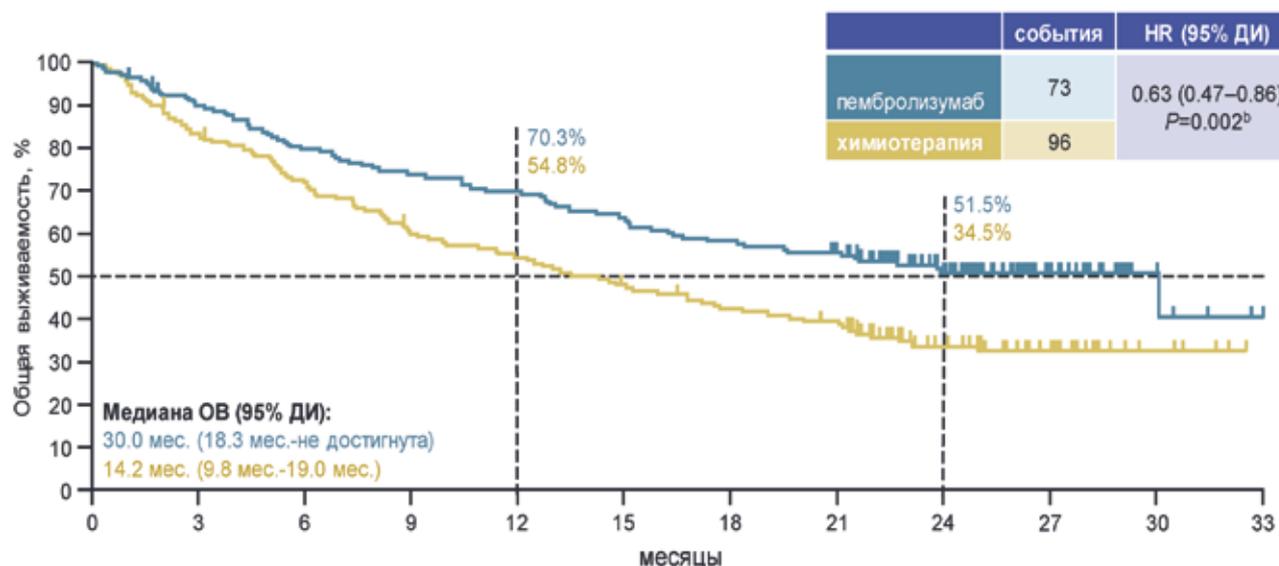


Рис. 2. Пембролизумаб против платинового дуплета в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 (> 50%): ОВ в исследовании KEYNOTE-24

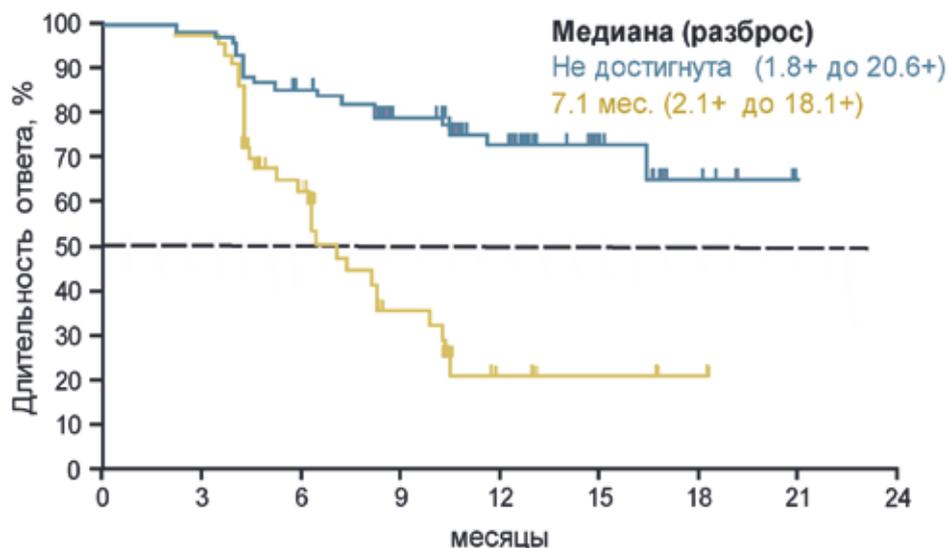


Рис. 3. Пембролизумаб против платинового дуплета в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 (> 50%): продолжительность объективного ответа в исследовании KEYNOTE-24

эффективность пембролизумаба и платиновой комбинации у больных распространенным НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 50\%$ опухолевых клеток) и без сенситизирующих мутаций гена EGFR или транслокации гена ALK. Пембролизумаб назначали в фиксированной дозе 200 мг каждые 3 недели до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Комбинация с платиной определялась выбором врача, разрешалось использовать режимы паклитаксел+карбоплатин, гемцитабин+карбоплатин и гемцитабин+цисплатин, всего проводили 4-6 циклов ХТ; в случае прогрессирования допускался переход (или кроссовер) на пембролизумаб, то есть часть больных группы контроля получила пембролизумаб позднее. Первичной конечной точкой была ВБП по заслепленной независимой центральной радиологической оценке, вторичные конечные точки – ОВ, ЧОО и безопасность.

На этапе скрининга были протестированы опухоли 1635 пациентов, экспрессия PD-L1 $\geq 50\%$ выявлена в 30,2% случаев (500/1635 или практически каждый третий), для лечения по протоколу рандомизировано 305 больных с высокой экспрессией PD-L1. Из 154 больных группы пембролизумаба плоскоклеточный рак диагностирован у 18,8%, не плоскоклеточный – у 81,2%, метастазы в головной мозг выявлены у 11,7%. Из 151 больного группы ХТ плоскоклеточный рак диагностирован у 17,9%, неплакоклеточный – у 82,1%, метастазы в головной мозг выявлялись реже – 6,6%.

