

ЛАКТИОНОВ К. К., САРАНЦЕВА К. А., БРЕДЕР В. В., ОКРУЖНОВА М. А., ПЕРЕГУДОВА М. В.
LAKTIONOV K. K., SARANTSEVA K. A., BREDER V. V., OKRUZHNOVA M. A., PEREGUDOVA M. V.

Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment

Цитирование: LAKTIONOV K. K., SARANTSEVA K. A., BREDER V. V., OKRUZHNOVA M. A., PEREGUDOVA M. V. Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment. *Malignant Tumours* 2016; 3: XX–XX.

DOI: DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

Резюме

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире. При применении стандартной химиотерапии не удалось достигнуть хороших результатов долгосрочной выживаемости у пациентов с метастатическим НМРЛ. При наличии драйверных мутаций назначение таргетной терапии позволяет добиться хорошего ответа и значительного увеличения показателя выживаемости без прогрессирования. Однако только около у 25%-30% пациентов с НМРЛ выявляются эти мутации. Таким образом, для лечения рака легкого актуальна разработка новых подходов терапии. Недавно было показано, что иммуноонкология является эффективным подходом во второй линии терапии НМРЛ. Этот прогресс был достигнут благодаря разработке препаратов ингибиторов рецептора PD-1 и лиганда PD-L1. В этом обзоре мы рассмотрим данные исследований, доступные для этих препаратов в настоящее время.

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer related mortality worldwide. Many patients present with metastatic disease and traditional CT treatment fails to provide long-term benefit for most patients. Patients with driver mutations demonstrate substantially better response rate and progression-free survival when the appropriate targeted agents are used, but only approximately 25%-30% of patients with NSCLC have actionable mutations. Novel treatment options are clearly needed for patients with lung cancer. Immuno-oncology recently has been identified as effective second line therapy of NSCLC. Almost all of this progress has been due to the development of PD-1 and PD-L1 inhibitors. In this review, we explore the data currently available for these agents.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

НМРЛ, иммуноонкология, ингибиторы контрольных точек

KEY WORDS

NSCLC, immunoncology, checkpoint inhibitors

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., руководитель отделения, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lkoskos@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна – аспирант, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Бредер Валерий Владимирович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина

CONTACT INFORMATION

Laktionov Konstantin Konstantinovich – MD, PhD, DSc, chief of department, FGBU (Federal State Budgetary Institution) N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lkoskos@mail.ru

Sarantseva Ksenia Andreevna – post-graduate student, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Breder Valery Vladimirovich – MD, PhD, leading research scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Москва, e-mail: vbreder@yandex.ru

Окружнова Мария Александровна – м.н.с., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: okruzhnovama@mail.ru

Перегудова Марина Валерьевна – м.н.с., ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: m_cherkasova@mail.ru

of the Ministry of Health of the Russian Federation,
e-mail: vbreder@yandex.ru

Okruzhnova Maria Aleksandrovna – associate scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: okruzhnovama@mail.ru

Peregudova Marina Valer'evna – associate scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: m_cherkasova@mail.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НМРЛ

Рак легкого остается одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний в мире и находится на лидирующих позициях по количеству ежегодно выявляемых новых случаев как у мужчин, так и у женщин. Ежегодно вследствие этого заболевания умирает 1,59 миллиона человек, что соответствует более 4350 смертей каждый день. При этом количество умерших от рака легких равняется суммарному количеству умерших от колоректального рака, рака простаты, рака поджелудочной железы и рака молочной железы [1, 2].

В России распространенность рака легкого, бронхов и трахеи выросла за период с 2004 по 2014 гг. с 77,1 до 90,6 случаев на 100 тыс населения [3]. Рак легкого в основном возникает у пожилых людей. Приблизительно 2 из 3 больных раком легкого старше 65 лет; менее 2% всех случаев встречаются у пациентов моложе 45 лет. Средний возраст на момент диагностики составляет около 70 лет [2].

