

# Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии немелкоклеточного рака лёгкого (обзор литературы)

А. П. Колесник\*<sup>A-F</sup>, В. В. Михайличенко<sup>A-E</sup>

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак лёгкого, ингибиторы иммунных контрольных точек, лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 418-425

\*E-mail: oleksiikolesnik@gmail.com

**Цель работы** – на основании данных научной литературы оценить эффективность применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) в терапии немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ).

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов клинических исследований лечения НМРЛ ингибиторами иммунных контрольных точек.

**Выводы.** Наиболее успешно в терапии НМРЛ среди ИКТ показывают себя ингибиторы PD-1/PD-L1, а именно ниволумаб, пембролизумаб и атезолизумаб. Их применение значительно увеличивает показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при низком профиле нежелательных явлений. Эти препараты применяют в качестве и второй, и первой линии в лечении НМРЛ. Найден биомаркер: уровень экспрессии гена Teff, уровень мутационной нагрузки опухоли (ТМВ) и уровень экспрессии мРНК интерферона гамма (IFNG), – которые позволяют более точно определить группу пациентов, которые покажут лучший ответ на терапию ингибиторами PD-1/PD-L1.

## Інгібітори імунних контрольних точок у терапії недрібноклітинного раку легені (огляд літератури)

О. П. Колеснік, В. В. Михайличенко

**Ключові слова:** недрібноклітинний рак легені, інгібітори імунних контрольних точок, лікування.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 418-425

**Мета роботи** – на підставі відомостей наукової літератури оцінити ефективність застосування інгібіторів імунних контрольних точок (ИКТ) у терапії недрібноклітинного раку легені (НДРЛ).

**Матеріали та методи.** Здійснили аналіз результатів клінічних досліджень лікування НДРЛ інгібіторами імунних контрольних точок.

**Висновки.** Найуспішніше в терапії НДРЛ серед ИКТ показують себе інгібітори PD-1/PD-L1, а саме ниволумаб, пембролизумаб та атезолизумаб. Їхнє застосування істотно збільшує показники загальної виживаності та виживаності без прогресування при низькому профілі небажаних явищ. Препарати призначають і як другу, і як першу лінію в лікуванні НДРЛ. Встановлено біомаркери: рівень експресії гена Teff, рівень мутаційного навантаження пухлини (ТМВ) і рівень експресії мРНК інтерферону гамма (IFNG), – що дають змогу точніше визначити групу пацієнтів, які матимуть кращу відповідь на терапію інгібіторами PD-1 і PD-L1.

**Key words:** non-small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitors, treatment.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 418-425

## Immune checkpoint inhibitors in therapy of non-small cell lung cancer (a review)

O. P. Kolesnik, V. V. Mykhailychenko

**Aim.** Based on scientific literature data, to evaluate the effectiveness of the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).

**Materials and methods.** To analyze the results of clinical trials of NSCLC treatment with immune checkpoint inhibitors.

**Conclusions.** Among the immune checkpoint inhibitors, PD-1/PD-L1 inhibitors, namely Nivolumab, Pembrolizumab and Atezolizumab, are most successful in the treatment of NSCLC. Their use significantly increases overall survival and progression-free survival with a lower profile of adverse events. They are prescribed as both second-line and first-line drugs in the NSCLC therapy. Such biomarkers as Teff gene expression level, tumor mutational load (TMB) level and interferon gamma (IFNG) mRNA expression level have also been identified. They allow to more accurately determine the group of patients who will show the best response to therapy with PD-1/ PD-L1 inhibitors.

Рак лёгкого (РЛ) – основная причина смерти от рака среди мужчин и вторая ведущая причина смерти от злокачественных новообразований среди женщин во всем мире [31]. В 2012 г. в мире диагностировали 1,8 млн новых случаев заболевания раком легких, 1,6 млн из них умерли в том же году [7].

Один из главных факторов риска развития РЛ – курение. К примеру, в США благодаря десятилетиям

инициатив по борьбе с курением удалось добиться снижения смертности от РЛ. С 1990 г. по 2015 г. количество случаев смерти от РЛ среди мужчин снизилось на 45 %, а число случаев смерти среди женщин – на 19 % в период 2002–2015 гг. [28].

Несмотря на прогресс в диагностике и лечении РЛ, количество больных в мире продолжает расти, в основном за счет стран Азии и Восточной Европы, в

которых борьба с курением не достигла такого успеха, как в США.

Важный этап в лечении РЛ – более глубокое понимание механизмов уклонения опухоли от иммунного надзора [34]. Основываясь на полученных знаниях, разработали множество подходов для борьбы с раком: противоопухолевые вакцины, клеточная терапия, использование цитокинов, моноклональных антител, ингибиторов контрольных точек (ИКТ). В терапии РЛ лучшие результаты показали ИКТ [33].

## Цель работы

На основании данных научной литературы оценить эффективность применения ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии немелкоклеточного рака легкого.

ИКТ – система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях. Опухолевые клетки могут использовать контрольные точки для предотвращения активации опухоль-специфических лимфоцитов, приобретая таким образом устойчивость к действию иммунной системы [2]. К ним относится рецептор programmed cell death 1 (PD-1) и его лиганд PD-L1. PD-1 экспрессируется на Т-клетках, В-клетках и НК-клетках [20]. PD-1 получил свое название от первоначального описания как рецептора, вызывающего гибель клеток Т-клеточной гибридомы [14]. PD-1 имеет два лиганда: лиганд запрограммированной смерти 1 (PD-L1; также известный как CD-274, B7-H1), который широко экспрессируется многими соматическими клетками в основном при воздействии провоспалительных цитокинов, и лиганд запрограммированной смерти 2 (PD-L2, также известный как CD-273, B7-DC), который имеет более ограниченную экспрессию в антигенпрезентирующих клетках [1]. Связывание лиганда с рецептором ингибирует Т-клеточный цитотоксический противоопухолевый иммунитет [18,24].

**Первые клинические испытания ингибиторов PD-1/PD-L1.** Первый препарат-ингибитор PD-1, введенный человеку для исследования влияния на немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), – ниволумаб.

Исследование MDX-1106-01 началось в 2006 г. Это многоцентровое исследование, в котором оценивали безопасность, противоопухолевую активность и фармакокинетику. Принимали участие 16 пациентов с резистентным к лечению НМРЛ, аденокарциномой почек, меланомой, раком толстой кишки и раком простаты. Дозировки препарата увеличивали каждые две недели до 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг. Перед повышением дозы ответ опухоли на лечение оценивали по критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Объективный опухолевый ответ отмечен у 3 пациентов при дозировке 1 мг/кг (аденокарцинома почек – полный ответ, аденокарцинома почек – частичный ответ, меланома – частичный ответ), у 2 больных – при 3 мг/кг (НМРЛ – частичный ответ, меланома – частичный ответ), у одного – при 10 мг/кг (меланома – частичный ответ). Наиболее часто наблюдали нежелательные

явления (НЯ) 1/2 степени. Так, усталость отмечена у 56,3 %, тошнота – у 12,0 %, ксеростомия – у 18,8 % пациентов, принимавших ниволумаб. Это исследование показало, что препарат обладает противоопухолевой активностью и при этом хорошо переносится [30].

