



# Иммунотерапия немелкоклеточного рака легкого: осталось ли место для химиотерапии?

Согласно данным мировой статистики, более 2 млн человек ежегодно заболевают и более 1 млн 760 тыс. умирают от рака легкого. В структуре заболеваемости рак легкого разделяет лидирующие позиции со злокачественными новообразованиями молочной железы, а в структуре смертности опережает другие нозологии практически в два раза.

Возможности терапии распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) ограничены. До недавнего времени существовало только две стратегии терапии НМРЛ: химиотерапия и таргетная терапия. Однако химиотерапия еще в начале 2000-х гг. достигла предела своей эффективности: на всю группу больных одногодичная выживаемость составляла 30–40%, а два года переживали только 10–15% пациентов. Повышение эффективности лечения распространенного НМРЛ связано с открытием драйверных мутаций и разработкой таргетных препаратов. Вместе с тем большинство пациентов в европейской популяции не имеют мишеней, пригодных для проведения таргетной терапии. Неудовлетворительные результаты лечения НМРЛ без драйверных мутаций потребовали разработки принципиально нового лечебного подхода. Исследования ингибиторов иммунных контрольных точек показали их высокую эффективность в терапии НМРЛ. Особое место в алгоритмах лечения занял пембролизумаб. Он считается стандартом терапии НМРЛ.

## Может ли иммунотерапия вытеснить химиотерапию из схем лечения НМРЛ?

В начале своего выступления Елена Владимировна АРТАМОНОВА, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член правления Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), отметила, что первое крупное исследование пембролизумаба KEYNOTE-001 было посвящено оценке противоопухолевой активности в группах с различным уровнем экспрессии PD-L1.

Анализ данных частоты объективного ответа (ЧОО) на иммунотерапию в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 выявил четкую закономерность: чем выше уровень экспрессии PD-L1, тем выше ЧОО. Максимального уровня ЧОО достигла при уровне экспрессии 75–100%. В группе без экспрессии PD-L1

объективный ответ наблюдался в 8% случаев. Таким образом, основными итогами данного исследования стало подтверждение эффективности пембролизумаба в терапии пациентов с НМРЛ и значения экспрессии PD-L1 в качестве маркера – предиктора эффективности. После успеха KEYNOTE-001 исследование пембролизумаба продолжилось в первой и второй линиях лечения НМРЛ с учетом уровня экспрессии PD-L1. Для второй линии терапии был выбран пороговый уровень PD-L1  $\geq 1\%$ , для первой  $\geq 50\%$ .

Такое решение оказалось чрезвычайно важным. Благодаря использованию биомаркера удалось выделить группы пациентов, для которых терапия пембролизумабом максимально эффективна. Обновленные результаты исследования KEYNOTE-001 представлялись на еже-

годных конгрессах ASCO 2016–2018 гг. В настоящее время доступны результаты четырехлетней общей выживаемости (ОВ). В подгруппе пациентов, ранее получавших терапию, при PD-L1  $\geq 50\%$  ОВ составила 24,8%, при PD-L1  $\geq 1\%$  – 15,6%. Эти результаты подтверждают возможность достижения длительного контроля заболевания при распространенном НМРЛ.

В исследовании KEYNOTE-024 сравнивали пембролизумаб в монорежиме с химиотерапией у больных НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1 ( $\geq 50\%$ ). В исследовании участвовали пациенты без драйверных мутаций с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (50% и более) с любым гистологическим типом. По выбору врача пациенты были рандомизированы в группу монотерапии пембролизумабом 200 мг каждые три недели (до признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности) и группу химиотерапии на основе препаратов платины каждые



## Конференция RUSSCO «Иммуноонкология»

три недели (4–6 циклов). В случае прогрессирования заболевания на фоне химиотерапии больным разрешался переход на терапию пембролизумабом во второй линии лечения. Первые результаты показали, что применение пембролизумаба у пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 достоверно увеличивает ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также частоту и длительность объективного ответа. Медиана ВБП для пембролизумаба оказалась достоверно выше – 10,3 месяца по сравнению с шестью месяцами в группе химиотерапии. Относительный риск (ОР) для ВБП – 0,50, что соответствовало достоверному снижению риска прогрессирования и смерти на 50% при назначении пембролизумаба по сравнению со стандартной химиотерапией. При анализе двухлетних данных подтверждено существенное преимущество иммунотерапии перед химиотерапией. Медиана ОВ при использовании пембролизумаба составила 30 месяцев, тогда как на фоне применения химиотерапии она была более чем в два раза меньше (14,2 месяца), несмотря на кроссовер (то есть перевод больных группы контроля на иммунотерапию после прогрессирования болезни) – 62%.