Существенной проблемой является раннее выявление заболевания в связи с бессимптомным течением болезни на ранних стадиях. Большинство случаев ранней диагностики рака легкого являются случайной находкой при обследовании. По данным статистики, в США 56% пациентов на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы, в 22% случаев отмечается регионарное распространение болезни и только в 15% – это локализованный процесс, позволяющий провести оперативное вмешательство [1]. В России, по данным Каприна А. Д., Старинского В. В. от 2014 г., в 70% случаев на момент диагностики пациенты имели III–VI стадию заболевания, а летальность в течение первого года составила – 51,4% [3]. При этом 5-летняя выживаемость является одной из самых низких среди онкологических заболеваний и варьируется на уровне 5%-15% для разных стран [2].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) встречается примерно в 80% случаев и представляет собой морфологически неоднородную группу, включающую в основном пло-

скоклеточный рак (70–75%), аденокарциному (20–25%) и другие редкие формы (менее 10%). Вместе с тем каждая морфологическая форма имеет свои нюансы клинического течения, лечения и прогноза [4].

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ НМРЛ

До настоящего времени существовало 3 основных подхода к терапии НМРЛ: хирургическое вмешательство, лучевая терапия и использование цитостатических/таргетных препаратов.

Хирургическое вмешательство является основным методом лечения больных НМРЛ при I–II стадиях заболевания [5–7]. Радикальную операцию удается выполнить только у 10–20% всех заболевших. Отсутствие метастазов в медиастинальных лимфоузлах (N0–N1) у этих пациентов дает возможность полностью удалить опухоль с достижением хороших отдаленных результатов, а современный уровень развития малоинвазивных технологий позволяет производить подобные операции из торакоскопического доступа [7–9].

Однако хирургическое лечение не показано подавляющему большинству больных с N3, N2 при массивном поражении лимфоузлов средостения, T4, особенно при сочетании с N2, наличии цитологически доказанного плеврита или перикардита. Этим больным изначально следует планировать проведение консервативных методов лечения. Оперативное вмешательство также не может быть выполнено больным при неудовлетворительном общем состоянии, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, даже если стадия болезни теоретически позволяет ее выполнение. В операции может быть отказано потенциально операбельным больным при наличии сопутствующих заболеваний, которые могут осложнить выполнение самой операции, течение послеоперационного периода и стать причиной смерти пациента [10].

При IIIВ–N3 стадии НМРЛ, когда в опухолевый процесс вовлечены как ипси-, так и контралатеральные лимфо-

узлы средостения, хирургическое лечение не является радикальным и не оказывает адекватного лечебного эффекта, вследствие чего данной группе пациентов рекомендуется проводить химиотерапию, лучевую терапию или комбинацию данных методов лечения [11, 12]. Это подтверждается результатами исследования SWOG 8805, в котором 3-летняя выживаемость больных с N3 после проведения индукционной химиолучевой терапии с последующим оперативным вмешательством была равна 26% [13].

Только лучевую терапию обычно проводят больным без отдаленных метастазов, которым не показано хирургическое лечение. 5-летняя выживаемость больных, получавших только лучевую терапию, не превышает 15% [14].

Классической схемой 1 линии химиотерапии распространенного НМРЛ считаются платиносодержащие дуплеты. До внедрения в клиническую практику производных платины, проводившиеся исследования не выявляли преимуществ химиотерапии по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией. Однако невысокая эффективность (медиана общей выживаемости 8–10 мес, 1-годовая выживаемость – 40%), выраженная токсичность и высокие требования к соматическому состоянию пациента при проведении современных схем химиотерапии заставляют искать другие методы лечения, более эффективные в отношении опухоли и с низкой токсичностью. Последующие линии химиотерапии имеют еще более низкую эффективность при накоплении токсических эффектов. При этом от 30% до 50% пациентов не доживают до начала следующей линии терапии [15].

Таргетная терапия позволила улучшить прогноз заболевания и повысить эффективность лечения для пациентов с драйверными мутациями (EGFR, ALK). Однако частота выявления мутаций составляет всего 15%-20% от всего числа заболевших НМРЛ [16].

