

Д.Э. Рыспаева<sup>1,3</sup>, О.В. Пономарева<sup>2</sup>, Н.Ю. Лисовская<sup>3</sup>

## Иммунотерапия метастатического рака легкого в первой линии: что нового в 2018 г.

<sup>1</sup>Национальный институт рака, Киев<sup>2</sup>Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев<sup>3</sup>Филиал «Медицинский центр «Кибер Клиника Спиженко» (ООО «Компания Адонис»), Киев

Получено 11.06.2018

Принято в печать 13.06.2018

Внедрение моноклональных антител — ингибиторов контрольных точек (чекпойнтов) иммунного ответа привело к изменению парадигмы лечения многих злокачественных новообразований, в том числе и рака легкого. Показания к применению ингибиторов чекпойнтов для терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) продолжают расширяться, и международные руководства уже рекомендуют тестирование на экспрессию PD-L1 до начала системного лечения. В статье проведен анализ последних клинических исследований, в которых изучали новые подходы к лечению НМРЛ. Доказано, что для повышения эффективности первой линии терапии метастатического НМРЛ монотерапия пембролизумабом стала стандартом лечения у пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq 50\%$  на опухолевых клетках. Добавление пембролизумаба к стандартной химиотерапии первой линии значительно увеличивало медиану общей выживаемости независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли у пациентов с метастатическим НМРЛ. Эти данные свидетельствуют о том, что расширились возможности в выборе оптимальной стратегии лечения метастатического НМРЛ с целью улучшения качества жизни и выживаемости этих пациентов.

**Ключевые слова:** рак легкого; иммунотерапия; ингибиторы иммунных контрольных точек.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является наиболее распространенной злокачественной опухолью в мире [1, 2]. Примерно 85% составляет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), в 57% случаев опухоль выявляется в IV стадии [3, 4].

Исторически стандартная терапия для большинства пациентов с IV стадией НМРЛ представляла собой дублет на основе препаратов платины, без существенных различий в эффективности различных схем химиотерапии (ХТ). В целом платиносодержащие дублеты ХТ продемонстрировали медиану общей выживаемости (ОВ) примерно 8 мес и 1-летнюю выживаемость 33% [5]. За последние годы произошло значительное расширение доступных вариантов лечения НМРЛ, включая целенаправленное (таргетное) лечение и иммунотерапию.

В международных рекомендациях подчеркивается необходимость определения гистологических подтипов и молекулярного тестирования для дифференциации терапевтических подходов [6]. Молекулярное тестирование для *EGFR*, *ALK*, *ROS1* и *BRAF* является обязательным для пациентов с аденокарциномой и выборочным — для пациентов с плоскоклеточным подтипом (например никогда не курившие, неопределенная гистологическая классификация и небольшие размеры биоптата). Тестирование на активирующие мутации *EGFR* или *ALK*-транслокации теперь рассматривается как стандарт лечения, поскольку пациенты с этими генетическими изменениями могут извлечь преимущество из таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) *EGFR* или *ALK* в качестве инициальной терапии [7, 8]. Назначение им ИТК в первой—второй линиях терапии позволило добиться значительного прогресса в увеличении продолжительности жизни.

В течение длительного времени стандартной терапией второй линии при НМРЛ был один лишь доцетаксел, который обеспечивал общую частоту ответа (overall response rate — ORR) 9% и медиану ОВ примерно 7 мес [9, 10].

Внедрение моноклональных антител — ингибиторов контрольных точек (чекпойнтов) иммунного ответа привело к изменению парадигмы лечения при многих злокачественных новообразованиях, в том числе и раке легкого [11]. Изученными ингибиторами чекпойнтов являются моноклональные антитела против белка CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) и блокаторы сигнального пути программируемой