Ниволумаб показал обнадеживающие результаты. В 2011 г. проведено крупное испытание KEYNOTE-001, где был изучен новый ингибитор PD-1 – пембролизумаб. Основные цели – оценка безопасности, профиля НЯ и противоопухолевой активности. НЯ отмечены у 351 из 495 пациента (70,9 %), НЯ 3 степени и выше – у 47 из 495 пациентов (9,5 %). Сопряженные с лечением НЯ воспалительного или иммуноопосредованного характера, которые произошли у более чем 2 % пациентов, – реакции, связанные с инфузией (у 15 (3,0 %) пациентов), гипотиреозом (у 34 (6,9 %)), пневмонией (у 18 (3,6 %)). Один (0,2 %) пациент умер от пневмонии. Общая частота ответа (ЧО) составила 19,4 % (95 % ДИ, 16,0–23,2). ЧО у курильщиков составила 22,5 %, а у пациентов, которые никогда не курили сигареты, – 10,3 %. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 12 месяцев (95 % ДИ, 9,3–14,7). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 3,7 месяца (95 % ДИ, 2,9–4,1) [9].

Благодаря полученным результатам, уже в 2015 г. FDA (Food and Drug Administration) утвердила ниволумаб и пембролизумаб для лечения НМРЛ [23,25].

Следующие крупные исследования были направлены на изучение 5-летней выживаемости у больных НМРЛ при лечении ниволумабом в зависимости от дозировки и количества опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1. В исследовании CA209-003 медиана ОВ у пациентов, принимающих ниволумаб, составила 9,9 месяца (95 % ДИ, 7,8–12,4). Лучшие результаты 5-летней выживаемости показали пациенты, у которых более чем 50 % раковых клеток экспрессировали PD-L1 – 43 % (95 % ДИ, 16–68). У пациентов, у которых экспрессия PD-L1 составляла от 1 % до 50 %, и тех, у кого экспрессия составляла менее 1 %, 5-летняя ОВ составила 23 % (95 % ДИ, 10–38) и 20 % (95 % ДИ, 7–38) соответственно (табл. 1). У пациентов, которые получали ниволумаб в дозе 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг, 5-летняя ОВ составила 13 % (95 % ДИ, 4–27), 26 % (95 % ДИ, 12–43) и 11 % (95 % ДИ, 4–21) соответственно [10].

**Ингибиторы PD-1/PD-L1 в качестве второй линии терапии НМРЛ.** После того, как исследования доказали эффективность иммунотерапии у пациентов с НМРЛ, инициированы следующие клинические испытания.

Так, они были направлены на изучение эффективности использования ингибиторов PD-1/PD-L1 в качестве препаратов второй линии в лечении НМРЛ в сравнении с химиотерапией. Иммунотерапия показала более высокую ОВ и ВБП в сравнении с химиотерапией, также она проявила себя как более безопасный метод лечения. Хорошие результаты отмечены во всех группах пациентов: у больных с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ, у пациентов с низким и высоким уровнем экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками [3,4,13,26].

В исследовании CheckMate-017 больных плоскоклеточным НМРЛ разделили на две группы: в первой

**Таблица 1.** Общая выживаемость у пациентов с немелкоклеточным раком легкого в зависимости от уровня экспрессии раковыми клетками PD-L1

Группы	Все пациенты	По экспрессии PD-L1, %		
		<1	≥1	≥50
Количество	129	30	38	13
1 год	42	48	32	43
95 % ДИ	33–50	28–64	18–48	16–68
2 года	25	35	26	43
95 % ДИ	17–33	18–53	13–42	16–68
3 года	18	25	23	43
95 % ДИ	12–26	10–43	10–38	16–68
5 лет	16	20	23	43
95 % ДИ	10–23	7–38	10–38	16–68

ДИ: доверительный интервал.

пациенты получали ниволумаб, во второй – доцетаксел. Медиана ОВ составила 9,2 месяца (95 % ДИ, 7,3–13,3), медиана ВБП – 3,5 месяца (95 % ДИ, 2,1–4,9) в группе с использованием ниволумаба по сравнению с 6,0 месяца (95 % ДИ, 5,1–7,3) и 2,8 месяца (95 % ДИ, 2,1–3,5) соответственно в группе с использованием доцетаксела. ОВ и ВБП через год составила 42 % (95 % ДИ, 34–50) и 21 % (95 % ДИ, 14–28) в группе ниволумаба; 24 % (95 % ДИ, 17–31) и 6 % (95 % ДИ, 3–12) соответственно – в группе доцетаксела. Частота подтвержденного объективного ответа значительно выше при применении ниволумаба, чем при применении доцетаксела: 20 % (95 % ДИ, 14–28) против 9 % (95 % ДИ, 5–15);  $p = 0,008$ . Серьезные НЯ, связанные с лечением, при приеме ниволумаба возникали реже, чем при приеме доцетаксела. В группе ниволумаба у 7 % пациентов отмечены серьезные НЯ любой степени, у 2 % – серьезные НЯ 3 или 4 степени, серьезных НЯ 5 степени не было. В группе доцетаксела у 24 % пациентов наблюдали серьезные НЯ любой степени тяжести, у 19 % – серьезные НЯ 3 или 4 степени, у 2 % – серьезные НЯ 5 степени. Коэффициент риска смерти на 41 % ниже при применении ниволумаба – 0,59; 95 % ДИ, 0,44–0,79;  $p < 0,001$  [4].

Эффективность ниволумаба в сравнении с доцетакселом изучена у пациентов с немелкоклеточным НМРЛ в исследовании CheckMate-057. Медиана ОВ составила 12,2 месяца (95 % ДИ, 9,7–15,0) для ниволумаба и 9,4 месяца (95 % ДИ, 8,1–10,7) для доцетаксела. Коэффициент риска смерти на 27 % ниже при применении ниволумаба – 0,73; 95 % ДИ, 0,59–0,89,  $p = 0,002$ . Годовая ОВ составила 51 % (95 % ДИ, 45–56) и 39 % (95 % ДИ, 33–45) для ниволумаба и доцетаксела соответственно. Общая 18-месячная ОВ составила 39 % (95 % ДИ, 34–45) и 23 % (95 % ДИ, 19–28) для ниволумаба и доцетаксела соответственно. Медиана ВБП и 1-летняя ВБП составляли 2,3 месяца (95 % ДИ, 2,2–3,3) и 19 % (95 % ДИ, 14–23) для ниволумаба 4,2 месяца (95 % ДИ, 3,5–4,9) и 8 % (95 % ДИ, 5–12) для доцетаксела. Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования заболевания составило 0,92 (95 % ДИ, 0,77–1,10,  $p = 0,39$ ). НЯ, связанные с лечением, низкой степени тяжести при применении ниволумаба и менее частые (любая степень – 69 %; степень 3–4 – 10 %), чем при применении доцетаксела (любая степень – 88 %; степень тяжести 3–4 – 54 %) [3].