Таким образом, в истории клинической онкологии существует несколько революционных терапевтических достижений, которые значительно изменили подходы к лечению немелкоклеточного рака легкого. Первым прорывом стало введение двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины в 1996–1999 гг., что позволило значительно увеличить ОБ у пациентов с распространенным НМРЛ. Внедрение препаратов второй линии терапии (доцетаксел, пеметрексед) в 2000-е годы привело к дополнительному увеличению ОБ. А применение таргетных препаратов для пациентов с мутациями EGFR и транслокацией ALK позволило увеличить ОБ до более чем 20 месяцев. Тем не менее сегодня мы находимся в начале новой эры в лечении рака – эры иммуноонкологии [17].

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ НМРЛ

В течение последнего столетия неоднократно предпринимались попытки использования иммунной системы пациента для обнаружения и уничтожения опухолевых клеток. Иммуноterapia прошла за это время долгий путь, полный взлетов и падений. В течение многих десятилетий она использовалась для лечения опухолей, которые, как правило, считаются иммуногенными, такие как меланома и почечно-клеточная карцинома, с применением цитокинов: интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон-альфа (IFN- α) [18].

Применение иммунотерапии для лечения различных злокачественных заболеваний было описано более ста лет назад доктором Уильямом Б. Коли. Он использовал то, что позже стало известно, как «токсин Коли» – вакцина, которая включала в себя *Streptococcus Pyogenes* и *Serratia marcescens*. Позже он заметил, что лучший ответ был достигнут у пациентов с неоперабельной саркомой мягких тканей, где долгосрочные (более 5 лет) ремиссии без признаков заболевания были достигнуты примерно у 50% пациентов [19].

В 1960–1970 гг. Ллойд Олд обнаружил, что экспрессируемые на поверхности злокачественных клеток антигены отличаются от поверхностных антигенов здоровых клеток. Эти так называемые опухоль-ассоциированные антигены используются при разработке противоопухолевых вакцин. Создание вакцины Sipuleucel-T на основе дендритных клеток для лечения метастатического рака предстательной железы (одобрена FDA в 2010 г.) вызвало подъем интереса к иммунотерапии солидных опухолей [20].

Позднее Дж. Эллисон предложил новый подход ингибирования регуляторных молекул на лимфоцитах, открывающий иммунной системе доступ к опухоли. Этот терапевтический подход позволяет поддерживать активность иммунитета путем блокирования точек иммунного контроля с помощью антител, связывающихся с поверхностными рецепторами Т-лимфоцитов, такими как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4), а также рецептор запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1), которые экспрессируются на поверхности Т-клеток и угнетают активность иммунного ответа [20].

Таким образом, понимание взаимодействия опухоли и иммунной системы позволило сделать прогресс в разработке новых иммунотерапевтических препаратов – блокаторов точек иммунного контроля. В последние годы накоплен богатый опыт применения этих препаратов при различных видах опухолей, в частности при НМРЛ (рисунок 1).

Хотя рак легкого, как правило, не считается иммуногенной опухолью, все больше и больше доказательств свидетельствует о том, что иммунные реакции при этой патологии важны. Ретроспективный анализ показал, что иммунные

