

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-87-97>

ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО: STATUS QUO, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Ю.В. Озерская^{1✉}, Г.М. Юсубалиева^{2,3}, О.А. Жукова¹, К.А. Зыков¹, В.П. Баклаушев^{1,2,3,4}

¹ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

³ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Введение. Рак легкого является основной причиной онкологической смертности и у мужчин, и у женщин. Ввиду высокой распространенности и значительной частоты рецидивов после стандартной терапии поиск новых методов лечения рака легкого является актуальной задачей. Одним из обнадеживающих направлений стала иммунотерапия, целью которой является активация цитотоксического иммунитета против опухолевых клеток.

Цель. Оценка клинической эффективности и перспектив безопасного использования иммунотерапии при злокачественных новообразованиях плевральной полости.

Обсуждение. Внедрение иммунотерапевтических подходов, включающих адоптивную клеточную терапию опухоль-инфилтрирующими лимфоцитами (TIL) или CAR-T-клетками, разработку онкокакцин, онколитических вирусов, в комбинации с химиотерапией и блокированием иммунных контрольных точек (ИКТ) показало положительные результаты на стадии доклинических исследований и находится на разных этапах клинических испытаний безопасности и эффективности.

Выводы. Иммунотерапия рака легкого является перспективным направлением адьювантной терапии. Клиническая трансляция иммунотерапевтических подходов нуждается в повышении их эффективности и минимизации побочных эффектов путем комбинации различных методов терапии, совершенствования биоинженерных и клеточных препаратов, а также снижения стоимости лечения.

Ключевые слова: рак легкого; адоптивная иммунотерапия; химерный антигенный рецептор антигена Т-клеток; опухоль-инфилтрирующие лимфоциты; ингибиторы иммунных контрольных точек; онколитические вирусы

Для цитирования: Озерская Ю.В., Юсубалиева Г.М., Жукова О.А., Зыков К.А., Баклаушев В.П. Иммунотерапия рака легкого: status quo, проблемы и перспективы. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(4):87–97. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-87-97>

Финансирование: работа была выполнена при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства (НИР «Легкое-на-чипе», НИР «TILs-glioblastoma»). Часть работы, касающаяся экспериментальных исследований комбинированной иммунотерапии, выполнена при поддержке РНФ (проект № 21-74-20110).

Потенциальный конфликт интересов: Баклаушев В.П. является членом редакционного совета журнала «Медицина экстремальных ситуаций». Остальные авторы декларируют отсутствие потенциального конфликта интересов.

✉ Озерская Юлия Вячеславовна 759317593@mail.ru

Статья поступила: 28.09.2024 **После доработки:** 15.11.2024 **Принята к публикации:** 18.11.2024

LUNG CANCER IMMUNOTHERAPY: STATUS QUO, PROBLEMS, AND PROSPECTS

Iuliia V. Ozerskaya^{1✉}, Gaukhar M. Yusubalieva^{2,3}, Oksana A. Zhukova¹, Kirill A. Zykov¹, Vladimir P. Baklaushev^{1,2,3,4}

¹ Federal Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

³ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Introduction. Lung cancer is the leading cause of cancer mortality in men and women. Due to its high prevalence and significant recurrence rate after standard therapy, the search for new methods of lung cancer treating is an urgent task. A promising treatment strategy is immunotherapy that elicit immune response against tumor cells.

Objective. Evaluation of the clinical efficacy and prospects for the safe use of immunotherapy in malignant neoplasms of the pleural cavity.

Discussion. The introduction of immunotherapeutic approaches, including adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) or CAR-T cells, the development of neoantigen vaccines, oncolytic viruses, in combination with chemotherapy and blockade of immune checkpoints (ICP) have shown optimistic results in preclinical studies and are currently at different stages of clinical trials for safety and efficacy.

Conclusions. Immunotherapy of lung cancer is a promising area of adjuvant therapy. For clinical introduction, immunotherapeutic approaches should be further investigated to increase their effectiveness and minimizing side effects by combining different therapies, improving bioengineered and cellular drugs, and reducing the cost of treatment.

Keywords: lung cancer; adoptive immunotherapy; chimeric T-cell antigen receptor; tumor-infiltrating lymphocytes; immune checkpoint inhibitors; oncolytic viruses

For citation: Ozerskaya I.V., Yusubalieva G.M., Zhukova O.A., Zykov K.A., Baklaushev V.P. Lung cancer immunotherapy: Status quo, problems, and prospects. *Extreme Medicine*. 2024;26(4):87–97. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-87-97>

Funding: the work was funded by FMBA of Russia (research projects “Lung-on-a-chip” and “TILs-glioblastoma”). Part of work was supported by Russian Science Foundation (project No. 21-74-20110).

Potential conflict of interest: Vladimir P. Baklaushev is a member Editorial Council of the journal “Extreme Medicine”. The other authors declare no potential conflict of interest.

✉ Iuliia V. Ozerskaya 759317593@mail.ru

Received: 28 Sep. 2024 **Revised:** 15 Nov. 2024 **Accepted:** 18 Nov. 2024

© Ю.В. Озерская, Г.М. Юсубалиева, О.А. Жукова, К.А. Зыков, В.П. Баклаушев, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний во всем мире (18,4% от общей онкологической смертности), вызывая значительные социально-экономические потери. По оценкам GLOBOCAN и Международного агентства по изучению рака (от 2018 года), было зарегистрировано 2,09 миллиона новых случаев и 1,76 миллиона смертей от рака легкого, что превышало показатели от 2012 г. [1]. Ввиду длительного бессимптомного течения и неспецифичных начальных симптомов, наряду с недостаточно развитой стратегией активного онкологического скрининга, почти половине пациентов диагностируют данную нозологию на метастатической стадии заболевания, когда радикальное хирургическое лечение уже практически невозможно [2]. По данным C.R. Kelsey, L.B. Marks et al., у трети пациентов, у которых заболевание диагностировано и пролечено на ранних стадиях, развивается рецидив и резистентность к химиотерапии [3]. В связи с этим поиск новых методов терапевтического воздействия при раке легкого по-прежнему является актуальной клинической задачей.

Иммунотерапия в целом представляет широкое научное направление лечения онкопатологии, в основе которого лежит активация противоопухолевого иммунитета путем применения антител, цитокинов, иммунных клеток, химерных Т-клеточных рецепторов, ингибиторов контрольных точек иммунитета и пр. Иммунотерапия показала свою эффективность и безопасность в лечении онкогематологических заболеваний и меланомы [4, 5]. В отношении других солидных опухолей клинические исследования продемонстрировали неоднозначные результаты, однако перспективность данного подхода не вызывает сомнений [6].

