

Адьювантная иммунотерапия операбельного немелкоклеточного рака легкого: достижения и перспективы лечения

Е.С. Денисова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>, denielena95@yandex.ru

К.К. Лактионов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

М.С. Ардзинба^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

Е.В. Реутова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, ereutova@rambler.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Рак легкого является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей с самой высокой смертностью, при этом около 85% случаев заболевания приходится на немелкоклеточный рак легкого. На сегодняшний день адьювантная химиотерапия на основе препаратов платины остается стандартом лечения пациентов с радикально прооперированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) II или III стадий. Однако у большей части пациентов по-прежнему имеется риск развития рецидива рака легкого даже после полной резекции опухоли. Именно поэтому существует необходимость в поиске новых методов лечения ранних стадий НМРЛ, что позволит свести к минимуму вероятность прогрессирования и улучшить выживаемость у потенциально излечиваемой группы пациентов. Уже сегодня клинические исследования начинают продвигать лечение немелкоклеточного рака легкого на ранних стадиях за рамки стандартной цитотоксической химиотерапии. Иммунотерапия, представленная ингибиторами иммунных контрольных точек, изучается во все большем количестве клинических исследований у пациентов с операбельным НМРЛ на ранних стадиях, постепенно обогащая уже существующие методы лечения. При этом некоторые вопросы, касающиеся адьювантной иммунотерапии, предстоит изучить: выбор препарата, применение монотерапии или комбинированных схем лечения. В этом обзоре рассматривается прогресс исследований, направленных на совершенствование адьювантной терапии благодаря включению ингибиторов иммунных контрольных точек в лечение ранних стадий операбельного немелкоклеточного рака легкого. Адьювантная иммунотерапия может улучшить безрецидивную выживаемость у отдельных пациентов с операбельным раком легкого, а текущие или планируемые исследования с использованием биомаркеров и иммунотерапии могут также в конечном счете привести к улучшению и общей выживаемости данной группы пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адьювантная терапия, иммунотерапия, атезолизумаб, ранняя стадия НМРЛ, ингибиторы контрольных точек, клинические исследования

Для цитирования: Денисова Е.С., Лактионов К.К., Ардзинба М.С., Реутова Е.В. Адьювантная иммунотерапия операбельного немелкоклеточного рака легкого: достижения и перспективы лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(9):14–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-14-20>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adjuvant immunotherapy of operable non-small cell lung cancer: achievements and treatment prospects

Elena S. Denisova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>, denielena95@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Merab A. Ardzinba^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

Elena V. Reutova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, ereutova@rambler.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Lung cancer is one of the most common malignant tumors with the highest mortality, with about 85% of cases of the disease being non-small cell lung cancer. To date, adjuvant chemotherapy based on platinum preparations remains the standard of treatment for patients with radically operated stage II or III non-small cell lung cancer. However, a large proportion of patients still have a risk of developing a recurrence of lung cancer even after complete resection of the tumor. That is why there is a need to search for new methods of treatment of early stages of NSCLC, which will minimize the likelihood of postoperative relapses and improve survival in a potentially curable group of patients. Already today, clinical trials are beginning to advance the treat-

ment of non-small cell lung cancer in the early stages beyond the standard cytotoxic chemotherapy. Immunotherapy, represented by immune checkpoint inhibitors, is being investigated in an increasing number of clinical trials in patients with operable NSCLC at early stages, gradually enriching existing treatment methods. At the same time, some issues related to adjuvant immunotherapy have yet to be considered. The choice of the drug, the use of monotherapy or combined treatment regimens remain unclear. This review examines the progress of research aimed at improving adjuvant therapy through the inclusion of immune checkpoint inhibitors in the treatment of early stages of resectable non-small cell lung cancer. Adjuvant immunotherapy can improve relapse-free survival in individual patients with resectable lung cancer, and current or planned studies using biomarkers and immunotherapy may also ultimately lead to an improvement in the overall survival of this group of patients.