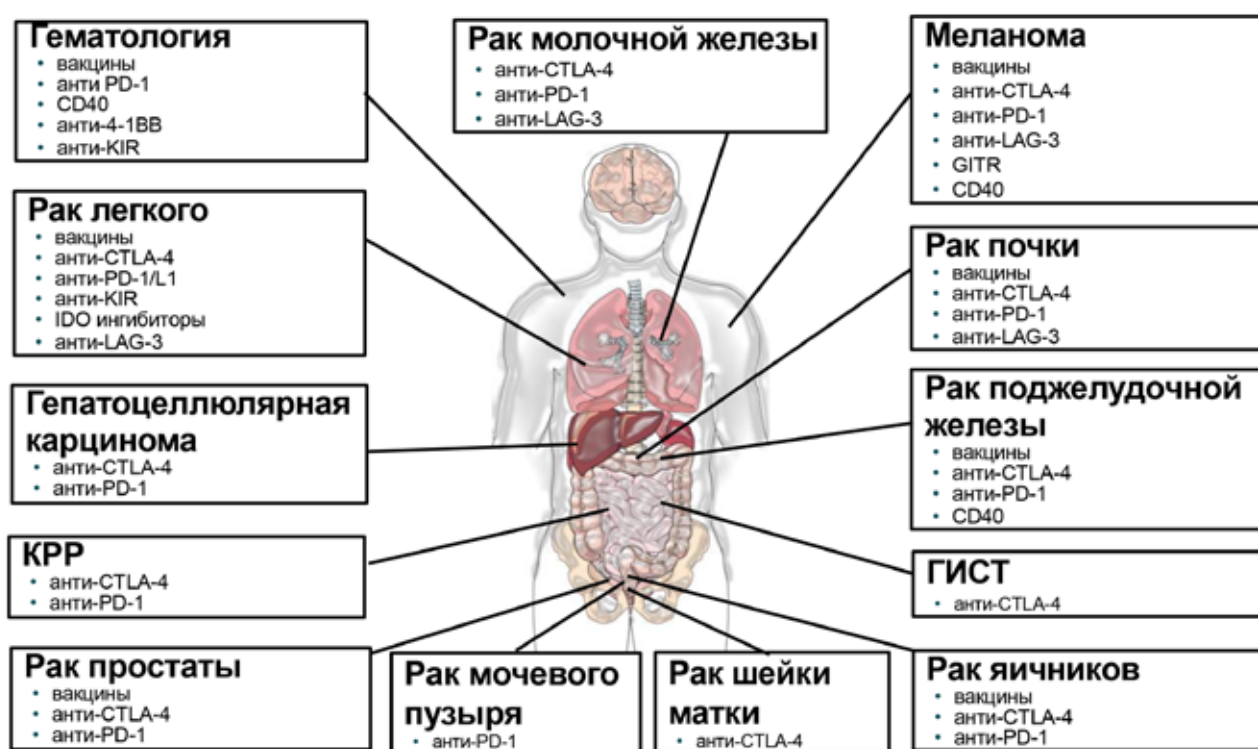


Рис. 1. Иммунноонкологические препараты в клинических исследованиях при различных видах опухолей [21]

ответы против опухоли связаны с более благоприятным прогнозом заболевания. Так, увеличение инфильтрации стромы опухоли CD4+/CD8+ Т-клетками оказалось независимым положительным прогностическим показателем при ранних стадиях НМРЛ [22, 23]. У пациентов с IV стадией НМРЛ наличие большего числа макрофагов и CD8+ Т-клеток в опухолевых очагах, по сравнению с окружающими тканями, коррелировало с благоприятным прогнозом [24]. Большое количество инфильтрирующих опухоль регуляторных Т-клеток, с другой стороны, уменьшает противоопухолевый иммунитет и коррелирует с рецидивом заболевания [25, 26]. Все эти факты подтверждают гипотезу, что использование иммунной системы может быть важным терапевтическим подходом при раке легкого.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ-PD-1/PD-L1 ПРИ НМРЛ

В настоящее время разрабатываются различные стратегии для активации иммунного ответа против опухолевых клеток. При НМРЛ можно выделить следующие подходы: применение моноклональных антител, адоптивная клеточная терапия, использование противоопухолевых вакцин, применение токсиннейтрализующих антител, блокирование точек иммунного контроля [27]. Однако наибольший интерес для клиницистов представляет последнее направление – применение препаратов, блокирующих точки им-

мунного контроля. Это направление активно развивается в последние несколько лет. Так, в 2015 году в США для клинического применения при НМРЛ во второй линии терапии были одобрены два препарата анти-PD-1: ниволумаб (Bristol-Myers Squibb, США) и пембролизумаб (Merck Sharp & Dohme Limited, США). Другие ингибиторы точек иммунного контроля активно изучаются в клинических исследованиях (таблица 1).

PD-1 – это трансмембранный белок из семейства B7-CD28, представляет собой рецептор на поверхности Т-клеток, отвечающий за отрицательную регуляцию сигнала от Т-клеточного рецептора. PD-1 экспрессируется на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, активированных моноцитах и дендритных клетках [29].