Целью иммунотерапии рака легкого является усиление направленной цитотоксичности иммунных клеток преимущественно за счет специфического связывания с опухоль-ассоциированными антигенами [7]. Достижение этой цели существенно затруднено из-за способности опухолевых клеток избегать воздействия иммунной системы путем секреции иммуносупрессивных цитокинов, потери экспрессии антигенов основного комплекса гистосовместимости и экспрессии молекул, ингибирующих активацию Т-клеток (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 — CTLA-4, белок запрограммированной гибели клеток 1-PD-1, лиганд запрограммированной смерти 1-PD-L1) [8]. Вследствие иммуносупрессивного опухолевого микроокружения были малоэффективны ранние попытки иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [9], однако развитие молекулярной биологии и иммуногенетики в последние десять лет способствовало разработке новых подходов к преодолению иммуносупрессии и увеличению направленности противоопухолевого ответа, что оживило интерес к данной теме. На сегодняшний день, по данным ClinicalTrials.gov, по иммунотерапии рака легкого проводится более 920 исследований, и эта цифра неуклонно растет. Виды иммунотерапевтического лечения весьма разнообразны и включают: противоопухолевые вакцины на основе сенсибилизованных дендритных клеток и опухолевыхneoантител, онкотерапию вирусную, терапию ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ), терапию опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами, CAR-T, CAR-NK-терапию и др. [10].

Цель работы: оценка клинической эффективности и перспектив безопасного использования иммунотерапии при злокачественных новообразованиях плевральной полости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (TIL) при раке легкого

Терапия, использующая опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL, от англ. Tumor Infiltrating Lymphocytes), представляет собой разновидность адоптивной клеточной терапии, которая включает в себя извлечение TIL из опухолевой стромы, их последующее размножение и активацию вне организма (*ex vivo*) и реинфузию обратно в организм пациента [11]. TIL, выделенные из опухолевого микроокружения, могут быть нацелены против различных опухоль-специфичных neoантител, что делает их более эффективными в отношении гетерогенных клеток рака легкого. Благодаря стимуляции опухолевыми антигенами *in vivo* TIL обладают значительным количеством эфекторных Т-клеток памяти, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы к хемокинам (CCR5 и CXCR3), что способствует более эффективной и направленной доставке к опухолевому очагу [12]. Вследствие негативного отбора Т-клеточного рецептора на ранних стадиях развития иммунитета и использования аутологичных клеток пациентов без генных модификаций терапия TIL обладает низкой токсичностью [13].

Иммунное микроокружение при раке легкого является сложным и включает в себя: Т-лимфоциты, В-лимфоциты, естественные киллеры, макрофаги, дендритные клетки и др. Тип, плотность и расположение иммунных клеток в микроокружении опухоли играют ключевую роль в процессах канцерогенеза, прогрессирования рака и эффективности лечения [14]. Исследование иммунного микроокружения при НМРЛ выявило, что отдаленные результаты лечения, такие как общая выживаемость, зависят не от количества, а от природы инфильтрирующих лимфоцитов. Так, обилие CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих цитолитические ферменты, CD4⁺ Т-клеток, лишенных экспрессии ингибирующих рецепторов, и повышенный уровень опухоль инфильтрирующих В-клеток связаны с лучшим прогнозом для жизни [15]. Опухолевые В-клетки секретируют опухолеспецифические антитела, стимулирующие реакции Т-клеток и поддерживающие структуру и функцию третичных лимфоидных структур. Однако В-клетки, обладающие разнообразными эффектами, могут стать иммуносупрессорами, вырабатывая IL-10 и способствуя росту опухоли. Новые стратегии иммунотерапии должны одновременно активировать противоопухолевые В-клетки и подавлять Breg-фенотипы [16]. TIL также могут являться прогностическими биомаркерами ответа на терапию ингибиторами ИКТ. Была обнаружена связь между соотношением CD8⁺/CD4⁺ в опухолевой ткани и ответом на лечение ингибиторами ИКТ у пациентов с НМРЛ, что может быть использовано в прогностических целях [17].

В настоящий момент проводится несколько клинических исследований по оценке безопасности и эффективности введения как неизмененных, так и генно-инженерных TIL пациентам с прогрессирующими НМРЛ (табл. 1). Эффективность адоптивной клеточной терапии дополнительно повышается за счет

использования немиелоаблативной лимфодеплазии (Циклофосфамид + Флударабин) перед инфузией TIL, последующим введением интерлейкина-2, а также за счет комбинации с терапией ингибиторами ИКТ. В одном из завершенных клинических исследований I фазы (NCT03215810) была доказана безопасность и эффективность терапии аутологичными TIL у 20 пациентов с прогрессирующими НМРЛ после неэффективной монотерапии ниволумабом с общей частотой ответа 70% [18]. Результаты остальных исследований еще предстоит проанализировать (табл. 1).

Стоит отметить, что терапия опухоль-инфилтрирующими лимфоцитами имеет ограничения, связанные со сложностью и высокой себестоимостью получения достаточного для терапии количества TIL из опухолевой ткани. При этом терапию TIL в настоящее время следует рассматривать только как адьювантную терапию: после проведения операции по удалению опухоли, для борьбы с отдаленными метастазами. Упрощение и снижение себестоимости технологии производства TIL поэтому имеет крайне важное значение для широкого клинического внедрения.

В целом можно констатировать, что, несмотря на накопленный пул данных о потенциальной эффективности TIL-терапии при НМРЛ, для широкого внедрения этой технологии необходимы как преодоление технологических проблем по стандартизации, упрощению и удешевлению технологии производства TIL, так и дальнейшие клинические испытания TIL в различных комбинациях

и на различных стадиях рака легкого, которые, возможно, позволят уточнить показания для иммунотерапии и выделить группы пациентов, для которых определенная иммунотерапия будет наиболее эффективна.

CAR-T-клеточная терапия рака легкого

CAR-T-клетки (CAR — химерный рецептор антигена Т-клеток) — это Т-клетки пациента, которые благодаря генетически модифицированным химерным антигенным рецепторам обладают способностью распознавать антигены на опухолевых клетках и запускать сигнальный каскад активации эффекторных функций Т-клеток. CAR-T-клетки, разделенные на пять поколений согласно внутриклеточным сигнальным структурным доменам, имеют внеклеточный домен для антигенов, трансмембранный домен и внутриклеточный домен для передачи сигнала внутрь клетки [19]. Одним из преимуществ CAR-T-терапии является ее специфичность, независимость от экспрессии белков главного комплекса гистосовместимости (МНС), которая часто подавлена в опухолевых клетках, а также способность обеспечивать стабильный и длительный противоопухолевый ответ за счет продолжжающейся пролиферации введенных клеток в организме пациента [20].

Применение CAR-T-клеточной терапии при онкогематологических заболеваниях продемонстрировало впечатляющие результаты, приведя к одобрению Food and Drug Administration данного метода лечения [21]. В настоящее

Таблица 1. Клинические исследования применения адоптивной клеточной терапии аутологичными опухоль-инфилтрирующими лимфоцитами при нелокализованном раке легкого