Ниволумаб показал более высокую ОВ и ВБП в сравнении с химиотерапией у пациентов с экспрессией PD-L1 раковыми клетками не менее чем 1 %. При уровнях экспрессии PD-L1 <1 % ниволумаб не показал значительно лучших результатов ОВ и ВБП в сравнении с доцетакселом. Однако он проявил себя как более безопасный препарат второй линии для лечения НМРЛ [3,4].

В исследовании KEYNOTE-010 сравнили эффективность химиотерапии и пембролизумаба, который вводили пациентам в дозировке 2 мг/кг и 10 мг/кг. В общей популяции медиана ОВ и ВБП составила 10,4/12,7 против 8,5 мес. (КР 0,71, 95 % ДИ, 0,58–0,88;  $p = 0,0008$  / КР 0,61, 95 % ДИ, 0,49–0,75;  $p < 0,0001$ ) и 3,9/4,0 против 4,0 мес. (КР 0,88, 95 % ДИ, 0,74–1,05;  $p = 0,07$  / КР 0,79, 95 % ДИ, 0,66–0,94;  $p = 0,004$ ) при приеме пембролизумаба в дозировке 2 мг/кг и 10 мг/кг и доцетаксела соответственно. В популяции, где от 50 % опухолевых клеток – экспрессирующие PD-L1, медиана ОВ и ВБП составила 5,0/5,2 против 4,1 мес. (КР 0,59, 95 % ДИ, 0,44–0,78;  $p = 0,0001$  / КР 0,59, 95 % ДИ, 0,45–0,78;  $p < 0,0001$ ) при приеме пембролизумаба в дозировке 2 мг/кг и 10 мг/кг и доцетаксела соответственно. Связанные с лечением НЯ 3–5 степени отмечены реже при приеме пембролизумаба, чем при применении доцетаксела (43 (13 %) из 339 пациентов, получавших 2 мг/кг; 55 (16 %) из 343 пациентов, получавших 10 мг/кг; 109 (35 %) из 309 больных, получавших доцетаксел). Таким образом, пембролизумаб показал более высокие цифры ОВ и ВБП, чем доцетаксел. Результаты лучше при более высоких дозировке препарата и уровне экспрессии PD-L1 [13].

В еще одном многоцентровом исследовании – ОАК – изучен атезолизумаб, ингибитор PD-L1. Группы пациентов разделены не только по препаратам, но и по уровню экспрессии раковыми клетками PD-L1 (ТС1/2/3 – экспрессия от 1 %, ТС2/3 – от 5 %, ТС3 – от 50 %) и уровню инфильтрации опухоли лимфоцитами (IC1/2/3 – инфильтрация от 1 %, IC2/3 – от 5 %, IC3 – от 50 %). Медиана ОВ представлена в таблице 2. Во всех группах при приеме атезолизумаба полный ответ отмечен у 1 % пациентов, частичный ответ – у 12 %, стабилизация заболевания – у 35 %, прогрессирование – у 44 % больных. При приеме доцетаксела полный ответ – у 1 %, частичный ответ – у 13 %, стабилизация заболевания – у 42 %, прогрессирование – у 28 %. В группе ТС1/2/3 или IC1/2/3 при приеме атезолизумаба полный ответ наблюдали у 2 % пациентов, частичный ответ – у 16 %, стабилизацию заболевания – у 33 %, прогрессирование – у 42 % больных. При приеме доцетаксела полный ответ – у 1 %, частичный ответ – у 16 %, стабилизация заболевания – у 38 %, прогрессирование – у 27 %. При приеме атезолизумаба наблюдали меньше побочных эффектов, связанных с лечением, чем при приеме доцетаксела, включая явления 3 или 4 степени: 90 (15 %) из 609 пациентов против 247 (43 %) из 578 больных. В этом исследовании более детально показана эффективность терапии атезолизумаба при разном уровне экспрессии раковыми клетками PD-L1. Так, чем выше уровень экспрессии, тем выше эффективность терапии. Но даже при минимальном уровне экспрессии атезолизумаб имел лучшие показатели выживаемости и оказался менее токсичным, чем доцетаксел [26].

**Таблица 2.** Медиана общей выживаемости в различных группах при лечении атезолизумабом и доцетакселом

Общая выживаемость					
Группы	п (%)	Атезолизумаб	Доцетаксел	КР (95 % ДИ)	р
Все	850 (100)	13,8 (11,8–15,7)*	9,6 (8,6–11,2)*	0,73 (0,62–0,87)	0,0003
ТС3 или IC3	15	20,5 (17,5–NE)*	8,9 (5,6–11,6)*	0,41 (0,27–0,64)	0,0102
ТС2/3 или IC2/3	265 (31)	16,3 (13,3–20,1)*	10,8 (8,8–12,7)*	0,67 (0,49–0,90)	0,0080
ТС1/2/3 или IC1/2/3	463 (54)	15,7 (12,6–18,0)*	10,3 (8,8–12,0)*	0,74 (0,58–0,93)	0,0001
ТС0 и IC0	379 (45)	12,6 (9,6–15,2)*	8,9 (7,7–11,5)*	0,75 (0,62–0,87)	0,0215

п: количество пациентов; КР: коэффициент риска; ДИ: доверительный интервал; р: уровень достоверности; NE: не подлежит оценке; \*: 95 % ДИ.

Представленные исследования показали, что ингибиторы PD-1/PD-L1 эффективны как препараты второй линии в лечении НМРЛ. Это позволило начать новый этап в их изучении, а именно исследовать эффективность ИКТ как препаратов первой линии в лечении НМРЛ.

**Ингибиторы PD-1/PD-L1 в качестве первой линии терапии НМРЛ.** На изучение эффективности ингибиторов PD-1/PD-L1 как препаратов первой линии в лечении НМРЛ в сравнении с химиотерапией была направлена группа исследований [6, 17, 21].