При медиане наблюдения за больными 11,2 мес. медиана ВБП для пембролизумаба оказалась достоверно больше и составила 10,3 мес.

(95% ДИ 6,7 мес. – не достигнут) по сравнению с 6 мес. в группе ХТ (95% ДИ 4,2 – 6,2 мес.), рис. 2, табл. 1. ОР для ВБП = 0,50 (95% ДИ 0,37-0,68, $p < 0,001$), что соответствует достоверному снижению риска прогрессирования и смерти на 50% при назначении пембролизумаба по сравнению со стандартной ХТ. ЧОО была также значительно выше в группе пембролизумаба по сравнению с ХТ (44,8% против 27,8%), время до регистрации ответов было одинаково небольшим (2,2 мес. в обеих группах), но продолжительность регрессий существенно различалась: для пембролизумаба медиана продолжительности ответов как при первом, так и при обновленном анализе не была достигнута, тогда как в группе ХТ при первом анализе составила 6,3 мес.

Терапия пембролизумабом оказалась также значительно более безопасной: общая частота НЯ любой степени составила 73,4% против 90,0% при проведении ХТ, НЯ 3-4-5 степени встречались в 2 раза реже – 26,6% против 53,3% в группе ХТ. Серьезные побочные эффекты, связанные с лечением, регистрировались с одинаковой частотой (21,4% в группе пембролизумаба и 20,7% в группе химиотерапии), однако необходимость прекращения терапии из-за НЯ в группе пембролизумаба возникала реже по сравнению с ХТ (7,1% и 10,7% соответственно). Наиболее распространенными НЯ любой степени в группе пембролизумаба были диарея (14,3% пациентов), усталость (10,4%) и анорексия (10,4%), в группе ХТ – анемия (44,0%), тошнота (43,3%) и усталость (28,7%). Наиболее распространенными НЯ 3-4-5 степени в группе

пембролизумаба были диарея (у 3,9% пациентов) и пневмонит (2,6%), в группе ХТ – анемия (19,3%), нейтропения (13,3%), тромбоцитопения (5,3%). Очень важно, что в исследовании не зарегистрировано ни одного иммуно-опосредованного НЯ 5 степени (то есть приведшего к гибели пациента).

Таким образом, пембролизумаб продемонстрировал существенные преимущества по ВБП, ЧОО и безопасности, однако наибольший интерес, безусловно, представляет оценка продолжительности жизни пациентов. При первом анализе были представлены данные по ОВ на 6 мес. от начала терапии; этот показатель в группе пембролизумаба составил 80,2% против 72,4% в группе ХТ (ОР=0,60, 95% ДИ, 0,41-0,89, P = 0,005). Обновленные данные по ОВ были доложены в 2017 г. [32, 33]. Несмотря на допущенный кроссовер, благодаря которому 82 пациента группы ХТ после прогрессирования перешли на пембролизумаб в рамках самого исследования (и, кроме того, еще 12 больных группы ХТ получали анти-PD-1 МКА после выхода из исследования), назначение пембролизумаба в 1-й линии лечения привело к значительному, более чем двукратному увеличению продолжительности жизни больных НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 по сравнению с ХТ: медианы ОВ составили 30,0 мес. и 14,2 мес., ОР=0,63, p=0,002 (таблица 1). Важно, что с течением времени различия по ОВ между группами только увеличивались: 1-годовая ОВ для пембролизумаба составила 70,3% против 54,8% для ХТ; 2-летняя – 51,5% против 34,5% (рис. 3).

Кроме данных по ОВ были обновлены также результаты оценки объективного ответа (ОО): частота его на терапии пембролизумабом была на 14,9% больше, чем в группе ХТ (45,5% против 29,8%, p=0,0031), медиана времени до наступления ответа была примерно одинаковой – 2,1 мес. и 2,2 мес. соответственно. Однако развившиеся на ХТ ответы были достаточно короткими (медиана длительности 7,1 мес.; от 2,1+ до 8,1+ мес.), тогда как в группе пембролизумаба как при первичном, так и при повторном анализе медиана продолжительности ОО так и не была достигнута (таблица 1, рисунок 3). Анализ результатов последующих линий лечения также подтвердил преимущества стратегии более раннего назначения пембролизумаба: несмотря на разрешенный кроссовер, ВБП этих пациентов на 2-й линии терапии (ВБП2) была достоверно больше по сравнению с теми, кто получал в 1-й линии платиновый дуплет (медианы ВБП2 18,3 и 8,4 мес., ОР=0,54; 95% ДИ 0,40 – 0,72; p<0,001) [33]. Оценка качества жизни также продемонстрировала достоверно лучшие показатели на терапии пембролизумабом по сравнению с ХТ [34].

Таким образом, в 1-й линии лечения НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 пембролизумаб продемонстрировал впечатляющие преимущества перед ХТ по всем оцениваемым показателям эффективности и достоверно увеличил продолжительность жизни, ВБП, частоту и продолжительность ОО, а также улучшил качество жизни на фоне меньшей токсичности. В результате пембролизумаб стал новым стандартом 1-й линии терапии распространенного НМРЛ (неплоскоклеточный и плоскоклеточный подтипы) у пациентов с экспрессией PD-L1 \geq 50%.