№	Диагноз	Лечение	Фаза	n	Результат	Побочные эффекты	Clinical trial идентификатор
1	НМРЛ	TIL (LN-145) + ИЛ2 + немиелоаблативная лимфодеплазия (Циклофосфамид + Флударабин) + Ниволумаб	I	20	70% — общая частота ответа; 10% — полный ответ; 60% — частичный ответ	Связаны с лимфодеплазией и с введением интерлейкина-2	NCT03215810
2	НМРЛ; метастатическая меланома; плоскоклеточный рак головы и шеи	TIL (LN-145) + ИЛ2 + немиелоаблативная лимфодеплазия (Циклофосфамид + Флударабин) + Пембролизумаб/Ипилимумаб/Ниволумаб	II	178	Исследование продолжается	Нет данных	NCT03645928
3	НМРЛ	TIL (LN-145) + ИЛ2 + немиелоаблативная лимфодеплазия (Циклофосфамид + Флударабин)	II	95	Исследование продолжается	Нет данных	NCT04614103
4	НМРЛ III и IV стадий; метастатическая меланома	Генетически модифицированные TIL (IOV-4001) + ИЛ2 + немиелоаблативная лимфодеплазия (Циклофосфамид + Флударабин)	I/II	Набор	Исследование продолжается	Нет данных	NCT05361174
5	НМРЛ; рак шейки матки; меланома	TIL (LM103) + ИЛ2 + немиелоаблативная лимфодеплазия (Циклофосфамид + Флударабин)	I	15	Исследование продолжается	Нет данных	NCT05366478
6	НМРЛ	L-TIL (Liquid Tumor Infiltrating Lymphocytes) + Тислелизумаб + Доцетаксел	II	33	Исследование продолжается	Нет данных	NCT05878028
7	НМРЛ; меланома; колоректальный рак	Эпигенетически препрограммированные TIL (LYL845)	I	108	Исследование продолжается	Нет данных	NCT05573035
8	НМРЛ; колоректальный рак; меланома и др.	TIL + ИЛ2 + немиелоаблативная лимфодеплазия (Циклофосфамид + Флударабин)	I	18	Исследование продолжается	Нет данных	NCT05902520
9	НМРЛ	TIL + ИЛ2 + немиелоаблативная лимфодеплазия (Циклофосфамид + Флударабин) + Алдеслэйкин	II	85	Исследование продолжается	Нет данных	NCT02133196
10	НМРЛ; рак молочной железы; колоректальный рак; меланома	TIL (TBio-4101) + ИЛ2 + немиелоаблативная лимфодеплазия (Циклофосфамид + Флударабин) + Пембролизумаб	I	60	Исследование продолжается	Нет данных	NCT05576077

Таблица подготовлена авторами по данным ClinicalTrials.gov

время исследователи активно работают над расширением показаний к применению CAR-T-клеточной терапии для борьбы с солидными новообразованиями.

По результатам метаанализа, включившего 22 исследования с участием 262 пациентов, было показано, что общая частота ответа на терапию CAR-T-клетками при различных солидных опухолях составила 9%. Более того, различные стратегии (лимфодеплекция перед инфузией Т-клеток, метод трансфекции, персистенция CAR-T-клеток, общая доза клеток и введение ИЛ-2) существенно не влияли на эффективность лечения [22]. Скромные результаты CAR-T-терапии в отношении солидных опухолей часто связаны с недостатком опухолеспецифических антигенов, низким уровнем инфильтрации CAR-T-клеток в опухолевую ткань, выраженным иммуносупрессивным микроокружением опухоли [23]. Кроме того, данный метод иммунотерапии приводит к серьезным побочным эффектам, включая цитокиновый шторм и нейротоксичность [24]. Чтобы решить проблему низкого рекрутования Т-клеток в очаг опухоли, пытаются вводить CAR-T-клетки внутрь опухоли, что показало обнадеживающие результаты в экспериментальной модели на мышах [25]. Также применяются методы молекулярных модификаций в Т-клетках для повышения целевой доставки [26]. Для преодоления иммуносупрессивного микроокружения исследователи пытаются сочетать терапию CAR-T-клетками с терапией ингибиторами ИКТ [27]. Токсичность и оптимальная терапевтическая дозировка остаются открытой темой для дальнейшего изучения.

Первым шагом в успешной адоптивной Т-клеточной терапии является выбор оптимального опухоль-ассоциированного антигена (ТАА) для CAR-T-клеток. Большинство из используемых антигенов при CAR-T-терапии рака легкого (EGFR, MSLN, MUC1, PSCA, CEA, D-L1, CD80/CD86, ROR1 и HER2) также экспрессируется в нормальных тканях человека, что может привести к нецелевому токсическому воздействию [28]. Недавно была найдена новая мишень при раке легкого в виде LunX (легочно-специфический белок X) — антигена, относящегося к семейству белков-клонов неба, легких и эпителия носа [29]. В отличие от других антигенов, LunX часто высоко экспрессируется в клетках НМРЛ, но не экспрессируется в нормальных тканях легких [30]. Доклинические исследования по оценке эффективности LunX-CAR-T-терапии на модели ксеногrafta рака легкого показали многообещающие результаты. Экспериментально было доказано, что LunX-CAR-T-клетки ингибируют рост LunX-положительных опухолевых клеток и продлевают выживаемость мышей [31]. Параллельно разрабатываются CAR-T-клетки, нацеленные на с-Met-трансмембранный рецептор с тирозин-киназной активностью, экспрессируемый, главным образом, в эпителиальных клетках [32]. Предварительные исследования показали, что с-Met- направленные CAR-T-клетки демонстрируют выраженную противоопухолевую активность как *in vitro*, так и *in vivo* в отношении НМРЛ, открывая новые перспективы для лечения [33].

В настоящее время активно проводятся клинические исследования I и II фазы исследований CAR-T-терапии НМРЛ, нацеленные на различные мишени (эпидермальный фактор роста, мезотелин, PD-L1, муктин-1) в сочетании с иммунотерапией или без, с различной эффективностью и токсичностью [34–36]. В частности, ответ на терапию EGFR-CAR-T-клетками при EGFR + НМРЛ был отмечен у двух пациентов из 11 (18%) [34]. В другом исследовании I фазы клинических испытаний с внутриплевральным

введением мезотелин-таргетных CAR-T в сочетании с терапией пембролизумабом при раке легкого и мезотелиоме плевры хороший ответ наблюдали только у двух пациентов из 27 (7%) [35]. Терапия MUC1-CAR-T-клетками 20 пациентов с НМРЛ привела только к стабилизации заболевания без видимых признаков улучшения у 11 пациентов, в то время как у остальных отмечалось прогрессирование заболевания [36]. Ряд исследований были остановлены из-за высокой токсичности CAR-T-клеточных препаратов.

Резюмируя данный раздел, следует отметить, что, несмотря на интенсивные исследования, иммунотерапия CAR-T-клетками пока не показала сколь-либо значимого клинического эффекта в борьбе с раком легкого и при этом в нынешнем виде отягощена довольно высокой токсичностью. В целом исследования CAR-T-клеточной терапии солидных опухолей вообще и рака легкого в частности находятся на начальной стадии, и предстоит большая работа по оценке перспектив его клинического применения.

Ингибиторы иммунных контрольных точек при раке легкого

Иммунотерапия с использованием ингибиторов контрольных точек иммунной системы является одним из наиболее значимых прорывов в лечении онкологических заболеваний, поскольку в ряде многоцентровых исследований было доказано, что она заметно повышает медиану выживаемости при многих злокачественных новообразованиях, включая рак легкого. Эта технология связана с ингибированием иммуносупрессивных белков CTLA-4 и PD-1/PD-L1, что, в свою очередь, активирует клеточный противоопухолевый иммунитет [37]. Взаимодействие PD-1, находящегося на поверхности тимоцитов и других элементов иммунной системы, с его лигандом PD-L1 на опухолевых клетках подавляет активность Т-клеток, снижая их способность к распознаванию и уничтожению опухоли. Рак легкого часто использует такой механизм для избегания иммунного ответа. CTLA-4 — другой ингибирующий рецептор на Т-клетках, блокада которого способствует увеличению числа активированных Т-клеток и Т-клеток памяти, усиливая атаку иммунной системы на опухоль [38]. В настоящее время как потенциальные мишени для иммунотерапии рака оцениваются следующие иммунные контрольные молекулы: молекула 3, содержащая Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен (TIM-3), трансмембранный гликопротеин I типа (B7-H3), иммуноглобулин, подавляющий активацию Т-клеток в V-домене (VISTA), ген активации лимфоцитов-3 (LAG-3), Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT) [39].

