

¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)

им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

² Государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
профессионального
образования «Северо-
Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»
Минздрава РФ
(Санкт-Петербург, Россия)

³ Федеральное
государственное
бюджетное учреждение
«Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,
Научный отдел
инновационных методов
терапевтической онкологии
и реабилитации
(Санкт-Петербург, Россия)

РОЛЬ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

М.А. Красавина, Ф.В. Моисеенко

ROLE OF IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

М.А. Красавина¹

Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит.А.

Ф.В. Моисеенко^{1,2,3}

Доктор медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой
лекарственной терапии №1 ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»;
научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической
онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической
онкологии и реабилитации, доцент кафедры онкологии
ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. Н.И. Мечникова» Минздрава РФ.

М.А. Krasavina¹

Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized
Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.

F.V. Moiseenko^{1,2,3}

Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy department,
«St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care
(Oncological) named after N.P. Napalkov»); Researcher, Department of Innovative Methods
of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center
of Oncology Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical
University named after I.I. Mechnikov.

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (PD-1/PD-L1) произвела революцию в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), значительно улучшив выживаемость пациентов. В статье рассматриваются ключевые препараты, такие как ниволумаб, пембролизумаб и атезолизумаб, а также отечественный ингибитор контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) прогалимаб, их механизмы действия и клиническая эффективность. Особое внимание уделено роли биомаркеров, включая экспрессию PD-L1 и опухолевую мутационную нагрузку (ТМВ), для персонализации терапии. Обсуждаются стратегии лечения, прежде всего монотерапия, комбинации иммунопрепаратов и их сочетание с химиотерапией, а также результаты крупных международных исследований. Подчеркиваются преимущества и недостатки комбинированных подходов, рассматриваются проблемы резистентности, токсичности и необходимость дальнейшего изучения новых биомаркеров.

Ключевые слова: иммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, PD-1/PD-L1, биомаркеры, опухолевая мутационная нагрузка, химиотерапия, клинические исследования, персонализированное лечение.

Immunotherapy with checkpoint inhibitors (PD-1/PD-L1) has revolutionized the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), significantly improving patient survival. This article reviews key drugs such as nivolumab, pembrolizumab, and

atezolizumab, as well as the domestic drug prolgolimab, their mechanisms of action, and clinical efficacy. Special attention is given to the role of biomarkers, including PD-L1 expression and tumor mutational burden (TMB), in personalizing therapy. Treatment strategies such as monotherapy, combinations of immunotherapies, and their integration with chemotherapy are discussed, along with results from major clinical trials (KEYNOTE-024, CheckMate 227, IMpower110, etc.). The benefits of combined approaches, including long-term remissions, are highlighted, while challenges such as resistance, toxicity, and the need for further research into novel biomarkers are addressed.

Key words: immunotherapy, non-small cell lung cancer, PD-1/PD-L1, biomarkers, tumor mutational burden, chemotherapy, clinical trials, personalized treatment.

Иммунотерапия, основанная на применении ингибиторов иммунных контрольных точек, совершила революцию в лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого, значительно улучшив выживаемость пациентов, ранее имевших ограниченные варианты терапии. Ключевые препараты, такие как анти-PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб) и анти-PD-L1 (атезолизумаб), блокируют механизмы ускользания опухоли от иммунного ответа, что подтверждено крупными клиническими исследованиями, например, KEYNOTE-024, CheckMate 227 [1, 2]. Также в настоящее время в нашем арсенале имеется и отечественный препарат, одобренный для лечения метастатического НМРЛ – пролголимаб (анти-PD-1 антитело). Эти варианты терапии демонстрируют увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) вплоть до 25–30 месяцев в первой линии у пациентов с высоким уровнем PD-L1, в отличие от 10–12 месяцев при стандартной химиотерапии [3]. Однако эффективность иммунотерапии варьируется в зависимости от биомаркеров, что подчеркивает необходимость персонализированного подхода. Данный обзор рассматривает механизмы действия ИКТ, их влияние на клинические исходы и текущие стратегии оптимизации лечения.

Концепция иммунотерапии рака зародилась еще в XIX веке, когда Уильям Коли впервые заметил регрессию опухолей у пациентов с бактериальными инфекциями, что натолкнуло его на идею стимуляции иммунной системы для борьбы с раком. Однако настоящий прорыв произошел лишь в 1990-х годах, когда японский ученый Тасуку Хондзё открыл белок PD-1, а позднее, в 2010-х, были разработаны первые ингибиторы контрольных точек – ипилимумаб (анти-CTLA-4) и ниволумаб (анти-PD-1). В 2015 году FDA одобрило ниволумаб для лечения метастатического НМРЛ, что ознаменовало новую эру в онкологии [4]. С тех пор иммунотерапия стала стандартом лечения для многих пациентов, демонстрируя беспрецедентные результаты в увеличении общей выживаемости по сравнению с химиотерапией.

