

Место двойной иммунологической блокады в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого: реальность и перспективы

Д.И. Юдин^{✉1}, К.К. Лактионов^{1,2}, Л.В. Лактионова³, В.В. Бредер¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ЗАО «МЦК», Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время иммунотерапия является ключевой опцией в лекарственном лечении немелкоклеточного рака легкого. Перед онкологами в реальной клинической практике стоит непростой выбор 1-й линии терапии от моноиммунотерапии до различных комбинированных режимов, включая двойную иммунологическую блокаду PD-1/PD-L1 и CTLA-4. Цель данного обзора – попытка уточнить место двойной иммунологической блокады среди других режимов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого в настоящее время и возможные перспективы. Позитивные ожидания от двойной иммунотерапии связаны с предположением, что комбинированное использование этих препаратов является синергетическим и может помочь преодолеть резистентность к терапии одним препаратом. В обзоре собрана информация из открытых источников как о текущих исследованиях с двойной иммунологической блокадой, так и о уже полученных результатах по применению комбинации ниволумаба и ипилимумаба, тремелимумаба и дурвалумаба и других препаратов для лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Использование данного подхода представляется перспективным для возможного преодоления резистентности к моноиммунотерапии анти-PD1/PD-L1-препаратами, особенно в популяции пациентов с низким и негативным PD-L1-статусом.

Ключевые слова: двойная иммунотерапия, метастатический рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, анти-PD1, анти-PD-L1, анти-CTLA-4, анти-PD1/CTLA-4

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Лактионова Л.В., Бредер В.В. Место двойной иммунологической блокады в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого: реальность и перспективы. Современная Онкология. 2021; 23 (3): 428–435. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201189

Введение

В настоящий момент в клинической практике лечения рака легкого, меланомы, рака молочной железы, колоректального рака, лимфомы Ходжкина, гепатоцеллюлярного рака, других солидных злокачественных опухолей с успехом применяется целый ряд лекарственных средств, нацеленных на ингибирование рецепторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1 – контрольных точек иммунного надзора. Появление этих препаратов изменило клиническую практику, и Нобелевская премия по физиологии и медицине за 2018 г. по праву присуждена профессору Джеймсу Эллисону и профессору Тасуку Хондзе за их исследования в области иммунологии опухоли [1]. Благодаря успехам иммуноонкологии ежегодно обновляются клинические рекомендации по лечению рака легкого и появляются новые препараты и схемы лечения. Сейчас специалисты лекарственного лечения ищут оптимальные подходы и комбинации [2–8]. В нашем обзоре мы хотели бы осветить последние изменения в клинических рекомендациях по выбору 1-й линии лечения метастатического немелкоклеточного

рака легкого (НМРЛ) и перспективы двойной иммунотерапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Для написания обзора использовались публикации, находящиеся в открытом доступе, включая базы данных PubMed, Sci-Hub, IASLC, ESMO. С целью отбора текущих клинических исследований по заданной теме 30 августа 2021 г. проведен поиск на сайте clinicaltrials.gov по следующим ключевым словам: lung cancer non-small cell stage IV, anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 dual immunotherapy, anti-PD1/CTLA-4.

Результаты

Теоретическое обоснование позитивных ожиданий от анти-PD1/PD-L1- и анти-CTLA-4-взаимодействия

Развитие опухолевых клеток является следствием многочисленных генетических нарушений и мутаций [9], которые в ряде случаев сопряжены с экспрессией специфических

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Юдин Денис Иванович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: yudinden@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0620-2696

Лактионов Константин Константинович – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. онкологическим отд-нием лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

Лактионова Людмила Валентиновна – д-р мед. наук, ЗАО «МЦК». E-mail: laktionova@list.ru; ORCID: 0000-0002-5749-9864

Бредер Валерий Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vbredere@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294

✉ Denis I. Yudin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: yudinden@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0620-2696

Konstantin K. Laktionov – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: lkoskos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4469-502X

Liudmila V. Laktionova – D. Sci. (Med.), ZAO MCK. E-mail: laktionova@list.ru; ORCID: 0000-0002-5749-9864

Valeriy V. Breder – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vbredere@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294

Dual immunological blockade in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer: reality and perspectives

Denis I. Yudin^{✉1}, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Liudmila V. Laktionova³, Valeriy V. Breder¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Medical Center on Kolomenskaya, Moscow, Russia

Abstract

Nowadays immunotherapy is a crucial option in the treatment of non-small cell lung cancer. There are a lot of actual options of the first-line therapy for the patients with metastatic lung cancer, including dual immunological blockade of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 pathways. This review is an attempt to clarify the place of dual immunological blockade now and in the future. The scientific rationale for dual immunotherapy is a possible synergy and overcome resistance to single-drug therapy. The review collected information from open sources, both current studies with dual immunological blockade, and already obtained results of the trials for nivolumab and ipilimumab, tremelimumab and durvalumab, and other combinations for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer. This approach is promising for the possible overcoming of resistance to monoimmunotherapy with anti-PD1/PD-L1 antibodies, especially in the population with low and negative PD-L1 status.

