

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 615.277.3.03:616.24-006.04

Кузьминов А.Е., Багрова С.Г., Горбунова В.А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИПИЛИМУМАБА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО. АНАЛИЗ ДАННЫХ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ СА 184-156

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия

Пациенты с распространённым мелкоклеточным раком лёгкого (МРЛ) имеют крайне неблагоприятный прогноз на фоне стандартной терапии комбинацией этопозидом с препаратами платины. В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы СА 184-156 оценивались эффективность и безопасность ипилимумаба или плацебо в комбинации с этопозидом и препаратами платины в качестве первой линии терапии диссеминированного МРЛ.

Материал и методы. Рандомизация пациентов проводилась в соотношении 1:1 в две группы терапии: этопозид плюс препарат платины (карбоплатин или цисплатин) плюс ипилимумаб (1-я группа) и этопозид плюс препарат платины плюс плацебо (2-я группа). Ипилимумаб/плацебо вводили в дозе 10 мг/кг каждые 3 нед, начиная с 3-го курса химиотерапии и до 6-го курса химиотерапии. В дальнейшем при отсутствии прогрессирования проводилась поддерживающая терапия ипилимумабом /плацебо каждые 12 нед. Основной конечной точкой исследования являлась оценка общей выживаемости (ОВ).

Результаты. Из 1132 рандомизированных пациентов 954 получили не менее 1 введения ипилимумаба/плацебо в комбинации с химиотерапией: ипилимумаб ввели 478 пациентам, плацебо – 476. Медиана ОВ составила 11,0 мес в группе химиотерапии с ипилимумабом и 10,9 мес в группе химиотерапии с плацебо (ОР 0,94; 95% ДИ 0,81–1,09; $p = 0,3775$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,6 мес в группе химиотерапии с ипилимумабом и 4,4 мес в группе химиотерапии с плацебо (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,97). Частота и выраженность побочных эффектов в сравниваемых группах были схожими, за исключением диареи, сыпи и колита, которые достоверно чаще встречались в группе химиотерапии с ипилимумабом. Частота прекращения терапии в связи с токсичностью оказалась выше в группе химиотерапии с ипилимумабом (18% против 2%). Связанных с лечением смертей зафиксировано 5 в группе химиотерапии с ипилимумабом и 2 в группе химиотерапии с плацебо.

Заключение. Добавление ипилимумаба к химиотерапии не способствовало увеличению ОВ в сравнении с одной химиотерапией у больных распространённым МРЛ. Непредвиденных нежелательных явлений в группе химиотерапии с ипилимумабом не отмечено. Продолжается изучение эффективности ипилимумаба у больных диссеминированным МРЛ в комбинации с ингибиторами PD1.

Результаты, полученные при анализе данных в подгруппе пациентов, участвовавших в данном исследовании на базе отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России (33 пациента), соответствуют данным, полученным во всём многоцентровом исследовании СА 184-156.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак лёгкого; ипилимумаб.

Для цитирования: Кузьминов А.Е., Багрова С.Г., Горбунова В.А. Опыт применения ипилимумаба в комбинированной терапии мелкоклеточного рака лёгкого. Анализ данных многоцентрового рандомизированного исследования III фазы СА 184-156. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (5): 255–260. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-255-260>

Для корреспонденции: Кузьминов Александр Евгеньевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии. E-mail: alexkouzminov@mail.ru.

Kuzminov A.E., Bagrova S.G., Gorbunova V.A.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF IPILIMUMAB IN COMBINED THERAPY OF SMALL-CELL LUNG CANCER. ANALYSIS OF DATA OF THE MULTICENTER RANDOMIZED RESEARCH CA 184-156, PHASE III
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation

Patients with advanced small cell lung cancer (SCLC) have an extremely poor prognosis against a background of standard therapy with a combination of etoposide with platinum drugs. In a randomized, double-blind of the CA184-156 phase 3, the efficacy and safety of ipilimumab or placebo in combination with etoposide and platinum preparations was evaluated as the first line treatment for disseminated SCLC.