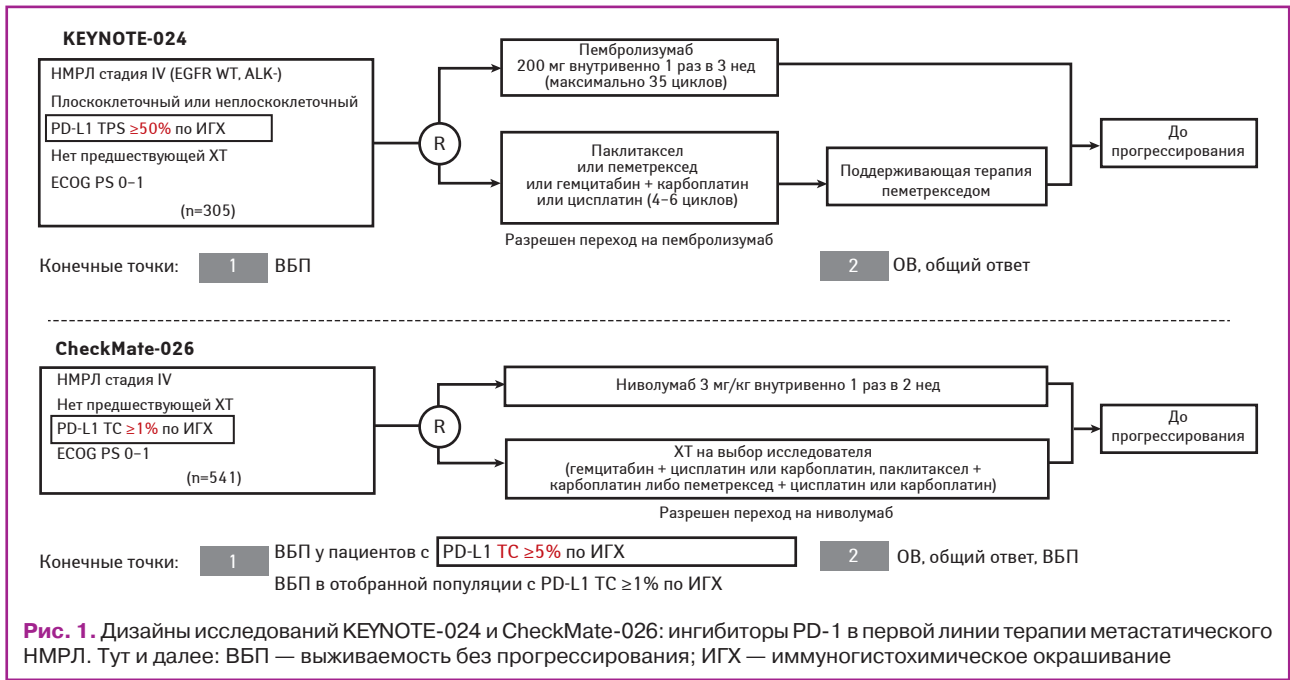
клеточной гибели PD-1 и его лиганда — PD-L1 (Programmed cell Death pathway). Показано, что гиперэкспрессия PD-L1 в опухоли является одним из ключевых механизмов «избегания» злокачественными клетками надзора иммунной системы. PD-1 представляет собой важный контрольный пункт, который модулирует иммунный ответ. Чтобы избежать иммунного надзора, опухолевые клетки блокируют иммунную систему с помощью различных механизмов, включая повышение активности PD-1 и его лиганда, PD-L1 [12]. Созданные моноклональные антитела способны блокировать рецептор PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб) или лиганд PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб) и, таким образом, предотвращать нейтрализацию цитотоксических лимфоцитов, задачей которых является реализация противоопухолевого иммунитета.

Обновленные международные руководства рекомендуют ингибиторы чекпойнтов в качестве предпочтительной терапии второй линии метастатического НМРЛ [6]. Анти-PD-1 антитела пембролизумаб и ниволумаб и анти-PD-L1 антитело атезолизумаб одобрены во второй линии терапии НМРЛ после рандомизированных клинических испытаний, показавших дополнительные преимущества по сравнению с доцетакселом [13–16]. В настоящее время продолжают изучаться остальные ингибиторы иммунных контрольных точек.

