

# Иммунотерапия мелкоклеточного рака легкого

А.Е. КУЗЬМИНОВ<sup>1</sup>, К.К. ЛАКТИОНОВ<sup>2</sup>, А.В. ЕГОРОВА<sup>2</sup>, В.В. БРЕДЕР<sup>1</sup>, Т.Д. БАРБОЛИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Информация об авторах:

**Кузьминов Александр Евгеньевич** – к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии №1 торакоабдоминального отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(925) 070-42-32; e-mail: alexkouzminov@mail.ru

**Лактионов Константин Константинович** – д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (903) 170-97-95; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Егорова Ангелина Владимировна** – к.м.н., заведующая учебной частью кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.Н. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 104-34-57; e-mail: sapphir5@mail.ru

**Бредер Валерий Владимирович** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №1 торакоабдоминального отдела (клинических биотехнологий)

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-34-43; e-mail: vbrededer@yandex.ru

**Барболина Татьяна Дмитриевна** – врач-онколог отделения химиотерапии №1 торакоабдоминального отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(903) 235-42-58; e-mail: katan4ik@list.ru

## РЕЗЮМЕ

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) – одна из самых прогностически неблагоприятных злокачественных опухолей, для которой до сих пор не найден эффективный таргетный ингибитор. Цитотоксическая терапия при МРЛ не претерпела изменений за последние тридцать лет. Иммунотерапия – это принципиально новый метод лечения злокачественных опухолей, который доказал свою эффективность при различных солидных опухолях. Фундаментальные предпосылки для эффективности иммунотерапии при МРЛ включают высокий уровень мутационной нагрузки и характерные для МРЛ паранеопластические синдромы (синдром Ламберта – Итона и др.), приводящие к иммунизации против опухоли; факторы, которые негативно могут повлиять на эффективность иммунотерапии, – это низкий уровень PD-L1-экспрессии, низкое содержание инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов и утрата опухолевыми клетками МРЛ антигенов гистосовместимости. Первые исследования, изучавшие эффективность CTLA-4-ингибиторов в первую линию терапии МРЛ и PD-L1/PD-1-ингибиторов при прогрессировании после первой линии, показывали неоднозначные результаты. Но по-настоящему прорывным оказалось исследование по оценке эффективности атезолизумаба (антитело к рецептору PD-L1) в комбинации с химиотерапией в первую линию МРЛ, где впервые за 30 лет в исследовании 3-й фазы при диссеминированном МРЛ показано достоверное увеличение общей выживаемости. Изучение ингибиторов контрольных точек иммунитета при МРЛ, как локализованном, так и диссеминированном, продолжается, перспективы иммунотерапии при МРЛ уже четко обозначены, и ожидается ее дальнейшее развитие и совершенствование при одной из самых неблагоприятных форм рака.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, мелкоклеточный рак легкого

**Для цитирования:** Кузьминов А.Е., Лактионов К.К., Егорова А.В., Бредер В.В., Барболина Т.Д. Иммунотерапия мелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет.* 2019; 10: 22-27. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-22-27>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Immunotherapy for small-cell lung cancer

Alexander E. KUZMINOV<sup>1</sup>, Konstantin K. LAKTIONOV<sup>2</sup>, Angelina V. YEGOROVA<sup>2</sup>, Valery V. BREDER<sup>1</sup>, Tatyana D. BARBOLINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

## Author credentials:

**Kuzminov Alexander Yevgenievich** – Cand. of Sci. (Med), researcher at the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoracoabdominal Department of the Federal State Budgetary

Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(925) 070-42-32; e-mail: alexkouzminov@mail.ru

**Laktionov Konstantin Konstantinovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Institution

of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. tel: +7 (903) 170-97-95; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Yegorova Angelina Vladimirovna** – Cand. of Sci. (Med), Head of the Educational Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Russian National

Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. tel: +7(903) 104-34-57; e-mail: sapphrr5@mail.ru

**Breder Valery Vladimirovich** – Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoracoabdominal Department (Clinical Biotechnologies) of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of