Иммунотерапия злокачественных новообразований, в частности применение ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 и CTLA-4, реализует свой противоопухолевый эффект посредством ингибирования негативных регуляторных механизмов иммунного ответа, что приводит к реактивации цитотоксических Т-лимфоцитов и

восстановлению их способности к распознаванию и элиминации опухолевых клеток [5]. В норме PD-1, экспрессируемый на Т-клетках, связывается с PD-L1 на опухоли, подавляя иммунный ответ. Блокирование этого взаимодействия анти-PD-1/PD-L1-препаратами восстанавливает противоопухолевую активность Т-клеток [6]. Аналогично и CTLA-4, другой иммунный «чекпоинт», регулирует активацию Т-лимфоцитов на ранних этапах иммунного ответа. Ингибирование этих молекул приводит к усиленному противоопухолевому иммунитету, что подтверждается длительными ответами у части пациентов с метастатическим НМРЛ, ранее считавшихся неизлечимыми [7].

К сожалению, не у всех пациентов с метастатическим НМРЛ иммунотерапия демонстрирует одинаковую эффективность: существует ряд предиктивных маркеров, наличие которых предрасполагает к лучшему ответу на лечение. Одним из ключевых предиктивных маркеров ответа на иммунотерапию ингибиторами PD-1/PD-L1 является экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках, определяемая методом иммуногистохимии. В исследованиях KEYNOTE-024 и KEYNOTE-042 было показано, что пациенты с высоким уровнем PD-L1 ($\geq 50\%$) демонстрируют значительное улучшение выживаемости при лечении пембролизумабом в первой линии по сравнению с химиотерапией [1, 8]. Однако даже PD-L1 имеет ограниченную предиктивную ценность, поскольку часть пациентов с низкой экспрессией также отвечает на лечение. Это указывает на необходимость поиска дополнительных биомаркеров.

Мутационная нагрузка опухоли (TMB, tumor mutational burden) – еще один перспективный маркер, отражающий количество несинонимичных мутаций в геноме опухоли. Высокий TMB ассоциирован с увеличением количества неоантигенов, что усиливает иммуногенность опухоли [9]. В исследовании CheckMate-227 комбинация ниволумаба и ипилимумаба показала преимущество у пациентов с высоким TMB (≥ 10 мутаций/мегабазу), независимо от экспрессии PD-L1 [10]. Тем не менее стандартизация измерения TMB и дороговизна метода остается проблемой, ограничивающей его широкое применение в клинике.

Другие исследуемые маркеры включают микросателлитную нестабильность (MSI-H), состав микробиоты кишечника и инфильтрацию опухоли CD8+ Т-лимфоцитами. Например, MSI-H, являясь маркером дефицита системы репарации ДНК, ассоциирован с

высокой эффективностью иммунотерапии при различных типах рака, включая НМРЛ [11]. Кроме того, данные свидетельствуют, что определенные виды кишечных бактерий (например, *Akkermansia muciniphila*) могут модулировать ответ на анти-PD-1 терапию [12]. Однако эти маркеры требуют дальнейшей валидации в крупных клинических исследованиях.

Тем не менее уровень экспрессии PD-L1 в настоящий момент является основной детерминантой, определяющей тактику лечения пациента с метастатическим НМРЛ без активирующих мутаций. Клинические рекомендации всех ключевых мировых сообществ, включая российские, предполагают использование иммунотерапии фактически у любого такого пациента в том или виде.

Клинические исследования продемонстрировали значительное преимущество моноиммунотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 у пациентов с метастатическим НМРЛ и высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 50\%$). Например, KEYNOTE-024 – это рандомизированное открытое исследование III фазы, в котором сравнивали пембролизумаб (анти-PD-1) с платиновой химиотерапией в первой линии у пациентов с метастатическим НМРЛ и высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 50\%$ по шкале TPS) [1]. Было включено 305 пациентов без мутаций EGFR/ALK, с ECOG 0–1. Ключевая особенность исследования – строгий отбор по PD-L1, что позволило изучить «идеальную» популяцию для моноиммунотерапии. Первичная конечная точка – общая выживаемость [1]. В итоге пембролизумаб показал медиану ОВ 30,0 месяцев против 14,2 месяцев при химиотерапии (HR 0,63, $p=0,002$). При пятилетнем наблюдении 31,9% пациентов в группе пембролизумаба оставались живы – против 16,3% в группе химиотерапии. Подгрупповой анализ выявил, что преимущество сохранялось независимо от гистологии (аденокарцинома vs плоскоклеточный рак) и статуса курения [13].

Исследование KEYNOTE-042 во многом похоже на предыдущее. Это глобальное исследование III фазы, в котором пембролизумаб сравнивался с химиотерапией у 1274 пациентов с PD-L1 $\geq 1\%$ (без EGFR/ALK мутаций) [14]. Это позволило оценить эффективность в более широкой популяции, включая пациентов с низкой экспрессией PD-L1 (1–49%). Первичная точка – ОВ в трех подгруппах: PD-L1 $\geq 50\%$, $\geq 20\%$, $\geq 1\%$. В группе PD-L1 $\geq 50\%$ пембролизумаб улучшил медиану ОВ до 20,0 месяцев против 12,2 месяцев (HR 0,69, $p<0,001$). Однако при PD-L1 1–49% преимущество было менее выраженным (медиана ОВ 13,4 vs 12,1 месяцев, HR 0,92), что поставило под вопрос целесообразность монотерапии у этой подгруппы. Интересно, что у азиатских пациентов пембролизумаб показал более значимый эффект (HR 0,66 для PD-L1 $\geq 1\%$), – возможно, из-за различий в микробиоме или генетике [14].