Несмотря на то что ингибиторы чекпойнтов улучшают результаты лечения пациентов, их использование в клинической практике замедляется множеством практических проблем, включая эффективный отбор пациентов, оценку реакции на терапию и управление иммуноопосредованными нежелательными явлениями [17–19]. Более того, различающиеся рекомендации по разным типам опухолей еще более усложняют оптимальное использование этих препаратов. За последние пару лет утверждены новые области для применения ингибиторов чекпойнтов, и показания продолжают расширяться, что создает некоторую неопределенность среди клиницистов относительно оптимального применения данных препаратов.

### ИНГИБИТОРЫ PD-1 В МОНОТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НМРЛ

На сегодня известны два клинических исследования с ингибиторами PD-1 в монотерапии первой линии метастатического НМРЛ: KEYNOTE-024 (пембролизумаб) и CheckMate-026 (ни-



**Рис. 1.** Дизайны исследований KEYNOTE-024 и CheckMate-026: ингибиторы PD-1 в первой линии терапии метастатического НМРЛ. Тут и далее: ВБП — выживаемость без прогрессирования; ИГХ — иммуногистохимическое окрашивание

волумаб) (рис. 1). Главное отличие этих исследований заключается в статусе экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках.

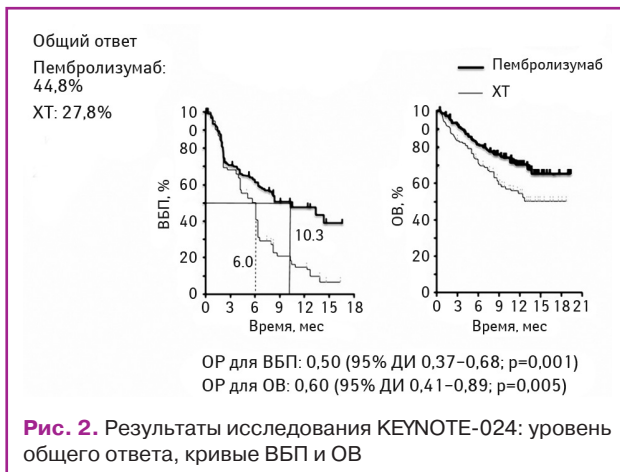
Рандомизированное открытое контролируемое исследование III фазы KEYNOTE-024 (ClinicalTrials.gov, NCT02142738), в котором изучался пембролизумаб против ХТ на основе платины в первой линии терапии НМРЛ с любым гистологическим подтипом, с экспрессией PD-L1 TPS (tumor proportion score)  $\geq 50\%$  и без мутации *EGFR* или *ALK*-транслокаций, продемонстрировало значительное улучшение как ВБП (отношение рисков (ОР) 0,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,68,  $p < 0,001$ ), так и ОВ (ОР 0,60; 95% ДИ 0,41–0,89,  $p = 0,005$ ) для пембролизумаба (рис. 2). Согласно данным этого исследования ингибитор PD-1 пембролизумаб был одобрен для использования в монотерапии первой линии у пациентов с метастатическим НМРЛ, в опухоли которых выявлена экспрессия PD-L1  $\geq 50\%$  [20].

Обновленные данные KEYNOTE-024 (медиана наблюдения 25 мес), доложенные на IASLC — Всемирном конгрессе по раку легкого — в октябре 2017 г., подтвердили преимущество пембролизумаба. Медиана ОВ (95% ДИ) в группе пембролизумаба составила 30 мес (18,3 мес — не достигнуто) против группы ХТ 14,2 мес (9,8–19,0 мес). Оценка 1-летней ОВ составила 70,3% (95% ДИ 62,3–76,9%) для группы с пембролизумабом и 54,8% (95% ДИ 46,4–62,4%) для группы ХТ (рис. 3). Согласно полученным данным более половины пациентов были живы при длительном наблюдении, что свидетельствовало о превос-

