DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-062

CC BY 4.0

Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Актуальные вопросы терапии первой линии НМРЛ»

Resolution on the results of the expert council on the topic "Current issues of first-line therapy for non-small cell lung cancer»

Для цитирования: Резолюция по итогам экспертного совета на тему «Актуальные вопросы терапии первой линии НМРЛ». Злокачественные опухоли 2025;15(4). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-062

For citation: Resolution on the results of the expert council on the topic "Current issues of first-line therapy for non-small cell lung cancer". Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(4)(In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-062

28 мая 2025 г. состоялся Совет экспертов, на котором ведущие онкологи страны обсуждали вопросы по улучшению подходов к терапии немелкоклеточного рака легких (НМРЛ). Обсуждение включало вопросы клинической эффективности, безопасности, позиционирования препарата в российских реалиях и возможность включения его в клинические рекомендации (КР) и формуляры.

НМРЛ занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и в мире. Несмотря на развитие диагностических технологий, в большинстве случаев заболевание выявляется на поздних стадиях, что обусловливает необходимость внедрения эффективных системных методов терапии. Иммуноонкологические препараты, блокирующие контрольные точки иммунного ответа, включая ингибиторы PD-1/PD-L1, продемонстрировали значительное улучшение выживаемости у больных НМРЛ. Камрелизумаб, как представитель класса PD-1 ингибиторов, активно исследуется и находит применение в клинической практике, особенно в странах Азии. [1,2]

Настоящая резолюция основана на обсуждении ведущих российских экспертов в области онкологии, химиотерапии и клинической фармакологии, и призвана обозначить перспективы применения камрелизумаба в российской клинической практике.

Ключевые слова: рак легкого, иммунотерапия, камрелизумаб, химиотерапия, НМРЛ

ВВЕДЕНИЕ

Целью Совета экспертов являлось расширение возможностей существующих инновационных методов лечения пациентов с НМРЛ.

ЦЕЛИ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ:

1. Обсуждение современных подходов к терапии НМРЛ и оценка эффективности и безопасности препарата Камрелизмумаб в исследованиях Camel и Camel-sq.
2. Возможное место в клинических рекомендациях препарата Камрелизумаб и профиль пациента для назначения иммунотерапии.
3. Определение наиболее подходящего профиля пациента для назначения препарата камрелизумаб.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НМРЛ

По данным отечественных и международных онкологических регистров, НМРЛ составляет около 85% всех случаев рака легкого. В России ежегодно регистрируется свыше 50 тысяч новых случаев НМРЛ, причём более 70% пациентов диагностируются на III–IV стадиях заболевания, что существенно снижает шансы на излечение. Пятилетняя выживаемость больных с распространёнными формами НМРЛ не превышает 10–15%. [1,2]

С внедрением скрининговых программ, компьютерной томографии с низкими дозами и улучшением онкологической настороженности наблюдается постепенный сдвиг в сторону более раннего выявления опухолей (по стадиям TNM 8–9 редакции). Это открывает новые возможности для раннего начала системной терапии, в том числе иммуноонкологических подходов. Согласно последним метаанализам, раннее включение иммунотерапии (ИТ) в лечебную тактику способствует значительному

увеличению безрецидивной выживаемости и улучшению качества жизни пациентов. [3]

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ПРЕДИКТИВНЫХ МАРКЕРОВ

На текущий момент не существует универсальных биомаркеров, позволяющих с высокой точностью прогнозировать эффективность иммунотерапии. Экспрессия PD-L1 остается спорным маркером, не обладающим достаточной воспроизводимостью и прогностической ценностью. Аналогично, статус курения пациента, ранее считавшийся условным маркером чувствительности к ИТ, не является достоверным критерием.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Камрелизумаб характеризуется уникальным профилем взаимодействия с Fc-рецепторами и гликозилированием, что может способствовать повышенной активности иммунного ответа. [4,5] Несмотря на отсутствие FCγ-функции у атезолизумаба, этот параметр не показал клинически значимых преимуществ в многочисленных исследованиях. [6,7] Учитывая возможную роль гликозилирования в активации цитотоксических клеток, данный аспект требует дополнительного изучения, но может являться биологическим преимуществом камрелизумаба. [8]

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Камрелизумаб, как и другие ингибиторы PD-1, блокирует взаимодействие PD-1 с его лигандом PD-L1, экспрессируемым на опухолевых и иммунных клетках [9]. Это подавляет «тормозной» механизм иммунной системы и позволяет Т-клеткам распознавать и атаковать опухолевые клетки, что делает его эффективным средством в лечении опухолей, избегающих иммунного надзора. [4,5]

О РЕГИСТРАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРЕПАРАТА КАМРЕЛИЗУМАБ

Рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы CameL (NCT03134872) было посвящено оценке эффективности и безопасности камрелизумаба в комбинации с пеметрекседом и карбоплатином по сравнению с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов с распространенным или метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ без драйверных мутаций. В исследовании приняли участие 412 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) в группе камрелизумаба составила 11,3 месяца по сравнению с 8,3 месяца в группе химиотерапии (ОР = 0,60; 95% ДИ: 0,47–0,76; p < 0,0001). Медиана общей выживаемости (мОВ) составила 20,9 месяца против 17,5 месяца соответственно (ОР = 0,68; 95% ДИ: 0,52–0,90; p = 0,0063). Анализ по подгруппам в зависимости от PD-L1 показал, что у пациентов с TPS ≥ 50% мОВ достигала 27,3 месяца в группе камрелизумаба против 19,8 месяца в группе контроля (ОР = 0,61), а при TPS < 1% — 18,4 месяца против 15,2 месяца (ОР = 0,76). Таким образом, клиническая эффективность камрелизумаба сохранялась как при высокой, так и при низкой или отсутствующей экспрессии PD-L1, что подтверждает его применимость у широкой популяции больных аденокарциномой легкого. [4]

По результатам рандомизированного двойного слепого исследования III фазы CameL-sq (NCT03668496), камрелизумаб в комбинации с химиотерапией (паклитаксел и карбоплатин) показал значимое улучшение как общей выживаемости (ОВ), так и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с химиотерапией у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ без драйверных мутаций.

Медиана общей выживаемости (мОВ) в исследуемой группе составила 27,9 месяца против 20,5 месяца в контрольной группе (ОР = 0,71; 95% ДИ: 0,57–0,89; p = 0,0020). Медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) составила 8,5 месяца против 5,8 месяца соответственно (ОР = 0,58; 95% ДИ: 0,48–0,70; p < 0,0001). Анализ по подгруппам показал, что у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (TPS ≥ 50%) мОВ достигала 31,2 месяца против 22,8 месяца в группе химиотерапии (ОР = 0,65), а у пациентов с TPS < 1% — 24,0 месяца против 18,5 месяца соответственно (ОР = 0,74). Это подтверждает эффективность камрелизумаба вне зависимости от статуса PD-L1 с сохранением клинической пользы даже у PD-L1-негативных больных. [10]

Подгрупповые анализы в обоих исследованиях также подтвердили эффективность препарата у пациентов с с обоими гистологическими вариантами НМРЛ (плоскоклеточным и неплоскоклеточным), при этом статистически значимые различия были достигнуты во всех подгруппах по основным характеристикам: возраст, пол, статус курения, балл по шкале ECOG 0–1.

Важно отметить, что камрелизумаб проявляет эффективность у пациентов с низкой или отсутствующей экспрессией PD-L1. Подгрупповые анализы демонстрируют устойчивые результаты у больных с плоскоклеточным и неплоскоклеточным НМРЛ, вне зависимости от статуса курения. [4,10]

Экспертами отдельно были рассмотрены результаты исследований препаратов пембролизумаб и ниволумаб только у азиатских пациентов. Так, в поданализах исследования CheckMate 227 японская популяция с PD-L1 положительным статусом продемонстрировала очень высокое значение мОВ — 48.8 месяца. Такая же тенденция отмечается в исследовании KEYNOTE-189, в поданализе японской популяции, где мВБП составила 16.5 месяцев, в то время как в общей популяции исследования — 8.8 месяца. [7, 8,11,12]

Отдельно эксперты обратили внимание, что измерение уровня экспрессии PD-L1 в исследованиях CameL

и CameL-sq проводилось с использованием AmoyDx (клон E1L3N), что отличается от принятого в РФ использования клонов 22C3 и SP142. [4,10]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с вышеизложенным участники Совета Экспертов пришли к следующему:

1. Актуальные подходы к лечению НМРЛ основываются на мультидисциплинарном подходе с использованием современных методик, однако остаются нерешенные проблемы, а именно:
   - Инновационная терапия, хотя и обладает высокой непосредственной эффективностью, не позволяет достичь удовлетворительных долгосрочных результатов. Длительность достигнутого эффекта на 1 линии ограничена.
   - Согласно проведенным клиническим исследованиям, добавление иммунотерапевтического препарата камрелизумаб к полихимиотерапии в первой линии лечения больных НМРЛ позволяет значительно увеличить медианы ОВ и ВБП, частоту объективного ответа и достичь более высоких показателей контроля над заболеванием по сравнению с химиотерапией.
   - Однако, для подтверждения результатов регистрационного исследования требуется проведение наблюдательного исследования на российской популяции.
   - Также требуется дополнительная информация для валидации китайских антител, применяемых при определении статуса экспрессии PD-L1, и сопоставление их результатов с принятыми на территории Российской Федерации антителами
2. Камрелизумаб — современный представитель класса иммуноонкологических агентов, с весомыми данными по эффективности и безопасности, доказанными в рамках рандомизированных клинических исследований. Результаты исследований CameL и CameL-sq являются убедительными по мнению экспертов.
3. Для расширения возможностей терапии пациентов с диагностированным НМРЛ члены совета экспертов пришли к единогласному мнению о необходимости рассмотрения предложения по включению камрелизумаба в дополнение к другим анти-PD-1 агентам в обновленные клинические рекомендации после завершения регистрационных процедур.

Конфликт интересов: Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Петровакс», однако, компания не имела влияния на мнение экспертов.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:

Лактионов Константин Константинович, д. м. н., первый заместитель директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №17 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

УЧАСТНИКИ:

Болотина Лариса Владимировна, д. м. н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Гладков Олег Александрович, д. м. н., профессор, директор клиники «ЭВИМЕД», Заслуженный врач РФ, Челябинск

Имянитов Евгений Наумович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела биологии опухолевого роста лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Моисеенко Федор Владимирович, д. м. н., заведующий онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) отделения биотерапии ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП (о) им. Н.П. Напалкова», доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Новикова Ольга Юрьевна, к. м. н., заместитель главного врача по лекарственной терапии КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск

Образ Ирина Леонидовна, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии дневного стационара № 1 КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск

Орлов Сергей Владимирович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по онкологии, руководитель отделения химиотерапии НИИ хирургии и неотложной медицины ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Рябов Андрей Борисович, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Смолин Алексей Владимирович, к. м. н., начальник радиологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, Москва

Фадеева Наталья Владимировна, к. м. н., врач-онколог-химиотерапевт, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии) ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Globocan https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/6-oesophagus-fact-sheet.pdf, 2022. (дата обращения 22.08.2024)
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.275 с.
   Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023.275 p (In Russ.)
3. Chu C.W., Čaval T., Alisson-Silva F., et al. Variable PD-1 glycosylation modulates the activity of immune checkpoint inhibitors. Life Sci Alliance 2024;7(3):e202302368. https://doi.org/10.26508/lsa.202302368
4. Zhou C., Chen G., Huang Y., et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;9(3):305–314. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30365-9
5. Mo H., Huang J., Xu J., et al. Safety, anti-tumour activity, and pharmacokinetics of fixed-dose SHR-1210, an anti-PD-1 antibody in advanced solid tumours: a dose-escalation, phase 1 study. Br J Cancer 2018;119:538–545. https://doi.org/10.1038/s41416-018-0100-3
6. Huang J., Xu J., Chen Y., et al. Camrelizumab versus investigator’s choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21(6):832–842. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30110-8
7. Herbst R.S., Giaccone G., de Marinis F., et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic NSCLC: results from the IMpower110 trial. N Engl J Med 2020;383(14):1328–1339. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346
8. Doroshow D.B., Sanmamed M.F., Hastings K., et al. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: facts and hopes. Clin Cancer Res 2019;25(15):4592–4602. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1538
9. Na Z., Yeo S.P., Bharath S.R., et al. Structural basis for blocking PD-1-mediated immune suppression by therapeutic antibody pembrolizumab. Cell research 2016;27(1):147–150. https://doi.org/10.1038/cr.2016.77
10. Ren S, et al. CameL-sq Study Group. Camrelizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (CameL-Sq): A Phase 3 Trial. J Thorac Oncol. 2022;17(4):544–557. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.018
11. Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378(22):2078–2092. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005
12. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. J Clin Oncol 2019;37(7):537–546. https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149.

Статья поступила в редакцию 01.10.2025,
принята в печать 10.10.2025