Health of the Russian Federation; tel: +7 (499) 324-34-43; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Barbolina Tatyana Dmitrievna** – Oncologist of the Department of Chemotherapy No.1 of the Thoracoabdominal Department of the Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(903) 235-42-58; e-mail: katan4ik@list.ru

## ABSTRACT

Small-cell lung cancer (SCLC) is one of the most prognostically unfavorable malignant tumors for which an effective targeted inhibitor has not yet been found. Cytotoxic therapy for SCLC has not changed in the last thirty years. Immunotherapy is a fundamentally new method of treatment of malignant tumors, which has proven its effectiveness in various solid tumors. Fundamental prerequisites for the efficacy of immunotherapy in SCLC include a high level of mutational load and paraneoplastic syndromes typical for SCLC (Lambert - Eaton syndrome, etc.), leading to immunization against the tumor; factors that may adversely affect the efficacy of immunotherapy are low levels of PD-L1 expression, low content of T-lymphocytes infiltrating the tumor, and loss of histocompatibility of SCLC antigens by tumor cells. The first studies that studied the efficacy of CTLA-4 inhibitors in the first line of therapy of SCLC and PD-L1/PD-1 inhibitors during progression after the first line showed ambiguous results. However, the study to evaluate the efficacy of atezolizumab (antibody to PD-L1 receptor) in combination with chemotherapy in the first line of SCLC, where for the first time in 30 years in the studies of phase 3 at disseminated SCLC a significant increase in the total survival rate was shown. The study of immune control point inhibitors in SCLC, both localized and disseminated, continues, the prospects of immunotherapy in SCLC are already clearly defined, and further development and improvement in one of the most adverse forms of cancer is expected.

**Keywords:** immunotherapy, small cell lung cancer

**For citing:** Kuzminov A.E., Laktionov C.C., Yegorova A.V., Breder V.V., Barbolina T.D. Immunotherapy for small-cell lung cancer. *Meditinsky Sovet.* 2019; 10: 22-27. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-22-27>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия – это принципиально новый метод лечения злокачественных опухолей, который уже доказал свою эффективность при различных солидных опухолях. Ингибиторы контрольных точек иммунитета одобрены к применению при раке почки, раке мочевого пузыря, меланоме, раке толстой кишки (при наличии микросателлитной нестабильности), гепатоцеллюлярном раке, немелкоклеточном раке легкого и др. Поэтому крайне интересным представлялось изучение эффективности данного вида терапии при МРЛ – крайне злокачественной опухоли, для которой не было найдено ни одного эффективного ингибитора в эру таргетной терапии. За последние 20 лет ни одного нового препарата не было зарегистрировано для лечения МРЛ.

МРЛ всегда рассматривался как опухоль с большим иммуногенным потенциалом вследствие характерных для него паранеопластических синдромов, в частности синдрома Ламберта – Итона, проявляющегося нарастающей миастенией в результате иммунного ответа против антигенов, экспрессируемых как МРЛ, так и нервной тканью [1]. По этой причине больные МРЛ с паранеопластическими синдромами имеют лучший прогноз вследствие активации иммунной системы против опухоли [2]. На прогноз больных МРЛ также влияет состав популяции инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. Так, известно, что эффекторных CD4+T-лимфоцитов значительно больше

у больных локализованным МРЛ в сравнении с распространенным, в том числе продуцирующим интерлейкин-17, который в свою очередь рекрутирует эффекторные Т-лимфоциты, активирует дендритные клетки и обладает прямым антипролиферативным эффектом и способностью вызывать апоптоз [3, 4]. Также известно, что у больных МРЛ с длительным безрецидивным периодом отношение эффекторных к регуляторным Т-лимфоцитам выше, чем у больных с прогрессированием болезни. То есть это соотношение может влиять на диссеминацию МРЛ. Кроме того, известно, что экспрессия PD-L1 свидетельствует об активации Т-клеточного иммунного ответа и ассоциируется с лучшим прогнозом у больных МРЛ [4]. МРЛ – это опухоль с одним из самых высоких уровней соматических мутаций [6–8], включая мутации в системе репарации ДНК [9]. Чем больше в опухоли соматических мутаций, тем больше ассоциированных с опухолью неоантигенов, что в конечном счете может запустить адаптивный иммунный ответ [10, 11] и повысить эффективность иммунотерапии [12]. Также для различных опухолей показано, что мутационная нагрузка служит предиктором эффективности иммунотерапии [13]. Несмотря на высокий уровень мутационной нагрузки, МРЛ характеризуется явным иммуносупрессивным фенотипом. МРЛ, включая клеточные линии, характеризуется низким уровнем экспрессии антигенов 1-го класса главного комплекса гистосовместимости – HL-A, В, С и  $\beta$ 2-микроглобулинов [14]. А антигены 2-го класса главного комплекса гисто-