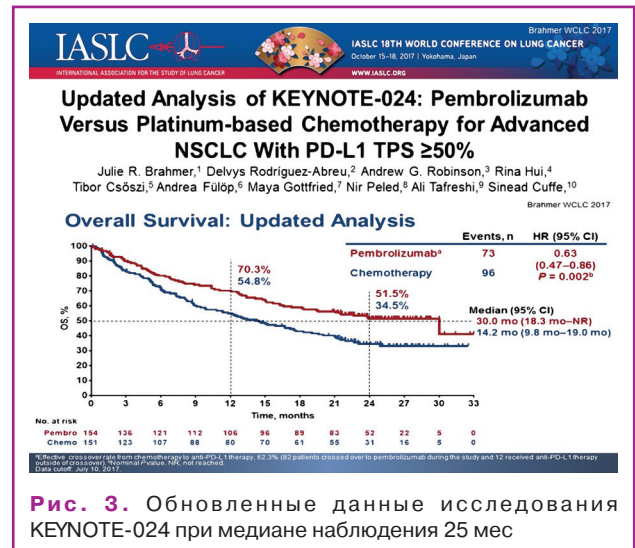
ходстве пембролизумаба перед платиносодержащей ХТ [21]. В исследовании же CheckMate-026 у пациентов, получавших ниволумаб, по сравнению с проведением ХТ, ОВ оказалась ниже [22].

Монотерапия пембролизумабом является текущим стандартом лечения у пациентов с метастатическим НМРЛ и высокой экспрессией PD-L1, определяемой как окрашивание опухолевых клеток PD-L1  $\geq 50\%$  по иммуногистохимическому (ИГХ) анализу на платформе 22C3 pharmDx. Экспрессия PD-L1 в настоящее время — лучший доступный биомаркер для оценки того, являются ли пациенты с метастатическим НМРЛ кандидатами на лечение пембролизумабом [6].

Руководство NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендует, что у пациентов с метастатическим НМРЛ в дополнение к молекулярному тестированию на *EGFR*, *ALK*, *ROS1* и *BRAF* тестирование на PD-L1 должно проводиться до начала лечения первой линии [6]. Кроме того, согласно этим рекомендациям тест PD-L1 следует считать обязательным как при плоскоклеточном, так и непластическом подтипе НМРЛ. Руководство ESMO (Европейское общество медицинских онкологов) также указывает на то, что пациенты должны быть тестированы на наличие *EGFR*, *ALK* и PD-L1 до начала лечения [23].



**Рис. 2.** Результаты исследования KEYNOTE-024: уровень общего ответа, кривые ВБП и ОВ



**Рис. 3.** Обновленные данные исследования KEYNOTE-024 при медиане наблюдения 25 мес

Существует множество различных анализов для измерения экспрессии PD-L1. Тест 22С3 считается соответствующей платформой для пембролизумаба; кроме того, использование данного теста также включено в инструкцию препарата. Тесты 28-8 и SP142 считаются комплементарной диагностической опцией для ниволумаба и атезолизумаба соответственно. В исследовании Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project показано, что три из четырех оцениваемых анализов (22С3, 28-8 и SP 263 (связанный с дурвалумабом)) имели высокий уровень согласованности для оценки экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках, а результаты, полученные с использованием SP142, не были похожи на таковые трех остальных, продемонстрировав последовательно меньшее количество окрашенных опухолевых клеток [24].

В пресс-релизе от 10 апреля 2018 г. представлены предварительные данные исследования KEYNOTE-042 [25], по дизайну похожего на KEYNOTE-024, но отличающегося разделительным срезом экспрессии PD-L1  $\geq 1\%$ . Предварительные результаты свидетельствуют о позитивном эффекте с достижением первичной точки исследования (ОВ) [26].

Таким образом, в настоящее время FDA одобрен единственный ингибитор иммунных контрольных точек — пембролизумаб в монотерапии первой линии ранее не леченого метастатического НМРЛ, и это стало стандартной терапией [6]. Его применение ограничивается пациентами с высокой экспрессией PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) в опухоли.