Keywords: dual immunotherapy, metastatic lung cancer, non-small cell lung cancer, anti-PD1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4, anti-PD1/CTLA-4

For citation: Yudin DI, Laktionov KK, Laktionova LV, Breder VV. Dual immunological blockade in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer: reality and perspectives. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23 (3): 428–435. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201189

пептидов. В условиях нормальной работы иммунной системы рецепторы Т-лимфоцитов связываются с этими неоантигенами, представленными с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса на поверхности клетки, и могут идентифицировать опухолевые клетки как чужеродные, что приводит к их лизису и гибели [10, 11]. В обычных физиологических условиях активность Т-лимфоцитов регулируется комплексом стимулирующих и ингибирующих воздействий, целью которых являются как обеспечение иммунного контроля, так и предотвращение аутоиммунного повреждения нормальных клеток.

Опухоль может использовать супрессорные механизмы, в частности PD-1/PD-L1- и CTLA-4/CD-28-взаимодействия, для ускользания от иммунного ответа [12]. Рецептор PD-1 экспрессируется на поверхности Т-клеток и при связывании с лигандами PD-L1 и PD-L2 подавляет синтез цитотоксических белков Т-лимфоцитами [13]. CTLA-4-рецептор, присутствующий на поверхности активных Т-клеток, конкурирует с CD28-рецептором за взаимодействие с лигандами B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), экспрессирующимися на антигенпрезентирующих клетках. Взаимодействие белка CD28 с лигандами B7-1 и B7-2 необходимо как костимулирующий сигнал для формирования адаптивного иммунитета, и, конкурируя за лиганды, CTLA-4 ингибирует активацию Т-лимфоцитов [14, 15]. Рецептор CTLA-4 в основном экспрессируется на CD4+ клетках (Т-хелперах), и CTLA-4-опосредованное ингибирование цитотоксических лимфоцитов, вероятно, происходит на этапе их активации в лимфатических узлах, в то время как PD-1-опосредованное блокирование противоопухолевого иммунитета происходит непосредственно в опухоли [16–18].

Терапия ингибиторами контрольных точек направлена на блокирование ингибирующих сигналов антителами против PD-1/PD-L1 и CTLA-4 с целью предотвращения ускользания опухоли от иммунного контроля.

Учитывая, что анти-PD-1/PD-L1- и анти-CTLA-4-моноклональные антитела действуют на разных этапах формирования иммунного ответа, можно предположить, что их комбинирование является синергетическим и поможет преодолеть резистентность к терапии одним иммунологическим препаратом [19].

В исследованиях и клинической практике используются несколько зарегистрированных препаратов и комбинаций: ипилимумаб, ниволумаб, дурвалумаб и тремелимуаб.

Ипилимумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело – иммуноглобулин (Ig)G₁, которое нацелено на антиген CTLA-4 и выводится из организма линейным образом без временных отклонений. Ниволумаб – это полностью гуманизированное IgG₄-моноклональное анти-PD-1-антитело, которое также демонстрирует линейный клиренс, но в отличие от ипилимумаба его клиренс меняется со временем. При применении в комбинированной терапии клиренс ниволумаба увеличивается в присутствии ипилимумаба, но клиренс последнего остается неизменным [20].

Тремелимуаб представляет собой моноклональное анти-CTLA-4-антитело IgG₂. Подобно ипилимумабу он демонстрирует линейный клиренс в терапевтических дозах [21]. Дурвалумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG₁, нацеленное на PD-L1, которое в настоящее время одобрено для консолидирующего лечения при НМРЛ III стадии после завершения химиолучевого лечения в дозировке 10 мг/кг каждые 2 нед. Дурвалумаб часто комбинируют с тремелимуабом в исследованиях двойных контрольных точек при НМРЛ, и его клиренс является линейным для исследуемых доз. О фармакокинетическом взаимодействии тремелимуаб и дурвалумаба не сообщалось [20].

Воздействие химиотерапевтических агентов на иммунную систему

Еще одной потенциально эффективной лечебной стратегией является комбинация иммунотерапии с химиотерапевтическими препаратами. Химиотерапевтические препараты представляют собой цитотоксические агенты, неспецифически влияющие на опухолевые клетки, ингибируя топоизомеразы I или II (например, этопозид, иринотекан), препятствуя репликации ДНК, транскрипции РНК и делению клеток (препараты платины), вызывая их гибель. Разрушение опухолевых клеток увеличивает антигенпрезентацию и способствует формированию адаптивного иммунного ответа. Ряд работ демонстрирует влияние цитотоксических препаратов на гематопоез посредством частичного угнетения с последующим обновлением пулов иммунных клеток и на гомеостаз путем подавления индуцированных опухолью иммуносупрессивных механизмов, что оказывает прямое или косвенное стимулирующее действие на иммунную систему [22, 23].

В табл. 1, 2 отражена актуальная информация по текущим клиническим исследованиям, нацеленным на изучение двой-

ной иммунной комбинации в лечении рака легкого и оценку эффективности различных рекомендованных схем с использованием ингибиторов контрольных точек в 1-й линии лечения НМРЛ в зависимости от уровня экспрессии PD-L1.