Keywords: non-small cell lung cancer, adjuvant therapy, immunotherapy, atezolizumab, early stage NSCLC, checkpoint inhibitors, clinical trials

For citation: Denisova E.S., Laktionov K.L., Ardzinba M.A., Reutova E.V. Comorbid patient with arterial hypertension: difficulties in diagnosis and treatment. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(9):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-6-9-14-20>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является одной из самых распространенных злокачественных опухолей и ведущей причиной смерти среди онкологических заболеваний (18,0% от общего числа смертей от рака) [1]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенным подтипом рака легкого, на долю которого приходится до 85% новых диагнозов [2]. При этом у большинства пациентов с НМРЛ заболевание диагностируется на IV стадии [3]. Радикальная операция на сегодняшний день остается «золотым стандартом» лечения немелкоклеточного рака легкого на ранних стадиях. Таким образом, только около 20–25% пациентов с НМРЛ являются кандидатами на хирургическое лечение [4]. Однако многие пациенты подвергаются риску рецидива рака легкого даже после полной резекции (25–70%) из-за наличия предоперационных микрометастазов, что влияет на общую выживаемость (ОВ) [5]. Так, 5-летняя выживаемость у пациентов с НМРЛ после хирургического лечения составляет более 70% у пациентов с I стадией и менее 30% у пациентов со стадией IIIA [6]. Именно поэтому существует необходимость свести к минимуму вероятность прогрессирования после хирургического лечения и в конечном счете улучшить выживаемость у пациентов с НМРЛ.

У пациентов, получавших 3–4 цикла адъювантной химиотерапии, было выявлено статистически значимое улучшение общей выживаемости на 5% [7–11]. Метаанализ LACE охватил 5 крупнейших рандомизированных исследований, в которых оценивалась адъювантная химиотерапия на основе цисплатина. В метаанализ LACE были включены 4 584 пациента, медиана наблюдения составила 5,2 года. Результаты продемонстрировали абсолютное преимущество 3-летней и 5-летней выживаемости в 3,9 и 5,3% после адъювантной химиотерапии на основе цисплатина ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо [10]. В течение многих лет системная химиотерапия, включающая режим на основе платины, была основным методом адъювантного лечения после радикальной операции [12–14]. Метаанализ, включающий в себя 32 рандомизированных исследования (22 адъювантных и 10 неоадъювантных) показал, что

неоадъювантная химиотерапия не отличается от адъювантной по показателям ОВ и ВБП (выживаемость без прогрессирования) [15]. Но, к сожалению, периоперационная химиотерапия достигла плато в повышении эффективности и выживаемости у пациентов с НМРЛ на ранних стадиях. Поскольку преимущества адъювантной и неоадъювантной химиотерапии остаются довольно низкими, необходимо продолжать искать более эффективные методы лечения. Так, исследование ADAURA показало, что среди прооперированных пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадий с активирующими мутациями EGFR безрецидивная выживаемость (БВ) была достоверно выше у пациентов, получавших осимертиниб в адъювантном режиме по сравнению с группой плацебо [16]. В то же время терапия ингибиторами иммунных контрольных точек исследуется во все большем количестве клинических испытаний у пациентов с НМРЛ на ранних стадиях, постепенно укрепляя свои позиции в лечении все большего круга больных. Клинические исследования иммунотерапии в адъювантном лечении после хирургического лечения у пациентов с НМРЛ продолжаются, и некоторые из них уже дают многообещающие результаты.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

В связи с прогрессом, достигнутым в лечении метастатического рака легкого ингибиторами иммунных контрольных точек, растет интерес к применению иммунотерапии у пациентов с НМРЛ на более ранних стадиях заболевания. Первым зарегистрированным клиническим испытанием иммунотерапии в лечении НМРЛ в адъювантном режиме было крупное рандомизированное исследование III фазы иммунотерапевтического препарата, нацеленного на ассоциированный с меланомой антиген-A3 (MAGE-A3), в котором приняли участие 2 312 радикально прооперированных пациентов с НМРЛ IB, II или IIIA стадиями заболевания, получавших после хирургического лечения либо иммунотерапию рекомбинантным MAGE-A3 с иммуностимуляторной смесью AS15 (13 инъекций в/м), либо плацебо [17]. Однако результаты испыта-

ний не продемонстрировали улучшения ни в безрецидивной выживаемости, ни в общей выживаемости в группе пациентов, получавших MAGE-A3, что явилось основанием для прекращения последующего изучения MAGE-A3 у больных НМРЛ. Из того, что известно о микроокружении опухоли, можно предположить, что неэффективность вакцины могла быть связана с тем, что MAGE-A3-направленные лимфоциты, вероятно, не способны проявлять свои свойства по уничтожению опухолевых клеток, потому что они инактивируются взаимодействием контрольных точек в микроокружении опухоли [18].