Особенность иммунотерапии – длительное сохранение объективного ответа и его влияние на продолжительность жизни. Следует отметить, что объективный ответ в подавляющем большинстве случаев регистрируется уже при первом контрольном обследовании и сохраняется длительно.

Иммунотерапия обладает благоприятным профилем безопасности. По частоте нежелательных явлений (НЯ) она имеет значительное преимущество перед химиотерапией. НЯ 3–4-й степени на фоне химиотерапии регистрируются в два раза чаще, чем при использовании пембролизумаба. Кроме того, НЯ приводят к отмене химиотерапии чаще, чем к отмене иммунотерапии.

Таким образом, в первой линии лечения НМРЛ у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 пембролизумаб продемонстрировал впечатляющие преимущества перед химиотерапией по всем оцениваемым показателям эффективности и достоверно увеличил продолжительность жизни, ВБП, часто-

ту и продолжительность объективного ответа, а также улучшил качество жизни на фоне меньшей токсичности. В результате пембролизумаб стал новым стандартом первой линии терапии распространенного НМРЛ (неплоскоклеточный и плоскоклеточный подтипы) у пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$ . В исследовании KEYNOTE-042 также сравнивали пембролизумаб с двухкомпонентной химиотерапией на основе препаратов платины. Однако в исследование включались пациенты с распространенным НМРЛ с уровнем экспрессии PD-L1 от 1% и любым гистологическим типом, без мутации EGFR и транслокации ALK.

Главной целью исследования стала оценка общей выживаемости в подгруппах с уровнем экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$ ,  $\geq 20\%$ ,  $\geq 50\%$ . Полученные результаты подтвердили, что пациенты всех подгрупп имели выигрыш в ОВ по сравнению с химиотерапией. Медиана ОВ увеличивалась с повышением уровня экспрессии PD-L1. Необходимо отметить длительность объективного ответа на лечение пембролизумабом. Если ответ был зарегистрирован, его продолжительность превышала в два раза таковую при химиотерапии. Эффект воспроизводился как в группе с экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$ , так и в группе с относительно низким уровнем экспрессии (1–49%). Длительность ответа на лечение пембролизумабом составила 17,4 месяца, в группе химиотерапии она была в два раза меньше – 8,3 месяца. Для всей когорты пациентов пембролизумаб достоверно увеличил продолжительность жизни. На основании данных исследований KEYNOTE-024 и KEYNOTE-042 пембролизумаб зарегистрирован в РФ в монотерапии первой линии распространенного НМРЛ при экспрессии PD-L1 от 1%.

В этой же популяции больных проводилось исследование CheckMate-026, посвященное сравнительной оценке эффективности ниволумаба и химиотерапии. В качестве порогового значения использовался уровень экспрессии PD-L1 5%. Однако ниволумаб не показал преимуществ перед химиотерапией ни в отношении ВБП, ни в отношении ОВ при назначении в первой линии

лечения НМРЛ.

Что делать, если у больного отсутствует экспрессия PD-L1 или врач не может получить достоверные результаты исследования? Ответ на этот вопрос был получен в исследовании пембролизумаба в комбинации с химиотерапией. В исследовании KEYNOTE-021G участвовали пациенты с плоскоклеточным НМРЛ без драйверных мутаций EGFR и ALK. Они получали химиотерапию или пембролизумаб в комбинации с химиотерапией. Основной задачей исследования стало тестирование гипотезы об эффективности комбинированного химиоиммунотерапевтического подхода.