совместимости в опухоли (МРЛ) и инфильтрирующих опухоль лимфоцитах вообще не выявляются [15]. Утрата антигенов гистосовместимости позволяет клеткам МРЛ избегать иммунного ответа и способствует резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунитета. Несмотря на высокий уровень мутационной нагрузки, МРЛ характеризуется низким содержанием инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и соотношение CD8/CD3 явно низкое [16].

Таким образом, иммунные характеристики МРЛ не позволяли достоверно утверждать, что иммунотерапия окажется высокоэффективной, и только клинические исследования могли дать убедительный ответ.

## ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА

Одним из первых исследований, оценивавших эффективность иммунотерапии при МРЛ, было рандомизированное исследование 2-й фазы, опубликованное в 2013 г. В этом исследовании сравнивалась эффективность ипилимумаба (моноклональное антитело к рецептору CTLA-4, блокирующему активацию цитотоксических Т-лимфоцитов при взаимодействии с опухолевой клеткой) в комбинации с паклитакселом и карбоплатином с плацебо, паклитакселом и карбоплатином у больных диссеминированным МРЛ [17]. При этом изучалась эффективность двух режимов с ипилимумабом, введение которого начиналось с 1-м или 3-м курсом химиотерапии. Оказалось, что иммуноопосредованная ВБП в группе ипилимумаба, вводимого с 3-м курсом химиотерапии, была достоверно выше таковой в контрольной группе – 6,4 мес. против 5,3 мес. (ОР 0,64,  $p = 0,03$ ), но прирост в общей выживаемости хотя и был значительным, но не достиг статистической достоверности – 12,9 мес. в группе ипилимумаба с химиотерапией и 9,9 мес. в группе химиотерапии. Результаты данного исследования способствовали продолжению изучения эффективности ипилимумаба при распространенном МРЛ в рамках 3-й фазы в исследовании CA184-156. Целью данного исследования являлась оценка эффективности и переносимости ипилимумаба в комбинации с этопозидом и препаратами платины (цисплатин или карбоплатин) в сравнении с плацебо в комбинации с этопозидом и препаратами платины у больных диссеминированным МРЛ. В исследовании CA184-156 медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,6 мес. (95% ДИ 4,5–5) в группе «химиотерапия + ипилимумаб» и 4,4 мес. (95% ДИ 4,4–4,6) в группе «химиотерапия + плацебо» [18]. Медиана общей выживаемости составила 11 мес. (95% ДИ 10,5–11,3) в группе «химиотерапия + ипилимумаб» и 10,9 мес. (95% ДИ 10–11,5) в группе «химиотерапия + плацебо». Различия статистически не достоверны. Таким образом, исследование оказалось негативным. Но изучение ипилимумаба продолжилось в комбинации с ниволумабом (моноклональное антитело к рецептору PD-1, препятствующему развитию иммунного ответа в результате активации цитотоксических Т-лимфоцитов) в качестве поддерживающей терапии после 4 курсов химиотерапии этопозидом в комбинации с препаратами плати-

ны в рамках исследования CA 209-451. К сожалению, результаты и этого исследования оказались негативными. На них мог повлиять дизайн исследования: дело в том, что иммунотерапия начиналась после окончания химиотерапии, что могло сказаться на эффективности лечения.