В исследовании KEYNOTE-024 пембролизумаб сравнивали с химиотерапией в группе пациентов, у которых не менее чем 50 % опухолевых клеток экспрессируют PD-L1. Схему химиотерапии исследователи выбирали из пяти вариантов: карбоплатин + пеметрексед, цисплатин + пеметрексед, карбоплатин + гемцитабин, цисплатин + гемцитабин или карбоплатин + паклитаксел. 6-месячная ОВ составила 80,2 % (95 % ДИ, 72,9–85,7) в группе пембролизумаба и 72,4 % (95 % ДИ, 64,5–78,9) в группе химиотерапии. КР смерти 0,60; 95 % ДИ, 0,41–0,89;  $p = 0,005$  в пользу иммунотерапии. 6-месячная ВБП составила 62,1 % (95 % ДИ, 53,8–69,4) в группе пембролизумаба и 50,3 % (95 % ДИ, 41,9–58,2) в группе химиотерапии. КР для прогрессирования заболевания или смерти – 0,50; 95 % ДИ, 0,37–0,68;  $p < 0,001$  в пользу иммунотерапии. ЧО составила 44,8 % (95 % ДИ, 36,8–53,0) в группе пембролизумаба и 27,8 % (95 % ДИ, 20,8–35,7) в группе химиотерапии. Связанные с лечением НЯ 3, 4 или 5 степени отмечены у пациентов в группе химиотерапии в 2 раза чаще, чем в группе пембролизумаба (53,3 % против 26,6 %) [21].

В еще одном исследовании пембролизумаба – KEYNOTE-042 – определяли его пользу для различных групп с разным количеством популяций клеток, экспрессирующих PD-L1 (менее 1 %, не менее 20 % и не менее 50 %). ОВ значительно выше в группе пембролизумаба, чем в группе химиотерапии во всех трех группах: PD-L1  $\geq 50$  % КР 0,69, 95 % ДИ, 0,56–0,85;  $p = 0,0003$ ; PD-L1  $\geq 20$  % КР 0,77, 95 % ДИ, 0,64–0,92;  $p = 0,0020$ ; PD-L1  $\geq 1$  % КР 0,81, 95 % ДИ, 0,71–0,93;  $p = 0,0018$ . Медиана ОВ составила 20,0 месяца (95 % ДИ, 15,4–24,9) для пембролизумаба по сравнению с 12,2 месяца (95 % ДИ, 10,4–14,2) для химиотерапии у группы экспрессии PD-L1  $\geq 50$  %, 17,7 месяца (95 % ДИ, 15,3–22,1) против 13,0 месяца (95 % ДИ, 11,6–15,3) у группы экспрессии PD-L1  $\geq 20$  %, 16,7 месяца (95 % ДИ, 13,9–19,7) против 12,1 месяца (95 % ДИ, 11,3–13,3) у группы экспрессии PD-L1  $\geq 1$  %. Связанные с лечением НЯ 3 степени и выше возникли у 113 (18 %) из 636 пациентов, получавших пембролизумаб, и у 252 (41 %) из 615 больных, получавших химиотерапию [17].

Таким образом, пембролизумаб показал хорошие результаты выживаемости у пациентов, у которых не менее чем 50 % опухолевых клеток экспрессируют PD-L1, в группах больных, где экспрессия была менее 50 %, препарат не показал значительного превосходства над химиотерапией по показателям выживаемости, однако он оказался безопаснее [17, 21].

В исследовании CheckMate-026 в качестве препарата первой линии ниволумаб показал себя хуже, чем химиотерапия. Медиана ВБП составила 4,2 месяца (95 % ДИ, 3,0–5,6) в группе ниволумаба и 5,9 месяца (95 % ДИ, 5,4–6,9) в группе химиотерапии (отношение рисков для прогрессирования заболевания или смерти – 1,15; 95 % ДИ, 0,91–1,45;  $p = 0,25$ ). Медиана ОВ в популяции первичного анализа эффективности составила 14,4 месяца (95 % ДИ, 11,7–17,4) в группе ниволумаба и 13,2 месяца (95 % ДИ, 10,7–17,1) в группе химиотерапии (отношение рисков смерти – 1,02; 95 % ДИ, 0,80–1,30). Важно отметить, что в этом исследовании выдвинута гипотеза об увеличении эффективности иммунотерапии при высоком уровне мутационной нагрузки опухоли (Tumor mutational burden – TMB). Так, у пациентов с высокой TMB медиана ОВ и ВБП составила 18,0 и 9,7 месяца соответственно, а годовая ОВ составила 67 %. Не найдена взаимосвязь между TMB и уровнем экспрессии опухолевыми клетками PD-L1 [6].

**Клиническая ценность TMB при НМРЛ.** Для проверки гипотезы об увеличении эффективности иммунотерапии при высоком уровне мутационной нагрузки опухоли проведено исследование CheckMate 227. В качестве терапии первой линии пациентам назначали либо ниволумаб + ипилиумаб (ингибитор CTLA-4), либо химиотерапию. Пациентов поделили на группы с высоким (более 10 мутаций на мегабазу) TMB и низким (менее 10 мутаций на мегабазу). Медиана ВБП в группе с высоким TMB составила 7,2 месяца (95 % ДИ, 5,5–13,2) при лечении ниволумабом + ипилиумабом по сравнению с 5,5 месяца (95 % ДИ, 4,4–5,8) при лечении химиотерапией (КР 0,58; 97,5 % ДИ, 0,41–0,81;  $p < 0,001$ ). В группе с низким TMB медиана ВБП составила 3,2 месяца (95 % ДИ, 2,7–4,3) при приеме ниволумаб + ипилиумаб и 5,5 месяца (95 % ДИ, 4,3–5,6) при химиотерапии (КР 1,07; 95 % ДИ, 0,84–1,35). В этом исследовании оценивали также эффективность назначения только ниволумаба в сравнении с химиотерапией при TMB более чем 13 мутаций на мегабазу. Медиана ВБП составила 4,2 месяца (95 % ДИ, 2,7–8,3) с ниволумабом и 5,6 месяца (95 % ДИ, 4,5–7,0) с химиотерапией (КР 0,95; 97,5 % ДИ, 0,61–1,48;  $p = 0,78$ ). Это исследование показало, что комбинированная иммунотерапия при высоком TMB показывает лучшие результаты ВБП, чем химиотерапия



**Таблица 3.** Показатели выживаемости при лечении плоскоклеточного и неплоскоклеточного НМРЛ комбинациями с пембролизумабом и плацебо