Material and methods. Randomization of patients was carried out in a ratio of 1:1 in the group of therapy: etoposide + platinum drug (carboplatin or cisplatin) + ipilimumab and etoposide + platinum preparation + placebo. Ipilimumab/placebo was administered at a dose of 10 mg/kg every 3 weeks, starting from the 3rd course of chemotherapy to the 6th course of chemotherapy. Further, in the absence of progression, maintenance therapy with ipilimumab/placebo was performed every 12 weeks. The main end point of the study was the assessment of overall survival (OS).

Results. Out of 1,132 randomized patients, 954 received at least 1 administration of ipilimumab/placebo in combination with chemotherapy: ipilimumab, $n = 478$; placebo, $n = 476$. Median OS was 11.0 months in the chemotherapy group with ipilimumab and 10.9 months, in the chemotherapy group with placebo (RR, 0.94, 95% CI, 0.81–1.09, $p = 0,3775$). The median progression-free survival was 4.6 months in the chemotherapy group with ipilimumab and

4.4 months in the chemotherapy group with placebo. (RR, 0.85, 95% CI, 0.75–0.97). The frequency and severity of side effects in the compared groups was similar; with the exception of diarrhea, rash, and colitis, which occurred significantly more frequent in the chemotherapy group with ipilimumab. The frequency of the discontinuation of therapy due to toxicity was higher in the chemotherapy group with ipilimumab (18% vs. 2%). Treatment-related deaths accounted for 5 in the chemotherapy group with ipilimumab and 2 – in the chemotherapy group with placebo.

Conclusion. The addition of ipilimumab to chemotherapy did not contribute to an increase in OS in comparison with only chemotherapy in advanced SCLC patients. Unexpected adverse events in the chemotherapy group with ipilimumab were not noted. The study of the efficacy of ipilimumab in patients with disseminated SCLC in combination with PD1 inhibitors is ongoing. The results obtained in the analysis of data in a subset of 33 patients who participated in this study on the basis of the Department chemotherapy of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, correspond to data obtained in the entire multicenter study CA184-156.

Key words: small cell lung cancer; ipilimumab.

For citation: Kuzminov A.E., Bagrova S.G., Gorbunova V.A. Experience of application of ipilimumab in combined therapy of small-cell lung cancer. Analysis of data of the multicenter randomized research CA 184-156, phase III. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22 (5): 255–260. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-5-255-260>

For correspondence: Aleksandr E. Kuzminov, MD, PhD, Researcher of the Department of Chemotherapy of the Research Institute of Clinical Oncology, Moscow, 115478, Russian Federation. E-mail: alexkouzminov@mail.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The work has no sponsorship.

Received 04 April 2017
Accepted 20 April 2017

Мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ) – крайне агрессивная опухоль, составляющая около 15% от числа всех форм рака лёгкого [1]. При первичной диагностике 70% больных имеют распространённое заболевание [2, 3]. В настоящее время стандартом первой линии терапии диссеминированного МРЛ является комбинация этопозида с препаратами платины (карбоплатин или цисплатин) [4–7]. Однако, несмотря на высокие значения объективного эффекта (70–80%), медиана безрецидивной выживаемости составляет лишь 4–5 мес, а медиана общей выживаемости (ОВ) – лишь 10–12 мес [3, 8, 9]. Многочисленные исследования с различными цитостатиками и таргетными препаратами не позволили улучшить результаты стандартной терапии МРЛ [3, 9, 10]. Таким образом, есть крайняя необходимость в более эффективной терапии. Обоснованием для применения иммунотерапии при МРЛ является наличие большого количества соматических мутаций [3, 11] и аутоиммунных паранеопластических синдромов [12, 13]. Предварительные исследования показали эффективность иммунотерапии при МРЛ [14–16]. Ипилимумаб – это полностью гуманизированное моноклональное антитело, реализующее свой эффект путём связывания с рецептором CTLA-4 и, таким образом, активирующее противоопухолевое действие Т-лимфоцитов. В исследовании II фазы была изучена эффективность ипилимумаба в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в сравнении с паклитакселом и карбоплатином у больных диссеминированным МРЛ. Было получено достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в пользу ипилимумаба, прирост общей выживаемости хотя и был существенным, но не достиг статистической достоверности – 12,9 мес в группе ипилимумаба с химиотерапией и 9,9 мес в группе химиотерапии [16]. Результаты исследования способствовали продолжению изучения эффективности ипилимумаба в рамках III фазы в исследовании CA 184-156.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и переносимости ипилимумаба в комбинации с этопозидом и препаратами платины