Также интересными представляются результаты исследования CheckMate 032 (табл.). Это многоцентровое открытое исследование I/II фазы, где оценивалась эффективность и переносимость ниволумаба в монотерапии (в дозе 3 мг/кг) и ниволумаба в комбинации с ипилимумабом в различных дозовых режимах (1 + 3 и 3 + 1 мг/кг соответственно) у больных распространенным МРЛ с прогрессированием после не менее одной платиносодержащей химиотерапии. При этом ипилимумаб вводился 4 раза с интервалом в 4 недели, ниволумаб – каждые 2 недели сначала вместе с ипилимумабом, а в дальнейшем в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования болезни. В группе монотерапии ниволумабом объективный эффект составил лишь 10% (10/98), в группах комбинированной терапии эффективность была выше в 2 раза – в группе «ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг» объективный эффект составил 23% (14/61), а в группе «ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг» объективный эффект составил 19% (10/54). Медиана ВБП составила 1,4, 2,6 и 1,4 мес. соответственно. При этом эффект был стойким. Так, в группе монотерапии ниволумабом медиана длительности эффекта составила 14,2 мес., а в группе «ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг» – 17,9 мес. [19]. Что касается переносимости, то нежелательные явления 3-й и более степени зарегистрированы у 30% (18/61) больных в группе «ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг», у 19% (10/54) – в группе «ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг» и у 13% (13/98) в группе монотерапии ниволумабом. В этом исследовании была попытка определить предиктор эффективности иммунотерапии, в частности в 69% опухолевых образцах был определен PD-L1-статус и в 51% – мутационная нагрузка. Оказалось, что положительный PD-L1-статус ( $\geq 1\%$ ) выявлен лишь у 17% больных, при этом он не коррелировал с эффективностью иммунотерапии. Напротив, высокая мутационная нагрузка коррелировала с эффективностью иммунотерапии и в большей степени в отношении комбинированной терапии (ипилимумаб + ниволумаб) [20]. На основании данных исследования CheckMate 032, где были продемонстрированы стойкие эффекты иммунотерапии с приемлемым уровнем токсичности, ниволумаб в монотерапии или в комбинации с ипилимумабом был внесен в рекомендации NCCN у больных рецидивным МРЛ, получивших не менее одной платиносодержащей химиотерапии. В 2018 г. ниволумаб был одобрен для применения и в России в качестве третьей линии терапии больных диссеминированным МРЛ. К сожалению, в исследовании CheckMate 331, где оценивалась эффективность ниволумаба в качестве второй линии терапии больных диссеминированным МРЛ в сравнении с топотеканом или амрубицином (для Японии), не получено достоверного увеличения общей выживаемости. Еще одним возможным местом применения ниво-

лумаба и ипилимумаба является поддерживающая иммунотерапия у больных локализованным МРЛ без прогрессирования после завершения химиолучевой терапии. В данное время оценивается возможность применения этих препаратов в исследовании 2-й фазы STIMULI [21].

Другим известным ингибитором PD-1-рецептора является пембролизумаб. Несмотря на одинаковый с ниволумабом механизм действия, эффективность этих препаратов различается. В частности, пембролизумаб оказался эффективен в первую линию лечения НМРЛ в комбинации с химиотерапией в отличие от ниволумаба, исследования с которым оказались негативными у данной категории больных. Пембролизумаб в данное время активно изучается при МРЛ. Предпосылкой к его активному изучению стало исследование 16-фазы Keynote 028 [22]. В это исследование включались больные рефрактерным МРЛ с положительным статусом PD-L1 –  $\geq 1$  на мембранах опухолевых клеток, ассоциированных иммунных клетках или в строме. Основным оцениваемым параметром в этом исследовании был объективный эффект. Оценка PD-L1-статуса была проведена у 145 больных МРЛ и оказалась положительной у 46 больных (31,7%). Лечение пембролизумабом получили 24 пациента в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели до прогрессирования болезни. При этом 87,5% пациентов, включенных в исследование, ранее получили не менее двух линий химиотерапии, т. е. являлись прогностически крайне неблагоприятной когортой больных. Объективный эффект составил 33%, медиана времени до наступления эффекта составила 2 мес., а медиана длительности эффекта – 19,4 мес., что принципиально отличает иммунотерапию от химиотерапии у данной категории больных, где длительность эффекта от химиотерапии в несколько раз ниже. Несмотря на достаточно высокие показатели объективного эффекта, медиана времени до прогрессирования составила всего 1,9 мес., в то же время медиана общей выживаемости достигла 9,7 мес., что является достаточно высоким показателем для рефрактерного МРЛ. Следует отметить, что достоверных различий в частоте объективного эффекта в зависимости от уровня PD-L1-экспрессии не было.