Благодаря добавлению пембролизумаба к химиотерапии в первой линии лечения плоскоклеточного НМРЛ достоверно увеличились ВБП (снижение риска прогрессирования или смерти – 46%) и продолжительность жизни больных. Кроме того, добавление пембролизумаба почти в два раза увеличило ЧОО, что особенно важно для больных с распространенным НМРЛ из-за тяжести симптомов заболевания. Таким образом, добавление пембролизумаба к платиновой комбинации в первой линии терапии плоскоклеточного НМРЛ достоверно увеличивает все оцениваемые показатели эффективности, включая ЧОО, ВБП и ОВ, независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Впечатляющие результаты применения комбинированной стратегии химио- и иммунотерапии были получены в более крупном исследовании III фазы KEYNOTE-189, в котором оценивали эффективность добавления пембролизумаба к платиновой комбинации в первой линии терапии плоскоклеточного НМРЛ без драйверных мутаций EGFR и транслокации ALK с любым уровнем экспрессии PD-L1. Добавление пембролизумаба к стандартной химиотерапии первой линии достоверно увеличило продолжительность жизни больных плоскоклеточным НМРЛ, обеспечив снижение риска смерти на 51%. При медиане времени наблюдения 10,5 месяца медиана ОВ в группе пембролизумаба в комбинации с химиотерапией не достигнута: спустя год были живы 69,2% пациентов. В группе химиотерапии медиана

Онкология



ОВ составила 11,3 месяца, спустя год были живы только 49,4% больных.

Улучшение ОВ при добавлении пембролизумаба к химиотерапии отмечалось во всех подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, статуса ECOG, курения, наличия метастазов в головном мозге, используемого производного платины, а также экспрессии PD-L1. Максимальное преимущество в улучшении ОВ зарегистрировано в группе пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (50% и более), однако для данной категории пациентов пембролизумаб может назначаться в монотерапии без существенной потери в эффективности.

Применение комбинированного режима с пембролизумабом привело также к достоверному увеличению ВВП со снижением риска прогрессирования и смерти на 48%. Медиана ВВП составила 8,8 против 4,9 месяца для пембролизумаба с химиотерапией и только химиотерапии соответственно.

ЧОО в группе пембролизумаба с химиотерапией также была значительно выше – 47,6% по сравнению с достаточно стандартным для химиотерапии показателем ЧОО – 18,9%.

Существенных различий в отношении общей частоты НЯ, а также побочных эффектов 3–4-й степени не зарегистрировано. Частота иммуноопосредованных НЯ в группе пембролизумаба с химиотерапией составила 22,7%, из них 3–4-й степени – 13,4%.

Таким образом, добавление пембролизумаба к платиновому дуплету в первой линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ достоверно увеличивает все показатели эффективности, включая продолжительность жизни, ВВП и объективный ответ, а выигрыш от такой комбинированной стратегии регистрируется во всех подгруппах пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1. В исследовании KEYNOTE-407 сравнивали пембролизумаб в комбинации с химиотерапией и только химиотерапию в первой линии лечения плоскоклеточного НМРЛ у пациентов с любой экспрессией PD-L1. Допускалось включение пациентов со стабильными метастазами в головном мозге.

Добавление пембролизумаба к химиотерапии в первой линии достоверно увеличило продолжительность жизни

больных плоскоклеточным НМРЛ: медиана ОВ составила 15,9 против 11,3 месяца в группах пембролизумаба с химиотерапией и химиотерапии соответственно. Преимущество в улучшении ОВ зарегистрировано во всех подгруппах независимо от возраста, пола, общего состояния и уровня экспрессии PD-L1. ВВП в группе химиоиммунотерапии была также достоверно выше, чем в группе химиотерапии: медиана составила 6,4 и 4,8 месяца соответственно (ОР 0,56 свидетельствует об уменьшении риска прогрессирования или смерти на 44%). Комбинация пембролизумаба с химиотерапией в 1,5 раза увеличила вероятность достижения объективного ответа – ЧОО 57,9 против 38,4% при использовании химиотерапии. Как и в предыдущих исследованиях, не отмечалось существенных различий в общей частоте НЯ в группах пембролизумаба с химиотерапией и химиотерапии соответственно.