PD-1 имеет два лиганда PD-L1 и PD-L2, входящих в семейство белков B7. Было показано, что PD-L1 действует как ингибитор Т-клеток. Далее было установлено, что мыши с дефицитом PD-L1 были склонны к аутоиммунным заболеваниям. Позже выяснилось, что взаимодействие PD-L1/PD-1 играет доминирующую роль в подавлении реакций Т – клеток в микроокружении опухоли. Другой PD-1 лиганд B7-DC (PD-L2) селективно экспрессируется на клетках – контроллерах Th2 и несет ингибирующий сигнал путем связывания с PD-1 [30, 31].

Роль PD-1 и его лигандов – ограничить активность Т-клеток в периферических тканях в момент воспалительной атаки, с тем чтобы избежать аутоиммунных реакций. Это

Таблица 1. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа в лечении НМРЛ [28]

Ингибитор	Название	Фаза	Популяция пациентов
Анти-PD1	Ниволумаб	Одобен FDA* и ЕМЕА**	2-я линия терапии распространенного НМРЛ
	Пембролизумаб	Одобен FDA* и ЕМЕА**	2-я линия терапии PD-L+ распространенного НМРЛ
Анти-PD-L1	Дурвалумаб	III	Рецидив НМРЛ после терапии EGFR ингибиторами Ранее нелеченный НМРЛ неоперабельный НМРЛ III стадии; Полностью резецированный НМРЛ
	Атезолизумаб	III	Нелеченный ХТ НМРЛ VI стадии (PD-L+ или неселектированный)
	Авелумаб	III	Рецидив НМРЛ
Анти-CTLA4	Ипилимумаб	III	Рецидив/IV стадия плоскоклеточного НМРЛ
	Тремелимумаб	III	Ранее нелеченный распространенный НМРЛ III/IV стадии после ≥2 линий терапии

* – Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США)

** – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Европейское агентство по оценке лекарственных средств)

очень важный механизм в защите человеческого организма от повреждения тканей при активации иммунной системы. PD-L1 и PD-L2 экспрессируются на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК), которые оказывают ингибирующее воздействие через рецепторы PD-1 Т-клеток. Связывание PD-L1 или PD-L2 приводит к блокированию сигнала по пути PI3K/Akt, что приводит к остановке клеточного цикла и подавлению активации Т-клеток. Известно, что PD-L1 экспрессируется опухолевыми клетками, и это, вероятно, помогает им уходить от противоопухолевого иммунного ответа. Когда опухолевые клетки подвергаются нападению иммунной системы, они начинают экспрессировать PD-L1 и PD-L2, которые связываются с PD-1 рецепторами на Т-клетках, что приводит к их инактивации и, следовательно, блокированию противоопухолевого иммунного ответа [32–34].

Экспрессия белка PD-L1 опухолевыми клетками является неблагоприятным прогностическим биомаркером при НМРЛ. Исследования показали, что больные раком легкого с EGFR мутацией имеют более высокие уровни экспрессии PD-L1, чем больные с диким типом. Кроме того, недавнее исследование показало прямую связь между опухоль-ассоциированными мутациями и дисбалансом иммунной регуляции. Авторы показали, что наличие перестройки в гене EML4-ALK или активирующих мутаций гена EGFR повышают экспрессию PD-L1 в клеточных линиях НМРЛ через активацию PI3K-AKT и MEK-ERK сигнальных путей [35, 36]. Применение препаратов анти-PD-1 и анти-PD-L1 коренным образом изменили взгляд на прогноз пациентов с распространенным НМРЛ, прогрессирующих после предшествующей платиносодержащей химиотерапии.

В клиническом исследовании I фазы применения препарата ниволумаб (дозы – 1, 3 или 10 мг/кг в/в каждые две недели) у 129 ранее леченых пациентов с распространенным НМРЛ общая частота ответа (ЧОО) составила 17%, медиана продолжительности ответа – 17 месяцев. При этом 54% пациентов получили до включения в исследование, по меньшей мере, 3 линии терапии. При дозировании препарата 3 мг/кг раз в две недели медиана ОВ была 14,9 мес, а однолетняя, двухлетняя и трехлетняя ОВ – 42%, 24% и 18%, соответственно [37].