### КОМБИНАЦИЯ ИММУНОТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НМРЛ

Принимая во внимание, что только около половины пациентов с метастатическим НМРЛ получают вторую линию терапии [27] и существует небольшое количество пациентов с экспрессией PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) в популяции, продолжается поиск различных подходов для повышения эффективности режима первой линии терапии. Ингибиторы иммунных контрольных точек ранее были утверждены во второй линии терапии метастатического НМРЛ. Исследованы различные комбинации, основанные на иммунотерапии, к которой добавлялся другой класс иммунотерапевтического препарата (например анти-PD-1 + анти-CTLA-4), ХТ, таргетная или лучевая терапия. Показано, что потенцирование иммунного ответа при ингибировании сигнальных путей PD-1 и PD-L1 может быть усилено эффектами цитотоксической терапии. Рак легкого является гетерогенным заболеванием, что отражается в различных ответах на иммунотерапию.

Вопрос, который волновал многих исследователей, — способствует ли повышению выживаемости одновременная ХТ и иммунотерапия в первой линии, — был рассмотрен в исследованиях II фазы KEYNOTE-021, III фазы KEYNOTE-189.

В 2017 г. комбинированный режим карбоплатин/пеметрексед/пембролизумаб одобрен FDA для лечения первой линии метастатического неплоскоклеточного НМРЛ независимо от экспрессии PD-L1 на основании результатов когорты G исследования KEYNOTE-021. В когорте G многоцентрового открытого исследования KEYNOTE-021 II фазы (ClinicalTrials.gov, NCT02039674) оценивали эффективность и безопасность добавления пембролизумаба к пеметрекседу/карбоплатину по сравнению с одной ХТ пеметрекседом/карбоплатином в терапии первой линии для пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ [28].

Популяция KEYNOTE-021G насчитывала всего 123 пациента, которые были рандомизированы только в группу ХТ (n=63) или ХТ с пембролизумабом (n=60), с довольно равномерным распределением пациентов с  $<1\%$ , 1–49% или  $\geq 50\%$  экспрессии PD-L1 в опухоли в обеих группах. У пациентов с экспрессией  $\geq 50\%$  PD-L1 опухолей отмечали 80% уровень ответа в комбинации лечения (против 57 и 26% для пациентов с экспрессией опухолей  $<1\%$  и 1–49% PD-L1 соответственно). В исследовании KEYNOTE-021 когорта G показала значительное улучшение

и общего ответа независимо от экспрессии PD-L1 (разница в уровне ответа 25%, 95% ДИ 7–41,  $p=0,0029$ ) и ВБП (19,0 мес против 8,9 мес; ОР 0,54; 95% ДИ 0,33–0,88,  $p=0,0067$ ) в группе с добавлением пембролизумаба к карбоплатину/пеметрекседу против одной ХТ карбоплатином/пеметрекседом (рис. 4).

Поскольку это был довольно ограниченный набор данных для оправдания новой стратегии лечения, все ожидали результаты исследования KEYNOTE-189 III фазы (ClinicalTrials.gov, NCT02578680), в котором была рассмотрена схема применения карбоплатина/пеметрекседа плюс пембролизумаб против карбоплатина/пеметрекседа плюс плацебо в качестве терапии первой линии в гораздо большей популяции пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ (n=616) с первичными конечными точками ОВ и ВБП.

В KEYNOTE-189 были включены пациенты независимо от уровня экспрессии опухоли PD-L1 [29]. Группа рандомизированных на комбинацию с пембролизумабом составила 410 пациентов и на плацебо-комбинацию — 206. Данные KEYNOTE-189 показывают, что введение иммунотерапии в лечение первой линии может оказать благоприятный долгосрочный эффект на клинические результаты.

В общей популяции пациентов риск смерти у больных, получавших пембролизумаб плюс ХТ, был вдвое ниже, чем у пациентов, получавших ХТ плюс плацебо (ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,64,  $p<0,001$ ), как и пропорция пациентов, которые были живы в течение года — 69,2% против 49,4% соответственно. Примечательно, что преимущество ОВ наблюдалось не только у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 ( $\geq 50\%$  [n=202]), ОР 0,42; 95% ДИ 0,26–0,68), но и у пациентов с экспрессией PD-L1 от 1% до 49% ([n=186], ОР 0,55; 95% ДИ 0,34–0,90) и  $<1\%$  ([n=190], ОР 0,59; 95% ДИ 0,38–0,92). Аналогичное улучшение медианы ВБП также представлено во всех подгруппах уровней экспрессии PD-L1.