В качестве монотерапии в первой линии пациентам с метастатическим НМРЛ без драйверных мутаций

и высокой экспрессией PD-L1 ($\geq 50\%$ по шкале TC или IC) может быть также назначен атезолизумаб (анти-PD-L1), целесообразность чего была подтверждена исследованием IMpower110. В этом рандомизированном исследовании III фазы атезолизумаб продемонстрировал статистически значимое улучшение общей выживаемости по сравнению с химиотерапией (медиана ОВ 20,2 vs 13,1 месяцев; HR 0,59, $p=0,01$) в популяции PD-L1-high [15]. Важно отметить, что эффективность атезолизумаба была особенно выражена у пациентов с неплоскоклеточной гистологией и высоким уровнем PD-L1 (TC3/IC3), тогда как при плоскоклеточном раке преимущество оказалось менее значимым [16].

Эти исследования подтвердили, что моноиммунотерапия эффективна при PD-L1 $\geq 50\%$, но для пациентов с более низкой экспрессией PD-L1 такого варианта лечения недостаточно. Также они подчеркивают необходимость уточнения биомаркеров за пределами PD-L1, ведь несмотря на впечатляющие результаты, около 40–50% пациентов с высоким PD-L1 не отвечают на моноиммунотерапию, что указывает на необходимость поиска дополнительных предикторов ответа.

Но помимо назначения одного ИКТ в монорежиме, в контексте вариантов иммунотерапии в первой линии лечения метастатического НМРЛ существует еще опция двойной иммунотерапии – ниволумаб+ипилимумаб, результаты которой были продемонстрированы в исследовании CheckMate 227 [2]. Оно стало первым рандомизированным исследованием III фазы, доказавшим эффективность комбинации ниволумаба (анти-PD-1)+ипилимумаба (анти-CTLA-4) без химиотерапии у пациентов с метастатическим НМРЛ без мутаций EGFR/ALK. Исследование состояло из нескольких частей. В части 1a (основной анализ) участвовали 1189 пациентов, разделенных по уровню PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $<1\%$). В исследовании также присутствовала стратификация по опухолевой мутационной нагрузке (TMB ≥ 10 мутаций/Мб) как потенциальному предиктивному биомаркеру. Пациенты с PD-L1 $\geq 1\%$ получали либо монотерапию ниволумабом, либо комбинацию ниволумаб+ипилимумаб, либо химиотерапию; при PD-L1 $<1\%$ – комбинацию ИКТ или химиотерапию. Первичные конечные точки данного исследования – ОВ и ВБП у пациентов с высоким TMB. В группе с TMB ≥ 10 комбинация показала статистически значимое увеличение медианы ВБП (7,2 vs 5,5 месяцев; HR 0,58) по сравнению с химиотерапией. При этом в подгруппе PD-L1 $\geq 1\%$ +TMB ≥ 10 преимущество было еще заметнее (медиана ОВ 23,0 vs 16,4 месяцев; HR 0,68). У пациентов с PD-L1 $<1\%$ комбинация также неожиданно продемонстрировала значимый эффект (ОВ 17,2 vs 12,2 месяцев; HR 0,62), что опровергло представление о зависимости эффективности только от уровня экспрессии PD-L1. Интересно, что долгосрочные ответы

на иммунотерапию (≥ 3 лет) наблюдались у 34% пациентов с высоким ТМВ против 15% при проведении химиотерапии. Что же касается профиля безопасности данной комбинации, наблюдалось ожидаемое увеличение иммуноопосредованных нежелательных явлений (32% из них – Grade 3–4), но частота прекращения лечения при этом оставалась низкой (10%). Оценивая в совокупности результаты CheckMate 227, можно сказать, что в некотором смысле оно изменило парадигму лечения, доказав, что ТМВ – независимый биомаркер для выбора двойной иммунотерапии; что двойная иммунотерапия эффективна даже при PD-L1 $<1\%$, расширяя круг потенциальных кандидатов и что долгосрочные ответы достижимы практически у 1/3 пациентов с высоким ТМВ без применения химиотерапии [2].

В контексте применения иммунотерапии важно подчеркнуть, что у части пациентов с PD-L1 $\geq 50\%$ наблюдались длительные ремиссии (>5 лет), особенно при отсутствии прогрессирования в первые 6–12 месяцев, как было отмечено исследованиях KEYNOTE-001 и KEYNOTE-010 [7, 17]. Однако у многих пациентов в итоге развивается первичная или приобретенная резистентность, что подчеркивает важность изучения механизмов устойчивости и разработки стратегий преодоления иммуносупрессии в опухолевом микроокружении.