В клиническое исследование I фазы применения препарата пембролизумаб (дозы – 2 мг или 10 мг/кг в/в каждые 3 недели или 10 мг/кг каждые 2 недели) было включено 495 пациентов с местно-распространенным/метастатическим НМРЛ. Общая частота ответов составила 19,4%. Примерно 66% больных получили 2 или более предшествующие линии химиотерапии. Медиана продолжительности ответа составила 12,5 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОС были 3,7 месяца и 12,5 месяцев, соответственно [38].

Основываясь на успехе исследований ранних фаз, были проведены исследования III фазы по сравнению эффективности анти-PD1 препаратов со стандартной терапией 2-й линии. В международных рандомизированных исследованиях CheckMate-057 и CheckMate-017 включались пациенты с неплюскоклеточным и плюскоклеточным НМРЛ, соответственно, прогрессирующие на предыдущих линиях лечения. В обоих исследованиях оценивалась эффективность терапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг внутривенно каждые 2 недели в сравнении со стандартной терапией – доцетаксел 75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели. Оценивались

общая выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов [39, 40].

В исследование CheckMate-017 было включено 272 пациента плоскоклеточным НМРЛ IIIВ/IV стадии. При первом промежуточном анализе было показано значительное увеличение медианы ОВ в группе ниволумаба – 9,2 мес по сравнению с 6,0 мес в группе доцетаксела ($p < 0,001$). Однолетняя выживаемость составила 42% при терапии ниволумабом и 24% в группе доцетаксела. Не выявлено отличий в эффективности в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли [39].

В исследование CheckMate-057 было включено 582 ранее леченых пациентов с неплакоклеточным НМРЛ IIIВ/IV стадии. ЧОО составила 19% против 12%, медиана ОВ составила 12,2 против 9,4 месяцев, а однолетняя выживаемость составила 51% против 39% в пользу ниволумаба. Необходимо отметить, что в этом исследовании было показано, что при экспрессии опухолью PD-L1 более 1% эффективность ниволумаба была выше – ЧОО 31% против 9%. Однако ответ также наблюдался у пациентов без экспрессии PD-L1 [40].

Профиль безопасности ниволумаба был более благоприятный в сравнении с доцетакселом и не отличался от исследований ранних фаз. По результатам этих исследований препарат ниволумаб был зарегистрирован в США и странах ЕС для лечения распространенного НМРЛ во второй линии терапии.

В международном рандомизированном исследовании KEYNOTE-010 II/III фазы проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности применения препарата пембролизумаб в дозе 2 мг/кг, 10 мг/кг в/в каждые 3 недели и доцетаксела 75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели. В исследование было включено 1034 пациента НМРЛ с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках. Медиана ОВ составила 10,4 мес и 12,7 мес на терапии пембролизумабом в дозе 2 и 10 мг/кг соответственно и была выше по сравнению с доцетакселом (8,5 мес). ОВ также была больше в группах пембролизумаба. Медиана ВБП не отличалась между группами и составила 3,9, 4,0 и 4,0 мес в группах пембролизумаба 2 и 10 мг/кг и доцетаксела, соответственно. Однако у пациентов с экспрессией PD-L1 более чем в 50% опухолевых клеток ВБП в группе пембролизумаба была достоверно выше по сравнению с доцетакселом. Профиль безопасности пембролизумаба был более благоприятный в сравнении с доцетакселом. На основании приведенных выше данных препарат был зарегистрирован в США и странах ЕС для лечения распространенного PD-L1-положительного НМРЛ во второй линии терапии [41].

Большой интерес вызывают исследования препаратов, ингибирующих PD-L1. К препаратам этой группы относятся атезолизумаб (MPDL3280A, Hoffmann-La Roche), дурвалу-

маб (MEDI4736, AstraZeneca) и авелумаб (MSB0010718C, Merck KGaA).