Плоскоклеточный НМРЛ			
Группа	Годовая общая выживаемость		КР (95 % ДИ)
PD-L1 (%)	Пембролизумаб (%)	Плацебо (%)	
<1	64,2	43,3	0,61 (0,38–0,98)
≥1	65,9	50,0	0,57 (0,36–0,90)
≥50	63,4	51,0	0,64 (0,37–1,10)
Группа	Выживаемость без прогрессирования		КР (95 % ДИ)
PD-L1 (%)	Пембролизумаб (%)	Плацебо (%)	
<1	6,3	5,3	0,68 (0,47–0,98)
≥1	7,2	5,2	0,56 (0,39–0,80)
≥50	8,0	4,2	0,37 (0,24–0,58)
Неплоскоклеточный НМРЛ			
Группы	Годовая общая выживаемость		КР (95 % ДИ)
PD-L1 (%)	Пембролизумаб (%)	Плацебо (%)	
<1	61,7	52,2	0,59 (0,38–0,92)
≥1	71,5	50,9	0,55 (0,34–0,90)
≥50	73,0	48,1	0,42 (0,26–0,68)
Группы	Годовая выживаемость без прогрессирования		95 % ДИ
PD-L1 (%)	Пембролизумаб (%)	Плацебо (%)	
Все	34,1	17,3	28,8–39,5 и 12,0–23,5

КР: коэффициент риска; ДИ: доверительный интервал.

или только ниволумаб. Эти результаты позволяют рассматривать ТМВ как новый биомаркер эффективности терапии НМРЛ иммунотерапией [11].

**Эффективность комбинирования ИКТ с химиотерапией в роли терапии первой линии НМРЛ в сравнении с химиотерапией.** Для повышения эффективности терапии ИКТ в качестве препаратов первой линии проведены исследования с комбинированием иммунотерапии и химиотерапии. Комбинация иммунотерапии и химиотерапии показала хороший результат выживаемости в группах пациентов с различным уровнем экспрессии PD-1L, но возросла частота НЯ [8, 19, 29].

Проведено несколько исследований эффективности комбинирования пембролизумаба с химиотерапией в сравнении комбинации плацебо с химиотерапией в лечении плоскоклеточного (KEYNOTE-407) и неплоскоклеточного (KEYNOTE-189) НМРЛ в качестве терапии первой линии. Показатели ОВ и ВБП в подгруппах пациентов с различным уровнем экспрессии PD-L1 при лечении плоскоклеточного НМРЛ и неплоскоклеточного НМРЛ, а также ЧО и побочных эффектов представлены в *таблице 3* [8, 19].

ЧО при лечении плоскоклеточного НМРЛ выше при комбинации иммунотерапии с химиотерапией. ЧО составила 57,9 % (95 % ДИ, 51,9–63,8) в группе комбинации пембролизумаба и 38,4 % (95 % ДИ, 32,7–44,4) в группе плацебо при лечении плоскоклеточного НМРЛ. НЯ 3 степени и выше наблюдали у 69,8 % пациентов в группе комбинации пембролизумаба, у 68,2 % больных в группе комбинации плацебо [19].

ЧО при лечении неплоскоклеточного НМРЛ составила 47,6 % (95 % ДИ, 42,6–52,5) в группе комбинации пембролизумаба и 18,9 % (95 % ДИ, 13,8–25,0) в группе комбинации плацебо. НЯ 3 степени и выше отмечены у 67,2 % пациентов в группе комбинации пембролизумаба, у 65,8 % больных в группе комбинации плацебо [8].

Эти исследования показали улучшения и ОВ, и ВБП при добавлении пембролизумаба к химиотерапии, частота НЯ почти не увеличилась [8, 19].

В исследовании IMpower150 в качестве терапии первой линии неплоскоклеточного НМРЛ комбинировали атезолизумаб и бевацизумаб (ингибирует связывание фактора роста сосудистого эндотелия с его рецепторами, Flt-1 и KDR на поверхности эндотелиальных клеток), карбоплатин и паклитаксел. Медиана ОВ значительно выше в группе атезолизумаб + бевацизумаб + карбоплатин + паклитаксел (АБКП), чем в группе бевацизумаб + карбоплатин + паклитаксел (БКП): 19,2 месяца против 14,7 месяца; КР 0,78; 95 % ДИ, 0,64–0,96;  $p = 0,02$ . Медиана ВБП составила 8,3 месяца против 6,8 месяца; КР 0,62; 95 % ДИ, 0,52–0,74;  $p < 0,001$ . В зависимости от уровня экспрессии опухолевыми клетками PD-L1 медиана ВБП составила 12,6 месяца против 6,8 месяца (КР 0,39; 95 % ДИ 0,25–0,60) у групп с уровнем экспрессии PD-L1 ≥50 %; 11,0 против 6,8 месяца (КР 0,50; 95 % ДИ, 0,39–0,64) при PD-L1 ≥1 %; 8,3 против 6,6 месяца (КР 0,56; 95 % ДИ, 0,41–0,77) при PD-L1 1–49 %; 7,1 против 6,9 месяца (КР 0,77; 95 % ДИ, 0,610,99) при PD-L1 <1 %. ЧО составила 63,5 % в группе АБКП и 48,0 % в группе БКП. В этом исследовании как биомаркер использовали определение уровня экспрессии гена Teff (effector T-cell gene). Сформировали две группы: с высоким и низким уровнем экспрессии гена Teff. Медиана ВБП в группе с высоким уровнем экспрессии гена Teff составила 11,3 месяца при приеме АБКП и 6,8 месяца при приеме БКП (КР 0,51; 95 % ДИ, 0,38–0,68), в группе с низким уровнем экспрессии гена Teff медиана ВБП составила 7,3 при приеме АБКП и 7,0 при приеме БКП (КР 0,76; 95 % ДИ, 0,60–0,96). Исследование показало, что добавление атезолизумаба к схеме бевацизумаб + карбоплатин + паклитаксел увеличивает выживаемость во всех группах. Показано, что как биомаркер можно использовать уровень экспрессии гена Teff [30].

**Биомаркеры.** Продолжается поиск новых биомаркеров для более точного определения групп пациентов, которые покажут высокую частоту ответа при лечении ингибиторами PD-1/PD-L1. Сейчас в качестве биомаркера используют определение уровня экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками, однако этот метод ограничен и имеет невысокую точность; большую значимость для использования в терапии ингибиторов PD-1/PD-L1 имеет поиск альтернативных биомаркеров [27].

В исследовании IMpower150 показано, что с этой целью можно использовать уровень экспрессии гена Teff, а в исследованиях CheckMate-026 и CheckMate-227 обнаружено и подтверждено, что в роли биомаркера можно использовать ТМВ [6, 11, 29].