Одним из вариантов преодоления резистентности оказалось комбинирование иммунотерапии с химиотерапией. Клинические исследования продемонстрировали значительное улучшение исходов при использовании такого подхода по сравнению с монокимиотерапией. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы KEYNOTE-189 оценивалась комбинация пембролизумаба с пеметрекседом и платиной (карбоплатин/цисплатин) против химиотерапии и плацебо у 616 пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ без мутаций EGFR/ALK [18]. Ключевая особенность данного клинического исследования – включение пациентов независимо от уровня PD-L1, что позволило оценить эффективность в широкой популяции, включая PD-L1 $<1\%$. Первичные конечные точки – общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Комбинация пембролизумаба с химиотерапией значительно улучшила медиану ОВ до 22,0 месяцев против 10,7 месяцев (HR 0,56, $p<0,001$). При этом преимущество наблюдалось во всех подгруппах PD-L1, включая PD-L1 $<1\%$ (медиана ОВ 17,2 vs 10,2 месяцев, HR 0,59). Подгрупповой анализ выявил, что пациенты с метастазами в печень получили особенно выраженную пользу (HR 0,62), что связано с модуляцией иммуносупрессивного микроокружения. Немаловажным оказалось отсутствие значимой разницы в эффективности между карбоплатином и цисплатином, что позволяет сделать выбор в сторону менее токсичного режима химиотерапии. Кроме того, у 10% пациентов

в группе иммунотерапии наблюдались длительные ремиссии (>3 лет) даже при исходно низком PD-L1, что указывает на роль дополнительных биомаркеров (например, ТМВ) [19].

Для плоскоклеточного рака легкого было проведено аналогичное исследование – KEYNOTE-407. Это рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, в котором участвовали 559 пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ без мутаций EGFR/ALK. Пациенты получали пембролизумаб с карбоплатином и паклитакселом или химиотерапию с плацебо. Среди особенностей дизайна можно отметить включение пациентов с любым уровнем PD-L1 и разрешение на использование наб-паклитаксела. Первичные конечные точки исследования – ОВ и ВБП [20]. В итоге комбинация с пембролизумабом увеличила медиану ОВ до 17,1 месяцев против 11,6 месяцев (HR 0,71, $p<0,001$). При этом эффект был наиболее выражен у пациентов с PD-L1 $\geq 50\%$ (медиана ОВ 23,4 vs 11,1 месяцев, HR 0,57), но сохранялся и при PD-L1 $<1\%$ (HR 0,79). Интересно, что пациенты из Азии (40% когорты) показали более значимый ответ (HR 0,44 для ОВ), чем неазиаты (HR 0,83), что может быть связано с генетическими или эпидемиологическими факторами. Также обнаружилось, что у женщин преимущество иммунотерапии было менее выраженным (HR 0,86) по сравнению с мужчинами (HR 0,62), что требует дополнительно изучения роли курения или, возможно, роли гормонального фона [21].

Таким образом, оба исследования установили новые стандарты лечения и доказали, что комбинация иммунотерапии с химиотерапией эффективна независимо от гистологии и уровня экспрессии PD-L1, но с вариациями в подгруппах, требующими персонализированного подхода.

Важным этапом развития комбинированной терапии в первой линии лечения метастатического НМРЛ явилось исследование IMpower150 [22]. Это открытое рандомизированное исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность атезолизумаба (анти-PD-L1) в комбинации с бевацизумабом (анти-VEGF) и химиотерапией (карбоплатин/паклитаксел) по сравнению с двойными комбинациями (атезолизумаб+химиотерапия или бевацизумаб+химиотерапия) у 1202 пациентов с метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ. Ключевой особенностью этого исследования стало включение пациентов независимо от уровня PD-L1, а также специальных подгрупп с метастазами в печень (15%) и KRAS-мутантными опухолями (35%). Первичные конечные точки – ВБП и ОВ в ИТТ-популяции (intention-to-treat) и подгруппе с высокой экспрессией PD-L1 (TC3/IC3). В общей популяции тройная комбинация показала значительное улучшение медианы ОВ (19,2 месяца) против 14,7 месяцев в группе бевацизумаб+химиотерапия (HR 0,78, $p=0,016$), причем преимущество было наиболее выражено у

пациентов с метастазами в печень (медиана ОВ 13,3 vs 9,4 месяцев, HR 0,67) и KRAS-мутантными опухолями (HR 0,68). К тому же данная комбинация также была эффективна у пациентов с PD-L1<1% (медиана ОВ 18,7 vs 14,1 месяцев, HR 0,76). Подгрупповой анализ выявил, что добавление бевацизумаба к атезолизумабу снижало иммуносупрессивное действие VEGF в опухолевом микроокружении, что особенно важно для пациентов с высокой опухолевой нагрузкой. Интересно, что в группе атезолизумаб+химиотерапия (без бевацизумаба) результаты были хуже (медиана ОВ 16,9 месяцев), что подчеркивает ключевую роль VEGF-ингибирования в этой схеме. Данная комбинация оказалась относительно безопасна, хотя частота гипертензии (22%) и протеинурии (13%) из-за бевацизумаба была выше. Исследование также впервые продемонстрировало потенциал биомаркера TGF- β как предиктора ответа на тройную терапию, что открыло новые направления для персонализированного лечения [22].