На данный момент успешно выполнено свыше 300 клинических испытаний (КИ), направленных на изучение эффективности использования ИКТ в терапии рака легкого. Исходя из результатов этих исследований, для лечения НМРЛ European Medicines Agency и Food and Drug Administration одобрили 1 препарат ингибитора CTLA-4 (ипилимумаб), 5 препаратов ингибиторов PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, синтилимаб, камрелизумаб) и 2 ингибитора PD-L1 (дурвалумаб, атезолизумаб). Часть препаратов находится на разных стадиях одобрения, и в ближайшем будущем, по всей вероятности, в каждой из групп ингибиторов ИКТ будет множество лекарственных опций [40].

Рандомизированные клинические исследования показали, что у пациентов с PD-L1-положительными опухолями с экспрессией не менее 50% однокомпонентная иммунотерапия ингибиторами ИКТ превосходит адьювантную химиотерапию как по токсичности, так и по общей выживаемости [41, 42]. Исследование KEYNOTE-024 (III фаза, 305 пациентов) выявило, что пембролизумаб как терапия первой линии у пациентов с метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 > 50% существенно улучшал показатели общей выживаемости при более низком уровне побочных эффектов по сравнению с платиносодержащей химиотерапией [43]. Кроме того, исследования KEYNOTE 042 (1274 пациентов, III фаза) [44] и IMpower110 (III фаза, 572 пациента с метастатическим НМРЛ, которые ранее не получали химиотерапию и у которых экспрессия PD-L1 была не ниже ≥1%) подтвердили, что терапия ИКТ обеспечивает значительное улучшение выживаемости у пациентов с различной степенью экспрессии PD-L1, однако особенно выраженный эффект отмечен у лиц с более высокой экспрессией [45]. Это свидетельствует о целесообразности выбора иммунотерапии в качестве первичного метода лечения у пациентов с местнораспространенным нерезектабельным или метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 более 1%.

В контексте разработки передовых методов лечения легочного рака особое внимание уделяется исследованию потенциала сочетания иммунотерапии и химиотерапии. По результатам 5-летнего клинического исследования KEYNOTE-189 III фазы (NCT02578680) у 616 рандомизированных пациентов с нелеченым метастатическим НМРЛ без изменений EGFR/ALK на комбинированной иммунотерапии и химиотерапии ($n = 410$, пембролизумаб плюс пеметрексед-платина) 5-летняя общая выживаемость составила 19,4%, в то время как только при монохимиотерапии ($n = 206$, плацебо плюс пеметрексед-платина) 5-летняя общая выживаемость составила 11,3%. Среди 57 пациентов, завершивших 35 циклов приема пембролизумаба, частота объективного ответа составила 86,0% [46].

Метаанализ, включавший 66 исследований, показал, что неoadьювантная иммунотерапия при резектабельном немелкоклеточном раке легкого безопасна и эффективна. По сравнению с лечением только препаратами химиотерапии химиоиммунотерапия в большей степени улучшала показатели терапевтического ответа и выживаемости [47]. Эти данные продолжают подтверждать, что сочетание терапии ингибиторами ИКТ с химиотерапией улучшает выживаемость пациентов с НМРЛ независимо от экспрессии PD-L1. Крупное исследование III фазы CheckMate 9LA продемонстрировало положительные результаты в отношении общей выживаемости с применением ниволумаба плюс ипилимумаба по сравнению с химиотерапией у пациентов с НМРЛ независимо от экспрессии PD-L1, что побудило к применению подхода двойной иммунотерапии без химиотерапии [48]. То, как иммунотерапия может быть объединена с другими терапевтическими средствами для достижения наилучшего эффекта и уменьшения побочных эффектов, заслуживает дальнейшего изучения.

Наиболее распространенными побочными эффектами терапии ингибиторами ИКТ, связанными с иммунитетом, являются кожные и эндокринные нарушения: сыпь, зуд и дисфункция щитовидной железы [49]. Появляется все больше литературных данных о сердечно-сосудистой токсичности, в частности миокардите, что требует более

комплексной оценки исходных показателей сердечно-сосудистой системы и оптимизации факторов риска [50]. Случаи, приводящие к летальному исходу, редки и варьируются от 0,36% при одноагентной иммунотерапии до 1,23% при комбинированной иммунотерапии [51].

Стоит отметить, что, несмотря на значительные клинические улучшения, большинство пациентов в конечном итоге не реагируют на терапию ИКТ из-за развития первичной или вторичной резистентности [52]. Ретроспективное исследование 1201 пациента с НМРЛ, получавшего ингибиторы PD-1, показало, что у 78% из 243 случаев развилась вторичная резистентность после первоначального ответа [53]. У 74% пациентов с НМРЛ с эффективным первоначальным ответом на иммунотерапию в течение 5 лет наблюдалось прогрессирование заболевания. Механизм резистентности к иммунотерапии сложен и, вероятнее всего, связан с изменениями во взаимодействии между клетками и окружающими клеточными популяциями в пределах опухолевого микроокружения (TME) [54]. Изучение клеточных взаимодействий в пределах TME, создание надежных методов оценки иммунных клеток и их влияния на опухоль может пролить свет на механизм преодоления резистентности и повышения эффективности терапии ИКТ. Уже сегодня ингибиторы контрольной точки значительно изменили подход в лечении рака легкого в положительную сторону. По мере того как теории и технологии будут становиться все более усовершенствованными, ожидаются более эффективные варианты лечения.

Онкологическая виротерапия рака легкого и некоторых других опухолей плевральной полости

Онкологическая виротерапия (OB) — это еще один вид иммунотерапии злокачественных новообразований, который обладает потенциалом преодолеть иммuno-спрессивное микроокружение и улучшить клинические исходы. Онкологические вирусы ориентированы на избирательное поражение и размножение в опухолевых клетках, в результате чего опухолевые клетки разрушаются, в то же время активируется системный иммунный ответ против рака [55]. Гибель клеток, сопровождающаяся высвобождением молекул, таких как DAMPs и PAMPs, а также цитокинов, стимулирует активацию и рекрутование противоопухолевых иммунных клеток, включая CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты [56]. В настоящее время в исследованиях особое внимание уделяется различным вирусам, включая адено-вирусы, герпес-вирусы, коревые вирусы, вирусы Коксаки, полиомиелит, реовирусы, вирус болезни Ньюкасла и др. Злокачественные опухолевые клетки могут быть подвержены заражению и репликации вируса в результате своих дефектных механизмов восприятия вируса. Некоторым вирусам не требуется наличия специфических рецепторов [57]. Отдельные вирусы направленно модифицируют, чтобы придать им онкоспецифичность, например, внося дефект в последовательность тимидинкиназы, при котором репликация возможна только в опухолевых клетках с высоким содержанием этого фермента [58].