(цисплатин или карбоплатин) в сравнении с плацебо в комбинации с этопозидом и препаратами платины у больных диссеминированным МРЛ. Основными критериями включения пациентов в данное исследование были диссеминированный опухолевый процесс с наличием измеряемых очагов (в соответствии с RECIST 1.1), отсутствие в анамнезе аутоиммунных болезней, хорошее общее состояние больных (по шкале ECOG 0/1), отсутствие хронических воспалительных заболеваний. Основными конечными точками данного исследования являлись оценка общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у больных диссеминированным МРЛ.

Анализ собственных данных проведён для оценки эффективности и переносимости ипилимумаба в комбинации с химиотерапией в российской популяции. Статистический анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости проводили по методике Каплана–Майера, сравнение – по log-rank тесту. Сравнение частот проводилось в соответствии с точным критерием Фишера.

Материал и методы

Часть больных диссеминированным МРЛ ($n = 33$) получили 4 курса лечения этопозидом в дозе 100 мг/м² внутривенно капельно в 1, 2, 3-й дни, карбоплатином АUC-5 или цисплатином – 75 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день 21-дневного курса химиотерапии. Во время 3 и 4-го курсов химиотерапии вводили ипилимумаб/плацебо внутривенно капельно в 3-й день курса в дозе 10 мг/кг. Затем следовали 5 и 6-й курсы лечения ипилимумабом/плацебо в монорежиме. При отсутствии прогрессирования болезни и удовлетворительной переносимости продолжалось введение ипилимумаба/плацебо каждые 12 нед. Оценка эффекта проводилась через каждые 2 курса лечения с помощью компьютерной томографии с внутривенным контрастированием.

Результаты

Средний возраст больных составил 62 (41–79) года.

Таблица 1

Распределение больных по стадиям TNM

Стадия	Число больных, n
T2N2M1	2
T2N3M1	5
T3N1M1	1
T3N2M1	1
T3N3M1	7
T4N2M1	4
T4N3M1	12
TxN3M1	1

Распределение больных по стадиям TNM представлено в табл. 1.

У 16 (48%) больных стадию болезни оценивали как T4N2–3M1. У 9 (27%) больных стадия болезни оценивалась как T3N1–3M1, и у 7 (21%) больных – как T2N2–3M1. Только у одного больного определена медиастинальная форма рака лёгкого – TxN3M1.

Как видно из данных табл. 1, при диссеминированном МРЛ, как правило, отмечается массивное поражение регионарных лимфоузлов – у 25 (76%) больных степень поражения лимфоузлов оценивалась как N3 (Tx,2-3N3M1), у 7 (21%) больных – как N2 (T2-4N2M1), и лишь у 1 больного – как N1 (T3N1M1).

Частота локализации опухоли в левом и правом лёгком была одинаковой – 16 случаев в левом и 16 в правом лёгком. В одном случае отмечена медиастинальная форма рака лёгкого. Чаще всего – у 7 (21%) больных опухоль локализовалась в верхней доле левого лёгкого, у 5 (15%) больных первичная опухоль исходила из левого главного бронха, у 5 (15%) – из правого главного бронха, у 5 (15%) – из нижнедолевого бронха правого лёгкого, у 5 (15%) – из верхнедолевого бронха правого лёгкого, у 4 (12%) – из нижнедолевого бронха левого лёгкого, и реже всего – у 1 больного (3%) – из среднедолевого бронха.

У 5 (15%) больных отмечена периферическая локализация первичной опухоли, у 27 (82%) – центральная, у 1 больного (3%) – медиастинальная форма.

Общее состояние больных до лечения расценивалось как ECOG0 у 18 (55%) больных и как ECOG1 у 15 (45%) больных.

9 больных получили лечение: этопозид плюс карбоплатин плюс ипилимумаб, 9 больных – этопозид плюс цисплатин плюс ипилимумаб, 9 больных – этопозид плюс карбоплатин плюс плацебо, и 6 больных – этопозид плюс цисплатин плюс плацебо. Таким образом, 17 больных получили терапию ипилимумабом плюс химиотерапия и 16 больных – плацебо плюс химиотерапия.