Основной целью адъювантной терапии является лечение микрометастазов и предотвращение рецидива, что позволяет удалить первичную опухоль как можно раньше. Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек относительно хорошо переносится по сравнению с химиотерапией на основе препаратов платины и к тому же обладает потенциалом для длительного противоопухолевого ответа. В дополнение к улучшенному профилю токсичности иммунотерапии, по сравнению с цитотоксической химиотерапией, имеются доказательства того, что связанные с иммунитетом изменения в микроокружении опухоли могут быть столь же важны при НМРЛ на ранних стадиях, как и при метастатическом заболевании. В одном из исследований оценивалось иммунное микроокружение опухолей аденокарциномы легкого по сравнению с нормальной легочной тканью у 32 пациентов, перенесших оперативное вмешательство на ранней стадии заболевания. Авторы сообщили

о данных, демонстрирующих, что иммуносупрессивное микроокружение развивалось даже на ранних стадиях аденокарциномы с увеличением регуляторных Т-клеток и уменьшением естественных киллеров и дендритных клеток в микроокружении опухоли по сравнению с нормальной тканью легкого. Эти изменения присутствовали у пациентов с I, II, и III стадиями заболевания [19]. Обнаружение иммунотолерантной среды даже на ранних стадиях НМРЛ говорит о необходимости изучения иммунотерапевтических стратегий у пациентов с данным заболеванием.

Многочисленные исследования показали, что хирургическое вмешательство приводит к формированию иммуносупрессивной среды, которая, в свою очередь, может способствовать прогрессированию заболевания [20–23]. В исследованиях на опухолевых моделях мышей было выявлено, что лечение анти-PD-1 терапией восстанавливало послеоперационную дисфункцию CD8+ Т-клеток в результате хирургического стресса [24].

Метаанализ, включающий в себя 15 исследований, показал, что экспрессия PD-L1 предсказывала более короткую выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у больных НМРЛ с хирургическим лечением на ранней стадии, при этом значительная доля пациентов имели III стадию заболевания [25].

В настоящее время проводится несколько исследований II и III фазы, касающихся использования иммунотерапии в качестве адъювантного лечения после полной резекции НМРЛ (табл.). В этих исследованиях адъювант-

● **Таблица.** Текущие исследования адъювантной иммунотерапии при операбельном немелкоклеточном раке легкого

● **Table.** Current studies of adjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer

Название исследования	Фаза исследования	Стадии заболевания	Лекарственный препарат	Первичная конечная точка
NCT04317534	II	I	Пембролизумаб	БВ
NCT03053856	II	III (N2+)	Пембролизумаб	БВ
NCT04625699	II	II–IIIB (за исключением N3)	Дурвалумаб + тремелиумаб	Целесообразность выявления и набора пациентов для адъювантного лечения дурвалумабом + тремелиумабом при выявлении MRD
NCT04585477	II	I–III	Дурвалумаб	Выявление изменения ctDNA после 2 циклов дурвалумаба по сравнению с исходным уровнем у пациентов с MRD+
West Japan Oncology Group 11719L/ADJUST	II	II–IIIA	Атезолизумаб	БВ
ALCHEMIST (NCT04267848)	III	IB–IIIA	Пембролизумаб	БВ
PEARLS (NCT02504372)	III	II–IIIA	Пембролизумаб	БВ и ОБ
NADIM-ADJUVANT (NCT04564157)	III	IB–IIIA	Ниволумаб	БВ
ANVIL (NCT02595944)	III	IB–IIIA	Ниволумаб	БВ и ОБ
CCTG BR31 (NCT02273375)	III	IB–IIIA	Дурвалумаб	БВ
MERMAID-1 (NCT04385368)	III	II–III	Дурвалумаб	БВ у пациентов с MRD+
CANOPY-A (NCT03447769)	III	II–IIIB (T > 5 см, N2)	Канакиумаб	БВ
Impower010 (NCT02486718)	III	IB (T ≥ 4 см) – IIIA	Атезолизумаб	БВ

БВ - безрецидивная выживаемость; ОБ - общая выживаемость.

ная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек назначается на срок до 1 года, и обычно оцениваемой первичной конечной точкой является безрецидивная выживаемость, при этом почти все испытания также включают адъювантную химиотерапию [26].

ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ

В исследованиях II фазы изучается влияние иммунотерапии при НМРЛ в адъювантном режиме на разных стадиях заболевания. Так, в рандомизированном исследовании NCT04317534 изучается применение пембролизумаба в сравнении с наблюдением после радикальной операции у пациентов с немелкоклеточным раком легкого I стадии с первичной опухолью от 1 до 4 см. Пациенты в экспериментальной группе получают пембролизумаб в дозе 400 мг каждые 6 нед. в течение 9 циклов. Конечной точкой исследования является безрецидивная выживаемость (временные рамки до 3 лет с момента рандомизации) [27].

NCT03053856 – еще одно исследование II фазы, исследующее пембролизумаб, где пациенты при N2-положительном немелкоклеточном раке легкого получают неoadъювантную сопутствующую химиолучевую терапию до операции, а затем – пембролизумаб в течение 24 мес. после хирургического лечения [28].

NCT04625699 – это исследование II фазы, в котором больные НМРЛ после радикальной операции по завершению стандартного адъювантного лечения проходят тестирование на выявление циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA). Пациенты с обнаруженной ctDNA и отсутствием признаков рецидива будут включены в исследование и будут получать дурвалумаб каждые 4 нед. в течение 4 циклов и тремелимуамб в циклах 1 и 3 с сопутствующим количественным определением ctDNA в плазме. Первичной конечной точкой является оценка целесообразности выявления и набора пациентов для адъювантного лечения дурвалумабом и тремелимуамбом при выявлении минимальной остаточной болезни (MRD) после хирургического лечения и стандартного лекарственного лечения НМРЛ II–IIIB стадии [29].

В исследовании II фазы NCT04585477 дурвалумаб изучается в качестве адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ на ранних стадиях (I–III) с минимальной остаточной болезнью (MRD). Основной целью этого исследования является выявление изменения циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) после 2 циклов дурвалумаба по сравнению с исходным уровнем у пациентов с MRD+. При отсутствии прогрессирования или непереносимой токсичности после 2 циклов пациенты продолжают прием дурвалумаба до 1 года (около 10 дополнительных циклов) [30].

Еще одним исследованием II фазы является West Japan Oncology Group 11719L/ADJUST, изучающее атезолизумаб в сочетании с цисплатином и винорелбином в качестве адъювантной терапии радикально прооперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого II–IIIA стадии с мутацией EGFR. Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) являются стандартным методом лечения метастатического немелкокле-

точного рака легкого (НМРЛ) с мутацией EGFR [31]. Однако предыдущие данные свидетельствуют о том, что данный метод лечения обладает ограниченным потенциалом в качестве адъювантной терапии. Продолжающиеся клинические испытания ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве адъювантной терапии позволяют включать пациентов с мутацией EGFR, однако данное исследование может предоставить самые ранние клинические данные об эффективности платиносодержащей химиотерапии в комбинации с атезолизумабом у определенной популяции пациентов. Основной конечной точкой исследования является показатель безрецидивной выживаемости через 2 года [32].

ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ

В исследовании III фазы ALCHEMIST (NCT04267848) оценивается эффективность добавления пембролизумаба к стандартной химиотерапии по сравнению с химиотерапией у радикально прооперированных пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадии. Пациенты получают 17 циклов пембролизумаба при отсутствии прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [33].

В рандомизированном исследовании III фазы PEARLS (NCT02504372) пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 нед. в течение 18 циклов сравнивается с плацебо у пациентов с НМРЛ IB (T ≥ 4 см) II–IIIA стадии после радикального хирургического лечения с адъювантной химиотерапией или без нее, предполагаемый размер выборки 903 пациента. Безрецидивная выживаемость и общая выживаемость для всей популяции и для пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (≥50%) являются основными конечными точками [34].

Исследование NADIM-ADJUVANT (NCT04564157) – это открытое рандомизированное двухэтапное многоцентровое клиническое исследование III фазы, которое направлено на оценку безопасности и эффективности иммунотерапии в адъювантном режиме у радикально прооперированных пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадии. Пациенты в экспериментальной группе получают ниволумаб в дозе 360 мг с платиносодержащей химиотерапией в течение 4 циклов каждый 21 день. Поддерживающее адъювантное лечение включает 6 циклов ниволумаба в дозе 480 мг каждые 4 нед. Пациенты, рандомизированные в контрольную группу, получают только химиотерапию. Основной целью является оценка безрецидивной выживаемости [35]. Также продолжается исследование ANVIL, оценивающее эффективность ниволумаба в адъювантном режиме у пациентов с НМРЛ стадии IB–IIIA, перенесших операцию и химиотерапию (NCT02595944). Основными конечными точками являются безрецидивная и общая выживаемость [36].