С точки зрения других результатов в данном исследовании, частота ответа составляла 47,6% (95% ДИ 42,6–52,5) в группе комбинации с пембролизумабом и 18,9% (95% ДИ 13,8–25,0) — в группе плацебо-комбинации ( $p<0,001$ ). Следует отметить, что наибольшая разница между группами отмечена у пациентов с показателем экспрессии PD-L1 в опухоли  $\geq 50\%$  (61,4% против 22,9%). Средняя продолжительность ответа также была лучше в группе с пембролизумабом (11,2 мес против 7,8 мес).

Нежелательные побочные явления были схожими (99,8% против 99,0%) как в целом, так и по степени  $\geq$  III (67,2 и 65,8%) в группе ХТ плюс пембролизумаб и ХТ плюс плацебо соответственно. В обеих группах наиболее частыми побочными явлениями были тошнота, анемия и усталость, в группе комбинации

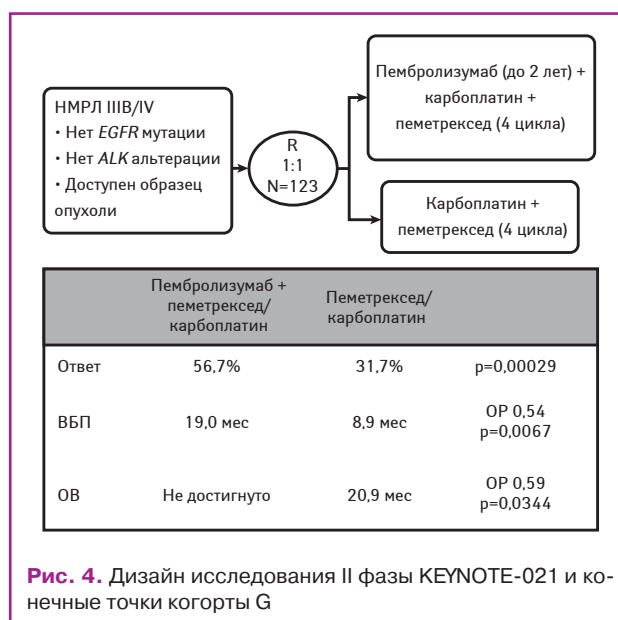


Рис. 4. Дизайн исследования II фазы KEYNOTE-021 и конечные точки когорты G

с пембролизумабом — диарея и сыпь. Профиль токсичности был приемлемым, добавление пембролизумаба к ХТ не повышало частоту нежелательных явлений, исключением оказалось немного более высокая частота, чем ожидалось, острой почечной недостаточности степени  $\geq$  III (2%) и нефрита (1,5%).

Основываясь на данных исследования KEYNOTE-189, теперь можно рассматривать схему карбоплатин/пеметрексед плюс пембролизумаб как стандарт лечения для пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ и особенно у пациентов с низкой экспрессией PD-L1  $<$ 50%.

Но как мы должны лечить наших пациентов с экспрессией опухоли PD-L1  $\geq$ 50% с учетом данных, которые у нас есть сейчас? Следует ли рекомендовать пембролизумаб отдельно или в комбинации с карбоплатином/пеметрекседом? Исследование KEYNOTE-024 показало примерно на 40% снижение риска смерти при монотерапии пембролизумабом в этой группе пациентов по сравнению с примерно 50% снижением риска смерти при комбинации пембролизумаба с карбоплатином/пеметрекседом в исследовании KEYNOTE-189. Довольно схожие данные ОВ позволяют рекомендовать оба варианта лечения и, возможно, выбирать монотерапию пембролизумабом у большинства пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq$ 50%.