Частичный эффект достигнут у 11 (65%) больных, получавших химиотерапию с ипилимумабом, стабилизация – у 6 (35%) больных. В группе больных, получавших химиотерапию с плацебо, частичный эффект также достигнут у 11 (69%) больных, стабилизации не отмечено, прогрессирование – у 1 больного (7%), и эффект не оценён у 2 (14%) больных. Различия в частоте стабилизации было достоверным

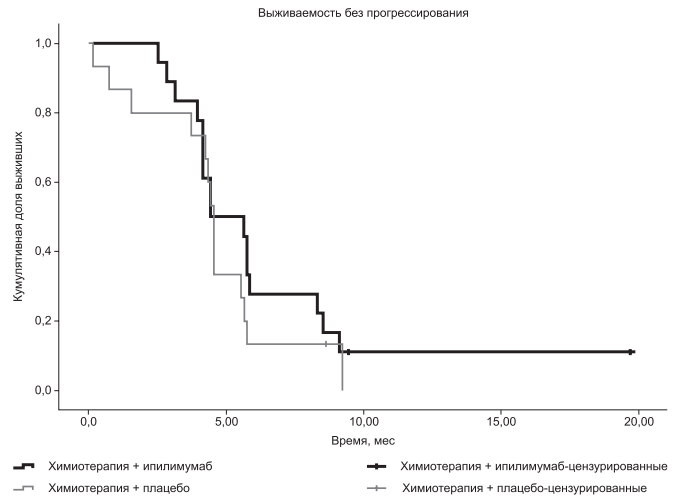


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования у больных, получавших химиотерапию плюс ипилимумаб, в сравнении с группой, получавшей химиотерапию плюс плацебо.

в пользу группы, получавшей ипилимумаб (при равной частоте частичных эффектов), $p = 0,02$, однако это не выразилось в преимуществе в выживаемости без прогрессирования. В группе химиотерапия плюс ипилимумаб медиана ВБП составила 4,4 мес (95% ДИ 2,3–6,5), а в группе химиотерапия плюс плацебо – 4,5 мес (95% ДИ 4,3–4,7) (рис. 1).

В табл. 2 приведены медианы ВБП в группах больных в зависимости от различных прогностических факторов.

На рис. 2 приведены данные ВБП у больных с распространённостью опухоли T4, получавших ипилимумаб и плацебо. Различия статистически достоверны ($p = 0,002$) – медиана ВБП в группе ипилимумаб

Таблица 2

Медиана ВБП в группах больных в зависимости от различных прогностических факторов

Фактор	Выживаемость без прогрессирования (значение + 95% ДИ)	
	Химиотерапия плюс ипилимумаб	Химиотерапия плюс плацебо
ECOG1	5,7 (4,3–7,0)	4,5 (4,2–4,8)
ECOG2	4,1 (2,4–5,7)	3,7 (0,0–9,3)
Лейкоцитоз (есть)	5,7 (3,9–7,5)	4,2 (0,0–9,9)
Лейкоцитоз (нет)	4,4 (4,0–4,7)	4,5 (4,4–4,6)
Тромбоцитоз (есть)	5,6 (3,8–7,4)	4,4 (2,9–5,9)
Тромбоцитоз (нет)	4,4 (3,8–4,9)	4,5 (4,3–4,7)
T1-4N3	4,4 (4,06–4,7)	4,3 (4,0–4,6)
T1-4N1-2	8,5 (2,5–14,5)	5,6 (3,7–7,5)
T4N1-3	5,7 (5,6–5,9)	4,3 (2,8–5,8)
T2-3N1-3	4,1 (3,8–4,4)	5,5 (4–7,1)
ЕС*	4,4 (3,5–5,3)	4,3 (4–4,6)
ЕР#	5,6 (2,1–9,1)	4,5 (2,9–6)

Примечание. *ЕС- этопозид плюс карбоплатин, #ЕР – этопозид плюс цисплатин.