Исследование CCTG BR31 (NCT02273375) – это еще одно проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы, в котором пациенты с НМРЛ IB (T ≥ 4 см) II или IIIA стадии после радикальной операции и завершения стандартной адъювантной химиотерапии получали дурвалумаб в течение 1 года по сравнению с плацебо.

Конечной точкой исследования является безрецидивная выживаемость у пациентов с НМРЛ, у которых с PD-L1 экспрессией $\geq 25\%$, и у пациентов без общих активирующих мутаций EGFR или перестроек гена *ALK* [37].

Выявление минимальной остаточной болезни (MRD) путем выявления циркулирующей опухолевой ДНК после операции может предсказать ранний рецидив заболевания. MERMAID-1 (NCT04385368) – это плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование III фазы для определения эффективности дурвалумаба в сочетании с химиотерапией в адъювантном режиме при радикально прооперированном немелкоклеточном раке легкого II–III стадии и оценки преимущества адъювантной терапии у пациентов со статусом MRD+. Статус MRD будет определяться с помощью анализа циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) в образцах плазмы, собранных через 3–4 нед. после операции, и на основе персонализированных панелей, состоящих из ≤ 50 вариантов ДНК, специфичных для опухоли и созданных путем анализа последовательности всего экзона удаленной опухолевой ткани пациента. В условиях адъювантной терапии, т. е. после полной резекции опухоли, этот режим может обеспечить дополнительное преимущество безрецидивной выживаемости по сравнению с одной только химиотерапией. Оценка MRD может способствовать более ранней, более селективной адъювантной терапии для пациентов с MRD+, позволяя интенсифицировать лечение этого потенциально биологически отличного заболевания, сводя к минимуму чрезмерное лечение пациентов с MRD– [38].

Сверхэкспрессия интерлейкина-1 β (IL-1 β) была описана в солидных опухолях, включая рак легкого. IL-1 β может способствовать ангиогенезу, инвазивности опухоли и индуцировать иммуносупрессию, связанную с опухолью, посредством накопления миелоидных супрессорных клеток (MDSC) в опухолях. Доклинические данные показали, что ингибирование IL-1 β стабильно уменьшает рост опухоли, ограничивая воспаление и индуцируя созревание миелоидных супрессорных клеток в макрофаги M1. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы CANOPY-A (NCT03447769) изучается эффективность и безопасность канакинумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ II–IIIA и IIIB (T > 5 см, N2) стадии после радикального хирургического вмешательства, которые прошли стандартное адъювантное лечение, включая химиотерапию на основе препаратов платины и лучевую терапию на область средостения (при необходимости) [39]. Основной конечной точкой является оценка безрецидивной выживаемости. Канакинумаб представляет собой моноклональное антитело человека с высоким сродством и специфичностью к IL-1 β . Недавно было обнаружено, что канакинумаб был связан со значительным и дозозависимым снижением заболеваемости и смертности от рака легкого на основе исследования CANTOS [40].

Impower010 (NCT02486718) является ключевым рандомизированным исследованием III фазы, оценивающим безопасность и эффективность атезолизумаба в условиях адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ

стадии IB (T \geq 4 см) – IIIA, перенесших радикальную операцию. Все пациенты после хирургического лечения получали до 4 циклов адъювантной химиотерапии на основе цисплатина. В исследовании было рандомизировано более 1005 пациентов с соотношением 1:1 для получения до 16 циклов атезолизумаба или оптимальной поддерживающей терапии (BSC, best supportive care) [41]. Новые данные этого исследования были представлены на ASCO 2021 [42]. Первичная конечная точка, которой является безрецидивная выживаемость, была протестирована иерархически в 3 популяциях: БВ в популяции с PD-L1 экспрессией TC $\geq 1\%$ (стадии II – IIIA), затем БВ во всей рандомизированной популяции (стадии II–IIIA) и, наконец, БВ в популяции по назначенному лечению (ITT, intention-to-treat) (IB–IIIA стадии). Исследование достигло своей основной конечной точки безрецидивной выживаемости при промежуточном анализе. Атезолизумаб показал статистически значимое улучшение БВ в качестве адъювантной терапии по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией (BSC) у больных НМРЛ стадии II–IIIA после радикального хирургического лечения. Разница в безрецидивной выживаемости была особенно выражена в популяции с положительной экспрессией PD-L1 ($\geq 1\%$). В этой подгруппе пациентов через 24 мес. БВ составила 74,6% при применении атезолизумаба по сравнению с 61% в группе с оптимальной поддерживающей терапией после химиотерапии.