Интересными представляются результаты исследования Keynote 158 [23], куда включались больные с различными, рефрактерными к стандартному лечению солидными опухолями для оценки ряда биомаркеров как предикторов эффективности пембролизумаба (*табл.*). Данные

из группы больных МРЛ недавно были обработаны. Когорта МРЛ была представлена 107 больными и включала также одного больного с карциноидом и 7 больных с крупноклеточным нейроэндокринным раком легкого. Объективный эффект составил 18,7%. Медиана длительности эффекта не была достигнута – у 73% больных длительность эффекта превысила 12 мес. Медиана времени до прогрессирования в общей группе составила 2 мес., а медиана общей выживаемости – 8,7 мес. Уровень PD-L1 оценивался как процент клеток с положительной экспрессией PD-L1, включая опухолевые клетки, лимфоциты и макрофаги, от общего числа опухолевых клеток, и положительными считались образцы с соотношением  $\geq 1$ . У больных с положительным уровнем PD-L1 (47% больных МРЛ) объективный эффект составил 35,7% в сравнении с 6% при отрицательном PD-L1, соответственно, различались и медиана общей выживаемости (14,9 мес. против 5,9 мес.), и однолетняя выживаемость (66 и 30,7% соответственно). Возможно, эти данные позволяют одобрить пембролизумаб для лечения больных МРЛ с прогрессированием после стандартного лечения.

В данное время оценивается возможность применения пембролизумаба в комбинации с химиотерапией первой линии, а затем в качестве поддерживающей терапии у больных распространенным МРЛ (исследование Keynote 604) [24].

Атезолизумаб – это моноклональное антитело к рецептору PD-L1. Атезолизумаб продемонстрировал активность у больных МРЛ с прогрессированием после проведенной химиотерапии в исследовании Ia-стадии (NCT01375842), включавшем больных с различными солидными опухолями [25]. В это исследование было включено 17 больных распространенным МРЛ, при этом 65% из них получили не менее 3 линий химиотерапии. Объективный эффект в соответствии с критериями RECIST составил 6%, а в соответствии с критериями irRecist (критерии, специально разработанные для иммунотерапии) – 24%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 1,5 мес., а медиана общей выживаемости – 5,9 мес. (*табл.*). Тем не менее в рандомизированном исследовании 2-й фазы IFCT-1603 атезолизумаб не показал эффективности в качестве 2-й линии терапии в сравнении с химиотерапией топотеканом или реиндукцией эпопозида и карбоплатина в зависимости от показаний [26]. Медиана выживаемости без прогрессирования составила

- **Таблица.** Эффективность ингибиторов PD-1/PD-L1 у больных МРЛ в качестве второй и последующих линий терапии
- **Table.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in SCLC patients as the second and subsequent therapy lines

	Объективный эффект	Медиана выживаемости без прогрессирования	Медиана общей выживаемости
Ниволумаб (CheckMate 032)	10%	1,4 мес.	4,4 мес.
Ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг (CheckMate 032)	23%	2,6 мес.	7,7 мес.
Ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг (CheckMate 032)	19%	1,4 мес.	6 мес.
Пембролизумаб (Keynote 158)	19%	2 мес.	8,7 мес.
Атезолизумаб (NCT01375842)	6%	1,5 мес.	5,9 мес.

1,4 мес. в группе атезолизумаба и 4,2 мес. в группе химиотерапии, причем различия были статистически достоверными ( $p = 0,004$ ).

В таблице наглядно представлены данные об эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета у больных МРЛ в качестве второй и последующих линий терапии.