IV.3.2. Пембролизумаб в комбинации с ХТ vs ХТ в 1-й линии лечения неплоскоклеточного НМРЛ с любой экспрессией PD-L1: исследования KEYNOTE-021G, KEYNOTE-189

Известно, что некоторые цитостатики обладают иммуно-опосредованными эффектами [35], поэтому совместное применение иммуно- и химиотерапии может оказывать синергичное действие. Эти сведения послужили основанием для изучения комбинации пембролизумаба и платинового дуплета в 1-й линии терапии НМРЛ.

На начальном этапе эффективность добавления пембролизумаба к комбинации пеметрексед/карбоплатин в 1-й линии лечения неплоскоклеточного НМРЛ с любым уровнем экспрессии PD-L1 оценили в открытом рандомизированном многоцентровом мультикогортном исследовании 2 фазы KEYNOTE-021G [36]. Включались пациенты с ПИВ-IV стадией неплоскоклеточного НМРЛ без мишеней для таргетной терапии (дикий тип EGFR и ALK). Выполняли рандомизацию на химио-иммунохимиотерапию (пембролизумаб в течение 24 мес. + 4 курса ХТ пеметрексед/карбоплатин) или только ХТ со стратификацией по экспрессии PD-L1+ (<1% против \geq 1%). При прогрессировании больные контрольной группы могли переходить на пембролизумаб (разрешен кроссовер).

Обновленные результаты когорты G (n=123) были доложены на 18-м Всемирном конгрессе по раку легкого (IASLC) в 2017 г. [37]. По данным независимой заслепленной центральной оценки, добавление пембролизумаба на 25% увеличило ЧОО, которая в группе с пембролизумабом достигла 56,7%, тогда как в группе ХТ составила только 31,7%, p=0,0029. Включение пембролизумаба привело также более чем к двукратному увеличению ВБП (медианы ВБП для ХТ и ХТ+пембролизумаб – 8,9 мес. и 19,0 мес. соответственно; ОР=0,54; p=0,0067). Из 62 пациентов, получавших лечение в группе ХТ, 25 после прогрессирования перешли на пембролизумаб в рамках самого исследования в связи с разрешенным кроссовером и еще 15 получили анти-PD/PD-L1 МКА

Таблица 2. KEYNOTE-189: пембролизумаб + ХТ против плацебо + ХТ в 1-й линии терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ с любым уровнем экспрессии PD-L1

Показатель	Пембролизумаб+хт N=410	Плацебо+хт N=206	ОР (95% ДИ) р
Характеристика групп по экспрессии PD-L1:			
<1%	127 (31,0%)	63 (30,6%)	
>1%	260 (63,4%)	128 (62,1%)	
1-49%	128 (31,2%)	58 (28,2%)	
> 50%	132 (32,2%)	70 (34,0%)	
Результаты исследования:			
ОВ, вся популяция			
ОВ медиана, мес. (95% ДИ мес.)	Не достигнута	11,3 (8,7 – 15,1)	0,49 (0,38-0,64) р<0,001
1-годичная о В, % (95% ДИ, %)	69,2% (64,1-73,8)	49,4% (42,1-56,2)	
1-годичная ОВ в зависимости от уровня экспрессии PD-L1			
PD-L1 <1%	61,7%	52,2%	0,59 (0,38-0,92)
PD-L1 1-49%	71,5%	50,9%	0,55 (0,34-0,90)
PD-L1 > 50%	71,5%	50,9%	0,42 (0,26-0,68)
ВВП			
ВВП медиана, мес. (95% ДИ мес.)	8,8 (7,6 – 9,2)	4,9 (4,7 – 5,5)	0,52 (0,43-0,64) р<0,001
1-годичная ВВП, %	34,1% (28,8-39,5)	17,3% (12,0-23,5)	
Объективный ответ			
ЧОО % (95% ДИ)	47,6% (42,6-52,5)	18,9% (13,8-25,0)	P<0,001
Продолжительность ответов, медиана, мес. (95% ДИ)	11,2 (от 1,1+ до 18,0+)	7,8 (от 2,1+ до 16,4+)	
Переносимость			
Общая частота НЯ, %	99,8	99,0	
Частота НЯ 3-4 степени, %	67,2	65,8	

после выхода из исследования. Таким образом, из 53 пациентов с прогрессированием на ХТ 75% в дальнейшем получали иммунотерапию. Несмотря на это, комбинация пембролизумаба и ХТ в 1-й линии лечения обеспечила достоверный выигрыш в отношении продолжительности жизни: медиана ОВ в этой группе по данным обновленного анализа не достигнута, в группе ХТ составила 20,9 мес. (ОР=0,59; р=0,03).

Таким образом, по данным исследования 2 фазы KEYNOTE-021G, добавление пембролизумаба к платиновой комбинации в 1-й линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ с любой экспрессией PD-L1 достоверно увеличило все оцениваемые показатели эффективности, включая ЧОО, ВВП и ОВ. Такие же впечатляющие результаты применения комбинированной стратегии химио- и иммунотерапии были получены в доложенном в этом году на AACR 2018 более крупном поперечном исследовании 3 фазы KEYNOTE-189 [38].

В рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании 3 фазы

KEYNOTE-189 [38, 39] оценили эффективность добавления пембролизумаба к платиновой комбинации в 1-й линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ без драйверных мутаций EGFR и транслокации ALK. Включено 616 пациентов с любым уровнем экспрессии PD-L1, при рандомизации выполняли стратификацию по PD-L1 (<1% против ≥ 1%), платиновому производному (цисплатин против карбоплатина) и статусу курения. В исследуемой группе проводили 4 курса пембролизумаба в фиксированной дозе 200 мг каждые 3 недели в сочетании с ХТ комбинацией пеметрекседа с цисплатином или карбоплатином, затем продолжали пембролизумаб (до прогрессирования, всего не менее 35 циклов) и поддерживающую терапию пеметрекседом. В контрольной группе после 4 курсов ХТ комбинацией пеметрекседа с цисплатином или карбоплатином (+ плацебо) продолжали пеметрексед (+ плацебо) до прогрессирования болезни (всего также не менее 35 циклов). При прогрессировании разрешался кроссовер и пациенты группы контроля переходили на пембролизумаб во 2-й линии.

Допускалось включение пациентов с наличием стабильных метастазов в головной мозг (их доля была достаточно велика: 17,8% и 17,0% в группах пембролизумаба и контроля соответственно), с предшествующей лучевой терапией на грудную клетку (6,8% и 9,7% соответственно), а также неoadъювантной (1,2% и 2,9%) и адъювантной терапией (6,1% и 6,8% соответственно). Первичной конечной точкой была ОВ и ВБП по заслепленной независимой радиологической оценке. Характеристика групп по уровню экспрессии PD-L1 и результаты исследования KEYNOTE-189 представлены в табл. 2.

Добавление пембролизумаба к стандартной ХТ 1-й линии достоверно увеличило продолжительность жизни больных неплоскоклеточ-

ным НМРЛ, обеспечив снижение риска смерти на 51% (табл. 2, рис. 4): при медиане времени наблюдения 10,5 мес. медиана ОВ в группе пембролизумаба с ХТ не достигнута, 1 год живы 69,2% пациентов, в группе ХТ медиана ОВ составила 11,3 мес., 1 год живы только 49,4% больных (ОР=0,49; 95% ДИ 0,38-0,64; $p < 0,001$).

Выигрыш в ОВ от включения пембролизумаба в режим лечения регистрировался во всех подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, статуса ECOG, курения, наличия метастазов в головной мозг, используемого производного платины, а также экспрессии PD-L1. Максимальные различия в ОВ были зарегистрированы при высокой экспрессии PD-L1, однако у пациентов с умеренной экспрессией

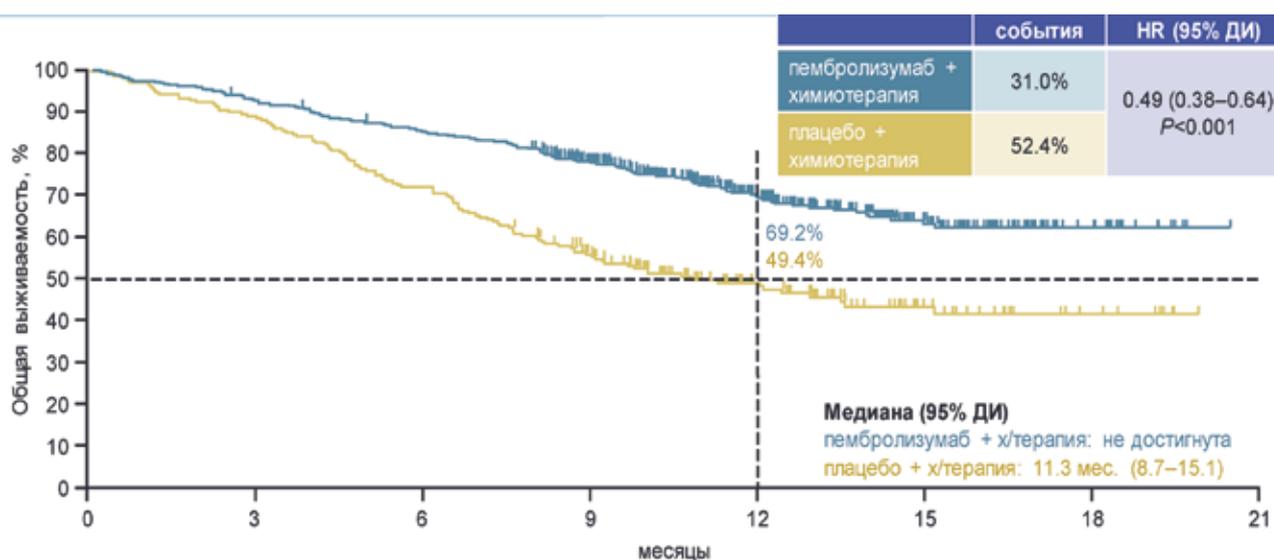


Рис. 4. Пембролизумаб+ХТ против плацебо+ХТ в 1-й линии терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ с любой экспрессией PD-L1 (KEYNOTE-189, 3 фаза): Общая выживаемость