Двойная иммунная блокада в клинических исследованиях

Ниволумаб с ипилимумабом

Ниволумаб с ипилимумабом в настоящее время является, пожалуй, наиболее часто используемой комбинацией и не только в лечении НМРЛ. В исследовании I фазы CheckMate 012 [33] оценены их безопасность и переносимость в двух разных режимах дозирования: ниволумаб каждые 2 нед + ипилимумаб каждые 12 нед и ниволумаб каждые 2 нед + ипилимумаб каждые 6 нед. Частота объективного ответа (ЧОО) оказалась немного выше (47% против 38% соответственно) у пациентов, получавших ипилимумаб каждые 12 нед, по сравнению с пациентами, получающими ипилимумаб каждые 6 нед. Еще в одном исследовании II фазы CheckMate 568 [34] протестированы эффективность и безопасность комбинации ниволумаба 3 мг/кг каждые 2 нед в сочетании с ипилимумабом 1 мг/кг каждые 6 нед в качестве лечения 1-й линии метастатического НМРЛ и оценена эффективность (ЧОО) в зависимости от экспрессии PD-L1 (первичная точка) и мутационной нагрузки. Исследование показало, что ЧОО была выше у пациентов с мутационной нагрузкой не менее 10 мутаций на мегабазу (44% против 12%) и не зависела от уровня экспрессии PD-L1 (48% в группе PD-L1 \geq 1% и 47% в группе PD-L1 \leq 1%). По результатам CheckMate 568 граница \geq 10 мутаций на мегабазу предложена в качестве порогового значения для мутационной нагрузки опухоли в дальнейших исследованиях.

В исследовании III фазы CheckMate 227 по оценке отдаленных результатов применения этой комбинации у пациентов с НМРЛ (общая – ОВ и выживаемость без прогрессирования – ВБП) включались пациенты, не получавшие ранее противоопухолевое лечение. В этом исследовании у пациентов с высокой мутационной нагрузкой (\geq 10 мутаций на мегабазу) комбинация ниволумаба и ипилимумаба показала ЧОО 45,3%, 1-годичную ВБП 42,6% при медиане 7,2 мес. Риск прогрессирования заболевания или смерти был значительно ниже в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с группой химиотерапии – ХТ (отношение рисков – ОР для прогрессирования заболевания или смерти 0,58; $p < 0,001$). У пациентов с мутационной нагрузкой не менее 10 мутаций на мегабазу и экспрессией PD-L1 не менее 1% в группе монотерапии ниволумабом в исследовании была более низкая медиана ВБП (4,1 мес) по сравнению с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба (7,1 мес); относительный риск для прогрессирования заболевания или смерти между группой комбинированной терапии и группой монотерапии составлял 0,75 [35].

Принципиальной точкой разделения группы больных, включавшей 1739 пациентов, стал уровень экспрессии PD-L1 (\geq 1% – часть Ia и $<$ 1% – Ib часть). Исследование показало положительный результат – комбинация ниволумаба с ипилимумабом для пациентов с экспрессией PD-L1 \geq 1% имела преимущество: медиана ОВ составила 17,1 мес (95% доверительный интервал – ДИ 15,0–20,1) и 2-летняя выживаемость 40%, а у пациентов, получавших только ХТ, медиана ОВ составляла 14,9 мес (95% ДИ 12,7–16,7) и 2-летняя выживаемость – 32,8%. Медиана длительности ответа составила впечатляющие 23,2 мес (95% ДИ 15,2–32,2) для комбинации ниволумаба и ипилимумаба и стандартные 6,2 мес (95% ДИ 5,6–7,4) для группы получавших ХТ. Пациенты из когорты Ib с экспрессией PD-L1 $<$ 1% также выиграли от двойной иммунной комбинации: медиана длительности ответа составила 17,2 мес (95% ДИ 12,8–22,0) и лишь 12,2 мес при ХТ (95% ДИ 9,2–14,3); 2-летняя ОВ составила 40,4 и 23,0%, а безрецидивная – 10,5 и 4,6% соответственно. Сочетание ипилимумаба и ниволумаба продемонстрировало преимущества в ЧОО, выживаемости и длительности ответа независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Интересны результаты сравнения двойной иммунной комбинации и ниволумаба с ХТ в группе с низкой экспрессией PD-L1: ЧОО оказалась выше при добавлении ХТ к ниволумабу (37,9% против 27,3%), но при этом 2-летняя ОВ была выше у пациентов, получивших ниволумаб с ипилимумабом, – 40,4 и 34,7% соответственно, и медиана длительности ответа также была выше в группе пациентов с двойной иммунной блокадой (18 мес против 8,3 мес). При этом оценка уровня мутационной нагрузки не продемонстрировала своего дополнительного значения в прогнозе выживаемости, прежде всего беспрогрессивной, в отличие от более ранних исследований [35, 36].

Исследование фазы IIb CheckMate 817 инициировано для оценки комбинации ниволумаба с ипилимумабом у пациентов с распространенным НМРЛ в 1-й линии лечения, в том числе у пациентов с определенными коморбидными состояниями или плохим функциональным статусом. Дополнительные данные по безопасности и ОВ представлены на Конгрессе иммуноонкологии ESMO 2019 г. для когорт A (ECOG PS 0–1) и A1 (сопутствующие заболевания или ECOG PS 2) [37]. При этом полученные результаты по ОВ и нежелательным явлениям соответствовали данным CheckMate 227 независимо от общего состояния и сопутствующей патологии.