Добавление пембролизумаба к платиновой комбинации в первой линии терапии плоскоклеточного НМРЛ достоверно увеличило все показатели эффективности, включая продолжительность жизни, ВВП и объективный ответ, независимо от уровня экспрессии PD-L1. Таким образом, алгоритм первой линии лечения НМРЛ выглядит так:

- при наличии драйверной мутации оптимальным выбором остается таргетная терапия;
- при наличии экспрессии PD-L1 > 50% наилучшим выбором является монотерапия пембролизумабом;
- во всех остальных случаях рекомендуется использовать пембролизумаб в комбинации с химиотерапией.

До недавнего времени в случае прогрессирования заболевания после первой линии терапии НМРЛ у пациентов была единственная альтернатива – химиотерапия, эффективность которой невысока. Доцетаксел практически не отличается по эффективности от наилучшей поддерживающей терапии, а добавление нинтеданиба или бевацизумаба способно увеличить медиану продолжительности жизни у таких больных лишь до 10–12 месяцев. Сегодня при прогрессировании заболевания у пациентов появилась возможность применения иммунотерапии.

Так, применение пембролизумаба во второй линии у пациентов с экспрессией PD-L1 (от 1%) достоверно увеличивает ОВ по сравнению с доцетакселом. По данным исследования KEYNOTE-010, 23% пациентов живут три года и более. При этом в случае прогрессирования заболевания возможно повторное назначение пембролизумаба. Анализ результатов при таком назначении препарата продемонстрировал, что частичного ответа достигают 43% больных, стабилизации – 36%.

Таким образом, пембролизумаб у пациентов с PD-L1-позитивным ( $\geq 1\%$ ) НМРЛ, прогрессирующим после платиносодержащей химиотерапии, продемонстрировал впечатляющие результаты в улучшении ОВ и уровня объективных ответов.

За последние два года в терапии НМРЛ без активирующих мутаций произошел настоящий переворот, связанный с появлением нового класса иммуноонкологических препаратов – анти-PD-1/анти-PD-L1-моноклональных антител (МКА), относящихся к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

На сегодняшний день наиболее успешным представителем нового класса, продемонстрировавшим впечатляющие успехи как в первой, так и во второй линии терапии НМРЛ, является пембролизумаб – анти-PD1 МКА. Пембролизумаб может применяться у всех пациентов с распространенным НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1 и гистологического типа опухоли в отсутствие драйверных мутаций. При этом пембролизумаб остается единственным препаратом, одобренным для лечения пациентов с НМРЛ в монорежиме при наличии экспрессии PD-L1 ( $\geq 1\%$ ). Необходимо отметить, что такой персонализированный подход принципиально улучшил результаты лечения больных с НМРЛ за счет оптимизации соотношения пользы и риска развития НЯ.

Пембролизумаб включен во все международные рекомендации как в первой, так и второй линии терапии, а оценка экспрессии PD-L1 рекомендована для всех пациентов с впервые выявленным НМРЛ. Таким образом, можно говорить о существенном уменьшении роли химиотерапии.



## Конференция RUSSCO «Иммуноонкология»

### Применение пембролизумаба в реальной клинической практике лечения немелкоклеточного рака легкого

По словам Константина Константиновича ЛАКТИОНОВА, д.м.н., профессора, заместителя директора по лечебной работе НИИ клинической онкологии аппарата управления ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполняющего обязанности заведующего отделением «Клинические биотехнологии», уровень экспрессии PD-L1 – очень важный предиктивный фактор назначения иммунотерапии. Кроме того, важно оценивать статус ECOG, поскольку для достижения эффекта необходимо время – около двух месяцев от начала терапии. Желательно, чтобы предполагаемая продолжительность жизни пациента была приблизительно такая же. Необходимо учитывать наличие или отсутствие аутоиммунных заболеваний, особенно тех, которые требуют не просто заместительной терапии, например сахарного диабета или гипотиреоза, но главным образом гормональной терапии.