В настоящее время руководства по метастатическому НМРЛ быстро меняются. В дополнение к последним двум исследованиям на ежегодном собрании ASCO (Американское общество клинических онкологов) в 2018 г. сообщены новые данные, которые также могут повлиять на то, как мы лечим наших пациентов, в том числе результаты трех важных исследований III фазы: KEYNOTE-042 по сравнению пембролизумаба в первой линии со стандартной ХТ у пациентов с экспрессией PD-L1  $\geq$ 1%, IMpower131 и IMpower150, которые сравнивают различные стандартные схемы ХТ первой линии с атезолизумабом или без него у пациентов с НМРЛ независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Таким образом, новые интересные результаты исследований по лечению рака легкого помогут выбрать оптимальные стратегии терапии НМРЛ и улучшить качество жизни и выживаемость этих пациентов.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2017) Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J. Clin., 67(1): 7–30.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer, 136(5): E359–E386.
3. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013.
4. Govindan R., Page N., Morgensztern D. et al. (2006) Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J. Clin. Oncol., 24(28): 4539–4544.
5. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al. (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 346(2): 92–98.
6. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. Version 4.2018.
7. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N. Engl. J. Med., 361(10): 947–957.
8. Solomon B.J., Mok T., Dong-Wan Kim et al. (2014) First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N. Engl. J. Med., 371(23): 2167–2177.
9. Fossella F.V., DeVore R., Kerr R.N. et al. (2000) Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J. Clin. Oncol., 18(12): 2354–2362.
10. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. et al. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J. Clin. Oncol., 22(9): 1589–1597.
11. Martin-Liberal J., Hierro C., Ochoa de Olza M., Rodon J. (2017) Immunology: The third paradigm in early drug development. Target Oncol., 12(2): 125–138.
12. Vinay D.S., Ryan E.P., Pawelec G. et al. (2015) Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. Semin. Cancer Bio., 35 Suppl. S185–S198.
13. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. (2015) Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 373(17): 1627–1639.
14. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. et al. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet, 387(10027): 1540–1550.
15. Fehrenbacher L., Spira A., Ballinger M. et al. (2016) Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet, 387(10030): 1837–1846.
16. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. et al. (2017) Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet, 389(10066): 255–265.
17. Gibney G.T., Weiner L.M., Atkins M.B. (2016) Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. Lancet Oncol., 17(12): e542–e551.

18. Champiat S., Lambotte O., Barreau E. et al. (2016) Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. Ann. Oncol., 27(4): 559–574.

19. Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. (2015) Immune checkpoint blockade in cancer therapy. J. Clin. Oncol., 33(17): 1974–1982.

20. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. (2016) Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 375(19): 1823–1833.

21. Brahmer J., Rodríguez-Abreu D., Robinson A. et al. (2017) OA 17.06 Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS  $\geq$ 50%. J. Thorac. Oncol., 12(11, Suppl. 2): S1793–S1794.

22. Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L. et al. (2017) First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 376(25): 2415–2426.

23. Novello S., Barlesi F., Califano R. et al. (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol., 27(suppl. 5): v1–v27.

24. Hirsch F.R., McElhinny A., Stanforth D. et al. (2017) PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. J. Thorac. Oncol., 12(2): 208–222.

25. Mok T., Wu Y.L., Sadowski S. et al. (2016) 1957iP: Pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1+ NSCLC in a phase 3, randomized, open-label study: KEYNOTE-042. J. Thorac. Oncol., 11(4 Suppl): S142.

26. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894>. Accessed: April 10, 2018.

27. Fidas P., Novello S. (2010) Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol., 28(34): 5116–5123.

28. Borghaei H., Langer C., Gadgeel S. et al. (2017) OA 17.01 Pemetrexed-Carboplatin Plus Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC: KEYNOTE-021 Cohort G Update. J. Thorac. Oncol., 12(11, Suppl. 2): S1791.

29. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. (2018) Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med., 378(22): 2078–2092.