Как биомаркер показала себя мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота) IFNG – гена, кодирующего IFN-γ, который регулирует уровень экспрессии PD-L1. В исследовании больных НМРЛ, принимавших ниволумаб, поделили на группы с низкой и высокой экспрессией мРНК IFNG. Медиана ОВ у группы пациентов с низкой экспрессией мРНК IFNG в сравнении с группой высокой экспрессии мРНК IFNG составила 4,9 месяца (95 % ДИ, 0,5–8,7) и 10,2 (95 % ДИ, 0,8 – не достигнуто), КР смерти – 4,10; 95 % ДИ, 0,80–20,83. Медиана ВБП составила 2 месяца (95 % ДИ, 0,5–3,1) и

5,1 (95 % ДИ, 1,4–15,2) месяца для пациентов с низким и высоким мРНК IFNG соответственно ( $p = 0,0124$ ), КР для прогрессирования заболевания – 6,66; 95 % ДИ, 1,20–36,79;  $p = 0,0297$  [15].

При отсутствии в опухолевом микроокружении IFN- $\gamma$  экспрессию PD-L1 регулирует SKLF-подобный трансмембранный домен MARVEL, содержащий белки 6 и 4 (СМТМ6 и СМТМ4). СМТМ6 – трансмембранный белок, который связывается с PD-L1 на поверхности клетки и защищает его от лизосомальной деградации. Для этой функции СМТМ6 взаимодействует со своим ближайшим членом семейства СМТМ4. В настоящее время проводится клиническая разработка препарата, ингибирующего СМТМ4/СМТМ6 [5,16].

**Применение ингибиторов PD-1/PD-L1 у определенных групп населения.** Понимание эффективности и безопасности использования ингибиторов PD-1/PD-L1 в определенных группах населения крайне важно. Последние исследования, в основном ретроспективные, показывают: ингибиторы ИКТ можно назначать пожилым людям, но стоит опасаться иммунных НЯ [22]; эти препараты можно назначать пациентам с аутоиммунными расстройствами, особенно тем, кто не принимает иммуносупрессивную терапию, но значительно возрастает риск развития иммунных НЯ [21]. Применение ингибиторов PD-1/PD-L1 показывает противоречивые результаты у пациентов с метастазами в мозг [31]. У больных ВИЧ ингибиторы PD-1/PD-L1 не оказывают отрицательного воздействия на вирусную нагрузку и количество клеток CD4 [12,32].

## Выводы

1. Ингибиторы PD-1/PD-L1 показали хорошие результаты в лечении НМРЛ в сравнении с химиотерапией как препараты второй линии. В качестве препаратов первой линии в лечении НМРЛ ингибиторы PD-1/PD-L1 также показали свое преимущество перед химиотерапией. В попытках усиления эффективности ингибиторов PD-1/PD-L1 были удачные примеры комбинаций химиотерапии и иммунотерапии, что значительно увеличило их эффективность, однако возросла частота НЯ.

2. Для более точного определения групп пациентов, у которых будет лучший ответ на терапию ингибиторами PD-1/PD-L1, найдены новые биомаркеры: мРНК IFNG, Tef, TMB.

**Перспективы дальнейших исследований.** Ингибиторы контрольных точек показали превосходные клинические результаты, но актуальным остается вопрос эффективности этих препаратов у определенных групп населения: у пожилых людей, пациентов с аутоиммунными заболеваниями, больных ВИЧ. Необходимо оценить эффективность ингибиторов в качестве адъювантной или неоадъювантной терапии при комбинации с лучевыми и хирургическими методами лечения. Помимо этого, несмотря на установление новых биомаркеров, вопрос о подборе подходящих пациентов для иммунотерапии остается открытым, в чем поможет дальнейший поиск новых биомаркеров.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.11.2020

Після доопрацювання / Revised: 08.12.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.12.2020

## Сведения об авторах:

Колесник А. П., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Михайличенко В. В., студент, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Відомості про авторів:

Колесник О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Михайличенко В. В., студент, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about authors:

Kolesnik O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Mykhailychenko V. V., Student, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список литературы

- [1] Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer / S. H. Baummeister, G. J. Freeman, G. Dranoff, A. H. Sharpe. *Annual Review of Immunology*. 2016. Vol. 34. P. 539-573. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112049>
- [2] Иммунотерапия опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов») / А. В. Боголюбова, Г. А. Ефимов, М. С. Друцкая, С. А. Недоспасов. *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17. № 5. С. 395-406. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-395-406>
- [3] Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer / H. Borghaei et al. *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373. Issue 17. P. 1627-1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>
- [4] Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer / J. Brahmer et al. *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373. Issue 2. P. 123-135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
- [5] CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity / M. L. Burr et al. *Nature*. 2017. Vol. 549. Issue 7670. P. 101-105. <https://doi.org/10.1038/nature23643>
- [6] First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer / D. P. Carbone et al. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 376. Issue 25. P. 2415-2426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493>
- [7] The epidemiology of lung cancer / P. M. de Groot, C. C. Wu, B. W. Carter, R. F. Munden. *Translational Lung Cancer Research*. 2018. Vol. 7. Issue 3. P. 220-233. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06>
- [8] Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer / L. Gandhi et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378. Issue 22. P. 2078-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>
- [9] Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer / E. B. Garon et al. *The New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 372. Issue 21. P. 2018-2028. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>
- [10] Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study / S. Gettinger et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 36. Issue 17. P. 1675-1684. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.0412>
- [11] Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden / M. D. Hellmann et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378. Issue 22. P. 2093-2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>
- [12] Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors / L. Hendriks et al. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019. Vol. 14. Issue 7. P. 1244-1254. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.009>
- [13] Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial / R. S. Herbst et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387. Issue 10027. P. 1540-1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)