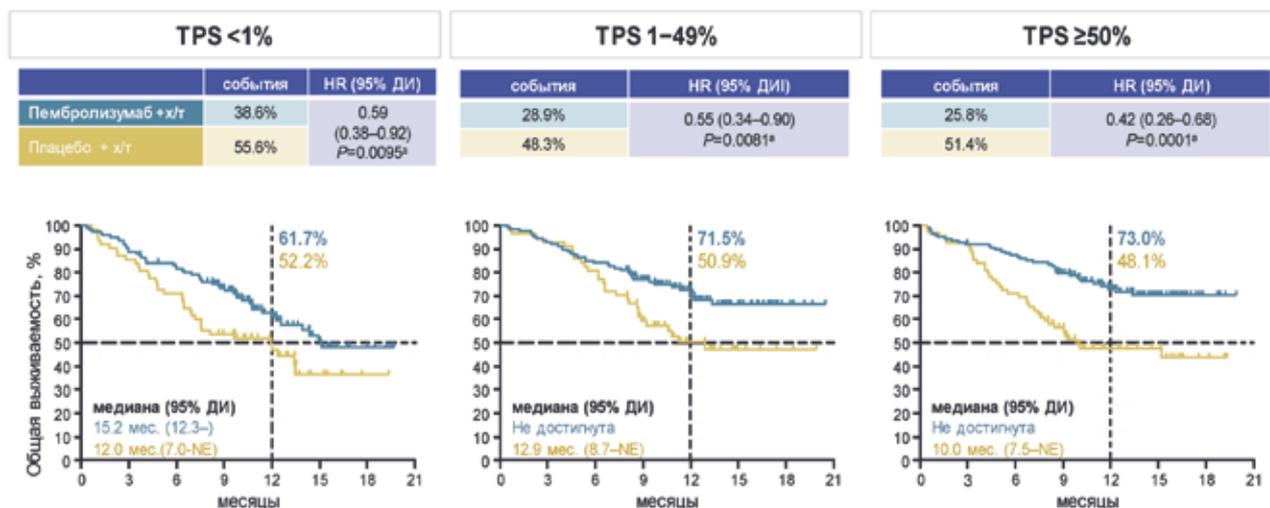


Рис. 5. Пембролизумаб+ХТ против плацебо+ХТ в 1-й линии терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ: Общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 (KEYNOTE-189, 3 фаза)

и с отрицательным статусом PD-L1 добавление пембролизумаба также обеспечило достоверное снижение риска смерти со стойким длительным расхождением кривых ОВ (табл.2, рис. 5).

Включение пембролизумаба в режим лечения привело также к достоверному увеличению ВБП со снижением риска прогрессирования и смерти на 48%: медианы ВБП составили 8,8 мес. против 4,9 мес. для пембролизумаба с ХТ и только ХТ соответственно, в группе с пембролизумабом 1 год живы без прогрессирования болезни в 2 раза больше пациентов (34,1% против 17,3%); ОР=0,52; $p < 0,001$, табл. 2. Выигрыш в ВБП от добавления пембролизумаба регистрировался во всех подгруппах больных независимо от возраста, пола, статуса курения, общего состояния по шкале ECOG, наличия метастазов в головном мозге, платинового производного и экспрессии PD-L1. Максимальное снижение риска прогрессирования и смерти отмечено при высоком уровне PD-L1 (ОР=0,36; 95% ДИ 0,25-0,52), однако и при умеренной экспрессии (от 1 до 49%) или отсутствии экспрессии (<1%) пембролизумаб клинически значимо увеличил показатели ВБП (для подгруппы PD-L1 от 1 до 49% ОР=0,55; 95% ДИ 0,37-0,81; для подгруппы PD-L1 <1% ОР=0,75; 95% ДИ 0,53-1,05).

ЧОО в группе с пембролизумабом была также значительно выше и достигла 47,6% по сравнению с достаточно стандартным для одной ХТ показателем ЧОО 18,9%, кроме того, сами регрессии опухоли были более продолжительными, табл. 2.

Существенных различий в отношении общей частоты НЯ, а также побочных эффектов 3-4 степени не зарегистрировано [39]. Основными НЯ 3-4 степени в группах с пембролизумабом или без него были анемия (16,3% и 15,3% соответственно), нейтропения (15,8% и 11,9%), астения (6,2% и 3,5%) и диарея (5,2% и 3,0%). Частота иммуноопосредованных НЯ в группе химиотерапии и пембролизумаба составила 22,7%, из них 3-4 степени – 13,4%. Иммуноопосредованный пневмонит был причиной смерти у 3 больных. Всего погибло на фоне терапии 27 (6,7%) больных в группе химиотерапии и пембролизумаба и 12 (5,9%) больных в группе только ХТ.

Таким образом, добавление пембролизумаба к платиновой комбинации в 1-й линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ с любым уровнем экспрессии PD-L1 достоверно увеличивает все показатели эффективности, включая продолжительность жизни, ВБП и объективный ответ, а выигрыш от такой комбинированной стратегии регистрируется во всех подгруппах пациентов.

IV.3.3. Пембролизумаб в комбинации с ХТ vs ХТ в 1-й линии лечения плоскоклеточного НМРЛ с любой экспрессией PD-L1: исследование KEYNOTE-407

В предыдущих разделах мы показали преимущества применения пембролизумаба в терапии 1-й линии:

- в монорежиме – при НМРЛ любого гистологического подтипа с высокой экспрессией PD-L1,

- в комбинации с ХТ – при неплоскоклеточном НМРЛ независимо от экспрессии PD-L1.

Оставались неясными оптимальная стратегия терапии 1-й линии при плоскоклеточном НМРЛ с экспрессией PD-L1 <50% (или невозможностью определения экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках), а также перспективы применения комбинированной химио-иммунотерапии при плоскоклеточном гистологическом подтипе. Очевидным и логичным следующим шагом стало проведение исследования KEYNOTE-407, в котором оценили эффективность добавления пембролизумаба к комбинированной ХТ 1-й линии при плоскоклеточном НМРЛ с любой экспрессией PD-L1 [40].

В многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 3 фазы KEYNOTE-407 было включено 559 больных плоскоклеточным НМРЛ с любым уровнем экспрессии PD-L1. Ранее пациенты лечения по поводу распространенной стадии заболевания не получали. В рамках исследования всем больным проводили 4 курса ХТ комбинацией таксана (паклитаксел или пав-паклитаксел по выбору) с карбоплатином АUC6. В исследуемой группе одновременно с ХТ начинали пембролизумаб в фиксированной дозе 200 мг каждые 3 нед, затем его продолжали (после окончания ХТ еще не менее 31 цикла). Группа контроля получала плацебо.

При рандомизации осуществляли стратификацию по уровню PD-L1 (<1% против $\geq 1\%$), таксану (паклитаксел против пав-паклитаксела) и географическому региону, в группе контроля при прогрессировании на ХТ разрешали кроссовер на пембролизумаб во 2-й линии. Допускалось включение пациентов со стабильными метастазами в головной мозг. Первичной конечной точкой была ВБП и ОВ, вторичными – частота и продолжительность объективного ответа, а также безопасность.

Результаты первого запланированного анализа при медиане наблюдения за больными 7,8 мес. были доложены на последнем конгрессе ASCO 2018 [40]. Добавление пембролизумаба к ХТ 1-й линии достоверно увеличило продолжительность жизни больных плоскоклеточным НМРЛ: медианы ОВ составили 15,9 мес. про-

тив 11,3 мес. в группах пембролизумаб+ХТ и плацебо+ХТ соответственно, ОР=0,64; 95% ДИ 0,49-0,95; $p=0,0006$. Выигрыш в ОВ регистрировался во всех подгруппах независимо от возраста, пола, общего состояния, региона и вида таксана. Очень интересные результаты были получены при подгрупповом анализе в зависимости от уровня экспрессии PD-L1: пембролизумаб обеспечил сопоставимое снижение риска смерти во всех подгруппах, включая и пациентов с отрицательным статусом PD-L1. Так, медианы ОВ в группах пембролизумаб+ХТ и плацебо+ХТ при высокой экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$) не достигнуты, ОР=0,64; 95% ДИ 0,37-1,10; при экспрессии 1-49% составили 14,0 мес. против 11,6 мес. ОР=0,57; 95% ДИ 0,36-0,90; при отрицательном статусе PD-L1 ($<1\%$) достигли 15,9 мес. против 10,2 мес., ОР=0,61; 95% ДИ 0,38-0,98.

ВБП была также достоверно выше в группе химио-иммунотерапии по сравнению с только ХТ: медианы ВБП – 6,4 мес. и 4,8 мес. соответственно, ОР=0,56; 95% ДИ 0,45-0,70; $p<0,0001$ [40], выигрыш зарегистрирован во всех подгруппах. Включение пембролизумаба в 1,5 раза увеличило вероятность достижения объективного ответа, частота его составила 57,9% против 38,4%, медиана продолжительности ответа – 7,7 мес. против 4,8 мес. Как и в предыдущих исследованиях, не отмечено существенных различий в общей частоте НЯ (98,2% и 97,9% в группах пембролизумаб+ХТ и плацебо+ХТ соответственно), а также НЯ 3-5 степени (69,8% и 68,2% соответственно). Иммуно-опосредованные побочные эффекты и инфузионные реакции чаще регистрировались в группе пембролизумаба (любой степени 28,8% против 8,6% на ХТ, 3-5 степени 10,8% против 3,2%), однако частота связанных с ними летальных исходов была одинаковой (0,4% и 0,4%).

Таким образом, первые результаты исследования KEYNOTE-407 свидетельствуют о том, что и при плоскоклеточном НМРЛ с любым статусом PD-L1 добавление пембролизумаба к платиновой комбинации в 1-й линии терапии достоверно увеличивает все показатели эффективности, включая продолжительность жизни, ВБП и объективный ответ; выигрыш от такой комбинированной стратегии регистрируется во всех подгруппах пациентов.

Завершая обзор, необходимо отметить, что за последние 2 года в терапии НМРЛ без активирующих мутаций произошел настоящий переворот, связанный с появлением нового класса иммуноонкологических препаратов – анти-PD1/анти-PD-L1 моноклональных антител (МКА), которые относятся к ингибиторам

контрольных точек иммунитета. После того, как у предлеченных больных эти препараты показали свое несомненное превосходство в отношении продолжительности жизни над стандартной на тот момент монокимиотерапией, интерес исследователей переместился на 1-ю линию лечения. Предполагалось, что более раннее применение современных иммунотерапевтических подходов приведет к дальнейшему увеличению эффективности и, возможно, полностью заменит комбинации на основе платины. К сожалению, результаты целого ряда исследований 1-й линии оказались скорее разочаровывающими, что может быть связано как с ошибками при планировании этих научных программ, так и с особенностями различных препаратов.

На сегодняшний день наиболее успешным представителем нового класса, продемонстрировавшим впечатляющие успехи в 1-й линии терапии НМРЛ, является пембролизумаб – анти-PD1 МКА, с изучением которого связана валидация экспрессии PD-L1 в качестве маркера-предиктора эффективности в определенных клинических ситуациях. Именно «высокий уровень отсечения» по экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$), выбранный авторами исследований пембролизумаба для 1-й линии, позволил, с одной стороны, четко отобрать подгруппу, в которой возможно назначение только иммунотерапии, а, с другой стороны, разработать комбинированные химио-иммунотерапевтические подходы, эффективные в широкой популяции пациентов. Необходимо отдельно отметить, что такой персонализированный подход принципиально улучшил результаты лечения больных с распространенным НМРЛ: несмотря на допущенный во всех исследованиях кроссовер (то есть перевод больных группы контроля на иммунотерапию после первого прогрессирования болезни) более раннее, начиная с 1-й линии, назначение пембролизумаба обеспечило значительный долгосрочный выигрыш в ОВ, причем этот выигрыш распространялся на все анализируемые подгруппы. Исключением являются больные с драйверными мутациями – на первом этапе они должны получать соответствующий вид таргетной терапии.