При использовании иммунотерапии может наблюдаться псевдопрогрессирование, однако при раке легкого оно встречается нечасто – не более 7–10%. Другой особенностью иммунотерапии является наличие иммуноопосредованных побочных эффектов. Для практикующего онколога крайне важно не упустить момент их развития. Необходимо регулярно мониторировать клиническое состояние пациента, поскольку ранняя диагностика позволяет успешно купировать побочные эффекты и при этом не прекращать иммунотерапию. Если назначение иммунотерапии возможно в первой линии, это необходимо сделать, не оставляя ее «про запас». Иммунотерапия наиболее эффективна в случае раннего назначения. Показатель двухлетней выживаемости убедителен: 54 против 34% при назначении в первой и второй линии соответственно. Докладчик представил несколько клинических случаев.

**Клинический случай 1.** У пациента 54 лет выявлен периферический рак верхней доли правого легкого. Гистологически диагноз верифицирован

как аденокарцинома. В июле 2014 г. больному выполнена верхняя лобэктомия справа. В августе 2014 г. по поводу симптомного метастаза в правую лучевую кость, сопровождающегося выраженной болью и распадом, проведена ампутиация правой верхней конечности. В октябре 2014 г. зафиксировано прогрессирование заболевания в виде метастазов в левом легком, костях, подмышечных лимфоузлах справа и культы правой верхней конечности. Пациент прошел четыре курса химиотерапии, но уже в январе вновь отмечалось прогрессирование с увеличением поражения в области культы правой верхней конечности, грудной стенки справа. В связи с угрозой распада метастазов в мягких тканях подмышечной области потребовалась консультация хирургов смежных специальностей. Они пришли к заключению о нерезектабельности данных локальных изменений. Вместе с тем высокий (> 50%) уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках сделал возможным назначение иммунотерапии пембролизумабом. Уже после трех курсов терапии у больного зарегистрирован резкий регресс опухоли, после 12 курсов – полный рентгенологический эффект лечения. В феврале 2017 г. после двух лет применения пембролизумаба терапия была прекращена. В настоящее время пациент находится под динамическим контролем. На протяжении всего периода лечения у него не отмечалось иммуноопосредованных НЯ. В марте 2019 г. при контрольном обследовании сохранялся полный клинический и рентгенологический эффект лечения. Прогрессирование заболевания отсутствует уже 49 месяцев, а последние 25 месяцев пациент не получает иммунотерапию.

**Клинический случай 2.** У пациента 57 лет было поражено левое легкое и обнаружены метастазы в левом надпочечнике. В октябре 2015 г. больного включили в клиническое исследование, в рамках которого ему провели 35 курсов иммунотерапии пембролизумабом. На первом контрольном обследовании зарегистрирована стабилизация

опухолевого процесса. Через два года иммунотерапия была прекращена на фоне сохранявшейся стабилизации, в соответствии с протоколом исследования. Из НЯ – печеночная токсичность 1-й степени. Без лечения больной находится с октября 2017 г. Контрольное обследование в феврале 2019 г. показало стабилизацию.

**Клинический случай 3.** Пациент 77 лет с центральным раком правого легкого, контралатеральными легочными метастазами. В декабре 2018 г. начата первая линия противоопухолевого лечения – иммунотерапия пембролизумабом при размере первичного очага 4,4 × 5,5 см. На фоне лечения наблюдалось клиническое улучшение самочувствия, нежелательные явления отсутствовали, в течение трех месяцев заболевание не прогрессировало. Размеры опухолевого очага уменьшились до 3,4 × 4,5 см. В то же время увеличились мелкие очаги с двух сторон в легких, что можно было расценить как псевдопрогрессирование. Для подтверждения псевдопрогрессирования пациент должен пройти еще два курса лечения с последующей оценкой эффекта. Только после этого можно делать окончательные выводы. Поскольку у пациента высокий уровень экспрессии PD-L1, ответ на иммунотерапию пембролизумабом не исключен.

### Заключение

В настоящий момент для выбора оптимальной тактики лечения определение уровня экспрессии PD-L1 становится обязательным. Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек сопряжена с развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений, о чем необходимо информировать пациентов. В целом частота иммуноопосредованных НЯ не превышает 10%, однако для их выявления на ранних стадиях и своевременной коррекции пациенты должны проходить регулярный мониторинг.

Иммунотерапия становится новым стандартом лечения больных распространенным НМРЛ и кардинально меняет парадигму лечения этой непростой категории пациентов. ☺

Онкология