Во всей популяции II–III стадий медиана БВ составила 42,3 мес. у пациентов, получавших атезолизумаб против 35,3 мес. у пациентов, получавших оптимальную поддерживающую терапию BSC (отношение рисков (OR) = 0,79), а в популяции ITT (IB–IIIA стадии) медиана БВ не была достигнута в группе пациентов, получавших атезолизумаб, при этом медиана БВ у пациентов, получавших оптимальную поддерживающую терапию составила 37,2 мес. (OR = 0,81). Следует также отметить, что пациенты с PD-L1 экспрессией $\geq 50\%$ имели преимущество с точки зрения БВ (OR = 0,43). По данным исследования атезолизумаб в качестве адъювантной терапии НМРЛ снижает риск рецидива заболевания на 34% у пациентов с положительной PD-L1 экспрессией по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией.

15 октября 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило атезолизумаб в качестве адъювантного лечения после радикальной операции и химиотерапии на основе платины для пациентов с немелкоклеточным раком легкого с положительной экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$. Таким образом, на сегодняшний день атезолизумаб является единственным препаратом среди ингибиторов иммунных контрольных точек, одобренным для лечения пациентов с НМРЛ в адъювантном режиме. Исследование Impower010 будет продолжено с запланированным анализом общей выживаемости, но уже сегодня наблюдается тенденция к улучшению ОВ у пациентов с НМРЛ стадии II–IIIA при применении атезолизумаба в популяции с положительной PD-L1 экспрессией $\geq 1\%$ [42].

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день адьювантное лечение у радикально прооперированных пациентов с НМРЛ в основном включает химиотерапию на основе платины, однако нельзя отрицать необходимость новых методов лечения, предотвращающих рецидив НМРЛ на ранних стадиях. Исследования, проводимые в настоящее время, направлены на оценку наиболее безопасных и эффективных подходов к комплексному лечению пациентов с ранними стадиями НМРЛ. Промежуточные результаты исследований II фазы, как правило, выглядят благоприятно. Ранние результаты исследований применения ингибиторов контрольных точек в адьювантном режиме показывают многообещающие клинические результаты и открывают возможности для научного анализа противоопухолевого иммунного ответа. Исследования фазы II предполагают безопасность и целесообразность применения иммунотерапии в сочетании с химиотерапией или без нее с приемлемой токсичностью.

Исследования биомаркеров, предсказывающих рецидив заболевания будут способствовать улучшению лечения пациентов с ранними стадиями НМРЛ. Результаты исследований III фазы с конечными точками выживаемости также могут существенно изменить стратегию лечения пациентов с операбельным НМРЛ. Однако у адьювантной иммунотерапии имеются и потенциальные недостатки,

например, недостаточность оставшихся опухолевых клеток после полной резекции новообразования, что означает меньшее количество опухолевых антигенов, продуцируемых раковыми клетками для активации иммунной системы. Кроме того, после медиастинальной лимфодиссекции, являющейся частью хирургического лечения, функция анатомических вариантов лимфооттока будет нарушена. К тому же поскольку в условиях адьювантной терапии нет ранних суррогатных конечных точек, потребуется время, прежде чем результаты общей выживаемости смогут доказать пользу адьювантной иммунотерапии [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения, полученные за последние несколько лет, остаются значительные области для исследований по следующим направлениям: выбор оптимальных адьювантных схем, отбор пациентов и определение сроков начала лечения после операции. При этом на основании текущих клинических исследований с большей долей вероятности можно утверждать, что в ближайшем будущем иммунотерапия займет значимое место в лечении операбельного НМРЛ.