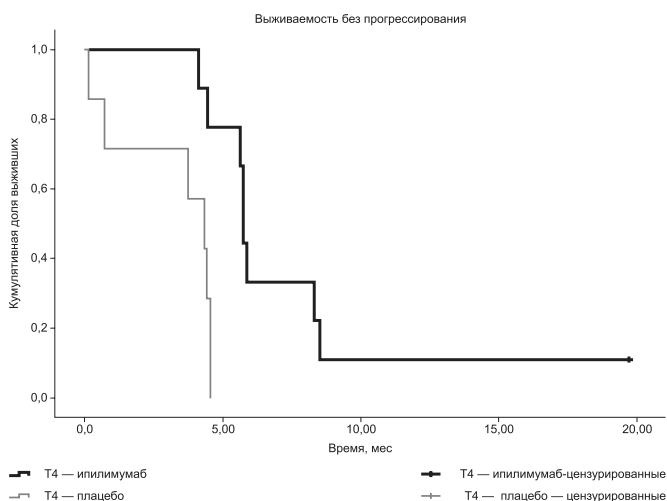


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных с распространённостью опухоли T4, получавших ипилимумаб и плацебо.

маба составила 5,7 мес (95% ДИ 5,6–5,9), а в группе плацебо – 4,3 мес (95% ДИ 2,8–5,8).

Следует отметить, что при оценке ВБП во всей группе (у больных, получавших и ипилимумаб и плацебо) достоверные различия получены в отношении статуса ECOG и схемы химиотерапии – ЕР и ЕС.

Медиана ВБП у больных со статусом ECOG 0/1 и ECOG2 составила 5,6 мес (95% ДИ 4,6–6,6 мес) и 4,5 мес (95% ДИ 4,3–4,7 мес) соответственно ($p = 0,008$) (рис. 3).

Медиана ВБП у больных, получавших лечение: этопозид плюс карбоплатин плюс ипилимумаб/плацебо и этопозид плюс цисплатин плюс ипилимумаб/плацебо составила 4,3 мес (95% ДИ 3,9–4,7 мес) и 5,6 мес (95% ДИ 4,4–6,8 мес) соответственно ($p = 0,03$) (рис. 4).

Что касается общей выживаемости, то в группе химиотерапия плюс ипилимумаб медиана составила

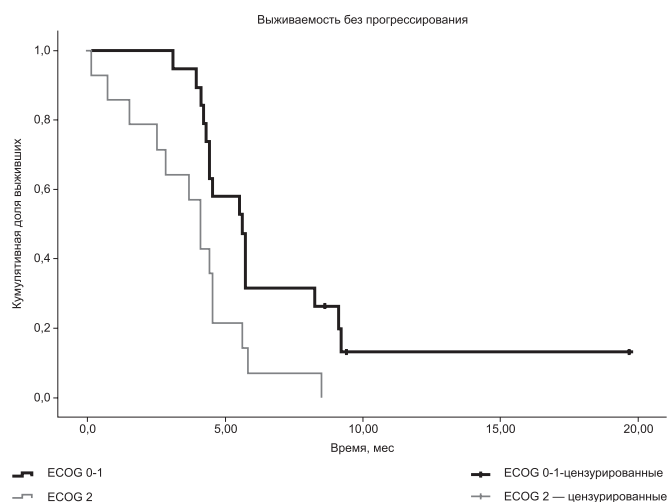


Рис. 3. Медиана выживаемости без прогрессирования у больных со статусом ECOG0/1 и ECOG2.

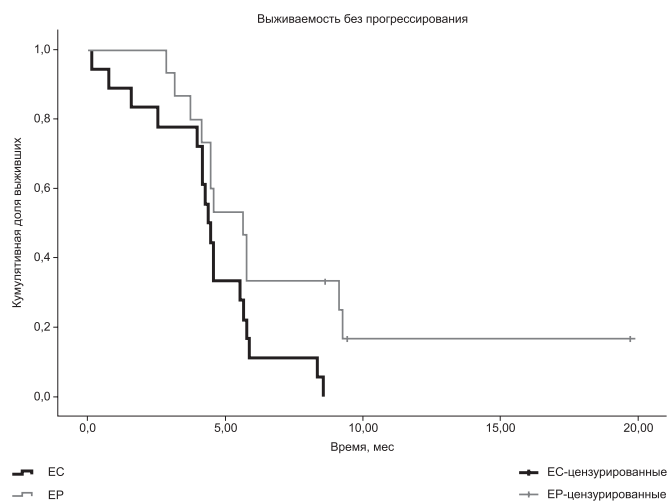


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования у больных, получавших лечение: этопозид плюс карбоплатин плюс ипилимумаб/плацебо и этопозид плюс цисплатин плюс ипилимумаб/плацебо.