Другой вариант сочетания платиносодержащей химиотерапии с иммунотерапией изучался в исследовании CheckMate 9LA [23]. Это рандомизированное открытое исследование III фазы, в котором оценивалась комбинация ниволумаба (анти-PD-1)+ипилиумаба (анти-CTLA-4) с ограниченным курсом химиотерапии (2 цикла карбоплатина/цисплатина+паклитаксел) против стандартной химиотерапии (4–6 циклов) у 719 пациентов с метастатическим НМРЛ без мутаций EGFR/ALK, независимо от уровня PD-L1. Важная особенность дизайна данного исследования – сокращение химиотерапии до двух циклов в целях минимизации токсичности при сохранении эффективности комбинации. Первичная конечная точка исследования – общая выживаемость. В результате комбинация показала значительное улучшение медианы ОВ (15,6 месяцев) против 10,9 месяцев при химиотерапии (HR 0,66, $p<0,001$), причем преимущество сохранялось во всех подгруппах, включая пациентов с PD-L1<1% (HR 0,62) и плоскоклеточным гистологическим типом (HR 0,69). В этом исследовании также было показано отсутствие различий в эффективности между карбоплатином и цисплатином, несмотря на их разную токсичность. Также подгрупповой анализ выявил, что пациенты с высоким ТМВ (≥ 10 мутаций/Мб) получили наибольшую пользу (медиана ОВ 21,9 vs 10,4 месяцев, HR 0,62), подтверждая роль ТМВ как предиктивного маркера эффективности иммунотерапии. В дополнение отметим: интересно, что частота длительных ответов (>2 лет) в группе иммунотерапии составила 25%, включая пациентов с низким PD-L1. При этом токсичность данного режима была управляемой, но с ожидаемым увеличением иммуноассоциированных событий (34% vs 18%). В то же время наблюдалось снижение частоты тяжелой гематологической токсичности благодаря сокращению количества курсов химиотерапии [24]. Вывод: исследование CheckMate

9LA предложило новый стандарт для первой линии терапии, доказав, что короткий курс химиотерапии в комбинации с двойной иммунотерапией обеспечивает длительный контроль заболевания при приемлемой токсичности, особенно у пациентов с высоким ТМВ. Это исследование подчеркивает важность оптимизации режимов терапии для достижения баланса эффективности и безопасности.

Таким образом, несмотря на впечатляющие результаты клинических исследований, в лечении НМРЛ остается ряд нерешенных вопросов. Во-первых, оптимальная продолжительность химиотерапии в комбинации с иммунотерапией требует дальнейшего изучения – в большинстве исследований применялось 4–6 циклов, но данные CheckMate 9LA свидетельствуют о потенциальной возможности сокращения курса. Во-вторых, необходимы биомаркеры для более точного отбора пациентов, так как не все больные получают одинаковую пользу от комбинированного лечения. Наконец, особого внимания заслуживает проблема токсичности – хотя профиль безопасности комбинаций в целом управляем, частота тяжелых нежелательных явлений достигает 30–40%, что требует тщательного мониторинга [25]. Эти аспекты становятся предметом новых клинических исследований, направленных на оптимизацию комбинированных режимов.

В настоящее время в нашем арсенале появился также первый оригинальный отечественный ИКТ пролголимаб (IgG1 анти-PD-1 антитело с Fc-мутацией L234A/L235A). У данного препарата есть сразу несколько принципиальных отличий, выявленных в трансляционных исследованиях. В Fc-фрагменте пролголимаба присутствует мутация LALA (Leu234Ala/Leu235Ala), что сводит к минимуму эффекторные свойства антитела. Благодаря данной мутации, пролголимаб не связывается с Fc γ R-рецепторами макрофагов, что позволяет защитить популяцию активированных Т-лимфоцитов от антителозависимого фагоцитоза и таким образом усилить противоопухолевый эффект. При этом эпитоп связывания пролголимаба обеспечивает высокую насыщенность PD-1 рецепторов даже в небольшой концентрации [26].

Эффективность пролголимаба в лечении пациентов с метастатическим НМРЛ была доказана в исследовании DOMAJOR. Оно представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность и безопасность пролголимаба в комбинации с пеметрекседом и платиносодержащей химиотерапией по сравнению с плацебо+химиотерапией у пациентов с метастатическим непластическим раком легкого без активирующих мутаций EGFR/ALK. В исследование были включены 292 пациента, рандомизированные в соотношении 1:1. Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, гистологически подтвержденный НМРЛ IV стадии, статус ECOG 0–1, наличие измеримых поражений

по RECIST 1.1. Стратификация проводилась по использованному препарату платины (карбоплатин/цисплатин), уровню PD-L1 (<1% vs ≥1%) и расе (азиаты/неазиаты). Пациенты получали 4 цикла химиотерапии с пролголимабом (3 мг/кг каждые 3 недели) или плацебо, с последующим поддерживающим лечением до прогрессирования или токсичности (максимум 36 месяцев). Первичной конечной точкой была общая выживаемость, вторичными – выживаемость без прогрессирования, частота объективного ответа (ЧОО), время достижения ответа и его длительность, а также безопасность. После медианы наблюдения 17,9 месяцев комбинация пролголимаба с химиотерапией продемонстрировала значительное улучшение ОВ: медиана не была достигнута (95% ДИ: 22,3–NA) против 14,6 месяцев (95% ДИ: 11,7–19,2) в группе плацебо (HR 0,51; p=0,0001). При этом расчетная ОВ на отметке 12 мес составила 75,6% в группе пролголимаба против 59% в группе плацебо (рис. 1).