В настоящее время единственный онкологический вирус, представляющий собой генетически модифицированную форму вируса простого герпеса 1-го типа, был одобрен FDA для лечения злокачественной меланомы [59]. Систематический обзор и метаанализы, оценивающие эффективность и безопасность OB при солидных

опухолях, показали, что частота объективного ответа была значительно выше у пациентов, получавших монотерапию онколитическим аденоизирусом H101 или комбинацию с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию [60]. По данным ClinicalTrials.gov, сейчас проводится более 20 исследований (табл. 2), преимущественно первой или второй фазы клинических испытаний, с оценкой эффективности и безопасности использования онколитической виротерапии при раке легкого и некоторых других злокачественных опухолях плевральной полости, в частности — мезотелиоме плевры. Есть данные об эффективности внутриопухолевого введения онколитического вируса ADV/HSV-tk у 28 пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в комбинации со стереотаксической лучевой терапией и дальнейшей иммунотерапией ИКТ (валцикловир и пембролизумаб) (NCT03004183). У 10 пациентов (37,5%) наблюдалась стабилизация заболевания, у 10 пациентов (37,5%) — прогрессирование заболевания, у 6 пациентов (21,4%) был частичный ответ, а у 2 пациентов (7,1%) был достигнут полный ответ. Результаты другого исследования (NCT02053220) показали, что внутривенное введение аденоизируса ColoAd1 при резектабельном НМРЛ приводило к стимуляции местного противоопухолевого иммунного ответа в виде инфильтрации CD8⁺ Т-клетками [61]. На сегодняшний день клинические испытания онколитической виротерапии при раке легкого находятся на зачаточной стадии и еще не получено достаточно данных, чтобы прогнозировать будущую терапевтическую эффективность.

Клиническая эффективность ОВ в качестве монотерапии остается ограниченной, и поэтому исследователи изучают различные комбинированные тактики лечения. Если говорить о комбинации ОВ со стандартными методами лечения рака легкого, то в одном метаанализе с участием 1494 пациентов (группа комбинированной терапии — 820 пациентов; группа традиционного лечения — 674 пациента) было показано, что комбинированная терапия ОВ в большей степени улучшает показатели объективного ответа у пациентов по сравнению со стандартной терапией [62]. ОВ является особенно привлекательным вариантом в качестве адьювантной терапии для увеличения общей выживаемости, так как может непосредственно воздействовать на остаточные опухолевые очаги и модулировать подавленную иммунную систему после операции [63]. Также есть данные о том, что комбинированная лучевая терапия и онколитическая виротерапия могут усиливать противоопухолевый эффект друг друга и избирательно уничтожать опухолевые клетки легкого [64].

В зависимости от локализации и доступности опухоли вирус может быть введен непосредственно внутрь опухоли (однократно или повторные инъекции) или системно (внутривенное или внутриартериальное введение). Внутриопухолевое введение может быть ограничено внеклеточным матриксом, который служит барьером, препятствующим проникновению и распространению вируса. Еще одна из сложностей доставки вируса — это активация противовирусного иммунитета при его системном введении. Введенные вирусы обнаруживаются иммунной системой хозяина и инактивируются нейтрализующими антителами, что снижает их репликацию и эффективность. Для обхода этой проблемы в исследованиях применяли инкапсуляцию онколитического аденоизируса во внеклеточные везикулы, что значительно

повысило инфекционные показатели *in vitro* и усилило эффект подавления роста опухоли в экспериментальных моделях рака легкого человека [65]. Такие подходы могут быть интегрированы в клиническую практику для повышения эффективности системной доставки ОВ, преодолевая иммунный ответ.

Большой интерес вызывают современные возможности конструирования рекомбинантных вирусов. Большой вирусный геном VV позволяет вводить до 50 kb чужеродных генов, в результате чего действие ОВ может быть усилено за счет селективной к опухоли экспрессии терапевтических биологических препаратов, включая антитела, цитокины, хемокины и лиганды. Гены цитокинов являются одними из наиболее часто используемых иммуномодулирующих генов, поскольку цитокины рекрутируют и регулируют гомеостаз Т-клеток [66]. Вирусы, кодирующие IL-2, IL-12, IL-15, TNF или другие цитокины, были сконструированы таким образом, чтобы стимулировать увеличение популяции лимфоидных клеток после локального введения. Исследования демонстрировали успешную и безопасную доставку IL-2 в микроокружение опухоли, снижая опухолевую нагрузку и увеличивая количество CD8+ лимфоцитов [67]. Исследования подтвердили, что IL-15 выполняет важные функции в активации и выживании Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (NK) и NK-T-лимфоцитов, при этом было показано, что комбинация IL-15 и IL-15Ra усиливает их биологическую активность [58]. Методы конструирования рекомбинантных вирусов могут быть ключом к разработке новых подходов лечения рака легкого и улучшения иммунотерапии.

ОВ представляют собой идеальный элемент для комбинированной терапии благодаря своему хорошему профилю безопасности и множеству противоопухолевых механизмов. Вирусная инфекция и способность к лизису опухолей превращали «холодные» опухоли в «горячие» и усиливали инфильтрацию и привлечение иммунных клеток в ТМЕ. ОВ в сочетании с ИКТ демонстрируют мощный синергетический эффект. Разработка стратегий для комбинированных терапий требует аккуратности, поскольку ИКТ может влиять на способность репликации ОВ, и для достижения оптимальных результатов необходимо гармонизировать оба метода лечения, избегая потенциальных рисков, связанных с генной активацией в ОВ [68].

В целом можно сказать, что терапия онколитическими вирусами имеет широкие клинические перспективы для будущего эффективного лечения рака легкого, но требует продолжения клинических испытаний. Универсальность и относительная безопасность ОВ позволяют предположить, что они являются мощным инструментом для оптимизации комбинированной иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак легкого характеризуется выраженным иммуносупрессивным опухолевым микроокружением, которое препятствует как собственному противоопухолевому иммунному ответу, так и противоопухолевой эффективности существующих на данный момент методов аддитивной клеточной иммунотерапии. Вместе с тем комплексное воздействие на опухоль и ее микроокружение с помощью селективных ингибиторов ИКТ, усиленных/таргетированных TIL, CAR-T и TCR-T, и рекомбинантных онколитических вирусов может «раскачать» противоопухолевый иммунный ответ и стать решающим в подавлении роста опухоли и улучшении клинических исходов.