Следующим шагом в оценке эффективности атезолизумаба при распространенном МРЛ стало его изучение в комбинации с химиотерапией у больных, ранее не получавших лечение. В рандомизированное двойное слепое исследование I/III фазы IMpower133 было включено 403 пациента с распространенным МРЛ, ранее не получавших химиотерапии. Одна группа получала лечение по схеме «этопозид + карбоплатин + плацебо», другая – «этопозид + карбоплатин + атезолизумаб». Атезолизумаб вводился в 1200 мг внутривенно каждые 3 недели сначала вместе с каждым курсом химиотерапии, затем в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования. И уже при первом промежуточном анализе было получено достоверное увеличение как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости [27]. После медианы наблюдения в 13,9 мес. медиана общей выживаемости в группе атезолизумаба составила 12,3 мес. (95% ДИ 10,8–15,9), а в группе плацебо – 10,3 мес. (95% ДИ 9,3–11,3;  $p = 0,0069$ ) (рис.).

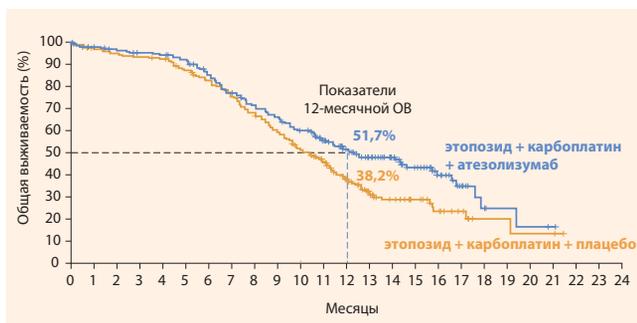
Что касается медианы выживаемости без прогрессирования, то она составила 5,2 мес. (95% ДИ 4,4–5,6) в группе атезолизумаба и 4,3 мес. (95% ДИ 4,2–4,5) в группе плацебо,  $p = 0,017$ . В группе атезолизумаба отмечен достоверный прирост одногодичной ВБП, которая в два раза превысила таковую в группе плацебо – 12,6% против 5,4%.

Частота объективных ответов в группах атезолизумаба и плацебо в целом была сопоставима: 60,2 vs 64,4%, однако доля продолжающихся ответов была значительно выше в группе атезолизумаба 14,9% против 5,4% при медиане длительности наблюдения 13,9 мес.

Экспрессия PD-L1 и его корреляция с эффектом в этом исследовании не определялись с учетом ранее

● **Рисунок.** Общая выживаемость больных диссеминированным МРЛ в группе «этопозид + карбоплатин + плацебо» и «этопозид + карбоплатин + атезолизумаб»

● **Figure.** Total survival rate of patients with disseminated SCLC in the group «etoposide + carboplatin + placebo» and «etoposide + carboplatin + atezolizumab»



полученных негативных данных в исследованиях 1-й и 2-й фазы. Но была изучена мутационная нагрузка в опухоли, величина которой не коррелировала с эффективностью атезолизумаба. При анализе в подгруппах атезолизумаба в комбинации с химиотерапией продемонстрировал достоверное преимущество в общей выживаемости над химиотерапией независимо от пола, возраста ( $\geq 65$  или  $< 65$  лет), состояния ECOG (0 или 1) и наличия метастазов в печени.

Только у больных с метастатическим поражением головного мозга атезолизумаб не дал достоверного прироста в общей выживаемости, хотя в исследование включались больные, получившие лечение по поводу метастазов в головном мозге (облучение всего головного мозга или стереотаксическая лучевая терапия).

Токсичность терапии не отличалась от известной для химиотерапии и атезолизумаба. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й ст. были нейтропения (23%), анемия (14%), нейтропения (14%) и тромбоцитопения (10%). Иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 40% больных в группе атезолизумаба и у 25% больных в группе плацебо. Наиболее частыми иммуноопосредованными нежелательными явлениями были сыпь (19%), гипотиреозидизм (13%) и гепатит (7%). Таким образом, IMpower133 – это первое исследование 3-й фазы за последние три десятилетия, показавшее достоверное увеличение общей выживаемости у больных диссеминированным МРЛ. Комбинация этопозид, карбоплатин и атезолизумаба – это новый стандарт первой линии терапии распространенного МРЛ. Данная схема лечения недавно официально разрешена для применения и в России.