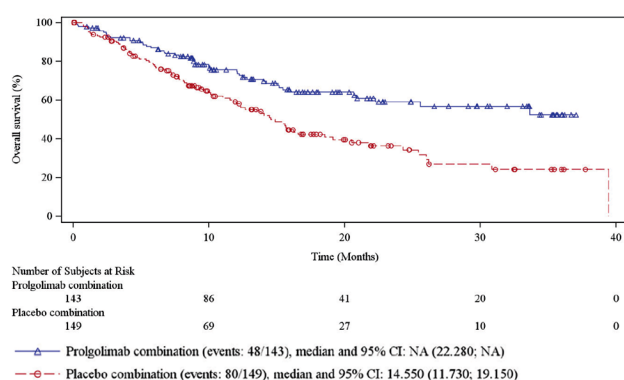


Рис. 1. Расчетная кривая Каплана – Майера для ОВ в общей популяции

Преимущество сохранялось независимо от экспрессии PD-L1, даже у пациентов с PD-L1<1% (HR 0,39). Медиана ВВП составила 7,7 месяцев против 5,5 месяцев (HR 0,65; p=0,0004), а ЧОО – 50,3% против 27,5% (p=0,0001). Частота серьезных нежелательных явлений была сопоставима между группами (24,5% vs 23,0%), но в группе пролголимаба чаще отмечались повышение креатинина и одышка. Два летальных исхода (пневмонит и миокардит) первоначально связывали с иммунотерапией, но один из них был позже переклассифицирован как не связанный с лечением [27]. Таким образом, пролголимаб в комбинации с химиотерапией показал статистически значимое улучшение выживаемости при приемлемом профиле безопасности, включая пациентов с низкой экспрессией PD-L1, что расширяет терапевтические возможности для этой популяции [28].

Дальнейшие исследования иммунотерапии при метастатическом НМРЛ направлены на расширение показаний к ней и повышение ее эффективности. Одним из ключевых направлений является разработка биомаркеров для более точного прогнозирования ответа на лечение. Помимо уже известных маркеров,

таких как PD-L1 и мутационная нагрузка опухоли, изучаются новые предикторы, включающие состав микробиоты кишечника, экспрессию иммунных генов и особенности опухолевого микроокружения. Это позволило бы персонализировать терапию и минимизировать риски неэффективного лечения. Кроме того, исследуются комбинации иммунотерапии с таргетными препаратами – например, ингибиторами МЕК, которые могут преодолевать резистентность опухоли к монотерапии [29].

Также одной из основных проблем иммунотерапии остается развитие резистентности, как первичной, так и приобретенной. Для ее преодоления исследуются стратегии, направленные на модуляцию опухолевого микроокружения, включая применение цитокинов (например, IL-2, IL-15), CAR-T-клеточной терапии и онколитических вирусов [30]. Кроме того, перспективным направлением является разработка биспецифических антител, которые одновременно блокируют несколько иммунных контрольных точек или связывают опухолевые клетки с иммунными эффекторами [31]. Новые технологии, такие как искусственный интеллект для анализа больших данных и CRISPR для редактирования генов, также открывают возможности для создания более эффективных и безопасных иммунотерапевтических подходов. В будущем это может привести к появлению индивидуальных схем лечения, адаптированных под уникальные характеристики опухоли каждого пациента.

Подводя итог, иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (PD-1/PD-L1) кардинально изменила подход к лечению метастатического НМРЛ без драйверных мутаций, значительно улучшив выживаемость пациентов. Мы видим, что современные стратегии лечения первой линии, согласно международным и российским рекомендациям, основываются на комплексной оценке трех ключевых факторов: уровня экспрессии PD-L1, гистологического подтипа опухоли и дополнительных биомаркеров (TMB, микросателлитная нестабильность). Для пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (≥50%) стандартом лечения является моноиммунотерапия анти-PD-1 (пембролизумаб или цемипламб), демонстрирующая значительное улучшение общей выживаемости до 30 месяцев. В случаях агрессивного течения заболевания, особенно при TMB≥10 мутаций/Мб, альтернативой может служить комбинация ниволумаба с ипилимумабом (медиана ОВ 23 месяца).