Таблица 2. Клинические исследования применения онкологической виротерапии для лечения ЗНО плевральной полости

№	Диагноз	Лечение	Фаза	Выборка	Результат	Побочные эффекты	Clinical trial идентификатор	Место проведения
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Солидные опухоли (рак легкого, рак головы и шеи, меланома и др.)	Внутриопухолевая инъекция рекомбинантного аденоовируса LIF N	1	28	Статус неизвестен	Нет данных	NCT05180851	Шанхай, Китай
2	Метастатический НМЛР	Стереотаксическая лучевая терапия в комбинации с внутриопухолевым введением онкологического вируса ADV/HSV-tk, терапия ИКТ (валцикловир и пембролизумаб)	2	28	Полный ответ 2 пациента (7,1%); частичный ответ 6 пациентов (21,4%); стабилизация заболевания 10 пациентов (37,5%); прогрессирование заболевания 10 пациентов (37,5%). Показатель общей выживаемости 12,9%	Нет случаев токсичности на введение и серьезных побочных эффектов от проводимого лечения	NCT03004183	Хьюстон, Техас, США
3	Злокачественная мезотелиома плевры	Внутриплевральное введение вакцинированного штамма вируса кори, кодирующего тиреоидальный переносчик йода натрия	1	15	Результаты не опубликованы	Нет данных	NCT01503177	Рочестер, Миннесота, США
4	НМЛР	Кваратусуген оз-пазмид (Remorse) в комбинации с пембролизумабом у пациентов с ранее леченным НМЛР	1 и 2	180	Идет набор	Нет данных	NCT05062980	Хьюстон, Тампа, Сент-Луис, США
5	Диссеминированный мелкоклеточный рак легкого	Внутриопухолевая инъекция онкологического вируса (RT-01)	1	20	Идет набор	Нет данных	NCT05205421	Бенгбу, Китай
6	Рецидивирующие прогрессирующие солидные опухоли	Рекомбинантный онкологический вирус простого герпеса 1-го типа (R130)	1	24	Идет набор	Нет данных	NCT05886075	Аньцин, Аньхой, Китай
7	Прогрессирующие солидные опухоли	Рекомбинантный онкологический вирус простого герпеса 1-го типа (R130)	1	20	Идет набор	Нет данных	NCT05860374	Шанхай, Цзянсу, Китай
8	Прогрессирующие солидные опухоли	Рекомбинантный онкологический вирус простого герпеса 1-го типа (R130)	1	20	Идет набор	Нет данных	NCT05961111	Линьи, Шаньдун, Китай
9	Резистентный к ингибиторам иммунной контрольной точки НМЛР	Онкологический аденоовирус TILT-123 в комбинации с пембролизумабом	1	22	Идет набор	Нет данных	NCT06125197	Местоположение не указано
10	Прогрессирующая злокачественная мезотелиома плевры	Онкологический аденоовирус H101в сочетании с ингибитором PD-1	1	15	Идет набор	Нет данных	NCT06031636	Тяньцзинь, Тяньцзинь, Китай
11	Солидные опухоли	Внутриопухолевая инъекция MEM-288 и ниволумаба	1	61	Идет набор	Нет данных	NCT05076760	Тампа, США
12	Резектабельный НМЛР, резектабельный рак мочевого пузыря, резектабельный рак толстой кишки и др.	Внутриопухолевая инъекция или внутривенная инфузия онкологического аденоовируса группы В (ColoAd1)	1	17	Высокая локальная инфильтрация CD8 ⁺ клетками в 80% протестированных образцов опухолей, что свидетельствует о потенциальном иммунном ответе	Нет случаев токсичности на введение и серьезных побочных эффектов от проводимого лечения	NCT02053220	Мадрид, Испания
13	Немелкоклеточный рак легкого	VSV-IFN-β-NIS + Пембролизумаб + ипилимумаб + ниволумаб	1 и 2	70	Идет набор	Нет данных	NCT03647163	Рочестер, Миннесота, США

Продолжение таблицы 2

№	Диагноз	Лечение	Фаза	Выборка	Результат	Побочные эффекты	Clinical trial идентификатор	Место проведения
1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	HER2-положительные опухоли	Внутриопухоловая инъекция аденоовируса CADVEC	1	45	Идет набор	Нет данных	NCT03740256	Хьюстон, Техас, США
15	Прогрессирующий НМЛР	Внутриопухоловая инъекция аденоовируса (CVA21) в комбинации с пембролизумабом	1	11	Не известно	Нет данных	NCT02824965	Гейдельберг, Виктория, Австралия
16	Прогрессирующие солидные опухоли	Внутривенная инъекция вируса герпеса T3011	1 и 2	74	Идет набор	Нет данных	NCT05598268	Пекин, Китай
17	Метастатические солидные опухоли	Внутриопухоловая или внутривенная инъекция TBio-6517 (онкологический вирус осповакцины) в сочетании с пембролизумабом	1 и 2	27	Остановлено	Нет данных	NCT04301011	США
18	Метастатические солидные опухоли	Внутриопухоловая инъекция BT-001 (TG6030), отдельно и в комбинации с пембролизумабом	1 и 2	48	Идет набор	Нет данных	NCT04725331	Брюссель, Бельгия
19	Метастатические солидные опухоли	Внутриопухоловая инъекция рекомбинантной вакцины GM-CSF; RAC VAC GM-CSF (JX-594)	1	23	Идет набор	Нет данных	NCT00625456	США
20	Злокачественная мезотелиома плевры	Внутриплевральный HSV1716, онкологический вирус, представляет собой мутантный вирус простого герпеса (HSV) типа I, удаленный в гене RL1, который кодирует белок ICP34.5	1 и 2	12	Завершено	Нет данных	NCT01721018	Глазго, Великобритания
21	Распространенные солидные опухоли с нейроэндокринными признаками	Внутриопухоловая инъекция пикорна-вируса Seneca Valley Virus (SVV-001)	1	60	Идет набор	Нет данных	NCT00314925	США

Таблица подготовлена авторами по данным ClinicalTrials.gov

Каждый из перечисленных методов в отдельности обладает рядом преимуществ и недостатков, ввиду чего комбинированный и персонализированный подход к иммунотерапии рака легкого на данный момент представляется наиболее рациональным. Развитие технологий рекомбинантных онкологических вирусов, вызывающих продук-

цию клетками микроокружения активирующих цитокинов и хемокинов, наряду с ингибированием сигнальных осей CTLA-4 и PD-1/PD-L1, а также создание генно-инженерных цитотоксических клеток, несомненно, будут способствовать выходу адоптивной иммунотерапии на новый, изменяющий течение метастатического рака легкого, уровень.

Литература / References

- Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
- Hárdardóttir H, Jonsson S, Gunnarsson O, Hilmarsdóttir B, Asmundsson J, Gudmundsdóttir I, et al. Advances in lung cancer diagnosis and treatment — a review. *Laeknablaðid.* 2022;108(1):17–29. <https://doi.org/10.17992/lbl.2022.01.671>
- Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA, Boyd JA. Local recurrence after surgery for early-stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer.* 2009;115(22):5218–27. <https://doi.org/10.1002/cncr.24625>
- Haslauer T, Greil R, Zaborsky N, Geisberger R. CAR T-Cell Therapy in Hematological Malignancies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8996. <https://doi.org/10.3390/jims22168996>
- Filin IY, Mayasin YP, Kharisova CB, Gorodilova AV, Kitaeva KV, Chulpanova DS, et al. Cell Immunotherapy against Melanoma: Clinical Trials Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2413. <https://doi.org/10.3390/jims24032413>
- Yan T, Zhu L, Chen J. Current advances and challenges in CAR T-Cell therapy for solid tumors: tumor-associated antigens and the tumor microenvironment. *Exp Hematol Oncol.* 2023;12(1):14. <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00373-7>