- [14] Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death / Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara, T. Honjo. *The EMBO Journal*. Vol. 11. Issue 11. P. 3887-3895.
- [15] Interferon gamma, an important marker of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer and melanoma patients / N. Karachaliou et al. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018. Vol. 10. P. 1-23. <https://doi.org/10.1177/1758834017749748>
- [16] Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators / R. Mezzadra et al. *Nature*. 2017. Vol. 549. Issue 7670. P. 106-110. <https://doi.org/10.1038/nature23669>
- [17] 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 / T. S. K. Mok et al. *The Lancet*. 2019. Vol. 393. Issue 10183. P. 1819-1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- [18] Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012. Vol. 12. Issue 4. P. 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [19] Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer / L. Paz-Ares et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 379. Issue 21. P. 2040-2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>
- [20] Quezada S. A., Peggs K. S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *British Journal of Cancer*. 2013. Vol. 108. Issue 8. P. 1560-1565. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.117>
- [21] Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer / M. Reck et al. *The New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 375. Issue 19. P. 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
- [22] Is There Room for Immune Checkpoint Inhibitors in Patients Who Have NSCLC With Autoimmune Diseases? / J. Remon, L. Hendriks, S. Aspeslagh, B. Besse. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019. Vol. 14. Issue 10. P. 1701-1703. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.004>
- [23] Remon J., Vilarinho N., Reguart N. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treatment Reviews*. 2018. Vol. 64. P. 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.002>
- [24] Ribas A. Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. *Cancer Discovery*. 2015. Vol. 5. Issue 9. P. 915-919. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0563>
- [25] Ribas A., Wolchok J. D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018. Vol. 359. Issue 6382. P. 1350-1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
- [26] Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial / A. Rittmeyer et al. *The Lancet*. 2017. Vol. 389. Issue 10066. P. 255-265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)
- [27] Sacher A. G., Gandhi L. Biomarkers for the Clinical Use of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncology*. 2016. Vol. 2. Issue 9. P. 1217-1222. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0639>
- [28] Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018. Vol. 68. Issue 1. P. 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [29] Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC / M. A. Socinski et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 378. Issue 24. P. 2288-2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
- [30] Safety and antitumor activity of biweekly MDX-1106 (Anti-PD-1, BMS-936558/ONO-4538) in patients with advanced refractory malignancies / M. Sznol et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28. Issue 15. P. 2506-2506. [https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.2506](https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2506)
- [31] Torre L. A., Siegel R. L., Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Lung Cancer and Personalized Medicine. Advances in Experimental Medicine and Biology* / eds. A. Ahmad, S. Gadgeel. Springer, Cham, 2016. Vol. 893. P. 1-19. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1)
- [32] Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer – A Phase 1 Study / T. S. Uldrick et al. *JAMA Oncology*. 2019. Vol. 5. Issue 9. P. 1332-1339. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2244>
- [33] Ventola C. L. Cancer Immunotherapy, Part 1: Current Strategies and Agents. *P & T*. 2017. Vol. 42. Issue 6. P. 375-383.
- [34] Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies / D. S. Vinay et al. *Seminars in Cancer Biology*. 2015. Vol. 35. P. S185-S198. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>
- [2] Bogolyubova, A. V., Efimov, G. A., Drutskaya, M. S., & Nedospasov, S. A. (2015). Immunoterapiya opukholei, osnovannaya na blokirovke immunologicheskikh kontrol'nykh «tochek» («checkpointov») [Cancer immunotherapy based on the blockade of immune checkpoints]. *Meditsinskaya immunologiya*, 17(5), 395-406. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-395-406> [in Russian].
- [3] Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., Chow, L. Q., Vokes, E. E., Felip, E., Holgado, E., Barlesi, F., Kohlhäufel, M., Arrieta, O., Burgio, M. A., Fayette, J., Lena, H., Poddubskaya, E., Gerber, D. E., Gettinger, S. N., Rudin, C. M., ... Brahmer, J. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(17), 1627-1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>
- [4] Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., Antonia, S., Pluzanski, A., Vokes, E. E., Holgado, E., Waterhouse, D., Ready, N., Gainor, J., Arén Frontera, O., Havel, L., Steins, M., Garassino, M. C., Aerts, J. G., Domine, M., Paz-Ares, L., ... Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(2), 123-135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
- [5] Burr, M. L., Sparbier, C. E., Chan, Y. C., Williamson, J. C., Woods, K., Beavis, P. A., Lam, E., Henderson, M. A., Bell, C. C., Stolzenburg, S., Gilan, O., Bloor, S., Noori, T., Morgens, D. W., Bassik, M. C., Neeson, P. J., Behren, A., Darcy, P. K., Dawson, S. J., Voskoboinik, I., ... Dawson, M. A. (2017). CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity. *Nature*, 549(7670), 101-105. <https://doi.org/10.1038/nature23643>
- [6] Carbone, D. P., Reck, M., Paz-Ares, L., Creelan, B., Horn, L., Steins, M., Felip, E., van den Heuvel, M. M., Ciuleanu, T. E., Badin, F., Ready, N., Hiltermann, T., Nair, S., Juergens, R., Peters, S., Minenza, E., Wrangle, J. M., Rodriguez-Abreu, D., Borghaei, H., Blumenschein, G. R., Jr., ... CheckMate 026 Investigators. (2017). First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 376(25), 2415-2426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493>
- [7] de Groot, P. M., Wu, C. C., Carter, B. W., & Munden, R. F. (2018). The epidemiology of lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, 7(3), 220-233. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06>
- [8] Gandhi, L., Rodriguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., Domine, M., Clingan, P., Hochmair, M. J., Powell, S. F., Cheng, S. Y., Bischoff, H. G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R. R., Reck, M., Hui, R., Garon, E. B., Boyer, M., Rubio-Viqueira, B., ... KEYNOTE-189 Investigators. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 378(22), 2078-2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>
- [9] Garon, E. B., Rizvi, N. A., Hui, R., Leigh, N., Balmanoukian, A. S., Eder, J. P., Patnaik, A., Aggarwal, C., Gubens, M., Horn, L., Carcereny, E., Ahn, M. J., Felip, E., Lee, J. S., Hellmann, M. D., Hamid, O., Goldman, J. W., Soria, J. C., Dolled-Filhart, M., Rutledge, R. Z., ... KEYNOTE-001 Investigators. (2015). Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 372(21), 2018-2028. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>
- [10] Gettinger, S., Horn, L., Jackman, D., Spigel, D., Antonia, S., Hellmann, M., Powderly, J., Heist, R., Sequist, L. V., Smith, D. C., Leming, P., Geese, W. J., Yoon, D., Li, A., & Brahmer, J. (2018). Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 36(17), 1675-1684. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.0412>
- [11] Hellmann, M. D., Ciuleanu, T. E., Pluzanski, A., Lee, J. S., Otterson, G. A., Audigier-Valette, C., Minenza, E., Linardou, H., Burgers, S., Salman, P., Borghaei, H., Ramalingam, S. S., Brahmer, J., Reck, M., O'Byrne, K. J., Geese, W. J., Green, G., Chang, H., Szustakowski, J., Bhagavatheeswaran, P., ... Paz-Ares, L. (2018). Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *The New England Journal of Medicine*, 378(22), 2093-2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946>
- [12] Hendriks, L., Henon, C., Auclin, E., Mezquita, L., Ferrara, R., Audigier-Valette, C., Mazieres, J., Lefebvre, C., Rabeau, A., Le Moulec, S., Cousin, S., Duchemann, B., le Pechoux, C., Botticella, A., Ammari, S., Gazzah, A., Caramella, C., Adam, J., Lechapt, E., Planchard, D., ... Besse, B. (2019). Outcome of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Brain Metastases Treated with Checkpoint Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(7), 1244-1254. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.009>
- [13] Herbst, R. S., Baas, P., Kim, D. -W., Felip, E., Pérez-Gracia, J. L., Han, J. -Y., Molina, J., Kim, J. -H., Arvis, C. D., Ahn, M. -J., Majem, M., Fidler, M. J., de Castro, G., Garrido, M., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Im, E., Dolled-Filhart, M., & Garon, E. B. (2016). Pembrolizumab