Продолжению изучения эффективности двойной иммунной блокады посвящено исследование III фазы CheckMate 9LA [24–26], в дизайне которого учли, что она демонстрирует более низкую ЧОО по сравнению с химиоиммунотерапией [35], а также характерный для иммунотерапии «провал» в виде ухудшения выживаемости в первые 2 мес по сравнению с ХТ. Было добавлено 2 курса ХТ к режиму ниволумаб 360 мг раз в 3 нед + ипилимумаб 1 мг/кг раз в 6 нед до 2-летнего срока, или прогрессирования заболевания, или непереносимой токсичности. По результатам промежуточного 2-летнего анализа, опубликованного в 2021 г., изучаемый комбинированный режим продолжает демонстрировать преимущество в ОВ и безрецидивной выживаемости перед ХТ: медиана ОВ 15,8 мес против 11,0 мес и медиана беспрогрессивной выживаемости 6,7 мес против 5,3 мес соответственно. ЧОО составила 38% у пациентов, получивших лечение по схеме ниволумаб + ипилимумаб + ХТ, что подтвердило целесообразность добавления двух курсов ХТ для улучшения контроля над заболеванием в первые месяцы лечения. Кроме того, лучшие результаты выживаемости продолжают сохраняться во всех анализируемых подгруппах с разными гистологическими типами и разными уровнями экспрессии PD-L1 (см. табл. 2). Особенно многообещающе выглядят результаты в подгруппе пациентов с низкой или отрицательной экспрессией PD-L1: медиана ОВ 17,7 мес, 2-летняя ОВ и безрецидивная выживаемость 37 и 20% соответственно.

Дурвалумаб с тремелимумабом

Другая активно изучаемая в клинических исследованиях комбинация анти-CTLA-4 + анти-PD-L1 – это тремелимумаб с дурвалумабом. В исследовании I фазы оценены безопасность и клиническая активность данной комбинации в различных дозовых режимах. Схема дурвалумаб 20 мг/кг каждые 4 нед + тремелимумаб 1 мг/кг продемонстрировала наилучший профиль токсичности в сочетании с противоопухолевой активностью независимо от статуса PD-L1 и выбрана для дальнейших исследований [38].

В настоящее время доступны данные 3 исследований III фазы эффективности данной двойной комбинации при метастатическом НМРЛ. В исследовании фазы III MYSTIC пациенты получали лечение дурвалумабом в дозе 20 мг каждые 4 нед, дурвалумабом в сочетании с тремелимумабом или стандартной ХТ. Первичной конечной точкой исследования стало улучшение ОВ и беспрогрессивной (или ВБП) выживаемости у пациентов с PD-L1 \geq 25%. Ни один из режимов моно- или двойной иммунотерапии не дал статистически значимого преимущества в выживаемости по сравне-

Таблица 1. Текущие исследования комбинированных режимов двойной иммунотерапии и ХТ у пациентов с метастатическим раком легкого
Table 1. Current trials of dual immunotherapy and chemotherapy in patients with metastatic lung cancer

Номер исследования	Фаза	Название исследования	Препараты интереса	Первичная точка исследования	Статус
NCT03515629	III	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 \geq 50%	Цемиплимаб + ипилимумаб Цемиплимаб + ипилимумаб + ХТ Пембролизумаб	ВБП	Завершено
NCT03275597	Ib	Phase Ib Study of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Oligometastatic Non-small Lung Cancer (NSCLC) With Dual Immune Checkpoint Inhibition	Дурвалумаб Тремелимуаб Радиотерапия	Безопасность	Активно, набор остановлен
NCT03580694	I	A Phase 1 Study of REGN4659 (Anti-CTLA-4 mAb) in Combination With Cemiplimab (Anti-PD-1 mAb) in the Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	REGN4659 Цемиплимаб	Безопасность и подбор дозировки	Прервано
NCT03430063	II	A Randomized, Open-Label Study of Combinations of Standard and High Dose REGN2810 (Cemiplimab; Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in the Second-Line Treatment of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Цемиплимаб в стандартной дозировке Цемиплимаб в стандартной дозировке + ипилимумаб Цемиплимаб в высокой дозировке	ЧОО	Активно, набор остановлен
NCT04043195	I/II	Nivolumab (Anti-PD1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA4 Antibody) in Combination With Immunogenic Chemotherapy for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Ниволумаб Оксалиплатин Ипилимумаб	ЧОО	Активно
NCT03373760	II	A Phase II Study of MEDI4736 (Durvalumab) Plus Tremelimumab as Therapy for Patients With Previously Treated Anti-PD-1/PD-L1 Resistant Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-Map Non-Match Sub-Study)	Дурвалумаб Тремелимуаб	ЧОО	Активно, набор остановлен
NCT02658890	I/IIa	Phase 1/2a Study of BMS-986205 Administered in Combination With Nivolumab (Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody) in Advanced Malignant Tumors	BMS-986205	Безопасность и переносимость	Активно
NCT03469960	III	A Randomized Phase 3 Trial Comparing Continuation Nivolumab-Ipilimumab Doublet Immunotherapy Until Progression Versus Observation in Treatment-naïve Patients With PDL1-positive Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) After Nivolumab-Ipilimumab Induction Treatment	Ниволумаб Ипилимумаб	ВБП	Активно
NCT04054531	II	An Open-label, Phase II Study of KN046 Evaluating the Efficacy and Safety of KN046 Plus Platinum-based Doublet Chemotherapy as First Line Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Subjects	KN046	ЧОО, длительность ответа	Неизвестно
NCT03838848	II	A Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of KN046 in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer	KN046	ЧОО, длительность ответа	Активно
NCT03819465	IB	A Phase IB, Open-Label, Multi-Center Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab and/or Novel Oncology Therapies, With or Without Chemotherapy, for First-Line Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (MAGELLAN)	MEDI5752 Дурвалумаб Данватирсен Олеклумаб	Безопасность	Активно, набор остановлен