Таким образом, анализ проведенных рандомизированных клинических исследований показал, что при любом гистологическом подтипе НМРЛ с умеренной или отрицательной экспрессией PD-L1 ($< 50\%$ опухолевых клеток), а также при невозможности проведения иммуногистохимического исследования, наиболее эффективной стратегией терапии 1-й линии является назначение комбинации пембролизумаба и платинового дуплета. Такой подход обеспечи-

вает максимальные показатели выживаемости и объективного ответа по сравнению с одной ХТ. Для НМРЛ с высокой ($\geq 50\%$) экспрессией PD-L1 выбор не столь однозначен: и пембролизумаб в монорежиме, и комбинация пембролизумаба с ХТ превосходят одну ХТ по всем показателям эффективности и обеспечивают сопоставимое снижение риска прогрессирования и смерти. Так как напрямую эти две стратегии не сравнивались, то ответить на вопрос, что лучше при высокой экспрессии PD-L1 – только иммунотерапия или комбинированный подход – пока нельзя (возможно, это станет поводом для проведения новых исследований). На сегодняшний день большинство экспертов считает, что при экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ в 1-й линии терапии достаточно назначения одного пембролизумаба, во всех остальных случаях необходимо применение комбинации пембролизумаба и платинового дуплета.

ЛИТЕРАТУРА:

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. The Global Burden of Cancer 2013 // JAMA Oncol. – 2015. – doi:10.1001/jamaoncol.2015.0735.
3. Alatar M.L., Gold K.A., Kim E.S. Evolving treatment paradigms in Non-Small Cell Lung Cancer // Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 12. – № 2. – P. 29–43.
4. Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States // Cancer Res. – 2014. – Vol. 74(11). – P. 2913–2921. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность). – Москва, 2017. – 250 с.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. – Москва, 2016. – 235 с.
7. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и др. Практические рекомендации РУССКО по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. (НМРЛ) Версия 2017 // Злокачественные опухоли. – 2017. – С. 22–36.
8. Kelly K., Crowley J., Bunn P.A.Jr. et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial // JCO. – 2001. – Vol. 19 (13). – P. 3210–3218.
9. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346 (2). – P. 92–98.
10. Scagliotti G.V., De Marinis F., Rinaldi M. et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer // JCO. – 2002. – Vol. 20 (21). – P. 4285–4291.
11. Belani C.P. TAX 326 study group. Docetaxel in combination with platinum (cisplatin or carboplatin) in advanced and metastatic non-small cell lung cancer // Semin. Oncol. – 2002. – Vol. 29 (3 Suppl 12). – P. 4–9.
12. Тюляндин С.А., Имянитов Е.Н., Моисеенко В.М. и др. Терапия больных немелкоклеточным раком легкого в российской федерации: исследование EPICLIN-LUNG // Современная онкология. – 2016. – Т. 18. – № 4. – С. 27–33.
13. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144. – P. 646–674.
14. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
15. Peggs K.S., Quezada S.A., Korman A.J. et al. Principles and end use of anti-CTLA4 antibody in human cancer immunotherapy // Curr. Opin. Immunol. – 2006. – Vol. 18. – P. 206–213.
16. Sharpe A.H., Freeman G.J. The B7-CD28 superfamily // Nat. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 2. – P. 116–126.
17. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // Annu. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 26. – P. 677–704.
18. Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy--inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1 // Clin. Cancer Res. – 2012. – Vol. 18(24). – P. 6580–6587.
19. Garon E.D. et al. Presented at: 2014 AACR-IASLC on Joint Conference on Molecular Origins of Lung Cancer; January 6-9, 2014; San Diego.
20. Gandhi L., Balmanoukian A., Hui R. et al. MK-3475 (anti-PD-1 monoclonal antibody) for non-small cell lung cancer: antitumor activity and association with tumor PD-L1 expression // Cancer Res. – 2014. – Vol. 74. – CT105.
21. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R. et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer // NEJM. – 2015. – Vol. 372. – P. 2018–2028.
22. Hui R., Gandhi L., Carcereny E. et al. Long-term OS for patients with advanced NSCLC enrolled in the KEYNOTE-001 study of pembrolizumab (pembro) // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34(15 Suppl). – P. 9026–9026.
23. Leigh N.B., Hellmann M.D., Hui R. KEYNOTE 001: 3-year Overall Survival for Patients with Advanced NSCLC Treated with Pembrolizumab. ASCO 2017 poster presented. pdf
24. Felip E., Hellmann M.D., Hui R., et al. 4-year overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001. ASCO 2018, Abstract No: 9030
25. Shepherd et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 2095–2103.
26. Hanna et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 1589–1597.
27. Herbst RS, Baas P, Kim DW, 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. – Vol. 387. – № 10027. – P. 1540–1550.

28. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2018-2028.
29. Herbst R.S., Garon E.B., Kim D-W. et al. Factors associated with better overall survival (OS) in patients with previously treated, PD-L1-expressing, advanced NSCLC: Multivariate analysis of KEYNOTE-010. ASCO 2017, abstract 9090.
30. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. et al. KEYNOTE-010: durable clinical benefit in patients with previously treated, PD-L1-expressing NSCLC who completed Pembrolizumab. – 17th IASLC 4-7. – Vienna, Austria, 2016. – Abstract OA03.07.
31. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375 (19). – P. 1823-1833.
32. Brahmer J.R., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TS > 50%. – WCLC, 2017.
33. Brahmer J.R., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS >50% enrolled in KEYNOTE-024. – ASCO, 2017. – abstract 9000.
34. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18(12). – P. 1600-1609.
35. Apetoh L. et al. Combining immunotherapy and anticancer agents: the right path to achieve cancer cure? // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26(9). – P. 1813-1823.
36. Langer C.J., Gadgeel Sh. M., Borghael H. et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study // *Lancet oncology.* – 2016. – [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3).
37. Borghael H., Langer C.J., Gadgeel Sh. M. et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced, non-squamous NSCLC: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 cohort G update // IASLC October 15–18 2017 Yokohama, Japan. – oral presentation.
38. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. KEYNOTE-189: randomized double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum as first-line therapy for metastatic NSCLC. AACR 2018.
39. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2018 DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
40. Paz-Ares L, Luft A, Tafreshi A, et al. KEYNOTE-407: phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel with or without pembrolizumab for patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2018.
41. Paz-Ares L., Luft A., Tafreshi A. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379(21). – P. 2040-2051.

Immunotherapy for NSCLC: the right treatment for the right person

Federal State Budgetary Institution
«National Medical Research Center of Oncology
named after N.N Blokhin»

Lung cancer is the leading cause of mortality from malignant tumors all over the world. Since most patients at the time of diagnosis already have stage III-IV of the disease, the search for new effective treatment strategies for advanced NSCLC is the most important problem of modern oncology.

The results of the study of the anti-PD1 monoclonal antibody pembrolizumab were a real breakthrough in the treatment of NSCLC. In the KEYNOTE-001 study, the expression of PD-L1 on tumor cells was validated as a predictive biomarker of the drug's efficiency. Pembrolizumab demonstrated the possibility of achieving long-term objective responses, and a 4-year OS with all histological types in the subgroup of pre-treated patients with PD-L1 expression > 50% was 24.8% and 15.6% in the PD-L1 > 1% group.

In a phase 2/3 randomized study KEYNOTE-10 in the 2nd line treatment of NSCLC with PD-L1 expression > 1% pembrolizumab significantly increased life expectancy compared to docetaxel and confirmed the possibility of long-term duration of objective responses, even after cessation of treatment. Then the focus of research shifted to the 1st line of treatment.

About 30% of patients with NSCLC have a high level of PD-L1 expression on tumor cells and demonstrate the most impressive response to pembrolizumab therapy. A randomized phase 3 study KEYNOTE-024 compared the effectiveness of pembrolizumab monotherapy with a standard platinum combination in patients with advanced NSCLC with a high level of PD-L1 expression without EGFR mutations or ALK translocation. Compared with the platinum doublet the administration of pembrolizumab significantly increased all estimated parameters, including the median of progression-free survival (mPFS was 10.3 months versus 6 months; HR = 0.50; 95% CI 0.37-0.68, $p < 0.001$), the objective response rate (ORR 44.8% versus 27.8%), duration of response (in the pembrolizumab arm the median was not reached, in the chemotherapy (CT) group — 6.3 months). Despite the approved crossover, the use of pembrolizumab in the 1st line of treatment more than doubled the life expectancy of NSCLC patients with high PD-L1 expression as compared to CT: the median overall survival (OS) was 30.0 months versus 14.2 months (HR = 0.63, $p = 0.002$), 1-year OS 70.3% versus 54.8%; 2-year OS — 51.5% versus 34.5%.

The remaining population to study were untreated patients with any level of PD-L1 expression. A randomized phase 3 study KEYNOTE-189 evaluated the effectiveness of adding pembrolizumab to the platinum combination in the 1st line treatment of non-squamous NSCLC without EGFR and ALK mutations with any PD-L1 expression. The addition of pembrolizumab to the standard 1st line CT significantly increased all estimated efficacy indicators including OS, PFS and ORR. After a median follow-up of 10.5 months the median OS in the pembrolizumab combination group was not reached and in CT group was 11.3 months. The estimated 12-months survival was 69.2% and 49.4% respectively (HR = 0.49; 95% CI 0.38-0.64; $p < 0.001$). The median PFS was 8.8 months versus 4.9 months, alive 1 year without progression 34.1% and 17.3% of patients respectively (HR = 0.52; $p < 0.001$). The ORR in the group with pembrolizumab reached 47.6% versus 18.9% in CT group, moreover the tumor regressions were much longer.

Finally a randomized 3-phase study KEYNOTE-407 evaluated the effectiveness of adding pembrolizumab to 1st-line CT of NSCLC with squamous histology with any PD-L1 expression. As the first analysis showed, the addition of pembrolizumab significantly increased OS of patients with squamous NSCLC, median OS 15.9 months versus 11.3 months in the groups of pembrolizumab + CT and placebo + CT respectively (HR = 0.64; 95% CI 0.49-0.95; p = 0.0006), median PFS 6.4 months and 4.8 months respectively (HR = 0.56; 95% CI 0.45-0.70; p < 0, 0001) and ORR 57.9% versus 38.4%, the median response duration 7.7 months versus 4.8 months.

Thus, the convincing advantages of using pembrolizumab in 1st line therapy were demonstrated in 3 randomized phase 3 studies: in monotherapy of NSCLC of any histological subtype with high PD-L1 expression, and in combination with CT in squamous and non-squamous hystologies regardless of the level of PD-L1 expression.

Keywords: checkpoint inhibitor, immunotherapy, non-small-cell lung cancer, pembrolizumab