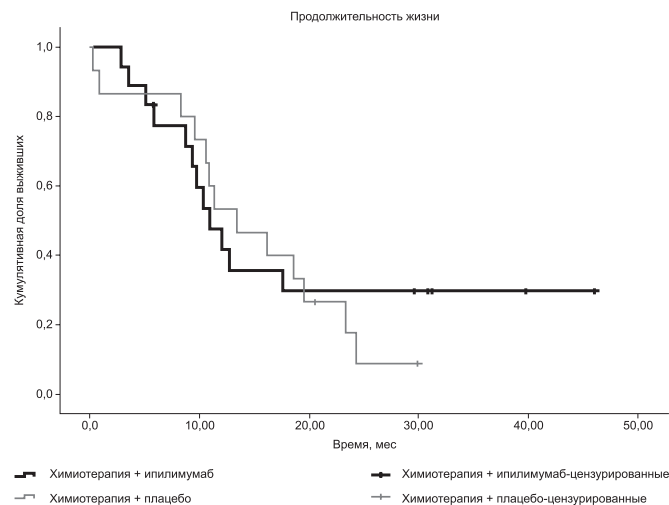


Рис. 5. Общая выживаемость в группах химиотерапия плюс ипилимумаб и химиотерапия плюс плацебо.

10,9 мес (95% ДИ 7,8–14), а в группе химиотерапия плюс плацебо – 13,3 мес (95% ДИ 6,5–20,1) (рис. 5).

Медианы ОВ в группах больных в зависимости от различных прогностических факторов приведены в табл. 3.

Как уже говорилось выше, степень распространённости первичной опухоли T4 явилась предиктором эффективности ипилимумаба в отношении выживаемости без прогрессирования. Преимущество ипилимумаба над плацебо у больных с T4 выразилось и в отношении общей выживаемости (рис. 6).

Также продолжительность жизни достоверно различалась у больных с центральной и периферической опухолью (в общей группе больных, получавших и ипилимумаб и плацебо), медиана продолжительности жизни составила 10,7 мес (95% ДИ 9,8–11,6) и 24,2 мес (95% ДИ 12,1–36,3) соответственно ($p = 0,012$) (рис. 7).

Таблица 3

Медиана ОБ в подгруппах в зависимости от различных прогностических факторов

Фактор	Общая выживаемость (значение + 95% ДИ)	
	Химиотерапия + ипилимумаб	Химиотерапия + плацебо
ECOG1	12 (8,6–15,4)	18,5 (12,3–24,7)
ECOG2	10,9 (3,9–17,9)	10,5 (4,6–16,4)
Лейкоцитоз (есть)	12 (9,5–14,5)	16,1 (0–33)
Лейкоцитоз (нет)	18,5 (0,0–33,1)	11,3 (2,0–20,6)
Тромбоцитоз (есть)	12 (8,7–15,3)	18,5 (3–34)
Тромбоцитоз (нет)	18,5 (3–34)	16,1 (9,4–22,8)
T1-4N3	10,3 (8,9–11,7)	10,7 (9,4–12)
T1-4N1-2	Медиана не достигнута	23,3 (-)
T4N1-3	12,7 (10,3–15,1)	10,7 (7,6–13,8)
T2-3N1-3	8,7 (4,1–13,3)	18,5 (12,4–24,6)
ЕС	12 (3,8–20,1)	10,7 (7,2–14,2)
ЕР	10,9 (9,1–12,7)	19,5 (1,9–37,1)