Поступила / Received 22.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 08.04.2022

Принята в печать / Accepted 13.04.2022

Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Bareschino M.A., Schettino C., Rossi A., Maione P., Sacco P.C., Zeppa R., Gridelli C. Treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2011;3(2):122–133. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2010.12.08>.
- Vansteenkiste J., Wauters E., Reymen B., Ackermann C.J., Peters S., De Ruyscher D. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1244–1253. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz175>.
- de Groot P.M., Wu C.C., Carter B.W., Munden R.F. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(3):220–233. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06>.
- Broderick S.R. Adjuvant and Neoadjuvant Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(2):215–220. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.001>.
- Chmielewska I., Stencel K., Kalinka E., Ramlau R., Krawczyk P. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer-Clinical Trials Experience. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5048. <https://doi.org/10.3390/cancers13205048>.
- Bradbury P., Sivajohanathan D., Chan A., Kulkarni S., Ung Y., Ellis P.M. Postoperative Adjuvant Systemic Therapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(3):259–273.e8. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.07.002>.
- Arriagada R., Bergman B., Dunant A., Le Chevalier T., Pignon J.-P., Vansteenkiste J., International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351–360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031644>.
- Winton T., Livingston R., Johnson D., Rigas J., Johnston M., Butts C. et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589–2597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043623>.
- Pignon J.-P., Tribodet H., Scagliotti G.V., Douillard J.-Y., Shepherd F.A., Stephens R.J. et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–3559. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>.
- Detterbeck F. What to do with "Surprise" No. 2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3(3):289–302. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181630ebd>.
- Douillard J.-Y., Rosell R., De Lena M., Carpagnano F., Ramlau R., González-Larriba J.L. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):719–727. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X).
- Usami N., Yokoi K., Hasegawa Y., Taniguchi H., Shindo J., Yamamoto M. et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CLSG 0503 trial. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(6):583–587. <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0118-x>.
- Zhang L., Ou W., Liu Q., Li N., Liu L., Wang S. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2014;5(1):50–56. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12058>.
- Lim E., Harris G., Patel A., Adachi I., Edmonds L., Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol*. 2009;4(11):1380–1388. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b9eccc>.
- Wu Y.-L., Tsuboi M., He J., John T., Grohe C., Majem M. et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
- Vansteenkiste J.F., Cho B.C., Vanakesa T., De Pas T., Zielinski M., Kim M.S. et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):822–835. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00099-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00099-1).
- Vansteenkiste J., Zielinski M., Linder A., Dahabreh J., Gonzalez E.E., Malinowski W. et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2396–2403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.7103>.
- Shakhar G., Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against post-operative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol*. 2003;10(8):972–992. <https://doi.org/10.1245/aso.2003.02.007>.
- Espí A., Arenas J., García-Granero E., Martí E., Lledó S. Relationship of curative surgery on natural killer cell activity in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(4):429–434. <https://doi.org/10.1007/BF02054059>.

21. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J., Bouchier-Hayes D., Cotter T.G., Redmond H.P. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol.* 2003;4(12):760–768. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(03\)01282-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)01282-8).
22. Tai L.H., de Souza C.T., Bélanger S., Ly L., Alkayyal A.A., Zhang J. et al. Preventing postoperative metastatic disease by inhibiting surgery-induced dysfunction in natural killer cells. *Cancer Res.* 2013;73(1):97–107. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1993>.
23. Ananth A.A., Tai L.H., Lansdell C., Alkayyal A.A., Baxter K.E., Angka L. et al. Surgical Stress Abrogates Pre-Existing Protective T Cell Mediated Anti-Tumor Immunity Leading to Postoperative Cancer Recurrence. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0155947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155947>.
24. Sun Z., Mao A., Wang Y., Zhao Y., Chen J., Xu P., Miao C. Treatment with anti-programmed cell death 1 (PD-1) antibody restored postoperative CD8+ T cell dysfunction by surgical stress. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.014>.
25. Shi T., Zhu S., Guo H., Li X., Zhao S., Wang Y. et al. The Impact of Programmed Death-Ligand 1 Expression on the Prognosis of Early Stage Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Literatures. *Front Oncol.* 2021;11:567978. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.567978>.
26. Catania C., Muthusamy B., Spitaleri G., Del Signore E., Pennell N.A. The new era of immune checkpoint inhibition and target therapy in early-stage non-small cell lung cancer. A review of the literature. *Clin Lung Cancer.* 2022;23(2):108–115. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.11.003>.
27. Durm G.A., Furqan M., Feldman L.E., Patel M., Hall R.D., Jalal S.I. et al. A randomized phase II trial of adjuvant pembrolizumab versus observation following curative resection for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) with primary tumors between 1–4 cm: Big Ten Cancer Research Consortium BTRC-LUN18-153. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):TPS8583–TPS8583. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS8583.
28. Ahn M.-J., Park S., Jung H.E., Cho J.H., Sun J.-M., Lee S.-H. et al. Phase II, prospective single-arm study of adjuvant pembrolizumab in N2 positive non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by curative resection: Preliminary results. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):8520–8520. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8520.
29. Mielgo-Rubio X., Montemuiño S., Jiménez U., Luna J., Cardeña A., Mezquita L. et al. Management of Resectable Stage III-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) in the Age of Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(19):4811. <https://doi.org/10.3390/cancers13194811>.
30. Pellini B., Chaudhuri A.A. Circulating Tumor DNA Minimal Residual Disease Detection of Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Curative Intent. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):567–575. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01929>.
31. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
32. Shibaki R., Akamatsu H., Kato T., Nishino K., Okada M., Mitsudomi T. et al. A phase II study of cisplatin plus vinorelbine combined with atezolizumab as adjuvant therapy for completely resected non-small-cell lung cancer with EGFR mutation (West Japan Oncology Group 11719L/ADJUST study). *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:1758835920987647. <https://doi.org/10.1177/1758835920987647>.
33. Kris M.G., Fèvre-Finn C., Kordachet T., Chaff J., Luo J., Tsao A., Swisher S. Making Checkpoint Inhibitors Part of Treatment of Patients With Locally Advanced Lung Cancers: The Time Is Now. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:e159–e170. https://doi.org/10.1200/EDBK_280807.
34. O'Brien M.E.R., Hasan B., Dafni U., Menis J., Peters S., De Waele M. et al. EORTC-ETOP randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab versus placebo for patients with early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) after resection and standard adjuvant chemotherapy: PEARLS (NCT02504372). *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):TPS8571–TPS8571. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS8571.
35. Calvo V., Domine M., Sullivan I., Gonzalez-Larriba J.-L., Ortega A.L., Bernabe R. et al. A phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy versus chemioimmunotherapy for stage IB–IIIA completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) patients nadim-adjuvant: New adjuvant trial of chemotherapy versus. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):TPS8581–TPS8581. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS8581.
36. Chaff J.E., Dahlberg S.E., Khullar O.V., Edelman M.J., Simone C.B., Heymach J. et al. EA5142 adjuvant nivolumab in resected lung cancers (ANVIL). *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):TPS8581–TPS8581. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS8581.
37. Leigh N.B., Laurie S.A., Goss G.D., Hughes B.G.M., Stockler M., Tsao M.S. et al. CCTG BR34: A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab and Tremelimumab With or Without Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):434–445. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.023>.
38. Peters S., Spigel D., Ahn M., Tsuboi M., Chaff J., Harpole D. et al. MERMAID-1: A Phase III Study of Adjuvant Durvalumab plus Chemotherapy in Resected NSCLC Patients with MRD+ Post-Surgery. *J Thorac Oncol.* 2021;16(3):S258–S259. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.376>.
39. Garon E., Ardizoni A., Barlesi F., Cho B.C., De Marchi P., Goto Y. et al. CANOPY-A: A Phase 3 Study of Canakinumab as Adjuvant Therapy in Patients with Surgically Resected NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):S638–S639. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.1346>.
40. Liuzzo G., Ruggio A., Urbinati S. The CANTOS study. *G Ital Cardiol (Rome).* 2018;19(3):137–141. <https://doi.org/10.1714/2883.29070>.
41. Felip E., Altorki N., Zhou C., Csösz T., Vynnychenko I., Goloborodko O. et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344–1357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5).
42. Wakelee H.A., Altorki N.K., Zhou C., Csösz T., Vynnychenko T.O., Goloborodko O. et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):8500–8500. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8500.

Информация об авторах:

Денисова Елена Сергеевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; denielena95@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lkoskos@mail.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; merabii@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ereutova@rambler.ru

Information about the authors:

Elena S. Denisova, Postgraduate Student, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; denielena95@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru

Merab A. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; merabii@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ereutova@rambler.ru