## References

- [1] Baumeister, S. H., Freeman, G. J., Dranoff, G., & Sharpe, A. H. (2016). Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. *Annual Review of Immunology*, 34, 539-573. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112049>



- versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10027), 1540-1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
- [14] Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T. (1992). Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *The EMBO Journal*, 11(11), 3887-3895.
- [15] Karachaliou, N., Gonzalez-Cao, M., Crespo, G., Drozdowskyj, A., Aldeguer, E., Gimenez-Capitan, A., Teixido, C., Molina-Vila, M. A., Viteri, S., De Los Llanos Gil, M., Algarra, S. M., Perez-Ruiz, E., Marquez-Rodas, I., Rodriguez-Abreu, D., Blanco, R., Puertolas, T., Royo, M. A., & Rosell, R. (2018). Interferon gamma, an important marker of response to immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer and melanoma patients. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, 1-23. <https://doi.org/10.1177/1758834017749748>
- [16] Mezzadra, R., Sun, C., Jae, L. T., Gomez-Eerland, R., de Vries, E., Wu, W., Logtenberg, M., Slagter, M., Rozeman, E. A., Hofland, I., Broeks, A., Horlings, H. M., Wessels, L., Blank, C. U., Xiao, Y., Heck, A., Borst, J., Brummelkamp, T. R., & Schumacher, T. (2017). Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators. *Nature*, 549(7670), 106-110. <https://doi.org/10.1038/nature23669>
- [17] Mok, T. S. K., Wu, Y. -L., Kudaba, I., Kowalski, D. M., Cho, B. C., Turna, H. Z., Castro, G., Srimuninimit, V., Laktonov, K. K., Bondarenko, I., Kubota, K., Lubiniecki, G. M., Zhang, J., Kush, D., Lopes, G., & KEYNOTE-042 Investigators. (2019). 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. *The Lancet*, 393(10183), 1819-1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
- [18] Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252-264. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
- [19] Paz-Ares, L., Luft, A., Vicente, D., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J., Hermes, B., Çay Şenler, F., Csőszi, T., Fülöp, A., Rodríguez-Cid, J., Wilson, J., Sugawara, S., Kato, T., Lee, K. H., Cheng, Y., Novello, S., Halmos, B., Li, X., Lubiniecki, G. M., ... KEYNOTE-407 Investigators. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 379(21), 2040-2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>
- [20] Quezada, S. A., & Peggs, K. S. (2013). Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *British Journal of Cancer*, 108(8), 1560-1565. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.117>
- [21] Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Leiby, M. A., Lubiniecki, G. M., Shentu, Y., Rangwala, R., Brahmer, J. R., & KEYNOTE-024 Investigators. (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823-1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
- [22] Remon, J., Hendriks, L., Aspeslagh, S., & Besse, B. (2019). Is There Room for Immune Checkpoint Inhibitors in Patients Who Have NSCLC With Autoimmune Diseases? *Journal of Thoracic Oncology*, 14(10), 1701-1703. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.004>
- [23] Remon, J., Vilariño, N., & Reguart, N. (2018). Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): Approaches on special subgroups and unresolved burning questions. *Cancer Treatment Reviews*, 64, 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.02.002>
- [24] Ribas, A. (2015). Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. *Cancer Discovery*, 5(9), 915-919. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0563>
- [25] Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 359(6382), 1350-1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
- [26] Rittmeyer, A., Barlesi, F., Waterkamp, D., Park, K., Ciardiello, F., von Pawel, J., Gadgeel, S. M., Hida, T., Kowalski, D. M., Dols, M. C., Cortinovis, D. L., Leach, J., Polikoff, J., Barrios, C., Kabbinnavar, F., Fronttera, O. A., De Marinis, F., Turna, H., Lee, J.-S., & Ballinger, M. (2017). Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 389(10066), 255-265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X)
- [27] Sacher, A. G., & Gandhi, L. (2016). Biomarkers for the Clinical Use of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncology*, 2(9), 1217-1222. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0639>
- [28] Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [29] Socinski, M. A., Jotte, R. M., Cappuzzo, F., Orlandi, F., Stroyakovskiy, D., Nogami, N., Rodríguez-Abreu, D., Moro-Sibilot, D., Thomas, C. A., Barlesi, F., Finley, G., Kelsch, C., Lee, A., Coleman, S., Deng, Y., Shen, Y., Kowanetz, M., Lopez-Chavez, A., Sandler, A., Reck, M., ... Impower150 Study Group. (2018). Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *The New England Journal of Medicine*, 378(24), 2288-2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
- [30] Sznol, M., Powderly, J. D., Smith, D. C., Brahmer, J. R., Drake, C. G., McDermott, D. F., Lawrence, D. P., Wolchok, J. D., Topalian, S. L., & Lowy, I. (2010). Safety and antitumor activity of biweekly MDX-1106 (Anti-PD-1, BMS-936558/ONO-4538) in patients with advanced refractory malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15), 2506-2506. [https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.2506](https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2506)
- [31] Torre, L. A., Siegel, R. L., & Jemal, A. (2016). Lung Cancer Statistics. In A. Ahmad & S. Gadgeel (Eds.), *Lung Cancer and Personalized Medicine. Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 893, pp. 1-19). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1)
- [32] Uldrick, T. S., Gonçalves, P. H., Abdul-Hay, M., Claeys, A. J., Emu, B., Ernstoff, M. S., Fling, S. P., Fong, L., Kaiser, J. C., Lacroix, A. M., Lee, S. Y., Lundgren, L. M., Lurain, K., Parsons, C. H., Peeramsetti, S., Ramaswami, R., Sharon, E., Sznol, M., Wang, C. J., Yarchoan, R., ... Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN)-12 Study Team. (2019). Assessment of the Safety of Pembrolizumab in Patients With HIV and Advanced Cancer—A Phase 1 Study. *JAMA Oncology*, 5(9), 1332-1339. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2244>
- [33] Ventola, C. L. (2017). Cancer Immunotherapy, Part 1: Current Strategies and Agents. *P & T*, 42(6), 375-383.
- [34] Vinay, D. S., Ryan, E. P., Pawelec, G., Talib, W. H., Stagg, J., Elford, E., Lichter, T., Decker, W. K., Whelan, R. L., Kumara, H., Signori, E., Honoki, K., Georgakilas, A. G., Amin, A., Helferich, W. G., Boosani, C. S., Guha, G., Ciriolo, M. R., Chen, S., Mohammed, S. I., ... Kwon, B. S. (2015). Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Seminars in Cancer Biology*, 35, S185-S198. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.004>