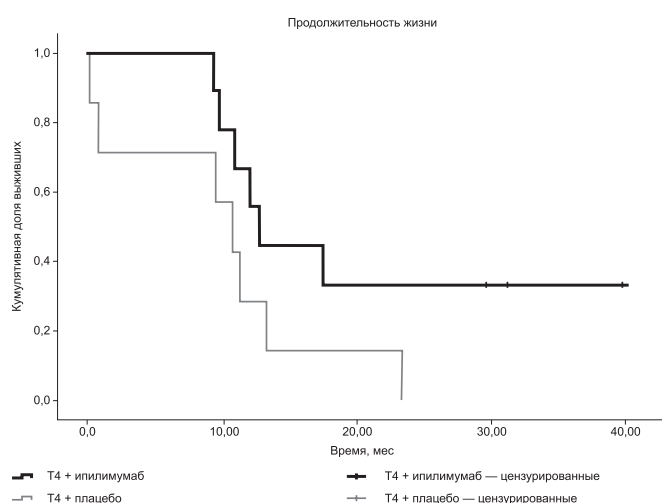


Рис. 6. Общая выживаемость у больных с распространённостью первичной опухоли T4 в группах химиотерапия плюс ипилимумаб и химиотерапия плюс плацебо.

При оценке продолжительности жизни у больных с частичным эффектом оказалось, что при регрессии опухоли на 30–50% (17 больных) медиана продолжительности жизни составила 10,9 мес (95% ДИ 9,3–12,5), а при регрессии опухоли более чем на 50% – 16,1 мес (95% ДИ 7,4–24,8), причём различие оказалось статистически достоверным ($p = 0,027$) (рис. 8).

Достоверным оказалось и различие в медиане продолжительности жизни у больных с чувствительной (13 больных) и резистентной (20 больных) опухолью – 24,2 мес (95% ДИ 17,4–31) и 9,5 мес (95% ДИ 7,3–11,7) соответственно ($p = 0,0001$) (рис. 9).

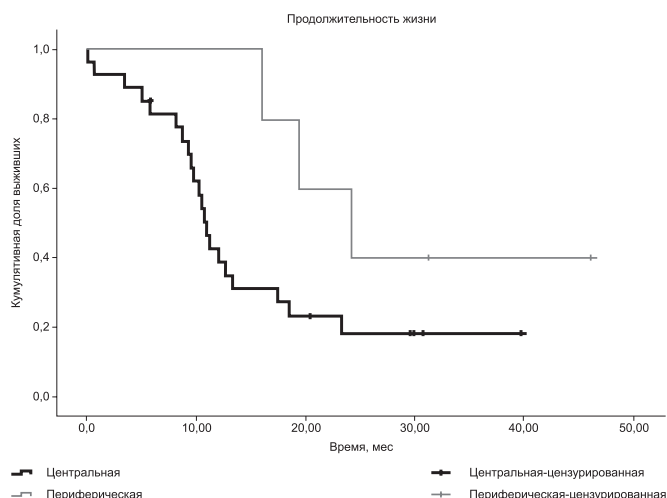


Рис. 7. Общая выживаемость у больных с центральной и периферической опухолью.

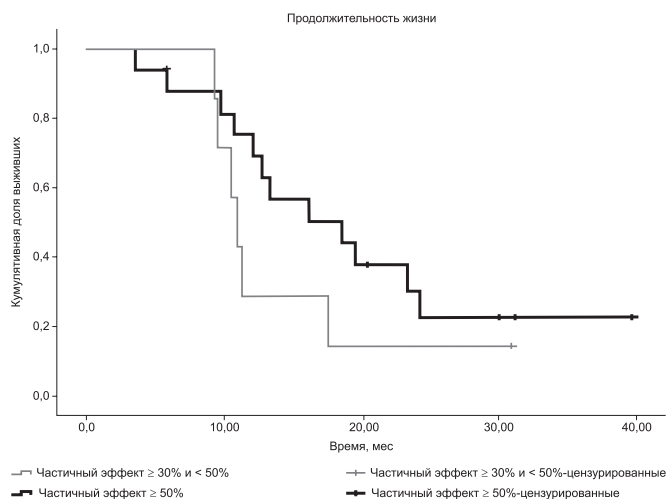


Рис. 8. Общая выживаемость у больных с частичным эффектом при регрессии опухоли на 30–50% и более чем на 50%.