Таблица 2. Сравнительная эффективность вариантов 1-й линии лечения НМРЛ с использованием иммунотерапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1
Table 2. Immunotherapy for the first line of treatment for metastatic non-small cell lung cancer according to the expression of PD-L1

Схема лечения		PD-L1<1%	PD-L1 1–49%	PD-L1≥50%
Ниволумаб + ипилиумаб + 2 цикла ХТ [24–26]	ОВ, %	63	63	70
	1 год	37	–	45
	2 года	–	–	–
	3 года	–	–	–
	4 года	–	–	–
	5 лет	–	–	–
	Медиана, мес	17,7	15,4	18,9
	ВБП, %	32	–	38
	1 год	20	–	28
	2 года	–	–	–
3 года	–	–	–	
4 года	–	–	–	
5 лет	–	–	–	
ЧОО, %	31,1	39,4	50	
Пембролизумаб + пеметрексед + карбоплатин [27]	ОВ, %	63,4	71,7	73,3
	1 год	38,5	44,3	51,9
	2 года	–	–	–
	3 года	–	–	–
	4 года	–	–	–
	5 лет	–	–	–
	Медиана, мес	17,2	21,8	НД
	ВБП, %	25,4	42,9	47,7
	1 год	9,2	19,0	32,6
	2 года	–	–	–
3 года	–	–	–	
4 года	–	–	–	
5 лет	–	–	–	
Медиана, мес	6,2	9,2	11,1	
ЧОО, %	32,3	49,2	62,1	
Пембролизумаб + паклитаксел + карбоплатин [28]	ОВ, %	64,2	–	–
	1 год	29,6	–	–
	2 года	–	–	–
	3 года	–	–	–
	4 года	–	–	–
	5 лет	–	–	–
	Медиана, мес	15,0	–	–
	ВБП, %	31,2	–	–
	1 год	11,8	–	–
	2 года	–	–	–
3 года	–	–	–	
4 года	–	–	–	
5 лет	–	–	–	
Медиана, мес	6,3	–	–	
ЧОО, %	67,4	–	–	
Атезолизумаб + паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб [29]	ОВ, %	16,9	22,5	30,0
	Медиана, мес	–	–	–
	ВБП, %	7,2	11,1	15,2
Медиана, мес	–	–	–	
ЧОО, %	–	–	–	
Атезолизумаб [30]*	ОВ, %	–	–	–
	1 год	–	–	–
	2 года	–	–	–
	3 года	–	–	–
	4 года	–	–	–
	5 лет	–	–	–
	Медиана, мес	–	–	20,2
	ВБП, %	–	–	39,2
	1 год	–	–	25,7
	2 года	–	–	–
3 года	–	–	–	
4 года	–	–	–	
5 лет	–	–	–	
Медиана, мес	–	–	–	
ЧОО, %	–	–	40,2	
Пембролизумаб [31, 32]	ОВ, %	–	–	70,3
	1 год	–	–	51,5
	2 года	–	–	43,7
	3 года	–	–	35,8
	4 года	–	–	31,9
	5 лет	–	–	30,0
	Медиана, мес	–	–	–
	ВБП, %	–	–	–
	1 год	–	–	22,8
	2 года	–	–	–
3 года	–	–	–	
4 года	–	–	–	
5 лет	–	–	–	
Медиана, мес	–	–	–	
ЧОО, %	–	–	82	

Примечание. НД – не достигнута; *экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках ≥50% или экспрессия PD-L1 на иммунных клетках ≥10%.

нию с платиносодержащей ХТ (медиана ОВ для комбинации дурвалумаба с тремелимумабом составила 11,9 мес против 12,9 мес для ХТ; ОР 0,85, 98,7% ДИ 0,611, 1,171; $p=0,202$ соответственно; медиана безрецидивной выживаемости – 3,9 мес в группе дурвалумаба + тремелимумаб против 5,4 мес в группе ХТ; ОР 1,05, 99,5% ДИ 0,722–1,534; $p=0,705$) [39]. Однако интересно: дополнительный анализ показал, что высокий уровень мутационной нагрузки в 20 мутаций на мегабазу в крови пациентов коррелировал с лучшими результатами по ОВ – 21,9 мес для группы дурвалумаб + тремелимумаб, 12,6 мес для дурвалумаба и 10 мес для группы получавших ХТ; ОР для иммунной комбинации по сравнению с ХТ 0,49, 95% ДИ 0,34–0,81 [40]. Полученные результаты легли в основу исследования III фазы NEPTUNE [41], однако первичной точки в виде улучшения ОВ в группе пациентов с высоким (более 20 мутаций на мегабазу) уровнем мутационной нагрузки в крови достичь не удалось.