Другим известным ингибитором PD-L1 является дурвалумаб, который изучается при МРЛ как в монотерапии, так и в комбинации с антиCTLA4-антителом тремелимуабом. В исследовании 2-й фазы BALTIC в данное время оценивается эффективность комбинации дурвалумаба с тремелимуабом у больных резистентным или рефрактерным МРЛ после платиносодержащей химиотерапии первой линии. В исследовании 3-й фазы CASPIAN оценивается эффективность дурвалумаба и комбинации дурвалумаба и тремелимуаба совместно с платиносодержащей химиотерапией первой линии у больных распространенным МРЛ [28]. Предварительные результаты этих исследований ожидаются в 2019–2020 гг.

Результаты исследования PACIFIC при немелкоклеточном раке легкого, где после химиолучевой терапии назначался дурвалумаб и было получено трехкратное увеличение ВБП с 5,6 до 16,8 мес., подтолкнули к проведению схожего исследования и при МРЛ, где после химиолучевой терапии оценивается эффективность поддерживающей терапии дурвалумабом или комбинацией дурвалумаба с тремелимуабом.

Перспективным и научно обоснованным является комбинированное применение ингибиторов PD-1/PD-L1 и PARP. Высокая мутационная нагрузка и нестабильность генома предполагают эффективность ингибиторов PARP при МРЛ, однако ингибирование PARP активирует экс-

прессию PD-L1 и, следовательно, усиливает ассоциированную с опухолью иммуносупрессию [29]. В данное время проводится несколько исследований по комбинированному применению ингибиторов PD-1/PD-L1 и PARP, в частности изучается комбинация дурвалумаба с олапарибом и пембролизумаба с олапарибом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРЛ является опухолью с большим иммуногенным потенциалом вследствие высокой частоты соматических мутаций и в то же время характеризуется крайне иммуносупрессивным фенотипом, что позволяет ускользнуть этой опухоли от иммунного ответа. Именно по этой причине при МРЛ иммунотерапия не дала столь прорывных

результатов, как при НМРЛ. Тем не менее достоверная эффективность атезолизумаба в комбинации с химиотерапией 1-й линии является уникальным достижением в улучшении результатов лечения больных МРЛ. Ожидаются результаты схожего исследования с пембролизумабом, что, возможно, расширит арсенал иммунных препаратов при МРЛ. Что касается второй и последующих линий терапии МРЛ, то следует ждать валидации мутационной нагрузки как предиктора эффективности ниволумаба и ипилимумаба. Следующим этапом развития терапии МРЛ является комбинирование иммунных препаратов с другими противоопухолевыми средствами, такими как ингибиторы PARP, ровалпитузумаба теизрин и др. Открыто новое перспективное направление терапии МРЛ, которое будет совершенствоваться.