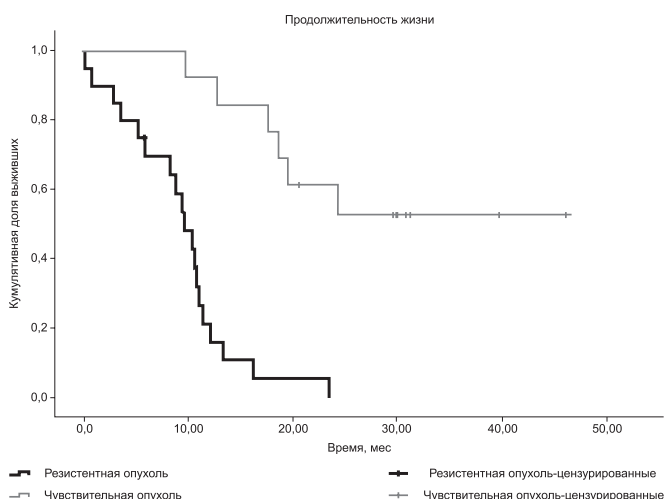


Рис. 9. Общая выживаемость у больных с чувствительной и резистентной опухолью.

Заключение

В исследовании СА 184-156 медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,6 мес (95% ДИ 4,5–5) в группе химиотерапия плюс ипилимумаб и 4,4 мес (95% ДИ 4,4–4,6) в группе химиотерапия плюс плацебо. Различия оказались статистически недостоверны. Анализ в группе из 33 больных нашего центра показал схожие результаты медианы БРВ – 4,4 и 4,5 мес соответственно.

В исследовании СА 184-156 медиана общей выживаемости составила 11 мес (95% ДИ 10,5–11,3) в группе химиотерапия плюс ипилимумаб и 10,9 мес (95% ДИ 10,0–11,5) в группе химиотерапия плюс плацебо; различия статистически недостоверны.

Анализ в подгруппе из 33 больных нашего центра показал следующие результаты: медиана ОВ – 10,9 мес (95% ДИ 7,8–14,0) и 13,3 мес (95% ДИ 6,5–20,1) соответственно.

Анализ, проведенный на всей группе пациентов в исследовании СА 184-156, не выявил достоверного преимущества ипилимумаба над плацебо в зависимости от возраста, пола, расы, статуса ECOG, терапии цисплатином или карбоплатином, наличия метастатического поражения головного мозга.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Herbst R.S., Heymach J.V., Lippman S.M. Lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1367–80.
- van Meerbeeck J.P., Fennell D.A., De Ruyscher D.K. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2011; 378: 1741–55.
- Byers L.A., Rudin C.M. Small cell lung cancer: Where do we go from here? *Cancer.* 2015; 121: 664–72.
- Roth B.J., Johnson D.H., Einhorn L.H. et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: A phase III trial of the South-eastern Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 282–91.
- National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in oncology: Small cell lung cancer (version 1). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
- Früh M., De Ruyscher D., Popat S., Crinò L., Peters S., Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(Suppl 6): vi99–105.
- Lebeau B., Chastang C., Allard P., Miguères J., Boita F, Fichet D. et al: Six vs twelve cycles for complete responders to chemotherapy in small cell lung cancer: Definitive results of a randomized clinical trial – The «Petites Cellules» Group. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 286–90.
- Schiller J.H., Adak S., Cella D. et al: Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593–A phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2114–22.
- Lally B.E., Urbanic J.J., Blackstock A.W. et al. Small cell lung cancer: Have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist.* 2007; 12: 1096–104.
- Oze I., Hotta K., Kiura K. et al. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: Disappointing results. *PLoS One.* 2009; 4: e7835.
- Peifer M., Fernandez-Cuesta L., Sos M.L. et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat. Genet.* 2012; 44: 1104–10.
- Darnell R.B. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: At the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93: 4529–36.
- Koyama K., Kagamu H., Miura S. et al: Reciprocal CD4+ T-cell balance of effector CD62Llow CD4+ and CD62LhighCD25+ CD4+ regulatory T cells in small cell lung cancer reflects disease stage. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 6770–9.
- Antonia S.J., Lopez-Martin J.A., Bendell J. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): A multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 10.1016/S1470-2045(16)30098-5 [epub ahead of print on June 3, 2016]
- Ott P.A., Elez Fernandez M.E., Hiet S. et al. Pembrolizumab for extensive-stage SCLC: Efficacy and relationship with PD-L1 expression. Presented at the 16th World Conference on Lung Cancer, Denver, CO, September 6–9, 2015 (abstr 3285)
- Reck M., Bondarenko I., Luft A. et al: Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 75–83.

Поступила 04.04.17
Принята в печать 20.04.17