Исследование III фазы ARCTIC стало третьим в рассматриваемом ряду. Оно оценивало результаты применения данной комбинации у пациентов после двух и более линий ХТ. К сожалению, и в данном исследовании достичь преимуществ в ОВ и безрецидивной выживаемости у пациентов на двойной иммунной комбинации не удалось [42]. Мы с нетерпением ожидаем опубликованных результатов исследования III фазы POSEIDON по применению двойной комбинации дурвалумаба с тремелимумабом и платиносодержащей ХТ у пациентов с метастатическим НМРЛ в 1-й линии лечения [43]. Первые результаты этого исследования доложены на World Conference on Lung Cancer 2021. В опубликованном пресс-релизе авторы сообщили, что комбинация дурвалумаба с тремелимумабом и ХТ снижает риск смерти на 23% по сравнению с ХТ (ОР 0,77, 95% ДИ 0,65–0,92; $p=0,00304$), медиана ОВ 14,0 мес против 11,7 мес для ХТ; ОР 0,72 (0,60–0,86; $p=0,0003$), с медианой ВБП 6,2 мес против 4,8 мес для ХТ. В группе пациентов, получивших дурвалумаб с ХТ, ОР составило 0,74 (0,62–0,89; $p=0,0009$), с медианой ВБП 5,5 мес против 4,8 мес для ХТ. При этом позитивный тренд для ОВ не достиг статистической значимости.

Другие комбинации

В настоящий момент проводятся исследования и других анти-CTLA-4/анти-PD1-комбинаций. В 2021 г. опубликованы результаты исследования KEYNOTE-589 – ипилимумаб с пембролизумабом для пациентов с метастатическим НМРЛ и высоким уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 50\%$ в 1-й линии терапии. К сожалению, улучшения выживаемости в группе двойной иммунотерапии не достигнуто. Медиана ОВ составила 21,4 мес для группы пембролизумаб + ипилимумаб по сравнению с 21,9 мес для группы пембролизумаб + плацебо (ОР 1,08, 95% ДИ 0,85–1,37; $p=0,74$). Медиана ВБП составила 8,2 мес для группы пембролизумаб + ипилимумаб по сравнению с 8,4 мес для группы пембролизумаб + плацебо (ОР 1,06, 95% ДИ 0,86–1,30; $p=0,72$). Нежелательные явления 3–5-й степени отмечены у 62,4% пациентов, получавших пембролизумаб/ипилимумаб, по сравнению с 50,2% лиц, получавших пембролизумаб/плацебо, и привели к смерти у 13,1% против 7,5% соответственно [44].

Проводятся исследования комбинированного применения ипилимумаба с другими анти-PD1-препаратами, например серия исследований с цемиплимабом (EMPOWER-lung 2, EMPOWER-lung 3 и EMPOWER-lung 4) [45–47]. В настоящий момент доступны предварительные данные одного из них – исследование II фазы EMPOWER-lung 4, в котором используется сочетание 50 мг ипилимумаба 1 раз в 6 нед с цемиплимабом 350 мг раз в 3 нед или увеличение дозы цемиплимаба до 1050 мг 1 раз в 3 нед по сравнению со стандартной дозой цемиплимаба у пациентов с метастатическим НМРЛ во 2-й линии терапии. Первичной точкой является уровень объективного ответа при экспрессии PD-L1 $< 50\%$, при этом у 57,1% пациентов уровень PD-1-экспрессии был

менее 1%. Уровень объективного ответа при экспрессии PD-L1 $< 1\%$ – 36,4% в группе ипилимумаб + цемиплимаб и 11,1% – в группе цемиплимаб 1050 мг 1 раз в 3 нед; для пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 1–49% уровень объективного ответа составил 9,1% в группе ипилимумаб + цемиплимаб и 0% в группе цемиплимаб 1050 мг 1 раз в 3 нед. Медиана длительности ответа на момент проведения анализа не достигнута [48].

Дискуссия

Несмотря на достаточно убедительные теоретические предпосылки синергизма двойной иммунотерапии, полученные до настоящего момента результаты неоднозначны. Для целой серии исследований с дурвалумабом и тремелимумабом не удалось достигнуть позитивных результатов по заявленным целям [39, 41, 42]. Попытка улучшить результаты выживаемости за счет добавления ипилимумаба к пембролизумабу у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 ($> 50\%$) тоже не дала эффекта, но увеличила количество нежелательных явлений [44]. Наилучшие результаты в настоящее время для двойной иммунной блокады продемонстрированы комбинациями ипилимумаб + ниволумаб + 2 курса ХТ [24–26] и ипилимумаб с ниволумабом [35–37]. В табл. 2 мы собрали доступные результаты по выживаемости и ЧОО различных комбинаций и моноиммунотерапии в 1-й линии терапии НМРЛ в соответствии с российскими клиническими рекомендациями 2021 г.

Из непрямого сравнения опубликованных данных создается впечатление, что для пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 моноиммунотерапия пембролизумабом или атезолизумабом показывает результаты, аналогичные применению комбинации иммунопрепаратов, в том числе с добавлением 2 курсов ХТ, при лучшей переносимости и с меньшим числом нежелательных явлений.