Поступила/Received 17.05.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Darnell R.B. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(10):4529–36.
- Maddison P., Newsom-Davis J., Mills K.R., Souhami R.L. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and smallcell lung carcinoma. *Lancet*. 1999;353(9147):117–8.
- Koyama K., Kagamu H., Miura S., Hiura T., Miyabayashi T., Itoh R., et al. Reciprocal CD41 T-cell balance of effector CD62Llow CD41 and CD62LhighCD251 CD41 regulatory T cells in small cell lung cancer reflects disease stage. *Clin Cancer Res*. 2008;14(21):6770–9.
- Young M.R. Th17 Cells in Protection from Tumor or Promotion of Tumor Progression. *J Clin Cell Immunol*. 2016;7(3):431.
- Ishii H., Azuma K., Kawahara A., Yamada K., Imamura Y., Tokito T., et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(3):426–30.
- Peifer M., Fernández-Cuesta L., Sos M.L., George J., Seidel D., Kasper L.H., et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet*. 2012;44:1104. <https://doi.org/10.1038/ng.2396>.
- Weiss G.J., Byron S.A., Aldrich J., Sangal A., Barilla H., Kiefer J.A., et al. A prospective pilot study of genome-wide exome and transcriptome profiling in patients with small cell lung cancer progressing after first-line therapy. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179170.
- Hellmann M.D., Callahan M.K., Awad M.M., Calvo E., Ascierto P.A., Atmaca A., et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853.
- Gazdar A.F., Bunn P.A., Minna J.D. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:725.
- Sabari J.K., Lok B.H., Laird J.H., Poirier J.T., Rudin C.M. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:549.
- Yarchoan M., Johnson III B.A., Lutz E.R., Laheru D.A., Jafee E.M. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:209.
- Efremova M., Finotello F., Rieder D., Trajanoski Z. Neoantigens generated by individual mutations and their role in cancer immunity and immunotherapy. *Front Immunol*. 2017.
- Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598–608.
- Doyle A., Martin W.J., Funa K., Gazdar A., Carney D., Martin S.E., et al. Markedly decreased expression of class I histocompatibility antigens, protein, and mRNA in human small-cell lung cancer. *J Exp Med*. 1985;161(5):1135–51.
- He Y., Rozeboom L., Rivard C.J., Ellison K., Dziadziuszko R., Yu H., et al. MHC class II expression in lung cancer. *Lung Cancer*. 2017;112:75–80.
- Schalper K.A., Carvajal-Hausdorf D.E., McLaughlin J.F., Altan M., Chiang A.C., Velcheti V., et al. Objective measurement and significance of PD-L1, B7-H3, B7-H4 and TILs in small cell lung cancer (SCLC). *J Clin Oncol*. 2016;34(15\_suppl):8566.
- Reck M., Bondarenko I., Luft A., et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann Oncol*. 2013 Jan;24(1):75–83.
- Von Pawel J., Kim S.-W., Spigel D.R., et al. CA184-156: Randomized, multicenter, double-blind, phase III trial comparing the efficacy of ipilimumab (Ipi) plus etoposide/platinum (EP) versus placebo plus EP in patients (Pts) with newly diagnosed extensive-stage disease small cell lung cancer (ED-SCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15\_suppl).
- Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J., Ott P.A., Taylor M., Eder J.P., et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):883–95.
- Hellmann M.D., Callahan M.K., Awad M.M., Calvo E., Ascierto P.A., Atmaca A., et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853.
- De Ruyscher D., Pujol J.L., Popat S., Reck M., Le Pechoux C., Liston A., et al. STIMULI: a randomized open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after standard of care chemoradiotherapy conducted by ETOP and IFCT. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl\_6):1430TIP-TIP.
- Ott P.A., Elez E., Hirt S., Kim D.W., Morosky A., Saraf S., et al. Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3823–9.
- Chung H.C., Lopez-Martin J.A., Kao S.C.-H., Miller W.H., Ros W., Gao B., et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol*. 2018;36(15\_suppl):8506.
- Rudin C.M., Shen L., Pietanza M.C. KEYNOTE-604: Phase 3 trial of pembrolizumab plus etoposide/platinum (EP) for first-line treatment of extensive stage small-cell lung cancer (ES-SCLC). *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_5):mdx386.008.
- Sequist L.V., Chiang A., Gilbert J., Gordon M., Conkling P.R., Thompson D., et al. Clinical activity, safety and predictive biomarkers results from a phase Ia atezolizumab (atezo) trial in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). *Ann Oncol*. 2016;27(suppl\_6):1425PD-PD.
- Pujol J.L., Greillier L., Audigier Valette C., Morosibilot D., Uwer L., Hureau J., et al. A randomized non-comparative phase II study of anti-PD-L1 atezolizumab or chemotherapy as second-line therapy in patients with small cell lung cancer: results from the IFCT-1603 trial. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 8):16640.
- Horn L., Mansfield A.S., Szczesna A., Havel L., Krzakowski M., Hochmair M.J., et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220–9.
- Paz-Ares L., Jiang H., Huang Y., Dennis P. CASPIAN: phase 3 study of first-line durvalumab + tremelimumab + platinum-based chemotherapy vs chemotherapy alone in ED-SCLC. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):S2398
- Jiao S., Xia W., Yamaguchi H., Wei Y., Chen M.K., Hsu J.M., et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3711–20.