7. Sequeira T, Almodovar MT. Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer: a Review. *Port J Card Thorac Vasc Surg.* 2023;30(3):55–65.
<https://doi.org/10.48729/pjctvs.371>
8. Massarelli E, Papadimitrakopoulou V, Welsh J, Tang C, Tsao AS. Immunotherapy in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3(1):53–63.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.01.01>
9. Holt GE, Podack ER, Raez LE. Immunotherapy as a strategy for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Therapy.* 2011;8(1):43–54
<https://doi.org/10.2217/thy.10.84>
10. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Mol Cancer.* 2023;22(1):40.
<https://doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>
11. Zhao Y, Deng J, Rao S, Guo S, Shen J, Du F, et al. Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) Therapy for Solid Tumor Treatment: Progressions and Challenges. *Cancers (Basel).* 2022;14(17):4160.
<https://doi.org/10.3390/cancers14174160>
12. Sackstein R, Schatton T, Barthel SR. T-lymphocyte homing: an underappreciated yet critical hurdle for successful cancer immunotherapy. *Lab Invest.* 2017;97(6):669–97.
<https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.25>
13. Wang S, Sun J, Chen K, Ma P, Lei Q, Xing S, et al. Perspectives of tumor-infiltrating lymphocyte treatment in solid tumors. *BMC Med.* 2021;19(1):140.
<https://doi.org/10.1186/s12916-021-02006-4>
14. Ma Y, Ou J, Lin T, Chen L, Wang J, Qiao D, et al. Phenotypic analysis of tumor-infiltrating lymphocytes from non-small cell lung cancer and their potential application for adoptive cell therapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2020;42(4):319–29.
<https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1765375>
15. Federico L, McGrail DJ, Bentebibel SE, et al. Distinct tumor-infiltrating lymphocyte landscapes are associated with clinical outcomes in localized non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(1):42–56.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.021>
16. Wang SS, Liu W, Ly D, Xu H, Qu L, Zhang L. Tumor-infiltrating B cells: their role and application in anti-tumor immunity in lung cancer. *Cell Mol Immunol.* 2019;16(1):6–18.
<https://doi.org/10.1038/s41423-018-0027-x>
17. Giatromanolaki A, Anestopoulos I, Panayiotidis MI, Mitrakas A, Pappa A, Koukourakis MI. Prognostic Relevance of the Relative Presence of CD4, CD8 and CD20 Expressing Tumor Infiltrating Lymphocytes in Operable Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Anticancer Res.* 2021;41(8):3989–95.
<https://doi.org/10.21873/anticancres.15196>
18. Creelan BC, Wang C, Teer JK, Toloza EM, Yao J, Kim S, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial. *Nat Med.* 2021;27(8):1410–8.
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01462-y>
19. Chen L, Chen F, Li J, Pu Y, Yang C, Wang Y, et al. CAR-T cell therapy for lung cancer: Potential and perspective. *Thorac Cancer.* 2022;13(7):889–99.
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.14375>
20. Dagar G, Gupta A, Masoodi T, Nisar S, Merhi M, Hashem S, et al. Harnessing the potential of CAR-T cell therapy: progress, challenges, and future directions in hematological and solid tumor treatments. *J Transl Med.* 2023;21(1):449.
<https://doi.org/10.1186/s12967-023-04292-3>
21. Tomasik J, Jasiński M, Basak GW. Next generations of CAR-T cells — new therapeutic opportunities in hematology? *Front Immunol.* 2022;13:1034707.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1034707>
22. Hou B, Tang Y, Li W, Zeng Q, Chang D. Efficiency of CAR-T Therapy for Treatment of Solid Tumor in Clinical Trials: A Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019;2019:3425291.
<https://doi.org/10.1155/2019/3425291>
23. Liu G, Rui W, Zhao X, Lin X. Enhancing CAR-T cell efficacy in solid tumors by targeting the tumor microenvironment. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(5):1085–95.
<https://doi.org/10.1038/s41423-021-00655-2>
24. Brudno J. N., Kochenderfer J. N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019;34:45–55.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>
25. Van der Stegen SJ, Davies DM, Wilkie S, Foster J, Sosabowski JK, Burnet J, et al. Preclinical in vivo modeling of cytokine release syndrome induced by ErbB-retargeted human T cells: identifying a window of therapeutic opportunity? *J Immunol.* 2013;191(9):4589–98.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301523>
26. Ruixin S, Yifan L, Chuanlong W, Min Z, Hong L, Guoxiu D, et al. Expressing IL-15/IL-18 and CXCR2 improve infiltration and survival of EGFRvIII-targeting CAR-T cells in breast cancer. *Biochem Pharmacol.* 2023;212:115536.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115536>
27. Adusumilli PS, Zauderer MG, Rivière I, Solomon SB, Rusch VW, O'Cearbhail RE, et al. A Phase I Trial of Regional Mesothelin-Targeted CAR T-cell Therapy in Patients with Malignant Pleural Disease, in Combination with the Anti-PD-1 Agent Pembrolizumab. *Cancer Discov.* 2021;11(11):2748–63.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0407>
28. Chen L, Chen F, Li J, Pu Y, Yang C, Wang Y, et al. CAR-T cell therapy for lung cancer: Potential and perspective. *Thorac Cancer.* 2022;13(7):889–99.
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.14375>
29. Bingle CD, LeClair EE, Havard S, Bingle L, Gillingham P, Craven CJ. Phylogenetic and evolutionary analysis of the PLUNC gene family. *Protein Sci.* 2004;13:422–30.
<https://doi.org/10.1110/ps.03332704>
30. Iwao K, Watanabe T, Fujiwara Y, Takami K, Kodama K, Higashiyama M, et al. Isolation of a novel human lung-specific gene, LUNX, a potential molecular marker for detection of micrometastasis in non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer.* 2001;91(4):433–7.
[https://doi.org/10.1002/1097-0215\(200002\)9999:9999<::aid-ijc1059>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::aid-ijc1059>3.0.co;2-b)
31. Hu Z, Zheng X, Jiao D, Zhou Y, Sun R, Wang B, et al. LunX-CAR T cells as a targeted therapy for non-small cell lung cancer. *Mol Ther. Oncolytics.* 2020;17:361–70.
<https://doi.org/10.1016/j.omto.2020.04.008>
32. Kim KH, Kim H. Progress of antibody-based inhibitors of the HGF-cMET axis in cancer therapy. *Exp Mol Med.* 2017;49(3):e307.
<https://doi.org/10.1038/emm.2017.17>
33. Min J, Long C, Zhang L, Duan J, Fan H, Chu F, Li Z. c-Met specific CAR-T cells as a targeted therapy for non-small cell lung cancer cell A549. *Bioengineered.* 2022;13(4):9216–32.
<https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2058149>
34. Feng K, Guo Y, Dai H, Wang Y, Li X, Jia H, Han W. Chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of patients with EGFR-expressing advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer. *Sci China Life Sci.* 2016;59(5):468–79.
<https://doi.org/10.1007/s11427-016-5023-8>
35. Adusumilli PS, Zauderer MG, Rivière I, Solomon SB, Rusch VW, O'Cearbhail RE, et al. A Phase I Trial of Regional Mesothelin-Targeted CAR T-cell Therapy in Patients with Malignant Pleural Disease, in Combination with the Anti-PD-1 Agent Pembrolizumab. *Cancer Discov.* 2021;11(11):2748–63.
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0407>
36. Lin Y, Chen S, Zhong S, An H, Yin H, McGowan E. Phase 1 clinical trial of PD1 knockout anti-MUC1 CAR-T cells in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:xi12–5.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz448>
37. Грибкова ИВ. Ингибиторы иммунных контрольных точек при опухолевых заболеваниях системы крови у детей. *Онкогематология.* 2023;18(2):5–34.
Gribkova IV. Immune checkpoint inhibitors in pediatric hematologic malignancies. *Oncohematology.* 2023;18(2):25–34.
<https://doi.org/10.17650/1818-8346-2023-18-2-25-34>
38. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol.* 2018;8:86.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00086>

39. Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):45.
<https://doi.org/10.1186/s13045-021-01056-8>
40. Pan C, Liu H, Robins E, Song W, Liu D, Li Z, Zheng L. Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):29.
<https://doi.org/10.1186/s13045-020-00862-w>
41. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőzsi T, Fülop A, 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;39,2339–49.
<https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>
42. Wang Y, Han H, Zhang F, Lv T, Zhan P, Ye M, et al. Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis. *Br J Cancer.* 2022;127(5):948–56.
<https://doi.org/10.1038/s41416-022-01832-4>
43. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőzsi T, Fülop A, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–33.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>
44. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. KEYNOTE-042 Investigators. 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):1819–30.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)
45. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1328–39.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346>
46. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078–92.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>
47. Wu Y, Verma V, Gay CM, Chen Y, Liang F, Lin Q, et al. Neoadjuvant immunotherapy for advanced, resectable non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer.* 2023;129(13):1969–85.
<https://doi.org/10.1002/cncr.34755>
48. Deng H, Zhou C. From CheckMate 227 to CheckMate 9LA: rethinking the status of chemotherapy in the immunotherapy era-chemo-free or chemo-reform? *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(4):1924–7.
<https://doi.org/10.21037/tlcr-21-179>
49. Yin Q, Wu L, Han L, Zheng X, Tong R, Li L, et al. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol.* 2023;14:1167975.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1167975>
50. Inno A, Tarantini L, Parrini I, Spallarossa P, Maurea N, Bisceglia I, et al. Cardiovascular Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: More Than Just Myocarditis. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(7):743–51.
<https://doi.org/10.1007/s11912-023-01411-7>
51. Shankar B, Zhang J, Naqash AR, Forde PM, Feliciano JL, Marrone KA, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6:1952–6.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5012>
52. Horvath L, Thienpont B, Zhao L, Wolf D, Pircher A. Overcoming immunotherapy resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC) — novel approaches and future outlook. *Mol. Cancer.* 2020;19(1):141.
<https://doi.org/10.1186/s12943-020-01260-z>
53. Schoenfeld A, Rizvi H, Memon D, Luo J, Preeshagul I, Sauter J, et al. Acquired resistance to PD-1 blockade in NSCLC. *J OF Clin Oncol.* 2020;38:9621.
https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9621
54. Zhou S, Yang H. Immunotherapy resistance in non-small-cell lung cancer: From mechanism to clinical strategies. *Front Immunol.* 2023;14:1129465.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1129465>
55. Cook M, Chauhan A. Clinical Application of Oncolytic Viruses: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7505.
<https://doi.org/10.3390/ijms21207505>
56. Malogolovkin A, Gasanov N, Egorov A, Weener M, Ivanov R, Karabelsky A, et al. Combinatorial Approaches for Cancer Treatment Using Oncolytic Viruses: Projecting the Perspectives through Clinical Trials Outcomes. *Viruses.* 2021;13(7):1271.
<https://doi.org/10.3390/v13071271>
57. Jhawar SR, Thandomi A, Bommareddy PK, Hassan S, Kohlhapp FJ, Goyal S, Oncolytic Viruses-Natural and Genetically Engineered Cancer Immunotherapies. *Front Oncol.* 2017;7:202.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00202>
58. Shakiba Y, Vorobyev PO, Yusubalieva GM, Kochetkov DV, Zajtseva KV, Valikhov MP, et al. Oncolytic therapy with recombinant vaccinia viruses targeting the interleukin-15 pathway elicits a synergistic response. *Mol Ther Oncolytics.* 2023;29:158–68.
<https://doi.org/10.1016/j.omto.2023.05.002>
59. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1383.
<https://doi.org/10.3390/cancers13061383>
60. Gao P, Ding G, Wang L. The efficacy and safety of oncolytic viruses in the treatment of intermediate to advanced solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res.* 2021;10(10):4290–302.
<https://doi.org/10.21037/tcr-21-905>
61. Garcia-Carbonero R, Salazar R, Duran I, Osman-Garcia I, Paz-Ares L, Bozada JM, et al. Phase 1 study of intravenous administration of the chimeric adenovirus enadenotucirev in patients undergoing primary tumor resection. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):71.
<https://doi.org/10.1186/s40425-017-0277-7>
62. Li Y, Shen Y, Tang T, Tang Z, Song W, Yang Z, et al. Oncolytic virus combined with traditional treatment versus traditional treatment alone in patients with cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(11):1901–13.
<https://doi.org/10.1007/s10147-020-01760-4>
63. Ahmed J, Chard LS, Yuan M, Wang J, Howells A, Li Y, et al. A new oncolytic Vaccinia virus augments antitumor immune responses to prevent tumor recurrence and metastasis after surgery. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000415.
<https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000415>
64. Jhawar SR, Wang SJ, Thandomi A, Bommareddy PK, Newman JH, Marzo AL, et al. Combination oncolytic virus, radiation therapy, and immune checkpoint inhibitor treatment in anti-PD-1-refractory cancer. *J Immunother Cancer.* 2023;11(7):e006780.
<https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006780>
65. Garofalo M, Saari H, Somersalo P, Crescenti D, Kuryk L, Aksela L, et al. Antitumor effect of oncolytic virus and paclitaxel encapsulated in extracellular vesicles for lung cancer treatment. *J Control Release.* 2018;283:223–34.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.015>
66. Li M, Zhang M, Ye Q, Liu Y, Qian W. Preclinical and clinical trials of oncolytic vaccinia virus in cancer immunotherapy: a comprehensive review. *Cancer Biol Med.* 2023;20(9):646–61.
<https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0202>
67. Ekeke CN, Russell KL, Murthy P, Guo ZS, Soloff AC, Weber D, et al. Intrapleural interleukin-2-expressing oncolytic virotherapy enhances acute antitumor effects and T-cell receptor diversity in malignant pleural disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(4):e313–28.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.11.160>
68. Rojas JJ, Sampath P, Hou W, Thorne SH. Defining Effective Combinations of Immune Checkpoint Blockade and Oncolytic Virotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015;21(24):5543–51.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2009>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.В. Озерская — анализ литературы, написание рукописи; Г.М. Юсубалиева — анализ литературы; О.А. Жукова — сбор материала, составление списка литературы; К.А. Зыков — анализ материала, редактирование текста; В.П. Баклаушев — анализ материала, редактирование текста.

ОБ АВТОРАХ

Озерская Юлия Вячеславовна

<https://orcid.org/0009-0008-4893-2735>
1759317593@mail.ru

Юсубалиева Гаухар Маратовна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>
brill78@mail.ru

Жукова Оксана Анатольевна

<https://orcid.org/0000-0002-0907-0078>
oksana.saprikina82@mail.ru

Зыков Кирилл Алексеевич, д-р. мед. наук, профессор

<https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>
kirillaz@inbox.ru

Баклаушев Владимир Павлович, д-р. мед. наук, доцент

<https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>
serpoff@mail.ru