При умеренной экспрессии PD-L1 (1–49%) предпочтение отдается комбинациям иммунотерапии с химиотерапией: для неплоскоклеточного рака это пембролизумаб с метотрекседом и платиной (медиана ОВ 22 месяца) или атезолизумаб с бевацизумабом и химиотерапией (особенно при метастазах в печень, HR 0,67); для плоскоклеточного – пембролизумаб с карбоплатином и паклитаксолом (медиана ОВ 17,1 ме-

сяца). Также в нашем арсенале есть комбинация ниволумаба с ипилимумабом и ограниченным курсом химиотерапии (медиана ОВ 15,6 месяцев). В случаях отсутствия экспрессии PD-L1 (<1%) химиотерапия в сочетании с иммунотерапией остается наиболее эффективным вариантом, хотя при доступности ТМВ-тестирования и показателе ≥ 10 мутаций/Мб может рассматриваться двойная иммунотерапия.

Помимо перечисленных выше вариантов, российским препаратам также удастся найти свое место в ландшафте лечения метастатического НМРЛ, что было продемонстрировано в исследовании DOMAJOR для препарата пролголимаб. Данный препарат в сочетании с платиновым дуплетом продемонстрировал преимущество в выживаемости во всех подгруппах независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Особого внимания требуют специальные клинические ситуации: при метастазах в головной мозг предпочтение отдается иммунотерапии с химиотерапией для бессимптомных случаев или лучевой терапии с последующим системным лечением для симптомных; при высоком ТМВ преимущество имеют схемы с ниволумабом и ипилимумабом;

при противопоказаниях к химиотерапии возможна моноиммунотерапия (при PD-L1 $\geq 1\%$) или комбинация иммунопрепаратов (при PD-L1<1% и ТМВ ≥ 10). В условиях ограниченной доступности ТМВ-тестирования, что характерно для российских реалий, приоритет сохраняется за PD-L1-стратифицированными схемами лечения. Таким образом, персонализированный подход с обязательным тестированием PD-L1 и, по возможности, ТМВ, позволяет оптимизировать выбор терапии первой линии для пациентов с метастатическим НМРЛ без драйверных мутаций.

Однако остаются и нерешенные проблемы: резистентность к лечению, ограниченная эффективность у части пациентов и необходимость более точных биомаркеров. Будущее иммунотерапии НМРЛ связано с интеграцией новых технологий и углубленным изучением механизмов резистентности. Оптимизация комбинаций и снижение токсичности остаются ключевыми задачами, но уже сегодня ясно, что иммунотерапия будет оставаться основой лечения, предлагая надежду на длительные ремиссии даже при распространенном заболевании.

Список литературы

1. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375, № 19. – P. 1823–1833.
2. Hellmann M.D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R., et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 381, № 21. – P. 2020–2031.
3. Reck M., et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq 50\%$ // J. Clin. Oncol. – 2021. – Vol. 39. – P. 2339–2349.
4. Dobosz P., Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 2965.
5. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy // Cancer Cell. – 2015. – Vol. 27, № 4. – P. 450–461.
6. Pardoll D. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat. Rev. Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 252–264.
7. Garon E.B., et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37. – P. 2518–2527.
8. Castro G., et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study // J. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 41. – P. 1986–1991.
9. Meng G., et al. Predictive value of tumor mutational burden for immunotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis // PLOS ONE. – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. e0263629.
10. Hellmann M.D., et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378, № 22. – P. 2093–2104.
11. Le D.T., et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. – 2017. – Vol. 357. – P. 409–413.
12. Routy B., et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors // Science. – 2018. – Vol. 359. – P. 91–97.
13. Reck M., et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37, № 7. – P. 537–546.
14. Mok T.S.K., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial // Lancet. – 2019. – Vol. 393, № 10183. – P. 1819–1830.
15. Herbst R.S., et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383, № 14. – P. 1328–1339.

16. Jassem J., et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC // J. Thorac. Oncol. – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. 1872–1882.
17. Herbst R.S., et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial // Lancet. – 2016. – Vol. 387, № 10027. – P. 1540–1550.
18. Gandhi L., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378, № 22. – P. 2078–2092.
19. Garassino M.C., et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study // J. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 41. – P. 1992–1998.
20. Paz-Ares L., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 379, № 21. – P. 2040–2051.
21. Novello S., et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study // J. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 41. – P. 1999–2006.
22. Socinski M.A., et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378, № 24. – P. 2288–2301.
23. Paz-Ares L., et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 198–211.
24. Reck M., et al. Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial // Eur. J. Cancer. – 2024. – Vol. 211. – P. 114296.
25. Paz-Ares L., et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial // Ann. Oncol. – 2020. – Vol. 31, № 6. – P. 798–806.
26. Tjulandin S., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice // Eur. J. Cancer. – 2021. – Vol. 149. – P. 222–232.
27. Laktionov K., et al. Prolgolimab with chemotherapy as first-line treatment for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer // Eur. J. Cancer. – 2025. – Vol. 217. – P. 115255.
28. Лактионов К.К. и др. Эффективность и безопасность препарата пролголимаб в 1-й линии комбинированной терапии неплоскоклеточного НМРЛ по результатам клинического исследования 3 фазы BCD-100-3/DOMAJOR // Злокачественные опухоли. – 2023. – № 3s1.
29. Hellmann M.D., et al. Phase Ib study of atezolizumab combined with cobimetinib in patients with solid tumors // Ann. Oncol. – 2019. – Vol. 30, № 7. – P. 1134–1142.
30. Fousek K., et al. An Interleukin-15 Superagonist Enables Antitumor Efficacy of Natural Killer Cells Against All Molecular Variants of SCLC // J. Thorac. Oncol. – 2023. – Vol. 18, № 3. – P. 350–368.
31. Yap T.A., et al. A Phase 1 First-in-Human Study of FS118, a Tetravalent Bispecific Antibody Targeting LAG-3 and PD-L1 in Patients with Advanced Cancer and PD-L1 Resistance // Clin. Cancer Res. – 2023. – Vol. 29, № 5. – P. 888–898.