## Імунотерапія метастатичного раку легені в першій лінії: що нового в 2018 р.

Д.Е. Писнаєва<sup>1,3</sup>, О.В. Пономарьова<sup>2</sup>, Н.Ю. Лисовська<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний інститут раку, Київ

<sup>2</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецкого НАН України, Київ

<sup>3</sup>Філіал «Медичний центр «Кібер Клініка Спіженка» (ТОВ «Компанія Адоніс»), Київ

**Резюме.** Впровадження моноклональних антитіл — інгібіторів контрольних точок (чекпойнтів) імунної відповіді призвело до зміни парадигми лікування багатьох злоякісних новоутворень, у тому числі й раку легені. Показання до застосування інгібіторів чекпойнтів для терапії недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) продовжують розширюватися, і міжнародні настанови вже рекомендують тестування на експресію PD-L1 до початку системного лікування. У статті проведено аналіз останніх клінічних досліджень, в яких вивчали нові підходи до лікування НДРЛ. Доведено, що для підвищення ефективності першої лінії терапії метастатичного НДРЛ монотерапія пембролизумабом стала стандартом лікування у пацієнтів з експресією PD-L1  $\geq$ 50% на пухлинних клітинах. Додавання пембролизумабу до стандартної хіміотерапії першої лінії значно збільшувало медіану загальної виживаності незалежно від експресії PD-L1 у пухлині у пацієнтів із метастатичним НДРЛ. Ці дані свідчать про те, що розширилися можливості у виборі оптимальної стратегії лікування метастатичного НДРЛ з метою поліпшення якості життя і виживаності цих пацієнтів.

**Ключові слова:** рак легені; імунотерапія; інгібітори імунних контрольних точок.

## Immunotherapy is the first line of advanced lung cancer: what is new in 2018

D.E. Ryspayeva<sup>1,3</sup>, O.V. Ponomarova<sup>2</sup>, N.Y. Lisovska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Institute, Kyiv

<sup>2</sup>R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup>Branch «Medical Center «Cyber Clinic Spizhenko» (LLC «Company Adonis»), Kyiv

**Summary.** The applying of monoclonal antibodies — immune checkpoints inhibitors led to change a paradigm treatment in many types of malignant tumors, including lung cancer. Indications for checkpoint inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) continue to develop, and international guidelines have already recommended testing of PD-L1 expression prior to systemic treatment. The latest clinical trials that investigated new approaches to the treatment of NSCLC were analyzed in this article. The benefit of frontline pembrolizumab monotherapy lead to be a standard of care

for patients with advanced NSCLC with PD-L1 tumor expression  $\geq 50\%$ . The addition of pembrolizumab to standard chemotherapy in the first-line treatment significantly increased the median of overall survival in patients with advanced NSCLC regardless of tumor PD-L1 expression. These data suggest to change approaches to the treatment in advanced NSCLC and optimize systemic therapy options for improving the quality of life and the survival of these patients.

**Key words:** lung cancer; immunotherapy; immune checkpoints inhibitors.

*Адрес:*

*Рыспаева Динара Эсенбековна  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
E-mail: ryspayeva1@gmail.com*

*Correspondence:*

*Ryspayeva Dinara  
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022  
National Cancer Institute  
E-mail: ryspayeva1@gmail.com*

**ONCO-1261403-0000**

ООО «МСД Украина», адрес: 03038, Киев, БЦ «Горизонт Парк», ул. Н. Амосова, 12, 3-й этаж.

Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81.

Если у Вас появились вопросы относительно препаратов компании MSD, пишите нам по адресу: [medinfo@merck.com](mailto:medinfo@merck.com). Авторские права © [2018] ООО «МСД Украина». Все права защищены.

Материал изготовлен: июнь 2018 г. Материал пригоден до: июнь 2020 г.

Эта информация предоставлена компанией MSD как профессиональная поддержка специалистам здравоохранения. Информация, касающаяся любого продукта (-ов), может не совпадать с инструкцией по применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных о продуктах, рассматриваемых в этой публикации, до назначения.

Данный материал предназначен для специалистов здравоохранения и публикации в специализированных изданиях, а также распространения на специализированных медицинских мероприятиях.