Гораздо сложнее ситуация с выбором лечебной опции в группах пациентов с низкой и отрицательной экспрессией PD-L1 (1–49 и менее 1% соответственно). Проведенный в 2021 г. объединенный анализ данных 8 рандомизированных клинических исследований (KEYNOTE 042, CheckMate 227, KEYNOTE 189, KEYNOTE 021, KEYNOTE 407, IMpower 150, IMpower 130, CheckMate 9LA) в группе пациентов с экспрессией PD-L1 1–49% показал, что пациенты, получающие комбинированную терапию ($n=639$), имели достоверно лучшие результаты по времени без прогрессирования и ОВ по сравнению с пациентами на моноиммунотерапии ($n=529$), с медианой беспрогрессивной выживаемости 7,7 мес против 4,2 мес (ОР 0,60, 95% ДИ 0,48–0,76) и медианой ОВ 21,4 мес против 14,5 мес (ОР 0,68, 95% ДИ 0,52–0,90) [49]. При этом остается открытым вопрос о выборе наилучшей комбинации – иммуно-иммуно- или иммунохимиотерапии для конкретного пациента с учетом функционального статуса и объема опухоли. Вероятно, при низком уровне и отрицательной экспрессии PD-L1 эффективность двойной иммунной блокады с ХТ возрастает (см. табл. 2). Данная мысль находит подтверждение и в опубликованном метаанализе по оценке эффективности и безопасности различных доступных в лечении метастатического НМРЛ иммунных комбинаций [50]; именно в подгруппе с экспрессией PD-L1 $< 1\%$ комбинация ипилимумаб + ниволумаб и 2 курса ХТ показала лучший результат по ОВ среди 10 анализируемых лечебных опций. Если говорить о возможных перспективах использования двойного иммунного ингибирования, среди собранных в табл. 1 клинических исследований 3 посвящены комбинированному использованию иммуно-иммунотерапии с лучевой, таргетной или ХТ, 2 – использованию во 2-й линии после неудачи моноиммунотерапии или длительной поддержке с целью преодоления опухолевой резистентности, 3 – новым препаратам с биспецифичным анти-CTLA-4/PD1- или PD-L1-действием, 1 – новому анти-CTLA-4-препарату в комбинации с анти-PD1-моноклональным антителом и 2 – эффективности двойной комбинации у пациентов с высоким или низким уровнем экспрессии PD-L1.

Таким образом, интерес к двойному иммунному ингибированию в лечении НМРЛ, несмотря на неоднозначные результаты некоторых ранее опубликованных клинических исследований, не ослабевает. Появляются новые биспецифичные препараты и различные комбинации. Возможные пути увеличения эффективности видятся в сочетании иммунной комбинации с лучевой, химио- или таргетной терапией. Безусловно, интересной представляется попытка преодоления возникшей резистентности опухоли на фоне моноклональной иммунотерапии путем перехода на режим двойной иммунной блокады.

Заключение

Стратегия двойного иммунного ингибирования, особенно в сочетании с другими лечебными опциями, с целью преодоления первичной или развившейся резистентности опухоли в настоящее время представляется очень эффективной, особенно в достаточно большой популяции пациентов с низким уровнем или отсутствием экспрессии PD-L1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

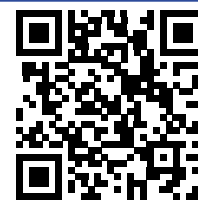
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rotte A, D'Orazi G, Bhandaru M. Nobel committee honors tumor immunologists. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):262. DOI:10.1186/s13046-018-0937-6
2. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-33. DOI:10.1056/NEJMoa1606774
3. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-92. DOI:10.1056/NEJMoa1801005
4. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040-51. DOI:10.1056/NEJMoa1810865
5. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1819-30. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32409-7
6. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288-301. DOI:10.1056/NEJMoa1716948
7. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:924-37. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30167-6
8. Spigel D, de Marinis F, Giaccone G, et al. IMPOWER110: interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (TX) in PD-L1-selected NSCLC. European Society for Medical Oncology 2019 Congress; Barcelona, Spain; Sept 27 – Oct 1, 2019 (Abstr 6256).
9. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013;499(7457):214-8. DOI:10.1038/nature12213
10. Praest P, Liaci AM, Forster F, Wiertz E. New insights into the structure of the MHC class I peptide-loading complex and mechanisms of TAP inhibition by viral immune evasion proteins. *Mol Immunol.* 2019;113:103-14. DOI:10.1016/j.molimm.2018.03.020
11. Gubin MM, Zhang X, Schuster H, et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature.* 2014;515(7528):577-81. DOI:10.1038/nature13988
12. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252-64. DOI:10.1038/nrc3239
13. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. Pd-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704. DOI:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
14. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunity Rev.* 2008;224:166-82. DOI:10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x
15. Stamper CC, Zhang Y, Tobin JF, et al. Crystal structure of the B7-1/CTLA-4 complex that inhibits human immune responses. *Nature.* 2001;410(6828):608-11. DOI:10.1038/35069118
16. Chambers CA, Sullivan TJ, Allison JP. Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. *Immunity.* 1997;7(6):885-95. DOI:10.1016/S1074-7613(00)80406-9
17. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995;3(5):541-7. DOI:10.1016/1074-7613(95)90125-6
18. Nishimura H, Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. *Trends Immunol.* 2001;22(5):265-8. DOI:10.1016/S1471-4906(01)01888-9
19. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-82. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4358
20. Centanni M, Moes D, Troconiz IF, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(7):835-57. DOI:10.1007/s40262-019-00748-2
21. Wang E, Kang D, Bae KS, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(10):1108-16. DOI:10.1002/jcph.309
22. Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy induces programmed cell death-ligand 1 overexpression via the nuclear factor-kappaB to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2015;75:5034-45. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-14-3098
23. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* 2014;21:15-25. DOI:10.1038/cdd.2013.67
24. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, et al. First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) plus two cycles of chemotherapy (chemo) versus chemo alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Two-year update from CheckMate 9LA. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):9000. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9000
25. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols M, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. *J Clin Oncol.* 2020;38:9501. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9501
26. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30641-0
27. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505-17. DOI:10.1200/JCO.19.03136
28. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):1657-69. DOI:10.1016/j.jtho.2020.06.015
29. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 final overall survival analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in first-line metastatic nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;S1556-0864(21)02322-4. DOI:10.1016/j.jtho.2021.07.009
30. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated overall survival analysis from impower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naive programmed death-ligand 1-selected NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;S1556-0864(21)02286-3. DOI:10.1016/j.jtho.2021.06.019
31. Mariamidze E, Mezquita L. ESMO20 YO for YO: highlights on metastatic NSCLC-Keynote 024 update. *ESMO Open.* 2021;6(1):100022. DOI:10.1016/j.esmoop.2020.100022
32. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537-46. DOI:10.1200/JCO.18.00149
33. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):31-41. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30624-6

34. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):992-1000. DOI:10.1200/JCO.18.01042
35. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093-104. DOI:10.1056/NEJMoa1801946
36. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-31. DOI:10.1056/NEJMoa1910231
37. Barlesi F, Audigier-Valette C, Filip E, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line treatment of advanced NSCLC: overall survival analysis of CheckMate 817. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 11):xi33-xi47. DOI:10.1093/annonc/mdz451
38. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumor activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):299-308. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00544-6
39. Rizvi NA, Chul Cho B, Reinmuth N, et al. LBA6 – durvalumab with or without tremelimumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: Mystic. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 10). DOI:10.1093/annonc/mdy511.005
40. Peters S, Cho BC, Reinmuth N, et al. Abstract CT074: tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of survival in metastatic non-small-cell lung cancer (MNSCLC): blood and tissue TMB analysis from MYSTIC, a phase III study of first-line durvalumab ± tremelimumab vs chemotherapy. *Cancer Res*. 2019;79(Suppl. 13):CT074. DOI:10.1158/1538-7445.Am2019-ct074
41. Mok T, Schmid P, Arén O, et al. 192TIP: NEPTUNE: a global, phase 3 study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab combination therapy versus standard of care (SoC) platinum-based chemotherapy in the first-line treatment of patients (pts) with advanced or metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):S140-S141. DOI:10.1016/S1556-0864(16)30301-X
42. Kowalski DM, Reinmuth N, Orlov SV, et al. 13780 Arctic: Durvalumab + tremelimumab and durvalumab monotherapy vs SoC in ≥3L advanced NSCLC treatment. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 8). DOI:10.1093/annonc/mdy292.001
43. Mok T, Johnson M, Garon E, et al. P1.04-008 POSEIDON: a phase 3 study of first-line durvalumab ± tremelimumab + chemotherapy vs chemotherapy alone in metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):S1975. DOI:10.1016/j.jtho.2017.09.867
44. Boyer M, Şendur MAN, Rodríguez-Abreu D, et al.; KEYNOTE-598 investigators. Pembrolizumab plus ipilimumab or placebo for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥50%: Randomized, double-blind phase III KEYNOTE-598 Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2327-38. DOI:10.1200/JCO.20.03579
45. Rizvi N, Lee S, Curtis P, et al. P3.04-24 EMPOWER-Lung 2: cemiplimab and ipilimumab ± chemotherapy vs pembrolizumab in advanced NSCLC with PD-L1 ≥50%, a phase 3 study. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):S931. DOI:10.1016/j.jtho.2018.08.1731
46. Rizvi N, Lee S, Curtis P, et al. P3.04-25 EMPOWER-Lung 3: a phase 3 study of cemiplimab, ipilimumab and chemotherapy in advanced NSCLC with PD-L1 <50%. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):S931. DOI:10.1016/j.jtho.2018.08.1732
47. Rizvi N, Lee S, Curtis P, et al. P3.04-26 EMPOWER-Lung 4: a phase 2 study of cemiplimab plus ipilimumab in the second-line treatment of advanced NSCLC with PD-L1 <50%. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):S931-S932. DOI:10.1016/j.jtho.2018.08.1733
48. Shim BY, Lee S, de Castro Carpeño J, et al. 1269P EMPOWER-lung 4: Phase II, randomized, open-label high dose or standard dose cemiplimab alone/plus ipilimumab in the second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S820. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.1583
49. Akinboro O, Vallejo JJ, Mishra-Kalyani PS, et al. Outcomes of anti-PD-(L1) therapy in combination with chemotherapy versus immunotherapy (IO) alone for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score 1–49%: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 15):9001. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9001
50. Liu L, Bai H, Wang C, et al. Efficacy and safety of first-line immunotherapy combinations for advanced NSCLC: a systematic review and network meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2021;16(7):1099-117. DOI:10.1016/j.jtho.2021.03.016

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.10.2021



OMNIDOCTOR.RU