В международное исследование POPLAR (II фаза) было включено 287 пациентов с НМРЛ, которые ранее получали платиносодержащие дуплеты. Пациенты были рандомизированы для терапии атезолизумабом в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 недели или доцетакселом в дозе 75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели. Медиана ОВ составила 12,6 месяцев у пациентов, получавших атезолизумаб, по сравнению с 9,7 месяцев для тех, кто получал доцетаксел. Препарат атезолизумаб оказался наиболее эффективным у больных с высокой экспрессией PD-L1. В группе атезолизумаба реже наблюдались связанные с лечением НЯ 3–4 степени тяжести в сравнении с группой доцетаксела (11% и 39%, соответственно) [42].

Другие анти-PD-L1 препараты в настоящее время находятся на ранних стадиях клинических исследований. По предварительным результатам исследования I фазы препарата дурвалумаб у больных с различными солидными опухолями, включая НМРЛ, была продемонстрирована клиническая эффективность с хорошим профилем безопасности. Проводятся исследования I и II фаз препарата авелумаб [28].

Необходимо отметить, что актуальным остается вопрос прогностической значимости экспрессии PD-L1 при НМРЛ. До сих пор не существует единого взгляда на использование PD-L1 в качестве предиктора эффективности препаратов анти-PD1/PL-L1. Экспрессия PD-L1 может динамически изменяться в процессе эволюции опухоли, вероятно, в ответ на лечение или в качестве одного из механизмов уклонения опухоли от иммунного ответа. Даже в пределах одной опухоли, степень экспрессии PD-L1 может быть различной в первичной опухоли и метастатических очагах. Интерпретация полученных значений уровня экспрессии PD-L1 затруднена из-за наличия нескольких систем анализа с использованием различных моноклональных антител (различные методы, точки отсчета и использование архивных образцов ткани против «свежих» биопсий). Несмотря на более высокий процент объективных ответов при экспрессии опухолью PD-L1, во многих исследованиях эффекты были отмечены и у пациентов с отсутствием PD-L1 экспрессии [28, 37–43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения последних лет в развитии иммуноонкологии дают новую надежду на улучшение результатов лечения больных НМРЛ. Дальнейшими направлениями в области исследования препаратов, блокирующих точки иммунного контроля, являются: поиск предикторных биомаркеров, комбинация с другими методами лечения, оценка эффективности в первой линии терапии и др.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(1): 5–29.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): 359–86.
3. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 g. M.–2015.
4. Davydov M.I., Polockij B.E. «Sovremennye principy vybora lechebnoj taktiki i vozmozhnosti hirurgicheskogo lecheniya nemelkokletochnogo raka legkogo», sbornik Novoe v terapii raka legkogo. M.– 2003.
5. Cheng D. et al. Video-Assisted Thoracic Surgery in Lung Cancer Resection: A Meta-Analysis and Systematic Review of Controlled Trials. *Innovations (Philadelphia).* 2007; 2(6): 261–292.
6. Detterbeck F.C., Postmus P.E., Tanoue L.T. The stage classification of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd edition: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143(5): 191–210.
7. Tanoue L.T., Detterbeck F.C. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. Expert review of anticancer therapy. 2009; 9(4): 413–423.
8. Pishchik V.G. et al. Pervyj opyt vypolneniya torakoskopicheskikh lobektomij s bronhoplastikoj. *Vestnik hirurgii imeni I. I. Grekova.* 2015; 174 (1): 59–65.
9. Downey R.G. et al. Video-Assisted Thoracic Surgery for Lung Cancer Resection: A Consensus Statement of the International Society of Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2007. *Innovations (Philadelphia).* 2007; 2(6): 293–302.
10. Tyulyandin S.A., Polockij B.E. Taktika lecheniya nemelkokletochnogo raka legkogo IIIC–IV stadii. *Prakticheskaya onkologiya.* 2006; 7 (3): 161–169.
11. Orlova R.V. Sovremennoe standartnoe lechenie bol'nyh nemelkokletochnym rakom legkogo s uchetom stadii zabolevaniya. *Prakticheskaya onkologiya.* 2000; 3: 17–20.
12. Ramnath N. et al. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *Chest.* 2013; 143 (5): 314–340.
13. Albain K.S., Rusch V.W., Crowley J.J., et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol.* 1995; 13(8): 1880–92.
14. Le Chevalier T., Arriagada R., Quoix E. et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: First analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 417–423.
15. Marenich A.F., Gorbunova V.A., Rodnikova E.G., Fedenko A.A. Kolesnik A.A. «Raznoobrazie rezhimov kombinirovanoj himioterapii v lechenii nemelkokletochnogo raka legkogo». *Trudnyj pacient, M.– 2007.*
16. Bansal P., Osman D., Gan GN, Simon G.R., Boumber Y. Recent Advances in Targetable Therapeutics in Metastatic Non-Squamous NSCLC. *Front Oncol.* 2016; 6: 112.
17. Ascierto P.A., Marincolab F.M.. 2015: The year of anti-PD-1/PD-L1s against melanoma and beyond. *EBioMedicine.* 2015; 2 (2): 92–93.
18. Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med.* 1999; 5(12): 1365–1369.
19. Bickels J., Kollender Y., Merinsky O., Meller I. Coley's toxin: historical perspective. *The Israel Medical Association journal: IMAJ.* 2002; 4: 471–2.
20. Finn O.J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23 (8): 6–9.
21. Ascierto P. A. et al. What have we learned from cancer immunotherapy in the last 3 years? *Journal of Translational Medicine.* 2014, 12: 141.
22. Hiraoka K., Miyamoto M., Cho Y. et al. Concurrent infiltration by CD8+ T cells and CD4+ T cells is a favourable prognostic factor in non-small cell lung carcinoma. *Br J Cancer.* 2006; 94(2): 275–80.
23. Al-Shibli K.I., Donnem T., Al-saad S et al. Prognostic effect of epithelial and stromal lymphocyte infiltration in non-small cell lung cancer *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5220–5227.
24. Kawai O., Ishii G., Kubota K. et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8+ T cells in cancer nests is a significant