References

1. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 2016; 375(19): 1823–1833. Doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
2. Hellmann M.D., Paz-Ares L., Bernabe Caro R., et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 381(21): 2020–2031. Doi: 10.1056/NEJMoa1910231.
3. Reck M., et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50%. J. Clin. Oncol. 2021; 39: 2339–2349. Doi: 10.1200/JCO.21.00174.
4. Dobosz P., Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. Front. Immunol. 2019; 10: 2965. Doi: 10.3389/fimmu.2019.02965.
5. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. Cancer Cell. 2015; 27(4): 450–461. Doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.
6. Pardoll D. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat. Rev. Cancer. 2012; 12: 252–264. Doi: 10.1038/nrc3239.
7. Garon E.B., et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. J. Clin. Oncol. 2019; 37: 2518–2527. Doi: 10.1200/JCO.19.00934.
8. Castro G., et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq$ 1% in the KEYNOTE-042 Study. J. Clin. Oncol. 2023; 41: 1986–1991. Doi: 10.1200/JCO.21.02885.
9. Meng G., et al. Predictive value of tumor mutational burden for immunotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2022; 17(2): e0263629. Doi: 10.1371/journal.pone.0263629.
10. Hellmann M.D., et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. N. Engl. J. Med. 2018; 378(22): 2093–2104. Doi: 10.1056/NEJMoa1801946.

11. *Le D.T., et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357: 409-413. Doi: 10.1126/science.aan6733.
12. *Routy B., et al.* Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018; 359: 91-97. Doi: 10.1126/science.aan3706.
13. *Reck M., et al.* Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J. Clin. Oncol.* 2019; 37(7): 537-546. Doi: 10.1200/JCO.18.00149.
14. *Mok T.S.K., et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393(10183): 1819-1830. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
15. *Herbst R.S., et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(14): 1328-1339. Doi: 10.1056/NEJMoa1917346.
16. *Jassem J., et al.* Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naïve Programmed Death-Ligand 1-Selected NSCLC. *J. Thorac. Oncol.* 2021; 16(11): 1872-1882. Doi: 10.1016/j.jtho.2021.07.009.
17. *Herbst R.S., et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10027): 1540-1550. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
18. *Gandhi L., et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(22): 2078-2092. Doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
19. *Garassino M.C., et al.* Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41: 1992-1998. Doi: 10.1200/JCO.22.01989.
20. *Paz-Ares L., et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(21): 2040-2051. Doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
21. *Novello S., et al.* Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41: 1999-2006. Doi: 10.1200/JCO.22.01990.
22. *Socinski M.A., et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(24): 2288-2301. Doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
23. *Paz-Ares L., et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2): 198-211. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
24. *Reck M., et al.* Five-year outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with 2 cycles of chemotherapy versus 4 cycles of chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer in the randomized CheckMate 9LA trial. *Eur. J. Cancer*. 2024; 211: 114296. Doi: 10.1016/j.ejca.2024.114296.
25. *Paz-Ares L., et al.* Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. *Ann. Oncol.* 2020; 31(6): 798-806. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.287.
26. *Tjulandin S., et al.* Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur. J. Cancer*. 2021; 149: 222-232. Doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.030.
27. *Laktionov K., et al.* Prolgolimab with chemotherapy as first-line treatment for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cancer*. 2025; 217: 115255. Doi: 10.1016/j.ejca.2025.115255.
28. *[Laktionov K.K., Smolin A.V., Stroyakovskiy D.L., et al.* Efficacy and safety of prolgolimab in first-line combination therapy for non-squamous NSCLC: results of the phase 3 BCD-100-3/DOMAJOR clinical trial. *Malignant Tumours*. 2023; 3(S1) (in Russ)].
29. *Hellmann M.D., et al.* Phase Ib study of atezolizumab combined with cobimetinib in patients with solid tumors. *Ann. Oncol.* 2019; 30(7): 1134-1142. Doi: 10.1093/annonc/mdz113.
30. *Fousek K., et al.* An Interleukin-15 Superagonist Enables Antitumor Efficacy of Natural Killer Cells Against All Molecular Variants of SCLC. *J. Thorac. Oncol.* 2023; 18(3): 350-368. Doi: 10.1016/j.jtho.2022.11.012.
31. *Yap T.A., et al.* A Phase 1 First-in-Human Study of FS118, a Tetravalent Bispecific Antibody Targeting LAG-3 and PD-L1 in Patients with Advanced Cancer and PD-L1 Resistance. *Clin. Cancer Res.* 2023; 29(5): 888-898. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1449.