- predictor of survival in stage IV non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2008; 113: 1387–1395.
25. Petersen R.P., Campa M.J., Sperlazza J. et al. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. *Cancer*. 2006; 107: 2866–2872.
 26. Shimizu K., Nakata M., Hiram Y. et al. Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T cells are correlated with cyclooxygenase-2 expression and are associated with recurrence in restricted non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 585–590.
 27. Mayor M., Yang N., Sterman D., Jones D.R., Adusumilli PS. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: current concepts and clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 49(5):1324–33.
 28. Pennell N.A. Understanding the Rationale for Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol*. 2015; 42 (2): 3–10.
 29. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992; 11 (11): 3887–95.
 30. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med*. 2002; 8: 793–800.
 31. Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4(5): 336–347.
 32. Okazaki T., Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007; 19:813–2.
 33. Riley J.L. PD-1 signaling in primary T cells. *Immunol Rev*. 2009;229:114–25.
 34. Sznol M., Chen L. Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1 (PD-L1) in the treatment of advanced human cancer response. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 5542.
 35. Ota K., Azuma K., Kawahara A., et al. Induction of PD-L1 Expression by the EML4-ALK Oncoprotein and Downstream Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015; 21: 4014–21.
 36. Pan Z.K., Ye F., Wu X., et al. Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand1 (PD-L1) expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015; 7: 462–70.
 37. Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L., et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(18): 2004–12.
 38. 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; 372(21): 2018–28.
 39. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(2): 123–35.
 40. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(17): 1627–39.
 41. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., 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; 387(10027): 1540–50.
 42. Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicenter, open-label, phase 2 randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10030): 1837–46.
 43. Chae Y.K., Pan A., Davis A.A., et al. Biomarkers for PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Non-Small-cell Lung Cancer: Is PD-L1 Expression a GoodMarker for Patient Selection? *Clin Lung Cancer*. 2016; S1525–7304 (16): 30057–2.